

再審査報告書

令和 7 年 4 月 8 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アコアラン静注用 600 ② アコアラン静注用 1800
有 効 成 分 名	アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	協和キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 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 の 用 法 ・ 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。
承 認 年 月 日	① 平成 27 年 7 月 3 日 ② 平成 29 年 9 月 11 日
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余（平成 29 年 9 月 11 日～令和 5 年 7 月 2 日）
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	

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）。

また、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アコアラン静注用 600 及び同静注用 1800 (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	・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	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性（播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」）、先天性アンチトロンビン欠乏症（以下、「CAD」））		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査（DIC） ・特定使用成績調査（CAD）	・使用成績調査（DIC） ・特定使用成績調査（CAD）	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

アコアラン使用成績調査【DIC 患者を対象とした調査】	
目的	アンチトロンビン（以下、「AT」）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した。
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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性（DIC） （DIC スコアに基づく DIC 離脱率、本剤投与開始 28 日後の生存率、AT 活性変化量、DIC スコア変化量、全身性炎症反応症候群（SIRS）スコア変化量、臓器障害（SOFA）スコア変化量、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因）
調査方法	中央登録方式
対象患者	AT 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（初回 1 日投与量 48 IU/kg 以上）
実施期間	平成 28 年 4 月～令和 4 年 3 月
目標症例数	産科・外科領域等の DIC での緊急処置的使用（初回 1 日投与量 48 IU/kg 以上）における調査を「緊急処置的使用」、その他の DIC における調査を「通常使用」と表記 ・通常使用：1,500 例 ・緊急処置的使用：設定せず（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）
観察期間	本剤投与開始後 28 日目まで
実施施設数	200 施設
収集症例数	2,564 例
安全性解析対象症例数	2,538 例 ^{*1}

有効性解析対象症例数	1,847 例*2
備考	*1：収集症例数から 26 例（観察期間中の重複 18 例、登録期間外 5 例、本剤投与歴あり及び安全性評価不能各 3 例、本剤未投与 1 例（重複含む））が除外された。 *2：安全性解析対象症例数から 691 例（投与前 AT 活性が不明又は 70%超 131 例、投与前 DIC スコアが不明又は DIC の診断基準を満たさない 618 例（重複含む））が除外された。

表 4 特定使用成績調査の概要

アコアラン特定使用成績調査【CAD 患者を対象とした調査】	
目的	CAD に基づく血栓形成傾向に対する本剤の使用実態下での（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した。
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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性（CAD） （総合評価に基づく改善率、血栓塞栓症の発現の有無、AT 活性変化量、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因）
調査方法	中央登録方式
対象患者	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
実施期間	平成 28 年 4 月～令和 4 年 3 月
目標症例数	設定せず（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）
観察期間	本剤投与終了 28 日後、又は本剤投与開始 12 カ月後のいずれか早い時点まで
実施施設数	22 施設
収集症例数	28 例
安全性解析対象症例数	25 例*1
有効性解析対象症例数	25 例
備考	*1：収集症例数から 3 例（本剤投与歴あり 3 例、観察期間中の重複 1 例（重複含む））が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な潜在的リスクに関連する副作用について、使用成績調査及び特定使用成績調査における発現状況はそれぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。これらの調査で認められた副作用は、いずれも原疾患や合併症等の患者要因や併用薬の影響が考えられる事象であり、いずれのリスクに関しても「使用上の注意」において注意喚起を行っていることを踏まえ、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。

表 5 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	2,538	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な潜在的リスク		
ショック、アナフィラキシー※1	1 (0.0)	0
抗凝固剤との併用による出血※2	48 (1.9)	2 (0.1)
出血※3	58 (2.3)	3 (0.1)

MedDRA/J version (25.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を「SMQ」とする。

※1：SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」（狭域）に該当する事象

※2：抗凝固薬（ヘパリン系、生理的プロテアーゼ阻害薬、合成プロテアーゼ阻害薬）のいずれかが併用された症例のうち SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する事象

※3：SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する事象

表 6 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	25	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な潜在的リスク		
ショック、アナフィラキシー※1	0	0
抗凝固剤との併用による出血※2	2 (8.0)	0
出血※3	2 (8.0)	0

MedDRA/J version (25.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を「SMQ」とする。

※1：SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」（狭域）に該当する事象

※2：抗凝固薬（ヘパリン系、生理的プロテアーゼ阻害薬、合成プロテアーゼ阻害薬）のいずれかが併用された症例のうち SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する事象

※3：SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する事象

使用成績調査における副作用発現割合は、全体 8.8%（224/2,538 例）、通常使用 9.1%（162/1,783 例）、緊急処置の使用 8.2%（62/755 例）であった。主な副作用（基本語別で 5 例以上）は、通常使用で播種性血管内凝固 0.5%（9/1,783 例）、敗血症及び脳梗塞各 0.4%（7/1,783 例）、並びに貧血、低カリウム血症及び胃腸出血各 0.3%（5/1,783 例）であり、緊急処置の使用で脳室内出血 0.9%（7/755 例）であった。承認時までの国内第 III 相試験（3357-004 試験（以下、「004 試験」）、3357-005 試験（以下、「005 試験」）及び 3357-006 試験（以下、「006 試験」）は通常使用であり、当該試験の副作用発現割合 18.8%（24/128 例）と比較して、使用成績調査の全体、通常使用及び緊急処置の使用の各副作用発現割合は高くなかった。また、通常使用及び緊急処置の使用の副作用発現状況に特筆すべき違いは認められなかった。

特定使用成績調査における副作用発現割合は、20.0%（5/25 例）であり、発現した副作用は胎盤早期剥離、分娩時出血、胸部不快感、注射部位熱感及び血小板数減少各 4.0%（1/25 例）であった。承認時までの CAD 患者を対象とした海外第 I 相試験（3357-EU-001 試験）の副作用発現割合 31.3%（5/16 例）と比較して、特定使用成績調査の副作用発現割合は高くなかった。

4.2 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

予測できる副作用は重篤 39 例 43 件、予測できない副作用は、重篤 156 例 218 件、非重篤 48 例 62 件であり、主な副作用（基本語別で総数 5 例以上）は表 7 のとおりであった。なお、感染症報告¹⁾はなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用について、本剤との因果関係、患者背景等を考慮した結果、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、新たな安全対策は不要と判断した。

表 7 「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	192	280	156	218	48	62
感染症および寄生虫症	30	35	29	34	1	1
肺炎	5	5	5	5	0	0
敗血症	8	8	8	8	0	0
敗血症性ショック	5	5	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	24	24	23	23	1	1
播種性血管内凝固	11	11	11	11	0	0
代謝および栄養障害	22	25	13	13	10	12
低カリウム血症	6	6	6	6	0	0
神経系障害	13	14	13	14	0	0
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
血管障害	18	19	14	14	4	5
深部静脈血栓症	5	5	5	5	0	0
腎および尿路障害	8	8	8	8	0	0
急性腎障害	5	5	5	5	0	0

MedDRA/J version (26.0)

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 使用成績調査

使用成績調査における有効性は、DIC スコア²⁾に基づく DIC 離脱率³⁾、本剤投与開始 28 日後の生存率⁴⁾等により評価された。

DIC 離脱率及び生存率の結果は表 8 のとおりであり、通常使用と緊急処置的使用で大きな差は認められなかった。承認時までの国内第 III 相試験（004 試験、005 試験及び 006 試験）と比較して、使用成績調査における DIC 離脱率及び生存率は高くない又は同程度であった。使用成績調査では、造血器悪性腫瘍や固形癌、劇症肝炎等の患者が含まれるなど患者背景が多様であったこと、

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 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

²⁾ 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班の DIC 診断基準（1988 年）、日本救急医学会 DIC 特別委員会の急性期 DIC 診断基準（2007 年）、日本血栓止血学会の DIC 診断基準（2017 年版）、産婦人科 DIC の診断基準（産婦人科治療 1985; 50: 119-24）、日本産婦人科・新生児血液学会の新生児 DIC 診断・治療指針（2016 年版）、消化器外科における重症感染症の DIC 診断基準（日消外会誌 1980; 13: 939-45）、国際血栓止血学会の Overt-DIC 診断基準（Thromb Haemost 2001; 86: 1327-30）のいずれかに基づいて算出

³⁾ 有効性解析対象症例で、本剤投与開始直前に DIC と診断された症例かつ本剤投与 5 日後に DIC スコアを有する症例のうち、投与 5 日後に DIC ではないと診断された（DIC 離脱した）症例の割合。なお、DIC 離脱が確認できないまま死亡した症例は、DIC 離脱していないとみなした。

⁴⁾ 有効性解析対象症例のうち、本剤投与開始 28 日後に生存していた症例の割合

本剤投与前の患者の全身状態が悪い傾向にあったこと、本剤投与後の AT 活性平均値は投与 1 日後から 70%を上回っており投与 6 日後まで 70%以上を維持していたこと、臨床試験では本剤の投与期間は 5 日間であったが使用成績調査における通常使用時の本剤投与期間（平均値±標準偏差）は 3.3±3.1 日と短い傾向にあったこと等を踏まえると、基礎疾患や患者の状態に基づく治療方針の違いが結果に影響したと考えられる。

以上より、本剤の AT 低下を伴う DIC に対する有効性に特段の懸念はないと判断した。

表 8 使用成績調査及び承認時までの国内第 III 相試験における有効性
(DIC 離脱率及び生存率)

	DIC 離脱率 割合% (例数)	生存率 割合% (例数)
使用成績調査	44.4% (524/1,180 例)	74.9% (1,383/1,847 例)
うち通常使用	43.6% (374/857 例)	74.2% (1,014/1,366 例)
うち緊急処置的使用	46.4% (150/323 例)	76.7% (369/481 例)
004 試験	56.4% (62/110 例)	87.3% (96/110 例)
005 試験	40.0% (6/15 例)	73.3% (11/15 例)
006 試験	60.0% (3/5 例)	60.0% (3/5 例)

国内第 III 相試験成績はアコラン静注用 600 審査報告書 表 4-7 から改変

5.2 特定使用成績調査

特定使用成績調査における有効性は、本剤投与期間中の血栓形成傾向、血栓塞栓症の治療及び予防を考慮した担当医師による総合評価により、有効・無効・評価不能の 3 段階で判定され、結果は表 9 のとおりであった。

表 9 特定使用成績調査における有効性（総合評価）

本剤投与開始後の 評価時点	例数	総合評価			
		改善率※ (%)	有効例数	無効例数	評価不能例数
3 カ月まで	25	100	25	0	0
3 カ月～12 カ月	8	100	8	0	0
最終評価	25	100	25	0	0

※投与例数における有効例数の占める割合

また、各症例における AT 活性は、本剤投与前：21.0%～58.0%、本剤投与中（平均値±標準偏差）：40.2±17.8%～84.0±18.9%の範囲であり、25 例中 24 例で本剤投与により AT 活性が上昇した。

承認時までに CAD の有効性を検証する臨床試験は実施されていないものの、特定使用成績調査における総合評価による改善率及び本剤投与後の AT 活性の上昇を踏まえると、本剤の CAD に基づく血栓形成傾向に対する有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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及び研究報告は各 1 件であり、概要は表 10 のとおりであった。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 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	海外の AT 製剤について、呼吸窮迫症候群の早産児への投与による頭蓋内出血及び死亡のリスク増加に関する欧州製品概要の改訂（平成 29 年 4 月）
研究報告	体外式膜型人工肺管理症例において、AT 製剤の使用により頭蓋内合併症のリスクが増加することが示唆された報告（平成 31 年 4 月）。
備考	

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等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上