

再審査報告書

平成 29 年 11 月 22 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	<u>先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患</u> (1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症 (2) <u>電撃性紫斑病</u>
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) <u>電撃性紫斑病</u> 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。 <u><投与 1 日目></u> <u>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。</u> <u><投与 2 日目以降></u> <u>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。</u> 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) <u>平成 18 年 10 月 20 日</u>
再審査期間	(1)、(2) 10 年
備 考	

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、再審査対象の効能・効果に対する本剤の有効性及び安全性の把握を目的として、平成 18 年 10 月から平成 28 年 10 月までの期間に実施され、国内 22 施設から 25 例（70 エピソード）の情報が収集された。

特定使用成績調査は、使用成績調査において抗 APC 抗体の産生を疑う症例が認められた場合、抗体産生に影響を与える因子の検出、並びに抗体産生に伴う本剤の有効性及び安全性に関する情報について調査することを目的として計画されていた。しかしながら、当該調査実施中に抗 APC 抗体産生が疑われた症例は認められなかったことから、当該調査の目的に係る評価・検討は行われていない。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

* 承認条件：電撃性紫斑病について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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 25 例（70 エピソード）から医療機関の協力が得られなかった 1 例（1 エピソード）を除外した 24 例（69 エピソード）が安全性解析対象とされた。副作用は 6 例に 13 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 25.0%（6/24 例）であった。投与対象別の副作用発現割合は、本再審査の対象である「先天性プロテイン C（以下、「PC」）欠乏症に起因する電撃性紫斑病」（以下、「再審査対象」）で 31.3%（5/16 例）、再審査対象以外で 9.1%（1/11 例）であった（再審査対象及び再審査対象以外のいずれの目的でも使用された 3 例を含む）。再審査対象における副作用発現割合は、承認審査で提出された臨床試験における副作用発現割合 0%（0/3 例）に比べて高かった。

主な器官別大分類別の副作用発現割合は、「皮膚および皮下組織障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」が各 8.3%（2/24 例）であった。重篤な副作用は 5 例に 10 件認められ、その内訳は貧血、低ナトリウム血症、出血、紫斑、電撃性紫斑病、血尿、腎出血、発熱、C-反応性蛋白増加、硬膜外血腫が各 1 件であった。重篤な副作用のうち 4 例 7 件は「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知の」）副作用であり、詳細は「4. 副作用及び感染症」の項に記載する。本調査において副作用による死亡例は認められなかった。

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について検討された結果、副作用の発現に影響を及ぼす背景因子は検出されなかった。

承認審査で提出された臨床試験と比べて、使用成績調査における副作用の発現割合が高かったことについて、申請者は以下の旨を説明した。

承認時までの臨床試験における症例数は限られていたことから、使用成績調査との直接的な比較は困難である。また使用成績調査で認められた副作用は、いずれも原疾患・合併症、併用薬剤、手術歴等による複数の要因が影響を及ぼした可能性があり、本剤との関連性は明確ではないと考える。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は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。

医薬品医療機器総合機構（以下、「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 24 例 69 エピソードから有効性評価情報の不足又は再審査対象以外で使用された 11 例（再審査対象の効能に対しても使用された 3 例を含む）19 エピソードを除外した 16 例 50 エピソードが有効性解析対象とされた。

有効性は、各エピソードの臨床所見について、調査担当医師により「改善傾向」、「不変」、「悪化」の 3 段階で判定され、判定が得られなかった 1 エピソードを除く 49 エピソードのうち、「改善傾向」と判定されたエピソードの割合が「改善率」とされた。本調査において 41 エピソードが「改善傾向」と判定され、改善率は 83.7%（41/49 エピソード）であった。例数が限られており、有効性評価の方法も異なるため、臨床試験と本調査の直接的な比較には限界があるが、承認審査で提出された試験における改善率（100%（2/2 エピソード））と比べて著しい低下は認めず、本剤の有効性に問題となる事項は認められなかった。なお、2 エピソードは調査担当医師により「悪

化」と判定されたが、いずれも本剤投与前より全身状態が不良な症例であった。

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、改善率を指標として検討された結果、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、有効性について新たな対応が必要となる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、(1) 抗 APC 抗体産生を疑わせる事象、(2) 出血傾向、及び (3) 電解質 (Na、K 及び Cl) の変動について調査された。重点調査項目に関する結果について、申請者は以下のように説明している。

(1) 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。

(2) 出血傾向について、安全性解析対象 24 例中 16 例でヘパリン又はワーファリンが併用されていたが、併用の有無により出血傾向を示す副作用の発現割合に差は認められなかった。また、副作用として出血、紫斑、血尿、腎出血、電撃性紫斑病及び硬膜外血腫が各 1 件認められたが、いずれも原疾患・合併症、手術歴等による影響が考えられる症例であった（「4. 副作用及び感染症」の項 参照）。

(3) 電解質 (Na、K 及び Cl) の変動について、測定結果が得られた 23 例において、いずれの電解質についても本剤の投与前後で差は認められなかった。また、副作用として低ナトリウム血症、血中クロール増加及び血中ナトリウム増加が各 1 件認められたが、いずれも合併症による影響が考えられる症例であった。

なお、重点調査項目に関連して収集された副作用について、ヘパリン等の抗凝固薬との併用による出血傾向の増強に関する注意及び電解質変動に関する注意は、添付文書の「相互作用（併用注意）」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において既に注意喚起がなされている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となる問題はないと判断した。

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、本調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、本調査において、高齢者（65 歳以上）、妊産婦及び肝機能障害を有する患者への使用例はなかった。当該検討結果について、申請者は以下のように説明している。なお、解析は、同一症例においてもエピソードごと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）：小児の安全性解析対象として 22 例（65 エピソード）が収集され、副作用発現エピソード割合は小児で 7.7%（5/65 エピソード）、成人（16 歳以上 65 歳未満）で 100%（1/1 エピソード）であった。有効性について、改善率は小児で 85.4%（41/48 エピソード）、成人で 0%（0/1 エピソード）であった。小児への投与について、安全性及び有効性の問題は認められなかった。なお、年齢不明の 1 例（3 エピソード）において副作用は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者の安全性解析対象として3例（3エピソード）が収集され、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66.7%（2/3エピソード）、腎機能障害のない患者で6.1%（4/66エピソード）であった。腎機能障害を有する2例（2エピソード）で認められた2件の副作用は、いずれも副作用の発現前から認めた原疾患・合併症及び併用療法（播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」）、動脈カテーテル留置）による影響が疑われ、本剤との関連性は低いと考えられた。有効性について、改善率は腎機能障害を有する患者で50.0%（1/2エピソード）、腎機能障害のない患者で85.1%（40/47エピソード）であった。腎機能障害を有する患者で「改善傾向」とされなかった1エピソードは、原疾患・合併症であるDICの悪化に伴う出血を認めた症例であり、本剤との関連性は低いと考えられた。

長期投与の患者：本剤の投与期間は原則として6日間であり、長期投与は通常想定されないことから、投与期間が7日間以上である5例（9エピソード）が「長期投与の患者」として検討された。副作用発現エピソード割合は、投与期間が7日間以上の症例で22.2%（2/9エピソード）、6日以内の症例で6.7%（4/60エピソード）であった。7日間以上の症例における副作用はいずれも本剤の投与開始日又は2日後に発現しており、外科的処置に伴う出血の可能性が考えられ、本剤の長期投与との関連性は低いと考えられた。有効性について、改善率は投与期間が7日以上投与した症例で80.0%（4/5エピソード）、6日以内の症例で84.1%（37/44エピソード）であった。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を了承し、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関して現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は7例16件（再審査対象5例10件）であり、内訳は使用成績調査5例10件（同5例10件）、自発報告2例6件（同0例0件）、文献情報0例0件（同0例0件）であった。なお、感染症報告はなかった。再審査対象における副作用の内訳は、貧血、低ナトリウム血症、出血、紫斑、電撃性紫斑病、血尿、腎出血、発熱、C-反応性蛋白増加、硬膜外血腫各1件であった。再審査対象で認められた未知の重篤な副作用について、申請者は次のように説明している。

再審査対象で認められた未知の重篤な副作用は4例7件（低ナトリウム血症、紫斑、電撃性紫斑病、腎出血、発熱、C-反応性蛋白増加、硬膜外血腫各1件）であった。いずれの事象も、本剤以外の要因としてワルファリン等の併用薬や原疾患・合併症による影響も考えられ、本剤との因果関係は明確でないと考える。

また、再審査期間終了日から平成29年6月30日までに、国内における副作用及び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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成29年6月30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認められなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 29 年 6 月時点において、国内のみで承認、販売されている。再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 29 年 6 月 30 日までに、海外からの情報に基づく 2 件の措置報告が報告された。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)) がベネフィット・リスクのバランスを考慮して市場撤退となり、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、クロイツフェルト・ヤコブ病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。

なお、再審査期間終了日から平成 29 年 6 月 30 日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はとられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応が必要となるよう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及び有効性に係る研究報告が 6 件報告された。いずれの報告も、本剤の効能・効果とは異なる敗血症及び敗血症性ショックを対象とした臨床試験において、遺伝子組換え APC 製剤 (drotrecogin alfa (activated)) 投与後に、死亡を含む重度の出血が認められたとの報告であった。申請者は、本剤では敗血症及び敗血症性ショックに対する効能・効果を有していないこと、本剤投与後の出血リスクについては、添付文書の「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、情報の収集に努め、必要に応じて適切に対応する旨を説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

8. 承認条件

本剤の「先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病」の承認にあたっては、以下の承認条件が付された。

電撃性紫斑病について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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 25 例 (78 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 25 例 (70 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、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、2 例 30 エピソードのうち 8 エピソードについては、多忙等の理由により医療機関から調査への協力が得られず、調査票は収集されなかった。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、医薬情報担当者の訪問により、いずれの症例においても副作用の発現は認められていないことを確認した。なお、本剤の適正使用に係る医療

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電撃性紫斑病の発症予防を目的として使用された症例が複数認められたことも踏まえ、適正使用の促進に係る情報提供活動を継続して行っていく予定である。

機構は、以上の申請者の説明から、調査票が収集され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、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「本剤の製造販売後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を1年ごとに当局に行った上、5年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。」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