

再審査報告書

平成 27 年 2 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	注射用アナクト C 2,500 単位
有効成分名	乾燥濃縮人活性化プロテイン C
申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
承認の 効能・効果	先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患 (1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症 (2) 電撃性紫斑病
承認の 用法・用量	(1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症 本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解し、通常 1 日に活性化プロテイン C 200～300 単位/kg 体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24 時間かけて点滴静脈内投与する。 なお、原則として 6 日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する。 (2) 電撃性紫斑病 本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。 <投与 1 日目> 活性化プロテイン C 100 単位/kg 体重を緩徐に静脈内投与し、その後、600～800 単位/kg 体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24 時間かけて点滴静脈内投与する。 <投与 2 日目以降> 1 日に活性化プロテイン C 600～900 単位/kg 体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24 時間かけて点滴静脈内投与する。 なお、原則として 6 日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。
承認年月日	(1) 平成 12 年 9 月 22 日 (2) 平成 18 年 10 月 20 日
再審査期間	(1)、(2) 10 年

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

人活性化プロテイン C（以下、APC）を有効成分とする注射用アナクト C 2,500 単位（以下、本剤）の使用成績調査は、承認条件*に基づき、製造販売後臨床試験対象患者を除く全投与例を対象に、使用実態下での有効性及び安全性の把握を目的として平成 12 年 9 月から平成 22 年 9 月まで実施された。本剤が使用された国内 71 施設 113 例 144 エピソードのうち、国内 63 施設から 104 例 127 エピソードの情報が収集された。

特定使用成績調査は、抗 APC 抗体産生に寄与する因子の検出、並びに抗 APC 抗体産生に伴う本剤の有効性及び安全性への影響について調査することを目的に計画されていた。しかしながら、当該調査実施中、臨床的に抗 APC 抗体産生が疑われた症例はなかったことから、当該調査の目的に係る評価・検討は行われていない。

製造販売後臨床試験は、承認時に指摘された内容に対応するため、先天性プロテイン C（以下、PC）欠乏症患者における本剤の承認用法・用量での薬物動態の検討、並びに使用実態下における本剤の有効性及び安全性の検討を目的に、平成 13 年 7 月から平成 18 年 3 月まで実施された。目標症例数を 5 例とし、非対照試験が、国内 4 施設で実施され、5 例 5 エピソードの成績が収集された。

* 承認条件：今回提出された臨床試験成績は、収集された症例数、評価に用いられた判定基準等の点から、必ずしも十分なものとはいえない。今後、本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 104 例（127 エピソード）全症例が安全性解析対象とされた。副作用は 15 例 15 エピソードに 45 件認められ、副作用発現割合（副作用発現例数／安全性解析対象例数）は安全性解析対象全体で 14.4%（15/104 例）であった。投与対象別の副作用発現割合は、本再審査の対象「深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症」（以下、本再審査適応）で 22.9%（8/35 例）、本再審査の対象以外の使用（以下、その他適応：効能・効果として追加される前の電撃性紫斑病への使用例も含む）で 10.0%（7/70 例）であった。なお、いずれの対象にも含まれる症例が 1 例あった。承認時までに臨床試験で認められた副作用発現割合は 4.8%（1/21 例）であり、承認時までに比べて使用成績調査における副作用発現割合は高かった。

器官別大分類別における主な副作用発現割合は、臨床検査 11.5%（12/104 例）、呼吸器・胸郭及び縦隔障害 1.9%（2/104 例）であった。使用上の注意から予測できない副作用（以下、未知の副作用）は 12 例に 19 件認められ、2 件以上の事象は、血中乳酸脱水素酵素増加及び白血球数増加が各 3 件、肺出血及び血小板数減少が各 2 件であった。重篤な副作用は 5 例に 14 件認められ、その内訳は肺出血 2 件、貧血、アナフィラキシーショック、黄疸、血中ビリルビン増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血小板数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び白血球数増加各 1 件であった。本再審査適応及びその他適応における重篤な副作用の発現割合は、それぞれ 5.7%（2/35 例）及び 4.3%（3/70 例）で同程度であった。重篤な副作用のうち 3 例 7 件は転帰が未回復又は死亡であり、その詳細は「4. 副作用及び感染症」の項に記載する。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、PC 活性、併用薬剤の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無、1 日平均投与量及び投与期間が検討された。これらの背景因子について、安全性解析対象全体、本再審査適応及びその他適応のそれぞれにおいて検討した結果、副作用発現に影響を及ぼす背景因子は検出されなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、承認時までの臨床試験と使用成績調査との副作用発現状況の比較、及び本剤の安全性に係る新たな対応の必要性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

承認時までの臨床試験における症例（安全性解析対象とされた PC 欠乏症患者）が 21 例と限られていたこと、及び予防的投与例や後天性 PC 欠乏症の患者が含まれる等患者背景が異なることを踏まえると、承認時までの臨床試験と使用成績調査との直接的な比較は難しいと考えるが、副作用発現状況の比較については次のように考える。副作用発現割合は、使用成績調査では承認時までの臨床試験に比べて高かったが、認められた副作用の大部分は臨床検査値の異常変動であり（承認時までの臨床試験で認められた全副作用 1 例 2 件、使用成績調査では 15 例 45 件のうち 12 例 36 件が臨床検査値の異常変動）、当該臨床検査値変動の多くは原疾患に伴う事象であると考えられ、本剤との関連性は低いと考える。また、使用成績調査では、臨床検査値の異常変動以外にも、承認時までの臨床試験では認められなかった重篤な副作用も発現したが、本剤との関連性が明確な症例は認められなかった。したがって、承認時までの情報との比較における副作用発現割合の違いは、臨床的に意味のある違いとは考え難い。使用成績調査において、本剤との因果関係が明確な未知の副作用も集積していないことから、現時点で新たな対応の必要性はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性につ

いては、「4. 副作用及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から 70 例 74 エピソード（その他適応例：効能・効果として追加される前の電撃性紫斑病への使用例も含む）を除いた 35 例 53 エピソードが解析対象とされた。承認時までの臨床試験の有効性評価は、臨床症状や凝血学的検査等の治療効果に係る指標に関する一定の判定基準が設定されていなかったため、主治医の主観的評価に依存している状況であった。当該調査では、承認時の指摘を踏まえ、有効性評価の客観性を高めるため、評価項目や評価基準を追加する等によって詳細な情報を収集することとされた。具体的には、臨床症状（深部静脈血栓症：患部周囲差・皮膚の色調・血管の閉塞、急性肺血栓塞栓症：血液ガス・胸部 X 線写真・肺血流スキャン・肺動脈造影）及び凝血学的検査（D-ダイマー、トロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、TAT））から、それぞれ「臨床症状改善度」及び「凝血学的改善度」が評価された。さらに、臨床症状改善度及び凝血学的改善度の結果から、「全般改善度」が判定された。また、自覚症状（深部静脈血栓症：重量感・疲労感・緊満感・疼痛等、急性肺血栓塞栓症：胸痛・呼吸困難・咳嗽・血痰等）の推移から、「自覚症状改善度」が評価された。いずれの指標についても、4 段階 5 区分「改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」で判定され、改善度（%）は、判定不能とされたエピソード及び調査票未記載のエピソードを除いたエピソード数における「改善」及び「やや改善」のエピソードの割合として集計された。その結果、深部静脈血栓症（42 エピソード）及び急性肺血栓塞栓症（11 エピソード）それぞれについて、臨床症状改善度は 59.3%（16/27 エピソード）及び 45.5%（5/11 エピソード）、凝血学的改善度は 63.6%（21/33 エピソード）及び 62.5%（5/8 エピソード）、全般改善率は 68.4%（26/38 エピソード）及び 45.5%（5/11 エピソード）であった。また、自覚症状改善度は、それぞれ 64.7%（11/17 エピソード）及び 22.2%（2/9 エピソード）であった。自覚症状改善度、全般改善度、安全性の結果より 4 段階 5 区分（有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない、判定不能）で有用度が評価され、「有用」又は「やや有用」と判定されたエピソードの割合は、深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症でそれぞれ 76.3%（29/38 エピソード）及び 45.5%（5/11 エピソード）であった。承認時の全般改善率は、深部静脈血栓症 100%（3/3 エピソード）及び急性肺血栓塞栓症 50.0%（1/2 エピソード）であり、有効性評価の判定基準が異なるため、当該調査と臨床試験での直接的な比較に限界はあるが、当該調査で得られた全般改善率は承認時に比べて著しい低下は認められず、本剤の有効性に問題となる事項は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、PC 活性、併用薬剤の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無、1 日平均投与量及び投与期間について、全般改善率を指標に検討した結果、有効性に影響を与える背景因子は検出されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

2-3 重点調査項目

重点調査項目として、抗 APC 抗体産生を疑わせる事象、出血傾向、及び播種性血管内凝固症候群（以下、DIC）を対象とした臨床試験で認められた電解質（Na、K 及び Cl）の変動が調査された。抗 APC 抗体産生を疑わせる事象は、いずれの症例においても認められなかった。出血傾向に

について、副作用としてヘパリンとの併用例における肺出血が2例2件認められたが、本剤及びヘパリン以外の要因も出血の発現に寄与していると考えられた（「4. 副作用及び感染症」の項参照）。電解質の変動については、測定結果の得られた症例（Na 及び K の測定結果各 114 エピソード、Cl 測定結果 111 エピソード）において、いずれの電解質についても本剤投与前後の差はなかった。電解質異常の副作用として1例に1件の血中カリウム減少が認められたが、原疾患（多臓器不全）との関連性が高く、本剤との因果関係は明確でないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で対応の必要な事項はないと判断した。なお、重点調査項目に関連して収集された副作用報告について、ヘパリン等の抗凝固薬との併用に関する注意及び電解質異常に関する注意は、使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項及び「重要な基本的注意」の項にそれぞれ記載され、一定の注意喚起はなされているものとする。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期投与の患者）については、使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれの安全性（副作用発現エピソード数／調査対象エピソード数、以下、副作用発現エピソード割合）及び有効性（全般改善率）について検討された。なお、解析は、同じ患者においてもエピソード毎に患者背景が異なる場合もあったことからエピソード数を用いて集計された。

小児（16歳未満）：安全性解析対象として73例94エピソードが収集され、副作用発現エピソード割合は7.4%（7/94エピソード）であり、成人（16歳以上65歳未満）の26.9%（7/26エピソード）を上回らなかった。有効性について、小児における全般改善率は59.4%（19/32エピソード）であり、成人の60.0%（6/10エピソード）との差は認められなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象として6例7エピソード収集され、副作用発現エピソード割合は14.3%（1/7エピソード）であった。有効性について、全般改善率は85.7%（6/7エピソード）であり、安全性及び有効性のいずれも成人（16歳以上65歳未満）との比較において問題は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として4例4エピソード収集され、副作用発現エピソード割合は50.0%（2/4エピソード）と、妊娠ありの症例における副作用発現エピソード割合はそれ以外の症例の10.6%（13/123エピソード）に比べて高い傾向が認められた。2例8件の副作用はいずれも分娩や基礎疾患との関連性が疑われ、本剤との関連性は低いと考えられた。なお、副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であった。有効性について、全般改善率は、100%（1/1エピソード）で、妊娠のない患者の全般改善率62.5%（30/48エピソード）を下回らなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として37例39エピソード収集され、副作用発現エピソード割合は、腎機能障害を有する患者で12.8%（5/39エピソード）、腎機能障害のない患者で11.6%（10/86エピソード）であった。有効性について、全般改善率は、腎機能障害を有する患者で71.4%（5/7エピソード）、腎機能障害のない患者で61.0%（25/41エピソード）であった。腎機能障害の有無で、本剤の安全性及び有効性に差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として79例87エピソード収集され、副作用発現エピソード割合は、肝機能障害を有する患者で11.5%（10/87エピソード）、肝機能障害のない患者で12.8%（5/39エピソード）であった。有効性について、全般改善率は、肝機能障害を有する患者で65.0%（13/20エピソード）、肝機能障害のない患者で60.7%（17/28エピソード）であった。

肝機能障害の有無で、本剤の安全性及び有効性に差は認められなかった。

長期投与の患者：本剤は急性期の治療に使用される薬剤であり、長期投与されることはないため、投与期間が7日間以上の9例10エピソードについて検討され、7日間以上投与した症例における副作用の発現はなかった。有効性について、全般改善率は、7日以上投与した症例で100% (4/4エピソード)、投与期間が6日以内の症例で60.0% (27/45エピソード)であった。検討された症例は少ないが、7日間以上の本剤の投与について、安全性及び有効性の問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明から、検討された特別な背景を有する患者について、安全性及び有効性において、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

先天性PC欠乏症に起因する深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症の16歳以上の患者を対象に、先天性PC欠乏症の患者における本剤の承認用法・用量での薬物動態の検討、並びに使用実態下における本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験（以下、本試験）が実施された。深部静脈血栓症4例4エピソード及び急性肺血栓塞栓症1例1エピソードが登録され、全ての被験者に対し、1日に本剤300単位/kgが6日間（最大投与期間）投与された。本試験において得られた血漿中APC濃度の解析の結果は表1のとおりであり、承認時に得られていた健康成人における血漿中総クリアランス（ 4.3 ± 0.3 mL/min/kg）との大きな差は認められなかった。また、本試験においては、有効性評価項目として使用成績調査と同一の項目が、安全性評価項目として有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び血清学的検査）が設定され、重要調査項目として抗APC抗体産生を疑われる事象が設定された。登録された全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

表1 先天性PC欠乏症患者における本剤の血漿中APC濃度及び血漿中総クリアランス

症例 No.	使用理由	血漿中 APC 濃度 (ng/mL)			定常状態濃度 ^b (ng/mL)	総クリアランス ^c (mL/min/kg)
		初回投与前 ^a 6 hr 以内	2日目投与後 6~23 hr 以内	最終投与後 6~23 hr 以内		
1	深部静脈血栓症	< 2.6	14.2	7.9	11.1	5.0
2	深部静脈血栓症	< 2.6	7.9	9.3	8.6	6.0
3	深部静脈血栓症	< 2.6	15.4	14.6	15.0	3.4
4	急性肺血栓塞栓症	< 2.6	7.5	6.5	7.0	7.3
5	深部静脈血栓症	< 2.6	NA ^d	12.6	12.6	4.1
平均値±標準偏差		-	11.3±4.1	10.2±3.4	10.9±3.2	5.2±1.5

a: 「<2.6」は定量限界未満であり、血漿中濃度0とされた。

b: 2日目投与後及び最終投与後6~23時間以内の平均血漿中APC濃度

c: 投与速度 / (定常状態濃度 - 投与前血漿中APC濃度)

d: 解析対象外（採血実施時の不備による異常高値（192 ng/mL））

安全性について、観察期間（最終投与3か月後まで）中に有害事象は3例13件（心室性頻脈、上腹部痛、顔面浮腫、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、高血糖、低ナトリウム血症、失読、脳梗塞、頭痛及び視野欠損）認められ、うち重篤な有害事象は1例3件（失読、脳梗塞及び視野欠損）であった。本剤投与との因果関係が否定されなかった有害事象は1例2件（心室性頻脈及び低ナトリウム血症）であり、いずれの事象も非重篤で回復が認められた。観察期間中における死亡例及び試験中止に至った症例はなかった。また、観察期間中において本剤に起因する感染症は認められなかった。

有効性について、使用成績調査と同一の判定基準に基づき、臨床症状改善度、凝血学的改善度、全般改善度及び自他覚症状改善度が4段階5区分「改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」で、

有用度が4段階5区分「有用、やや有用、どちらでもない、有用でない、判定不能」で評価された(表2)。

表2 有効性に係る効果判定

症例 No.	使用理由	臨床症状改善度	凝血学的改善度	全般改善度	自他覚症状改善度	有用度
1	深部静脈血栓症	改善	不変	やや改善	改善	有用
2	深部静脈血栓症	改善	悪化	やや改善	改善	やや有用
3	深部静脈血栓症	やや改善	改善	改善	やや改善	有用
4	急性肺血栓塞栓症	悪化	悪化	悪化	不変	どちらともいえない
5	深部静脈血栓症	やや改善	改善	改善	改善	有用

全般改善度が「悪化」と判定された急性肺血栓塞栓症の1エピソードについて、申請者は以下のように説明している。

当該症例で臨床症状改善度が「悪化」と判定された要因として、投与前後で酸素の投与条件が変更されたことによる(投与前:リザーバマスクにて15L/分→投与後:鼻カニューラにて7L/分)血液ガス PO_2 の低下(投与前88.6 mmHg→投与後66.4 mmHg)が考えられる。また、凝血学的改善度は、投与前から高値であったD-ダイマー、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)の低下が認められなかったことから「悪化」と判定されたが、TAT濃度の改善は認められている。判定基準に基づく評価における有効性は認められていないものの、当該症例の患者の全身状態は投与期間中に徐々に改善し、予後も良好であったと報告されており、当該症例に対する本剤投与の意義はあったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本試験で得られた情報から、本剤の安全性及び有効性について、新たな対応の必要はないと判断した。また、承認時に指摘された先天性PC欠乏症患者を対象とした薬物動態に関する検討は適切に実施されたと考える。当該薬物動態に関する情報については、添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、本再審査に係る使用成績調査で6例15件及び「電撃性紫斑病」に係る使用成績調査で2例7件であった。このうち、重篤な副作用は7例21件で、その内訳は貧血及び肺出血各2件、アナフィラキシーショック、低ナトリウム血症、出血、黄疸、紫斑、血尿、発熱、血中ビリルビン増加、血中カリウム減少、血小板数減少、白血球数増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及びC-反応性蛋白増加が各1件であった。重篤な副作用のうち、転帰として回復又は軽快が認められなかった症例及び未知の副作用について、申請者は次のように説明している。

本再審査に係る使用成績調査で認められた重篤な副作用のうち、3例7件で転帰が未回復又は死亡であった(転帰「未回復」:血中ビリルビン増加及び血中カリウム減少が各1件、転帰「死亡」:肺出血2件、並びに赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が各1件)。いずれの事象も、本剤投与以外の要因として、合併症(多臓器不全、重症感染症、肝中心静脈閉塞症等)の影響や併用治療(持続緩徐式血液透析濾過、本剤投与前からのヘパリン投与等)等が考えられ、本剤投与との関連性は低いと考える。また、「電撃性紫斑病」に係る使用成績調査で認められた重篤な副作用のうち、紫斑、発熱、C-反応性蛋白増加、貧血、血尿及び低ナトリウム血症は転帰が未回復であった。当該症例については、本剤投与後に血液凝固系のバランスが崩れた可能性も否定できないが、ワルファリン等の併用薬や原疾患の病態の影響も考えられ、本剤との因果関係について明確でないと考える。未知の副作用は7例に14件(肺出血及び貧血が各2件、アナフィラ

キシーショック、低ナトリウム血症、黄疸、紫斑、四肢痛、発熱、血中カリウム減少、血小板数減少、白血球数増加及びC-反応性蛋白増加が各1件)認められたが、症例数が少なく、本剤との因果関係が明確でないと考える。再審査期間に認められた副作用について、現時点で対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応する。

また、再審査終了日以降の副作用及び感染症の発現状況、並びに新たな対応の必要性について申請者は以下のように説明した。

再審査期間終了日から平成26年12月31日までの期間に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、重篤な副作用2例2件(腎出血及び電撃性紫斑病各1件)及び未知・非重篤症例1例1件(血中ナトリウム増加)であった。いずれの症例も電撃性紫斑病に対する使用例であった。電撃性紫斑病及び血中ナトリウム増加については回復が認められたが、腎出血の転帰は未回復で最終転帰は死亡であった。腎出血の症例について、本剤投与前からDICによる出血傾向が認められ、原疾患の自然経過として腎出血が発現した可能性及び並行して行われた種々の治療との関連性が否定できないことから、本剤と事象との因果関係を特定することは困難である。現段階で対応の必要性はなく、今後も関連情報の収集に努めることとした。なお、再審査期間及び再審査期間終了日から平成26年12月31日までに感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間及び再審査期間終了後から平成26年12月31日までに、相互作用の疑われる副作用発現例や相互作用に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年1月時点で国内のみで承認され、販売されている。再審査期間中及び再審査期間終了以降平成26年12月31日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかった。

再審査期間中に21件の海外からの情報に基づく措置報告が厚生労働省又は機構に報告された。いずれの報告も血液製剤における病原体の感染リスク(クロイツフェルト・ヤコブ病(以下、CJD)、変異型CJD(以下、vCJD)又は伝染性海綿状脳症(TSE)、HIV-1、HCV、サル痘、パルボウイルスB19、ウエストナイルウイルス等)に関する報告であった(「7. 研究報告」の項も参照)。これらの報告について、申請者は以下のように説明している。

本剤の原料血液は国内献血由来のみであり、献血者の海外渡航歴等の問診や核酸増幅検査(NAT)等のスクリーニングが実施されている。また、本剤の製造においては、ウイルス除去膜(孔径15nm)濾過や加熱処理による病原体の不活化・除去工程が導入されており、モデルウイルスを用いたクリアランス能が確認されている。以上より、報告された各種病原体の感染リスクについて、本剤の安全性は高いレベルで確保されていると考える。なお、再審査期間中に本剤は特定生物由来製品に指定されたことを受け(平成14年7月31日付法律第96号)、生物由来製品の添付文書記載要領(平成15年5月20日付医薬安発第0520004号)に基づき平成15年5月に添付文書の改訂を行った(vCJDも含めた感染性病原体の伝播のリスクに関する記載、感染症伝播のリスクを完全に排除できない旨を患者に説明すること、本剤の投与・処方に関する記録の保存について等)。

さらに、平成 16 年～20 年の期間には、平成 15 年 11 月 7 日付薬食審査発・薬食安発・薬食監発・薬食血発 4 課長通知第 1107001 号、平成 16 年 2 月 18 日付薬食発第 0218004 号医薬食品局長通知等に基づき、原料血液の NAT 実施に関する記載、製造工程に用いられる生物由来原材料に関する記載等の添付文書の改訂を行った。また、米国産ウシ等由来物を使用しない製造方法への変更について、2006 年 3 月に承認事項一部承変更承認申請が承認された。病原体の感染リスクについては、今後とも関連情報に留意し、必要に応じて対応を講じたいと考える。

また、再審査期間終了以降、平成 26 年 12 月 31 日までに 2 件の措置報告が厚生労働省又は機構に報告された。1 件は、海外で販売されていた遺伝子組換え APC 製剤 (drotrecogin alfa (activated)) がリスク・ベネフィットのバランスを考慮して市場撤退及び開発中止となり、平成 23 年に販売中止となった旨の報告 (「7. 研究報告」の項も参照)、また、1 件は、CJD の疑われるドナーからの血液が用いられた海外の血液製剤の回収に関する報告であった。申請者は、いずれの報告も本剤との直接的な関連性は認められないことから、新たな対応の必要性はないと説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で対応の必要な問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する 17 件の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。17 件の報告のうち、11 件は遺伝子組換え APC 製剤である drotrecogin alfa (activated) の出血リスクに関する報告であった。残りの 6 件は措置報告と同様の病原体の感染リスクに関する報告 (「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照) であった。なお、有効性に関する報告はなかった。

drotrecogin alfa (activated) の出血リスクに関する主な報告は、上市されていた国 (米国、欧州等) で実施されたレトロスペクティブな臨床研究、当該製剤に係る使用実態下の観察研究に基づく文献報告であり、いずれも当該製剤投与後の出血の発現 (くも膜下出血、胃腸出血、肺出血等) 又は高い死亡率に関する報告であった。これらの報告について、申請者は以下のように説明している。

drotrecogin alfa (activated) の適応症は本剤とは異なる「敗血症」であり、また、APC としての投与量は本剤よりも高用量であった。また、APC 製剤の薬理作用として出血リスクは否定できないが、drotrecogin alfa (activated) 投与後の出血は 1.5～31.6%の割合で認められているのに対し、本剤では 1%未満である。投与対象、投与量等が製剤間で異なることから、本剤では drotrecogin alfa (activated) で報告されている高い出血リスクは認められていないと考える。なお、本剤の出血リスクについては、使用上の注意に記載しており、引き続き関連情報に留意し、必要に応じて適切に対応する。

機構は、以上の申請者の説明、また、病原体の感染リスクに関する 6 件の研究報告については「6. 重大な措置、海外からの情報」における申請者の説明から、研究報告で示された安全性に関する情報について、現時点で対応の必要な問題はないと判断した。

8. 承認条件

本剤の先天性 PC 欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症の承認にあたり、以下の承認条件が付された。

今回提出された臨床試験成績は、収集された症例数、評価に用いられた判定基準等の点から、必ずしも十分なものとはいえない。今後、本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。

本剤の承認条件中にある「提出された市販後調査計画」は、承認時に指摘された「使用成績調査は全例調査とし、その調査期間は再審査期間の終了時までとすること」に対応するため計画されたものであった。機構は、本再審査に係る使用成績調査において本剤の使用が認められたのは113例144エピソードであったのに対し、調査票が収集された症例が104例127エピソードであったことから、調査対象とならなかった症例について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の使用については、そのエピソード毎に薬剤納入前に医療機関を訪問し、処方確認票を用いて患者情報・処方情報・適応症の確認、医師への伝達、製造販売後調査への協力依頼を行い、本剤が使用された全症例の把握に努めた。しかしながら、9例17エピソードについては、製造販売後調査の受入れ体制がないことや多忙等の理由により医療機関の調査への協力が得られなかった。これらの症例について、有効性に関する情報は得られなかったが、安全性情報は自発報告として収集し、9例のうち3例で有害事象として「死亡」の情報を得たが、いずれも原疾患によるもので本剤との因果関係は否定されている。残りの6例の有害事象の報告はなく、調査対象とならなかった9例において副作用の発現は認められていないことを医薬情報担当者の訪問により確認した。なお、本剤の使用に係るエピソード毎の医療機関への説明等は再審査期間終了後も継続して実施し、本剤の安全性監視等に努める。また、使用成績調査において深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症及び電撃性紫斑病以外への使用例が多く認められたことも踏まえ、当該使用に係る開発の可能性や本剤の適用対象に関する情報提供や注意喚起の内容・方法の見直しも含め、適正使用の促進等の対応も行っていく予定である。

機構は、以上の申請者の説明から、調査対象とならなかった施設についても本剤の投与例に関する安全性情報は収集されており、製造販売後臨床試験も含め、承認条件に基づく製造販売後の調査から、目的とした情報は得られたと考える。以上より、機構は、本再審査適応に係る承認条件を満たしたものと判断した。なお、承認時に指導事項として付されていた「本剤の市販後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を1年ごとに当局に行った上、5年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。」については、本剤の承認後、適切に対応された。また、再審査期間終了後も積極的な安全性監視、適正使用の促進等の対応を継続するという申請者の対応は適切と考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上