

再審査報告書

令和5年6月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アポカイン皮下注 30 mg
有 効 成 分 名	アポモルヒネ塩酸塩水和物
申 請 者 名	協和キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回1 mg から始め、以後経過を観察しながら1回量として1 mg ずつ増量し、維持量（1回量1~6 mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6 mg とする。
承 認 年 月 日	平成24年3月30日
再 審 査 期 間	10年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アポカイン皮下注 30 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の長期使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、並びに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を目的とする。
重点調査項目	① 精神・神経系障害の副作用 ^{※1} ② 症候性低血圧の副作用 ^{※2} ③ 消化管障害の副作用 ^{※3} ④ 心血管系疾患の副作用 ^{※4}
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与されたすべての症例
実施期間	平成 24 年 7 月～令和 2 年 12 月
目標症例数	1,350 例
観察期間	本剤投与開始日から 1 年間 ^{※5}
実施施設数	496 施設
収集症例数	1,325 例
安全性解析対象症例数	1,318 例
有効性解析対象症例数	1,315 例
備考	^{※1} MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）「精神障害」及び「神経系障害」に該当する基本語（以下、「PT」） ^{※2} MedDRA PT 「低血圧」、「起立性低血圧」、「蒼白」、「回転性めまい」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「意識消失」、「失神」及び「血圧低下」 ^{※3} MedDRA SOC 「胃腸障害」に該当する PT ^{※4} MedDRA 標準検索式「不整脈」（広域）及び「虚血性心疾患」（広域）に該当する PT ^{※5} 観察期間中に本剤投与中止の有無によらず、投与部位の発がんに関する追跡調査を実施した。追跡調査の期間は症例の登録時期により異なるが、少なくとも本剤投与開始から 2 年 6 カ月経過した時点までの観察とした。

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

第Ⅲ相臨床試験（6500-003 試験）から移行する製造販売後臨床試験	
目的	レボドパ製剤治療下で運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象として、本剤の自己注射による皮下投与を長期に実施したときの安全性を検討すること。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象患者	既存の治療薬でコントロールできない運動合併症を併発しており、症状改善のためのレスキュー治療を必要とするパーキンソン病患者
実施期間	平成 ■ 年 ■ 月～平成 24 年 11 月 ^{※1}
用法・用量	オフ状態に対して、必要に応じ、腹壁、大腿部又は上腕部のいずれかに、インジェクターを用いて本剤を自己注射により皮下投与する。投与間隔は 120 分以上とし、1 日の最大投与回数は 5 回とする。 本剤の投与量を変更する場合、増量は 1 mg ずつとし、減量は制限しない。ただし、最高投与量は 6 mg/回、最低投与量は 1 mg/回とする。
観察期間	製造販売承認日以降、各医療機関での市販薬の処方が可能となつてから、各被験者の最初の来院時まで
予定症例数	50 例以上（6500-003 試験として）
評価項目	安全性：本剤投与後に発現した有害事象
投与症例数	30 例 ^{※2}
安全性解析対象症例数	30 例 ^{※2}

備考	<p>※1 承認前の第Ⅲ相試験（6500-003 試験）の期間を含む。平成 24 年 3 月 30 日より製造販売後臨床試験に移行した。</p> <p>※2 製造販売後臨床試験に移行した症例数。</p>
----	---

表 3 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

第Ⅲ相臨床試験（6500-005 試験）から移行する製造販売後臨床試験	
目的	レボドパ製剤治療下で運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に、本剤を自己注射により長期間皮下投与したときの安全性を検討すること。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象患者	既存の治療薬でコントロールできない運動合併症を併発しており、症状改善のためのレスキュー治療を必要とするパーキンソン病患者
実施期間	平成 24 年 10 月～平成 24 年 10 月※1
用法・用量	オフ状態に対して、必要に応じ、腹壁、大腿部又は上腕部のいずれかに、インジェクターを用いて本剤を自己注射により皮下投与する。投与間隔は 120 分以上とし、1 日の最大投与回数は 5 回とする。 本剤の投与量を変更する場合、増量は 1 mg ずつとし、減量は制限しない。ただし、最高投与量は 6 mg/回、最低投与量は 1 mg/回とする。
観察期間	製造販売承認日以降、各医療機関での市販薬の処方が可能となつてから、各被験者の最初の来院時まで
予定症例数	設定せず
評価項目	安全性：有害事象及び副作用
投与症例数	18 例※2
安全性解析対象症例数	18 例※2
備考	<p>※1 承認前の第Ⅲ相試験（6500-005 試験）の期間を含む。平成 24 年 3 月 30 日より製造販売後臨床試験に移行した。</p> <p>※2 製造販売後臨床試験に移行した症例数。</p>

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,318 例のうち 370 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 例以上）は表 4 のとおりであった。副作用発現割合は 28.1%（370/1,318 例）であり、承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験の併合）における副作用発現割合 81.8%（81/99 例）に比べて高くなかった。なお、本剤の投与部位の発がんに関する追跡調査の追跡調査票が回収された 1,108 例において、本剤の投与部位に発がんが認められた症例はなかった。

表 4 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
精神障害	59	(4.5)
幻覚	25	(1.9)
幻視	13	(1.0)
神経系障害	155	(11.8)
ジスキネジア	47	(3.6)
傾眠	84	(6.4)

	突発的睡眠	11	(0.8)
血管障害		20	(1.5)
	低血圧	12	(0.9)
胃腸障害		76	(5.8)
	悪心	55	(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		110	(8.3)
	注射部位紅斑	26	(2.0)
	注射部位硬結	24	(1.8)
	注射部位そう痒感	25	(1.9)
	注射部位反応	21	(1.6)

MedDRA/J version 24.1

4.1.2. 重点調査項目

精神・神経系障害の副作用は 199 例に認められ、その内訳は傾眠 84 例、ジスキネジア 47 例、幻覚 25 例等であった。発現割合は 15.1% (199/1,318 例) であり、承認時までの国内臨床試験における精神・神経系障害の副作用発現割合 43.4% (43/99 例) に比べて高くなかった。

症候性低血圧の副作用は 33 例に認められ、発現した副作用は低血圧 12 例、血圧低下 8 例、起立性低血圧 7 例等であった。発現割合は 2.5% (33/1,318 例) であり、承認時までの国内臨床試験における症候性低血圧の副作用発現割合 20.2% (20/99 例) に比べて高くなかった。

消化管障害の副作用は 76 例に認められ、発現した副作用は悪心 55 例、嘔吐 9 例等であった。発現割合は 5.8% (76/1,318 例) であり、承認時までの国内臨床試験における消化管障害の副作用発現割合 29.3% (29/99 例) に比べて高くなかった。

心血管系疾患の副作用は 11 例に認められ、発現した副作用は失神及び動悸 各 2 例等であった。発現割合は 0.8% (11/1,318 例) であり、承認時までの国内臨床試験における心血管系疾患の副作用発現割合 12.1% (12/99 例) に比べて高くなかった。

以上より、本調査で重点調査項目として検討した副作用について、現時点で新たな安全対策は不要と考えた。

4.2. 製造販売後臨床試験 I

国内第Ⅲ相試験 (6500-003 試験) から製造販売後臨床試験に移行した 30 例のうち 13 例に本剤承認日 (平成 24 年 3 月 30 日) 以降に副作用が認められ、発現した副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例、幻視及び睡眠時随伴症 各 3 例等であった。

4.3. 製造販売後臨床試験 II

国内第Ⅲ相試験 (6500-005 試験) から製造販売後臨床試験に移行した 18 例のうち 10 例に本剤承認日 (平成 24 年 3 月 30 日) 以降に副作用が認められ、発現した副作用は末梢性浮腫及び尿中蛋白陽性 各 2 例等であった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 40 例 49 件、予測できない重篤な副作用は 41 例 56 件、予測できない

非重篤な副作用は 95 例 119 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例が少ないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	129	175	41	56	95	119
感染症および寄生虫症	10	11	8	9	2	2
誤嚥性肺炎	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	5	6	1	1	4	5
食欲減退	3	3	0	0	3	3
精神障害	19	21	6	7	14	14
激越	4	4	1	1	3	3
皮膚および皮下組織障害	7	8	0	0	7	8
多汗症	3	3	0	0	3	3
筋骨格系および結合組織障害	10	14	0	0	10	14
筋力低下	1	4	0	0	1	4
筋骨格硬直	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	28	29	8	8	20	21
胸痛	3	3	0	0	3	3
死亡	7	7	7	7	0	0
倦怠感	4	4	0	0	4	4
発熱	3	3	0	0	3	3
硬結	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 24.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象 1,315 例の投与開始後 3 カ月時点、投与開始後 12 カ月時点及び投与中止時点における全般改善度¹⁾の評価は表 6 のとおりであった。また、安全性解析対象症例のうち、本剤 1 日投与量が算出可能な症例における本剤投与量（平均値±標準偏差）は、本剤投与開始から 1 日で 1.3 ± 0.9 mg（算出可能な症例 1,318 例）、90 日で 2.0 ± 1.1 mg（802 例）、180 日で 2.1 ± 1.1 mg（705 例）、360 日で 2.2 ± 1.2 mg（595 例）であり、本剤を継続した症例では大半の患者で維持用量の変更は不要であった。以上のことから、継続投与可能な症例においては、本剤を長期間投与しても維持用量に大きな変動はなく、本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

¹⁾ 観察期間終了時点又は本剤投与中止時点における全般改善度については、調査担当医師がオフ症状や運動能力の改善効果等を勘案して「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 区分で判定した。

表 6 本剤投与開始からの時期別における全般改善度の評価

	投与開始 3 カ月時点	投与開始 12 カ月時点	投与中止時点	全体
	症例数(割合)	症例数(割合)	症例数(割合)	症例数(割合)
対象症例数	894 (100%)	622 (100%)	629 (100%)	1,315 (100%)
有効	845 (94.5%)	598 (96.1%)	393 (62.5%)	1,054 (80.2%)
無効	23 (2.6%)	11 (1.8%)	153 (24.3%)	165 (12.5%)
判定不能	26 (2.9%)	13 (2.1%)	83 (13.2%)	96 (7.3%)

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 2 件であり、研究報告はなかった（表 7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州医薬品庁のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）により、アポモルヒネ含有医薬品の製品概要について、ドンペリドンとの併用や QT 延長に関する注意の追記等の改訂が勧告されたとの報告（平成 28 年 3 月） ② アポモルヒネ含有製品に関する「CMDh の科学的結論と変更の根拠、製品情報の改訂、および実施のためのタイムテーブルについて」が公開されたとの報告（平成 28 年 9 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上