

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）		
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	アコアラン静注用 600： 1バイアル中 アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え） 600 国際単位含有 アコアラン静注用 1800： 1バイアル中 アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え） 1800 国際単位含有		
一般名	和名：アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Antithrombin Gamma (Genetical Recombination)（JAN）		
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日		アコアラン静注用 600	アコアラン静注用 1800
	製造販売承認年月日	2015年7月3日	2017年9月11日
	薬価基準収載年月日	2015年8月31日	2017年11月29日
	発売年月日	2015年9月7日	2017年12月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社 販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-853-560 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日、弊機構休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.jbpo.or.jp/med/di/">https://www.jbpo.or.jp/med/di/</a>		

本IFは2021年1月改訂の添付文書（第3版）の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	13
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名	3	2. 薬理作用	22
3. 構造式又は示性式	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	25
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	27
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	3. 吸収	28
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	28
		5. 代謝	30
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	31
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	8. 透析等による除去率	31
3. 有効成分の確認試験法	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	32
		2. 禁忌内容とその理由	32
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	32
3. 注射剤の調製法	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	7. 相互作用	34
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 副作用	35
6. 溶解後の安定性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 過量投与	39
8. 生物学的試験法	10	11. 適用上の注意	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. その他の注意	40
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
11. 力価	10	1. 薬理試験	41
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10		
14. その他	10		

2.毒性試験	42
--------	----

## X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	45
2.有効期間又は使用期限	45
3.貯法・保存条件	45
4.薬剤取扱い上の注意点	45
5.承認条件等	46
6.包装	46
7.容器の材質	46
8.同一成分・同効薬	47
9.国際誕生年月日	47
10.製造販売承認年月日及び承認番号	47
11.薬価基準収載年月日	47
12.効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	47
13.再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	47
14.再審査期間	47
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16.各種コード	48
17.保険給付上の注意	48

## X I. 文献

1.引用文献	49
2.その他の参考文献	50

## X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	51
2.海外における臨床支援情報	51

## X III. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	52
2.その他の関連資料	52

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

生体内の血管内には、血液の凝固系と線溶系が存在しており、生体はこれらの働きを精緻にコントロールすることで、円滑な血液流動性を保っている。

何らかの原因で凝固系と線溶系のバランスが崩れると血栓形成や出血を来し、これを是正するための治療として、凝固亢進状態の場合には凝固阻害因子の補充や抗凝固剤等の投与が、線溶亢進状態の場合には凝固因子群の補充や線溶阻害剤等の投与が行われる。

生体内における主要な血液凝固阻害因子のひとつとしてアンチトロンビン（AT）がある。ATは主として肝臓で合成され、トロンビンのほか、活性型第X因子、第XII因子、第IX因子、第XI因子等と複合体を形成することで、これら血液凝固因子群を不活性化するセリンプロテアーゼインヒビターである。

ATが欠乏した病態としては、播種性血管内凝固症候群（DIC）や先天性AT欠乏症（CAD）があり、いずれもATの補充が有用とされている<sup>1-3)</sup>。国内では血漿由来AT製剤（pAT製剤）が「アンチトロンビンⅢ低下を伴うDIC」及び「先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向」を適応症として承認されている。

アコアラン®（一般名：アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）；以下本剤）は、組換えDNA技術及び糖鎖制御技術を用いて作製した、ヒト天然型ATと同一のアミノ酸配列かつ同タイプの糖鎖構造を持つ遺伝子組換えヒトAT製剤であり、本剤及びその原薬の製造工程においてチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞以外のヒト又は動物由来原材料を使用していないため、ヒト血漿由来の病原体に感染するリスクの低減が期待できる。

協和発酵キリン株式会社（現：協和キリン株式会社）は、本剤はDIC及びCADの治療において既存のpAT製剤と効能・効果及び用法・用量の点で代替可能であると期待して、開発を進めてきた。

2007年より実施した合計7試験の臨床試験の結果から、本剤はpAT製剤の1.2倍の用量を投与することで、pAT製剤と同様の有効性と安全性を示すことが確認された。このため、「先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向」及び「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）」を効能・効果として2015年7月に承認を取得した。

また、2017年9月に静注用1800の剤形追加承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ヒト天然型アンチトロンビン（AT）と同一のアミノ酸配列かつ同タイプの糖鎖構造を持つ遺伝子組換えヒト AT 製剤である。（P1「開発の経緯」、P3 参照）
2. 健康成人に本剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与した臨床試験で、pAT 製剤に対する生物学的同等性が確認された。（P26 参照）
3. 感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者を対象とした pAT 製剤との非盲検比較対照試験で、DIC 離脱\*割合（95%信頼区間）は、本剤群では 56.4%（46.6～65.8%）、pAT 製剤では 52.7%（43.0～62.2%）であった。（P13-18 参照）

\*急性期 DIC 診断基準<sup>4,5)</sup> から算定した DIC スコア が 4 未満の場合を DIC 離脱と定義

## 4. 安全性（P35-38 参照）

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**重大な副作用：**ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

**その他の副作用（1%以上）：**肝機能異常（AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, Al-P, ビリルビン上昇等）、消化管出血（胃腸出血、下血）、皮下出血、出血性脳梗塞、その他の出血（血管穿刺部位血腫、血尿等）、発疹、そう痒症、貧血、悪心・嘔吐、下痢、脳梗塞

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

アコアラン<sup>®</sup>静注用 600  
アコアラン<sup>®</sup>静注用 1800

(2) 洋名：

ACOALAN<sup>®</sup>Injection 600  
ACOALAN<sup>®</sup>Injection 1800

(3) 名称の由来：

抗凝固剤の英語表記の“Anticoagulant”の“Anticoagulant”から命名した。

### 2.一般名

(1) 和名（命名法）：

アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Antithrombin Gamma (Genetical Recombination) (JAN)  
antithrombin gamma (r-INN)

(3) ステム：

該当しない

### 3.構造式又は示性式

アンチトロンビン ガンマは、遺伝子組換えヒトアンチトロンビンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンチトロンビン ガンマは、432 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

### 4.分子式及び分子量

分子式： $C_{2191}H_{3451}N_{583}O_{656}S_{18}$ （ポリペプチド部分）

分子量：約 57,000

### 5.化学名（命名法）

該当しない



6.慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分番号：KW-3357

7.CAS 登録番号

1311281-25-0

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

微黄色澄明の液

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当しない

(7) その他の主な示性値：

紫外吸収スペクトル：極大吸収波長は 280nm 付近、極小吸収波長は 250nm 付近であり、典型的なタンパク質の吸収スペクトルを示す。

## 2.有効成分の各種条件下における安定性

### ●アコアラン静注用 600、アコアラン静注用 1800

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70℃	暗所	テフロン製容器	21 箇月	規格内
保存安定性試験 (5℃)	5℃	暗所	テフロン製容器	1、3、6 箇月	類縁物質の増加がみられ、6 箇月で規格外となった
保存安定性試験 (25℃)	25℃	暗所	テフロン製容器	1、3、6 箇月	・類縁物質の増加 ・比活性の低下がみられ、規格外となった
苛酷試験	40℃	暗所	テフロン製容器	1、2、3 箇月	・類縁物質の増加 ・比活性の低下がみられ、規格外となった
光安定性試験	5℃	a)	テフロン製容器	b)	類縁物質が増加し規格外となった
			テフロン製容器 遮光		規格内

試験項目：タンパク質含量、性状、pH、純度試験、糖鎖プロファイル、比活性等

a) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

b) 総照度として 120 万 lx h+総近紫外放射エネルギーとして 200W h/m<sup>2</sup>

## 3.有効成分の確認試験法

- ・ ELISA 法
- ・ ペプチドマップ法

## 4.有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法及び酵素活性測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

剤形の区別 : 注射剤 (用時溶解して用いる凍結乾燥製剤)

色・性状 : 白色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶解液で溶解するとき、1mL中にアンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え) 50 国際単位を含有する無色澄明の液剤となる。

販売名	キャップ・ラベル色調	添付溶解液の キャップ・ラベル色調
アコアラン静注用 600	キャップ・ラベル : 黄色	キャップ : 水色 ラベル : 黄色
アコアラン静注用 1800	キャップ・ラベル : 緑色	キャップ : 水色 ラベル : 緑色

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

pH : 7.0~8.0

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

アコアラン静注用 600、アコアラン静注用 1800 は、1 バイアル中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。溶解液として日局注射用水を添付している。

販売名		アコアラン 静注用 600	アコアラン 静注用 1800
有効成分	アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)	600 国際単位	1800 国際単位
添加物	グリシン	120mg	360mg
	クエン酸ナトリウム水和物	72mg	216mg
	塩化ナトリウム	36mg	108mg
	塩酸	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量
添付溶解液	日局注射用水	12mL	36mL

本剤の有効成分アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え) は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

#### (2) 添加物 :

「IV.2.(1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度：

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(5) その他：

該当しない

### 3.注射剤の調製法

(1) 調製時

- 1) 冷所に保管した製品を使用する際は、調製前に本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。
- 2) 添付の溶解液を用いて溶解すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
- 3) 原則として、他剤との混合注射は避けること。
- 4) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。
- 5) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

※「XⅢ. <参考：溶解方法と適用上の注意>」の項を参照すること

### 4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5.製剤の各種条件下における安定性

#### ●アコアラン静注用 600

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	暗所	ガラスバイアル/紙函	24 箇月	規格内
加速試験	40℃	暗所	ガラスバイアル/紙函	1、3、6 箇月	規格内
苛酷試験	60℃	暗所	ガラスバイアル/紙函	1、2、3 箇月	1 箇月以降に類縁物質が増加し規格外となった
光安定性試験	25℃	a)	ガラスバイアル	b)	類縁物質が増加し規格外となった
			ガラスバイアル /アルミ箱		規格内

試験項目：含量、性状、浸透圧比、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌等

a) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

b) 総照度として 120 万 lx・h+総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m<sup>2</sup>

## ●アコアラン静注用 1800

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	暗所	ガラスバイアル/紙函	24 箇月	規格内
加速試験	40℃	暗所	ガラスバイアル/紙函	1、3、6 箇月	不溶性異物の増加がみられ、6 箇月で規格外となった
苛酷試験	60℃	暗所	ガラスバイアル/紙函	1、2、3 箇月	1 箇月以降に類縁物質が増加し規格外となった
光安定性試験	25℃	a)	ガラスバイアル	b)	・類縁物質の増加 ・不溶性異物の増加 がみられ、規格外となった
			ガラスバイアル /アルミ箔		規格内

試験項目：含量、性状、浸透圧比、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌等

a) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

b) 総照度として 120 万 lx h+総近紫外放射エネルギーとして 200W h/m<sup>2</sup>

## 6.溶解後の安定性

### ●アコアラン静注用 600、アコアラン静注用 1800

	溶解後の保存条件	結果
600 国際単位 (12mL の注射用水に溶解)	暗所、25℃ 0、3、6、18、24 時間正立保存	外観、pH、含量に経時的な変化は認められず、不溶性異物*、不溶性微粒子*は日本薬局方の製剤試験法に適合した。
1800 国際単位 (36mL の注射用水に溶解)		

※：0、6、24 時間の測定

#### 【適用上の注意】：14.1 薬剤調製時の注意（抜粋）

14.1.3 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

（「VIII.11. 適用上の注意」及び「X III. <参考：溶解方法と適用上の注意>」の項参照）

## 7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

<参考>

アンチトロンビンは、酸性 pH（約 5.5 以下）では失活するが、pH6～11 では安定である<sup>6)</sup>。原則として、他剤との混合注射は避けることが望ましい。

#### 【適用上の注意】：14.1 薬剤調製時の注意（抜粋）

14.1.2 原則として、他剤との混合注射は避けること。

（「VIII.11. 適用上の注意」及び「X III. <参考：溶解方法と適用上の注意>」の項参照）

## 8.生物学的試験法

該当しない

## 9.製剤中の有効成分の確認試験法

ELISA 法

## 10.製剤中の有効成分の定量法

酵素活性測定法

## 11.力価

アンチトロンビン ガンマの力価は国際単位 (IU) で表示される。

## 12.混入する可能性のある夾雑物

重合体 等

## 13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生することがある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

(「VIII.11. 適用上の注意」及び「X III. <参考：溶解方法と適用上の注意>」の項参照)

## 14.その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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）

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈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）〉

- 5.1 アンチトロンビン活性が正常の70%以下に低下した場合に使用すること。
- 5.2 本剤を緊急措置以外の治療に使用する場合にあっては、患者のアンチトロンビン活性が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。

#### 〔解説〕

- 5.1 DICではAT活性が正常の70%以下に低下した場合にpAT製剤が投与されること、また、AT活性が70%以下のDIC患者を対象とした本剤の第Ⅲ相臨床試験の結果において有効性及び安全性がpAT製剤と同様であったことを踏まえ、効能又は効果に関連する使用上の注意として、「アンチトロンビン活性が正常の70%以下に低下した場合に使用すること」と設定した。
- 5.2 既存のpAT製剤において「重要な基本的注意」として注意喚起されており、本剤においても同様の注意喚起が必要であることから設定した。

### 2. 用法及び用量

#### 〈効能共通〉

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。

#### 〈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。

#### 〈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。

#### 〔解説〕

##### 〈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）〉

既承認のpAT製剤の用法・用量では、産科的及び外科的DICなどで緊急処置として使用する場合は40～60IU/kg（通常用量である30国際単位（IU）/kgの1.3～2倍量）を投与すると設定されている。本剤においても既承認のpAT製剤同様、緊急処置として使用する可能性が考えられる事、臨床試験の結果より本剤の投与量をpAT製剤の1.2倍とした際の有効性及び安全性が確認されている事より、本剤は患者の状態に応じて、36～72IU/kg（通常用量である36IU/kgの1～2倍量）を投与すると設定した。



## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 7.1 血液凝固能検査等の出血管理を十分行いつつ使用すること。
- 7.2 本剤の用量変更時には、アンチトロンビン活性を確認することが望ましい。
- 7.3 本剤の使用にあたっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

### 〈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）〉

- 7.4 ヘパリンを併用する場合は、通常ヘパリン 10,000 単位を1日持続点滴することが適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、ヘパリンの投与は1時間当たり 500 単位を超えないこと。

## 〔解説〕

### 7.1 及び 7.2

AT は抗凝固作用を有し、本剤の非臨床毒性試験で出血に起因する所見が認められていること、また、本剤は pAT 製剤に代替可能な薬剤であり、pAT 製剤と同様に出血管理を十分に行うことが必要と考えられることから、7.1 及び 7.2 を設定した。

- 7.3 既存の pAT 製剤において「重要な基本的注意」として注意喚起されており、本剤においても同様の注意喚起が必要であることから設定した。

- 7.4 ヘパリンの持続点滴静注下で本剤が投与される可能性があることからヘパリン併用時における注意事項として設定した。

### 3.臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

実施地域	試験番号種類	症例数	試験概要	資料区分
国内	002 試験 薬物動態比較	本剤：10 例 pAT 製剤：10 例	健康成人男性を対象とした反復投与時の薬物動態及び安全性の検討	評価
	003 試験 生物学的同等性	本剤：21 例 pAT 製剤：21 例	健康成人男性を対象とした反復投与時の生物学同等性、安全性の検討	評価
	X01 試験 第 I 相	本剤：24 例	健康成人男性を対象とした単回投与時の薬物動態、安全性の検討	評価
海外	EU-001 試験 第 I 相	本剤：16 例	CAD 患者を対象とした単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討	評価
国内	004 試験 第 III 相	本剤：110 例* pAT 製剤：112 例	感染症 DIC 患者(急性期 DIC 診断基準)を対象とした並行群間比較試験による有効性、安全性の検討	評価
	005 試験 第 III 相	本剤：15 例	DIC 患者(厚生省 DIC 診断基準)を対象としたヘパリン類併用下における安全性、有効性の検討	評価
	006 試験 第 III 相	本剤：5 例	DIC 患者(急性期 DIC 診断基準)を対象としたヘパリン類併用下における安全性、有効性の検討	評価

\* 本剤の投与前に治験を中止した 1 例、及び本剤投与群に割り付けられたものの誤って pAT 製剤を投与された 1 例を含む

#### (2) 臨床効果：

##### 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向〉

##### 海外第 I 相試験

先天性アンチトロンビン欠乏症 (CAD) 患者 (16 例) を対象に、本剤 50IU/kg を単回静脈内投与したとき、投与前の値で補正した血漿中アンチトロンビン活性の incremental recovery は  $2.14 \pm 0.29\% / \text{IU/kg}$  (mean $\pm$ S.D.) であった<sup>7)</sup>。

副作用発現頻度は 31.3% (5/16 例) であった。主な副作用は、そう痒症及び発疹 各 2 例 (12.5%) であった。

7) 社内資料：先天性アンチトロンビン欠乏症を対象とした第 I 相臨床試験 (2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.2.2.3.2)

## 〈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）〉

### 国内第Ⅲ相比較試験

感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者を対象に、本剤 36IU/kg 又は血漿由来人アンチトロンビン製剤 30IU/kg を 1 日 1 回 5 日間反復点滴静脈内投与したときの投与開始後 6 日目の DIC 離脱<sup>注1)</sup>の有無を検討した。無作為化された 222 例（本剤群 110 例、血漿由来人アンチトロンビン製剤群 112 例）の DIC 離脱割合（95%信頼区間）は、本剤群では 56.4%（46.6～65.8%）、血漿由来人アンチトロンビン製剤群では 52.7%（43.0～62.2%）であった<sup>8)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤群で 22.2%（24/108 例）、血漿由来人アンチトロンビン製剤群で 14.2%（16/113 例）であった。本剤群で発現した主な副作用は、貧血、胃腸出血、血中ビリルビン増加、脳梗塞、薬疹及び皮下出血 各 2 例（1.9%）であった。

8) 社内資料：血漿由来人アンチトロンビン製剤との第Ⅲ相非盲検比較対照試験（2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.5）

### 国内第Ⅲ相一般臨床試験

厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者（15 例）を対象に、本剤 36IU/kg をヘパリン類投与下で 1 日 1 回 5 日間反復点滴静脈内投与したとき、投与開始後 6 日目の DIC 離脱<sup>注2)</sup>割合は 40.0%（16.3～67.7%）であった<sup>9)</sup>。なお、副作用の発現は認められなかった。

9) 社内資料：第Ⅲ相一般臨床試験（厚生省 DIC 診断基準による DIC 患者）（2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.6）

### 国内第Ⅲ相一般臨床試験

急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者（5 例）を対象に、本剤 36IU/kg をヘパリン類投与下で 1 日 1 回 5 日間反復点滴静脈内投与したとき、投与開始後 6 日目の DIC 離脱<sup>注1)</sup>割合は 60.0%（14.7～94.7%）であった<sup>10)</sup>。

なお、副作用の発現は認められなかった。

10) 社内資料：第Ⅲ相一般臨床試験（急性期 DIC 診断基準による DIC 患者）（2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.7）

注 1) 急性期 DIC 診断基準<sup>4,5)</sup> から算定した DIC スコアが 4 未満の場合を DIC 離脱と定義

注 2) 厚生省 DIC 診断基準<sup>11)</sup> から算定した DIC スコアが白血病群では 3 未満、非白血病群では 6 未満の場合を DIC 離脱と定義

4) Gando S, et al. : Clin Appl Thromb Hemost. 2005; 11: 71-76 (PMID:15678275)

5) Gando S, et al. : Crit Care Med. 2006; 34: 625-631 (PMID:16521260)

11) 青木延雄ほか：厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書. 1988; 37-41

(3) 臨床薬理試験：

① 忍容性試験

● 先天性 AT 欠乏症 (CAD) 患者 (EU-001 試験)<sup>12)</sup>

外国人 CAD 患者 16 例を対象に、本剤 50IU/kg を単回静脈内投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した結果、発現した有害事象の重症度は軽度から中等度であり、重篤な有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

12) 社内資料：CAD 患者を対象とした第 I 相臨床試験 (EU-001 試験)  
(2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.4)

② QT/QTc 間隔に対する影響

● 健康成人男性 (003 試験)<sup>13, 14)</sup>

健康成人男性に、本剤 (72IU/kg) 又は pAT 製剤 (60IU/kg) を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの本剤及び pAT 製剤の心電図に対する影響を検討した。その結果、本剤群及び pAT 製剤群ともに、治験期間を通じてすべての時点で、Fridericia の補正式及び Bazett の補正式により算出した QTc 間隔 (QTcF、QTcB) の絶対値は 450msec を超えなかった。また、変化量は 30msec を超えなかった。本剤又は pAT 製剤を投与したときの血漿中 AT 活性 (投与前補正あり\*) と QTc 間隔の変化量 ( $\Delta$ QTcF、 $\Delta$ QTcB) の関係を検討した。その結果、本剤群及び pAT 製剤群のいずれでも、血漿中 AT 活性と QTc 間隔の変化量に相関は認められなかった。

※：投与後の測定値から投与前値を差し引いた値

13) 社内資料：血漿由来人アンチトロンビン製剤との生物学的同等性試験 (2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.2)

14) 社内資料：臨床概要 (2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.5.3.8.2)

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

感染症に伴い発症した DIC 患者を対象とした第 III 相非盲検比較試験 (004 試験)<sup>8)</sup>

試験デザイン

実薬対照、非盲検、無作為化、並行群間比較試験

対象

感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者

主な登録基準

- ・ 米国胸部専門医学会及び米国集中治療医学会 (ACCP/SCCM) sepsis 基準 (全身性炎症反応症候群 (SIRS) 項目のうち 2 項目以上+Infection) を満たす患者 (severe sepsis、septic shock 含む)

- ・急性期 DIC 診断基準の DIC スコアが 4 以上の患者
- ・AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者

#### 主な除外基準

- ・重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者
- ・劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者

#### 試験方法

ヘパリン類\*1 の併用のもと\*2、登録時の体重に基づいて本剤 36IU/kg/日又は pAT 製剤 30IU/kg/日を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行ったが、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。

\*1：未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンノイド

\*2：ヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤又は pAT 製剤の単独投与を行うこととした

#### 主要評価項目

DIC 離脱\*3 の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時\*4））

\*3：急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満の場合を離脱と定義する。

\*4：投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに検査を実施した。

#### 副次評価項目

- ・DIC スコア\*5
- ・患者の転帰（投与開始後 28 日目）
- ・臓器症状（SOFA スコア\*6）
- ・重症度（APACHE II スコア\*7）
- ・血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）
  - \*5：急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコア（SIRS、血小板数、PT 比、FDP（D-ダイマーより換算可能）の 4 項目から算定。最大 8）
  - \*6：Sepsis related organ failure assessment（臓器障害スコア）
  - \*7：The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（重症度スコア）

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は最大の有効性解析対象集団）

本剤群：108（110）例、pAT 製剤群：113（112）例

#### 結果

##### ●主要評価項目

投与開始後 6 日目（又は中止時）に、本剤群では 110 例中 62 例（56.4%（95% 信頼区間：46.6～65.8%、以下同様））、pAT 製剤群では 112 例中 59 例（52.7%（43.0～62.2%））で DIC 離脱が認められた。登録時 AT 活性的の離脱割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した離脱割合は、本剤群で 55.9%（46.7～65.1%）、pAT 製剤群で 52.7%（43.6～61.9%）であった。

登録時 AT 活性が 50%未満の患者では、本剤群で 41 例中 19 例（46.3%）、pAT 製剤群で 43 例中 20 例（46.5%）に、登録時 AT 活性が 50～70%の患者では、本剤群で 68 例中 42 例（61.8%）、pAT 製剤群で 69 例中 39 例（56.5%）に DIC 離脱が認められた。

##### ●副次評価項目

- ・DIC スコア

登録時の DIC スコアは、本剤投与群で  $5.6 \pm 1.2$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様)、pAT 製剤群で  $5.6 \pm 1.4$  であった。DIC スコアは、本剤群では投与開始後 2 日目に  $4.9 \pm 1.7$  に低下し、6 日目 (又は中止時) では  $3.1 \pm 2.2$  であった。pAT 製剤投与群では投与開始後 2 日目に  $4.9 \pm 1.9$  に低下し、6 日目 (又は中止時) では  $3.2 \pm 2.2$  であった。登録時から投与開始後 6 日目 (又は中止時) の DIC スコアの変化量は、本剤群では  $-2.4 \pm 2.2$  であり、pAT 製剤群では  $-2.4 \pm 2.3$  であった。

・ **患者の転帰**

投与開始後 28 日目の生存割合は、本剤群では 87.3% (110 例中 96 例 (79.6~92.9%))、pAT 製剤群では 77.7% (112 例中 87 例 (68.8~85.0%)) であった。登録時 AT 活性別の割合で層調整 (Woolson-Bean の方法) した割合は、本剤群では 88.1% (81.1~95.0%)、pAT 製剤群では 77.7% (70.7~84.7%) であった。登録時 AT 活性が 50%未満の患者の生存割合は、本剤群で 85.4% (41 例中 35 例)、pAT 製剤群で 76.7% (43 例中 33 例) であった。また、登録時 AT 活性が 50~70%の患者では、本剤群で 89.7% (68 例中 61 例)、pAT 製剤群で 78.3% (69 例中 54 例) が生存していた。

・ **臓器症状 (SOFA スコア)**

登録時の SOFA スコアは、本剤群では  $9.1 \pm 3.3$ 、pAT 製剤群では  $8.9 \pm 3.7$  であり、投与開始後 6 日目 (又は中止時) は本剤群では  $6.0 \pm 3.9$ 、pAT 製剤群では  $6.3 \pm 4.5$  であった。SOFA スコアの変化量は、投与開始後 6 日目 (又は中止時) では、本剤群で  $-3.1 \pm 3.3$ 、pAT 製剤群で  $-2.6 \pm 3.6$  であった。

・ **重症度 (APACHE II スコア)**

登録時の APACHE II スコアは、本剤群では  $18.2 \pm 6.5$ 、pAT 製剤群では  $18.8 \pm 6.8$  であり、投与開始後 6 日目 (又は中止時) は本剤群では  $14.4 \pm 7.5$ 、pAT 製剤群では  $15.7 \pm 7.3$  であった。APACHE II スコアの変化量は、投与開始後 6 日目 (又は中止時) では、本剤群で  $-3.5 \pm 6.1$ 、pAT 製剤群で  $-2.8 \pm 6.1$  であった。

・ **血漿中 AT 活性**

登録時の AT 活性は、本剤群で  $54.2 \pm 11.3\%$ 、pAT 製剤群で  $53.1 \pm 14.1\%$  であった。AT 活性は、本剤群では投与開始後 2 日目に  $76.7 \pm 15.3\%$  に上昇し、6 日目 (又は中止時) では  $104.0 \pm 27.4\%$  であった。pAT 製剤群では投与開始後 2 日目に  $79.8 \pm 14.5\%$  に上昇し、6 日目 (又は中止時) では  $112.0 \pm 26.4\%$  であった。登録時から投与開始後 6 日目 (又は中止時) の AT 活性の変化量は、本剤群では  $49.9 \pm 23.7\%$  であり、pAT 製剤群では  $58.8 \pm 24.9\%$  であった。

● **安全性**

安全性解析対象集団 221 例 (本剤群 : 108 例、pAT 製剤群 : 113 例) 中、副作用は本剤群の 24 例 (22.2%) 及び pAT 製剤群の 16 例 (14.2%) に発現した。

2 例以上に発現した副作用は、本剤群で「貧血」、「胃腸出血」、「血中ビリルビン増加」、「脳梗塞」、「薬疹」及び「皮下出血」、pAT 製剤群では「肝機能検査異常」、「血尿」及び「皮下出血」であった。

本剤群と pAT 製剤群の副作用の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

死亡に至った副作用は、本剤群で認められた「敗血症」、「敗血症性ショック」及び「成人スチル病」の各 1 例 (「敗血症」及び「成人スチル病」は同一症例) で、pAT 製剤群では認められなかった。

また、その他の重篤な副作用は、本剤群では「胃腸出血」、「脳梗塞」、「卒中の出血性変化」が各1例(0.9%)に認められ、pAT製剤群では「血胸」が1例(0.9%)に認められた。

8) 社内資料：血漿由来人アンチトロンビン製剤との第Ⅲ相非盲検比較対照試験  
(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.5)

### 3) 安全性試験：

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

<参考：第Ⅲ相一般臨床試験（ヘパリン類併用下）>

#### ① 厚生省 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験（005 試験）<sup>9)</sup>

##### 試験デザイン

非盲検試験

##### 対象

厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者

##### 主な登録基準

- ・ 厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いに相当する患者\*<sup>1</sup>

\*1：DIC スコア白血病群：3 以上、非白血病群：6 以上

白血病群：白血病及び類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後等骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合

非白血病群：白血病群に分類されない患者

- ・ AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者

##### 主な除外基準

- ・ 重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者
- ・ 劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者
- ・ ヘパリン類の併用により、出血を助長する危険性のある患者

##### 試験方法

ヘパリン類\*<sup>2</sup>の併用のもと、登録時の体重に基づいて本剤 36IU/kg/日を1日1回5日間点滴静注した。2回目以降の投与は、1回目の投与と同時刻に行ったが、1回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から12時間以上27時間以内に投与した。

\*2：未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド

##### 評価項目（抜粋）

###### ●安全性

- ・ 有害事象

###### ●有効性

- ・ DIC 離脱\*<sup>3</sup>の有無（投与開始後6日目（又は中止時\*<sup>4</sup>））

\*3：厚生省 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが白血病群では3未満、非白血病群では6未満の場合を離脱と定義する。

\*4：投与開始後6日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに検査を実施した。

・DICスコア\*5

\*5：厚生省DIC診断基準から算定したDICスコア（基礎疾患、臨床症状（出血症状、臓器症状）、検査成績（FDP、血小板数、フィブリノゲン濃度、PT比）。最大13）

- ・被験者の転帰（投与開始後28日目）
- ・血漿中AT活性（抗トロンビン活性：集中測定）

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は最大の有効性解析対象集団）

本剤群：15（15）例

## 結 果

### ●安全性

副作用と判断された事象はなかった。

### ●有効性

#### ・DIC離脱の有無

投与開始後6日目（又は中止時）において、DIC離脱割合は40.0%（15例中6例）、95%信頼区間は16.3～67.7%であった。

#### ・DICスコア

白血病群（9例）におけるDICスコアは登録時 $3.7\pm 1.4$ （平均値±標準偏差、以下同様）、投与開始後6日目（又は中止時） $3.2\pm 1.9$ であり、DICスコア変化量は $-0.4\pm 2.2$ であった。非白血病群（6例）におけるDICスコアは登録時 $7.0\pm 0.9$ 、投与開始後6日目（又は中止時） $5.7\pm 3.2$ であり、DICスコア変化量は $-1.3\pm 3.4$ であった。

#### ・患者の転帰

投与開始後28日目には73.3%（15例中11例（95%信頼区間：44.9～92.2%））が生存していた。

#### ・血漿中AT活性

AT活性は登録時は $54.2\pm 14.1\%$ であった。投与開始後徐々に上昇し、投与開始後6日目（又は中止時）には $90.9\pm 25.6\%$ 、登録時からの変化量は $36.7\pm 26.1\%$ であった。

9) 社内資料：第Ⅲ相一般臨床試験（厚生省DIC診断基準によるDIC患者）  
（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.6）



② 急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験 (006 試験) <sup>10)</sup>

試験デザイン

非盲検試験

対象

急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者

主な登録基準

- ・急性期 DIC 診断基準の DIC スコアが 4 以上の患者
- ・AT 活性 (施設測定) が 70%以下の患者

主な除外基準

- ・重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者
- ・劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者
- ・ヘパリン類の併用により、出血を助長する危険性のある患者

試験方法

ヘパリン類\*1 の併用のもと、登録時の体重に基づいて本剤 36IU/kg/日を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行ったが、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。

\*1：未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド

評価項目 (抜粋)

●安全性

- ・有害事象

●有効性

- ・DIC 離脱\*2 の有無 (投与開始後 6 日目 (又は中止時\*3))

\*2：急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満の場合を離脱と定義する。

\*3：投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに検査を実施することとした。

- ・DIC スコア\*4

\*4：急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコア (SIRS、血小板数、PT 比、FDP (D-ダイマーより換算可能) の 4 項目から算定。最大 8)

- ・被験者の転帰 (投与開始後 28 日目)
- ・臓器症状 (臓器障害スコア (SOFA スコア))
- ・重症度 (重症度スコア (APACHE II スコア))
- ・血漿中 AT 活性 (抗トロンビン活性：集中測定)

症例数 (安全性解析対象集団、括弧内は最大の有効性解析対象集団)

本剤群：5 (5) 例

結果

●安全性

副作用と判断された事象はなかった。

●有効性

- ・DIC 離脱の有無

投与開始後 6 日目に 5 例中 3 例 (60%) で DIC 離脱が認められた。

・ DIC スコア

登録時の DIC スコアは  $5.2 \pm 1.6$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) で、投与開始後 2 日目に  $4.0 \pm 2.0$  に低下し、6 日目に  $2.8 \pm 2.3$  であった。また、DIC スコアの変化量は、投与開始後 6 日目に  $-2.4 \pm 1.5$  であり、投与開始後 6 日目まで経時的に低下した。

・ 患者の転帰

投与開始後 28 日目の生存割合は 60% (5 例中 3 例 (95%信頼区間 : 14.7~94.7%)) であった。投与開始後 28 日目に生存していた患者はすべて、投与開始後 6 日目に DIC 離脱を認めた患者であった。

・ 臓器症状 (SOFA スコア)

登録時の SOFA スコアは  $11.0 \pm 3.2$  で、投与開始後 6 日目は  $7.2 \pm 3.2$  であった。SOFA スコアの変化量は、投与開始後 6 日目に  $-3.8 \pm 5.0$  であった。投与開始後 6 日目まで一度も DIC 離脱を経験しなかった患者以外の 4 例で SOFA スコアが改善した。

・ 重症度 (APACHE II スコア)

登録時の APACHE II スコアは  $21.4 \pm 3.4$  で、投与開始後 6 日目は  $17.6 \pm 6.0$  であった。APACHE II スコアの変化量は、投与開始後 6 日目に  $-3.8 \pm 4.7$  であった。投与開始後 6 日目に DIC 離脱が認められなかった 2 例のうち 1 例の患者以外の 4 例で APACHE II スコアが改善した。

・ 血漿中 AT 活性

登録時の AT 活性は  $53.4 \pm 11.1\%$  で、投与開始後 2 日目に  $78.4 \pm 11.1\%$  に上昇し、投与開始後 6 日目には AT 活性が  $96.8 \pm 27.0\%$ 、登録時からの変化量は  $43.4 \pm 32.2\%$  であった。

10) 社内資料 : 第 III 相一般臨床試験 (急性期 DIC 診断基準による DIC 患者)  
(2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.7)

(6) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) :

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ（生物学的製剤基準）

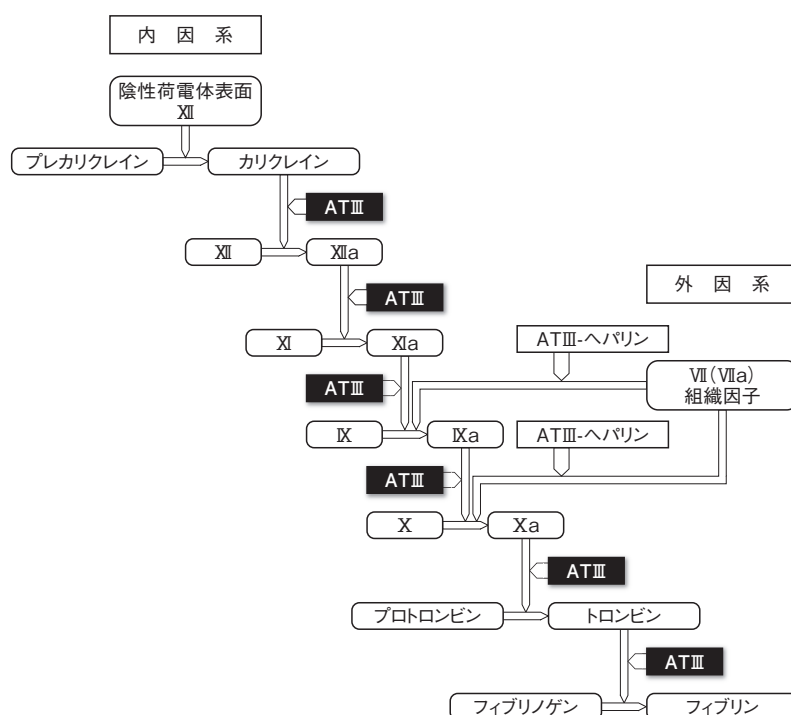
アルガトロバン水和物、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>3, 15, 16)</sup>：

本剤はトロンビン、活性型の第Ⅹ因子、第ⅩⅡ因子、第Ⅸ因子、第ⅩⅠ因子等と複合体を形成することで、これらの血液凝固因子の活性を阻害すると推察される。

参考：アンチトロンビンⅢの作用点



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### ■ ヒト血漿の凝固抑制作用 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

血漿凝固への影響を検討するため、ヒト新鮮血漿に本剤を添加し、ヘパリン存在下で血漿凝固時間を計測した。外因系凝固抑制の指標としてプロトロンビン時間 (PT) を計測した結果、ヘパリン (2 U/mL) 単独の凝固時間は  $47.90 \pm 6.79$  秒であったのに対して、本剤 3IU/mL を併用すると、 $66.16 \pm 9.57$  秒に延長した。内因系凝固抑制の

指標として活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を計測した結果、ヘパリン（0.2 U/mL）単独の凝固時間は、69.68±6.21 秒であったのに対して、本剤 3IU/mL を併用すると、86.94±7.19 秒に延長した。

## ■DIC モデルに対する効果（ラット）

### ①LPS 誘発凝固亢進モデルにおける作用<sup>18)</sup>

雄性 CrI:CD (SD) 系ラットにリポポリサッカライド (LPS) を 4 時間かけて持続的に静脈内注入した。本剤 250IU/kg を LPS 注入開始直前に静脈内投与した。LPS 注入終了から 3 時間後に採血し、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、血漿中 AT 活性、乳酸脱水素酵素 (LD)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の測定を行った。また、腎における血栓形成の指標として、腎糸球体フィブリン沈着率 (GFD) を評価した。

LPS 投与群では、血小板数及びフィブリノーゲンの減少、PT 及び APTT の延長、血漿中 AT 活性の低下、LD、AST 及び ALT の上昇、並びに GFD の上昇が認められた。本剤投与群では、これらすべての検査項目の変化は統計学的に有意に抑制された。

LPS 誘発凝固亢進モデルにおける影響

検査項目	正常群	LPS 投与群	本剤投与群
血小板数 (×10 <sup>4</sup> cell/μL)	137.42 ± 5.42***	32.90 ± 3.51	60.63 ± 3.32***
PT (秒)	15.64 ± 0.30†††	23.30 ± 1.29	17.07 ± 0.30†††
APTT (秒)	19.03 ± 0.21†††	32.82 ± 1.56	24.90 ± 0.42†††
フィブリノーゲン (mg/dL)	238.6 ± 4.8***	64.2 ± 4.6	136.5 ± 8.8***
AT 活性 (%) <sup>a)</sup>	100.6 ± 2.2***	57.0 ± 3.4	192.4 ± 4.4***
LD (IU/L)	176.3 ± 10.1†††	11684.0 ± 2199.0	2368.5 ± 469.2††
AST (IU/L)	109.8 ± 4.3††	964.3 ± 198.3	338.7 ± 31.9†
ALT (IU/L)	38.1 ± 1.7††	317.4 ± 83.8	69.2 ± 6.0†
GFD (%)	0.0 ± 0.0‡‡	10.7 ± 3.6	0.3 ± 0.3‡‡

平均値±標準誤差 (n=10)

\*\*\*P<0.001 vs LPS 投与群 (Student の t 検定)

† P<0.05, †† P<0.01, ††† P<0.001 vs LPS 投与群 (Aspin-Welch 検定)

‡ ‡ P<0.01 vs LPS 投与群 (Wilcoxon の順位和検定)

※正常群には LPS の溶媒及び本剤の溶媒を投与。LPS 投与群には本剤の溶媒及び LPS を投与。本剤投与群には LPS 及び本剤を投与。

a)合成基質法に基づく抗 Factor Xa 活性を測定、既知濃度のヒト標準血漿を標準物質とし、ヒト標準活性に対する相対活性として算出、動物由来の活性を含む。

### ②トロンボプラスチン誘発凝固亢進モデルにおける作用<sup>19)</sup>

雄性 CrI:CD (SD) 系ラットにトロンボプラスチンを 4 時間かけて持続的に静脈内注入した。本剤 250IU/kg をトロンボプラスチン注入開始直前に静脈内投与した。トロンボプラスチン注入終了から 1 時間後に採血し、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン及び血漿中 AT 活性の測定を行った。

トロンボプラスチン投与群では、血小板数及びフィブリノーゲンの減少、PT 及び APTT の延長並びに血漿中 AT 活性の低下が認められた。本剤投与群では、これらすべての検査項目の変化は統計学的に有意に抑制された。

トロンボプラスチン誘発凝固亢進モデルにおける影響

検査項目	正常群	トロンボプラスチン投与群	本剤投与群
血小板数 ( $\times 10^4$ cell/ $\mu$ L)	127.2 $\pm$ 5.1***	44.9 $\pm$ 2.5	73.1 $\pm$ 3.0***
PT (秒)	15.7 $\pm$ 0.2†††	24.0 $\pm$ 1.2	17.0 $\pm$ 0.5†††
APTT (秒)	20.8 $\pm$ 0.5†††	42.8 $\pm$ 2.9	30.3 $\pm$ 1.5**
フィブリノーゲン (mg/dL)	222.3 $\pm$ 5.5***	39.6 $\pm$ 3.8	76.1 $\pm$ 8.4**
AT 活性 (%) <sup>a)</sup>	98.0 $\pm$ 2.9**	81.8 $\pm$ 3.1	220.1 $\pm$ 8.4†††

平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=8)

\*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs トロンボプラスチン投与群 (Student の *t* 検定)

† † † P<0.001 vs トロンボプラスチン投与群 (Aspin-Welch 検定)

※正常群にはトロンボプラスチンの溶媒及び本剤の溶媒を投与。トロンボプラスチン投与群には本剤の溶媒及びトロンボプラスチンを投与。本剤投与群にはトロンボプラスチン及び本剤を投与。

a)合成基質法に基づく抗 Factor Xa 活性を測定、既知濃度のヒト標準血漿を標準物質とし、ヒト標準活性に対する相対活性として算出、動物由来の活性を含む。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

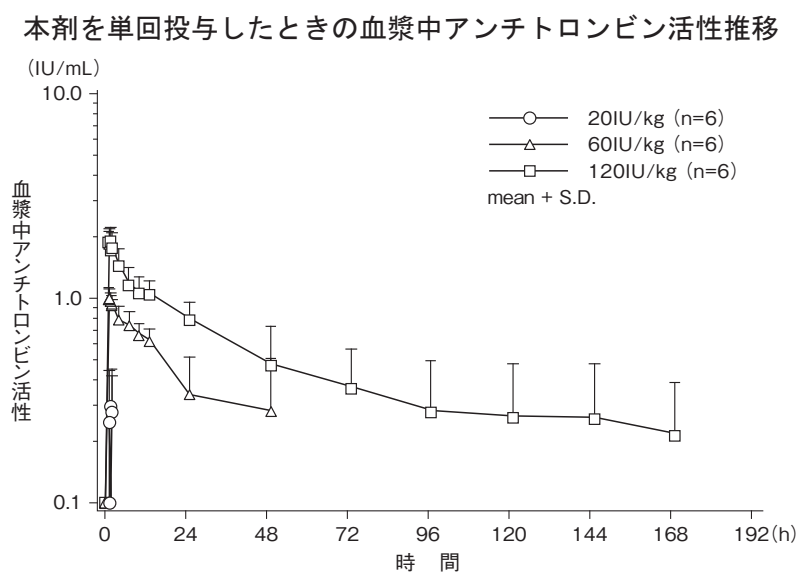
「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

#### 1. 健康成人

(1) 単回投与<sup>20)</sup>

健康成人男性に本剤を 20、60 又は 120 国際単位(IU)/kg 単回点滴静脈内投与したときの投与前の値で補正した平均血漿中アンチトロンビン活性推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。C<sub>max</sub> は、20~120IU/kg の投与量範囲で投与量の増加に比例して上昇した。



薬物動態パラメータ (血漿中アンチトロンビン活性)

投与量 (IU/kg)	incremental recovery <sup>a)</sup> (%/IU/kg)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	C <sub>max</sub> (IU/mL)	AUC <sub>0-t</sub> <sup>c)</sup> (IU·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (IU·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)
20 (n=6)	1.82 ± 0.28	1.50 (1.00, 2.00)	0.363 ± 0.056	1.17 ± 1.56	—	—	—
60 (n=6)	1.80 ± 0.10	1.00 (1.00, 1.50)	1.08 ± 0.06	25.86 ± 11.26	22.20, 23.91 <sup>d)</sup>	15.68, 16.37 <sup>d), e)</sup>	2.51, 2.70 <sup>d)</sup>
120 (n=6)	1.72 ± 0.18	1.25 (1.00, 2.00)	2.07 ± 0.22	77.58 ± 21.27	164.32, 179.71 <sup>d)</sup>	143.88, 200.28 <sup>d)</sup>	0.67, 0.73 <sup>d)</sup>

mean ± S.D.

a) AT 活性増加率：C<sub>max</sub> (IU/mL) / 投与量 (IU/kg) × 100 で算出する。

b) 中央値 (最小値, 最大値)

c) t：最終定量時点

- d) 最小値, 最大値 (n=2)  
 e) 分布相の半減期  
 —: 算出できず

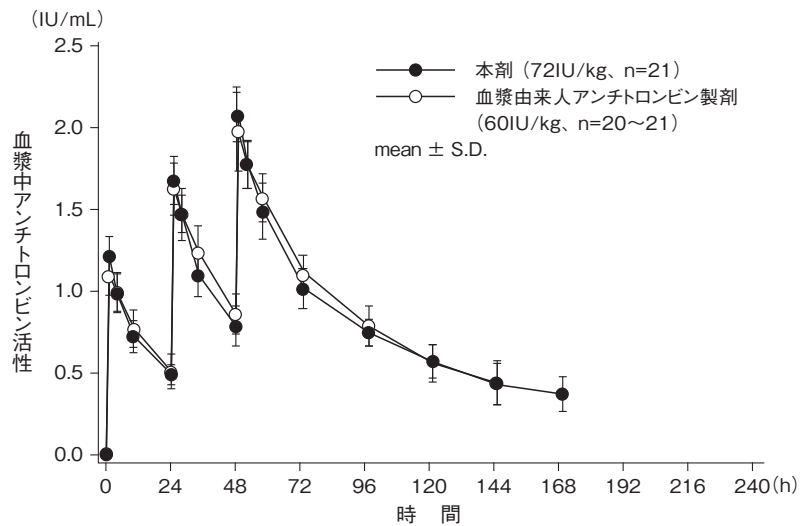
【本剤の承認された用法及び用量】:

1日1回24~72国際単位/kgを投与する。(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

(2) 生物学的同等性<sup>13)</sup>

健康成人男性に本剤72IU/kg又は血漿由来人アンチトロンビン製剤60IU/kgを1日1回3日間反復点滴静脈内投与したときの投与前の値で補正した平均血漿中アンチトロンビン活性推移及び3日目投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

本剤又は血漿由来人アンチトロンビン製剤を1日1回3日間反復投与したときの血漿中アンチトロンビン活性の推移



薬物動態パラメータ (血漿中アンチトロンビン活性)

投与量	$C_{max,3rd}$ (IU/mL)	$AUC_{48-t}^{a)}$ (IU·h/mL)	$k_{el}^{b)}$ (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 72IU/kg (n=21)	2.08 ± 0.17	98.71 ± 13.94	0.0101 ± 0.0032	81.82 <sup>b)</sup> ± 50.07
血漿由来人アンチトロンビン製剤 60IU/kg (n=20)	1.98 ± 0.23	98.99 ± 19.82	0.0130 ± 0.0038	58.02 <sup>b)</sup> ± 18.52
比(%) <sup>c)</sup> 90%信頼区間 <sup>d)</sup>	105.7 100.3~111.3	100.5 91.5~110.4	75.5 61.3~93.1	132.4 107.5~163.0

mean ± S.D.

a) t: 最終定量時点

b) n=18

c) 本剤の血漿由来人アンチトロンビン製剤に対する比 (%)

d) 対数変換値の投与群間差の逆変換により算出

## 2. CAD 患者（外国人）<sup>7)</sup>

CAD 患者に本剤を 50IU/kg 単回静脈内投与したときの投与前の値で補正した血漿中アンチトロンビン活性の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

薬物動態パラメータ（血漿中アンチトロンビン活性）

投与量 (IU/kg)	incremental recovery (%/IU/kg)	C <sub>max</sub> (IU/mL)	AUC <sub>0-t</sub> <sup>a)</sup> (IU·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sup>b)</sup> (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> <sup>b)</sup> (L/kg)
50 (n=16)	2.14 ± 0.29	1.074 ± 0.148	18.282 ± 10.187	20.8 <sup>b),c)</sup> ± 5.0	1.895 ± 0.378	0.05371 ± 0.00617

mean ± S.D.

a) t : 最終定量時点

b) n=11

c) 分布相の半減期

## 3. DIC 患者<sup>21)</sup>

感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者に本剤 36IU/kg 又は血漿由来人アンチトロンビン製剤 30IU/kg を 1 日 1 回 5 日間反復点滴静脈内投与したときの投与前の値で補正していない血漿中アンチトロンビン活性の投与開始後 6 日目の値 (mean ± S.D.) は、本剤群では 107.3 ± 26.1%、血漿由来人アンチトロンビン製剤群では 115.0 ± 25.3% を示した。

厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者に本剤 36IU/kg を 1 日 1 回 5 日間反復点滴静脈内投与したときの投与前の値で補正していない血漿中アンチトロンビン活性の投与開始後 6 日目の値 (mean ± S.D.) は 97.5 ± 19.6% を示した。

急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者に本剤 36IU/kg を 1 日 1 回 5 日間反復点滴静脈内投与したときの投与前の値で補正していない血漿中アンチトロンビン活性の投与開始後 6 日目の値 (mean ± S.D.) は 96.8 ± 27.0% を示した。

### (4) 中毒域 :

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響 :

#### 1) 食事の影響

該当資料なし

#### 2) 併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項参照

### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法 :

ノンコンパートメント解析



(2) 吸収速度定数 :

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ :

該当しない

(4) 消失速度定数 :

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) クリアランス :

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) 分布容積 :

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

### 3.吸収

該当しない

### 4.分布

(1) 血液－脳関門通過性 :

「VII.4.(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性 :

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>22)</sup>

妊娠ラット（妊娠 7 日、妊娠 17 日）に 100IU/kg の <sup>125</sup>I-アンチトロンビン ガンマを単回静脈内投与したときの放射能の分布を組織摘出法で検討した。妊娠 7 日目の胚中放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高値を示したが、母動物血漿中濃度の約 12 分の 1 であった。妊娠 17 日目の胎児に放射能が認められたが、放射能濃度が最大となる投与後 8 時間における胎児全身濃度は、母動物血漿中濃度の約 19 分の 1 であった。また TCA 不溶性画分には放射能がほとんど検出されなかったことから、胎児における放射能は未変化体を含む高分子成分由来ではないと推察された。

(3) 乳汁への移行性 :

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>22)</sup>

分娩後ラット（分娩後 11 日目）に 100IU/kg の <sup>125</sup>I-アンチトロンビン ガンマを単回静脈内投与したときの乳汁移行性を検討した。投与後 8 時間以降、乳汁中に血漿中放射能濃度を上回る放射能濃度が認められ、血漿中放射能濃度の 2.2～2.7 倍であった。乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間以降、血漿中放射能濃度と並行して経時的に低下した。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> <sup>23)</sup>

雌雄のラットにそれぞれ <sup>125</sup>I-アンチトロンビン ガンマ 100IU/kg を単回静脈内投与したとき、放射能濃度は血漿で最も高く、脾臓、骨髄、腎臓、副腎、肝臓、肺、胃及び卵巣（雌のみ）で比較的高かった。

雄性ラットに 100IU/kg の <sup>125</sup>I-アンチトロンビン ガンマを単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

放射能濃度 (µg eq./mL or g)				
組織/臓器	0.5h	8h	24h	48h
血液	200 ± 11	55.1 ± 1.7	14.4 ± 2.3	3.57 ± 0.12
血漿	320 ± 20 (285 ± 14)	84.0 ± 0.8 (67.5 ± 0.9)	20.2 ± 0.4 (16.9 ± 1.4)	6.36 ± 1.17 (5.43 ± 0.95)
脳	2.80 ± 0.11	1.18 ± 0.17	0.451 ± 0.053	0.262 ± 0.093
肺	51.3 ± 16.3	26.6 ± 2.9	7.96 ± 1.01	2.50 ± 0.56
肝臓	62.3 ± 0.4 (38.7 ± 3.4)	15.9 ± 1.5 (10.1 ± 0.2)	5.27 ± 0.33 (3.54 ± 0.62)	2.48 ± 0.83 (1.96 ± 0.50)
副腎	65.4 ± 13.1	21.0 ± 0.8	5.00 ± 0.41	1.79 ± 0.33
腎臓	68.5 ± 10.5 (45.3 ± 10.4)	35.6 ± 1.6 (22.4 ± 1.3)	11.4 ± 1.1 (7.57 ± 1.26)	4.61 ± 0.93 (3.53 ± 0.88)
脾臓	89.3 ± 1.1 (60.1 ± 4.7)	39.8 ± 2.7 (26.0 ± 3.0)	8.42 ± 0.19 (5.95 ± 0.17)	2.43 ± 0.18 (1.65 ± 0.21)
骨髄	85.2 ± 4.6	29.2 ± 4.5	6.34 ± 1.41	2.28 ± 0.30
前立腺	7.64 ± 1.32	8.80 ± 0.98	3.22 ± 0.31	1.46 ± 0.39
精巣	11.8 ± 1.4	15.7 ± 2.0	3.60 ± 0.13	1.12 ± 0.15
精巣上部	10.3 ± 1.8	12.1 ± 1.7	3.25 ± 0.33	1.18 ± 0.27
胃	11.9 ± 1.8	31.5 ± 4.1	7.33 ± 1.20	2.78 ± 0.57
小腸	23.2 ± 4.4	21.1 ± 2.4	5.71 ± 0.51	1.40 ± 0.38
大腸	7.51 ± 1.25	11.1 ± 2.9	3.41 ± 0.55	1.17 ± 0.28

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

雌性ラットに 100IU/kg の  $^{125}\text{I}$ -アンチトロンビン ガンマを単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織/臓器	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./mL or g}$ )			
	0.5h	8h	24h	48h
血液	172 $\pm$ 13	40.5 $\pm$ 6.8	10.7 $\pm$ 0.5	3.50 $\pm$ 0.60
血漿	262 $\pm$ 15 (240 $\pm$ 9)	57.9 $\pm$ 8.5 (46.3 $\pm$ 6.8)	16.1 $\pm$ 0.6 (13.0 $\pm$ 0.3)	4.88 $\pm$ 1.11 (4.35 $\pm$ 1.28)
脳	2.43 $\pm$ 0.26	0.711 $\pm$ 0.109	0.374 $\pm$ 0.041	0.218 $\pm$ 0.081
肺	45.3 $\pm$ 11.2	17.7 $\pm$ 2.2	6.66 $\pm$ 0.16	2.00 $\pm$ 0.23
肝臓	58.9 $\pm$ 2.7 (38.8 $\pm$ 1.2)	13.2 $\pm$ 1.4 (8.19 $\pm$ 1.39)	4.62 $\pm$ 0.43 (2.96 $\pm$ 0.47)	2.72 $\pm$ 0.82 (2.32 $\pm$ 0.99)
副腎	56.4 $\pm$ 9.4	15.2 $\pm$ 2.2	4.69 $\pm$ 0.61	1.47 $\pm$ 0.27
腎臓	54.7 $\pm$ 4.3 (45.3 $\pm$ 10.4)	27.7 $\pm$ 3.0 (19.6 $\pm$ 2.5)	9.54 $\pm$ 0.33 (5.33 $\pm$ 0.20)	3.59 $\pm$ 0.62 (2.72 $\pm$ 0.40)
脾臓	82.2 $\pm$ 3.8 (59.9 $\pm$ 2.6)	36.7 $\pm$ 1.8 (26.8 $\pm$ 3.7)	8.04 $\pm$ 0.74 (5.39 $\pm$ 1.11)	4.32 $\pm$ 0.96 (3.22 $\pm$ 1.03)
骨髄	63.2 $\pm$ 2.1	23.3 $\pm$ 1.7	6.02 $\pm$ 0.59	2.03 $\pm$ 0.85
卵巣	89.2 $\pm$ 3.8	27.5 $\pm$ 5.1	6.51 $\pm$ 0.48	2.04 $\pm$ 0.51
子宮	9.51 $\pm$ 4.78	21.1 $\pm$ 1.7	6.48 $\pm$ 0.39	2.23 $\pm$ 0.44
胃	15.1 $\pm$ 0.9	47.1 $\pm$ 18.5	11.2 $\pm$ 2.2	2.06 $\pm$ 0.30
小腸	17.3 $\pm$ 2.2	14.6 $\pm$ 2.2	3.85 $\pm$ 0.25	1.04 $\pm$ 0.34
大腸	8.71 $\pm$ 1.23	8.67 $\pm$ 0.84	2.70 $\pm$ 0.07	0.834 $\pm$ 0.182

平均値  $\pm$  標準偏差 (n=3)

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

## 5.代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

## 6.排泄

### (1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

### (2) 排泄率：

該当資料なし

### (3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8.透析等による除去率

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

#### 〔解説〕

本剤の成分に対しショックの既往歴がある患者に本剤を再投与した場合、ショックを起こすおそれがあることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

9.1.2 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

#### 〔解説〕

9.1.1 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された蛋白製剤であるため、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に本剤を投与した場合、過敏症が発現するおそれがあることから設定した。

9.1.2 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に本剤を投与した場合、過敏症が発現するおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者：  
設定されていない

(3) 肝機能障害患者：  
設定されていない

(4) 生殖能を有する者：  
設定されていない

(5) 妊婦：

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（ウサギ）で無毒性量を上回る投与量において、膣からの出血、子宮内の血液貯留、流産、胎児の発育遅延、着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められている。

#### 【解説】

本剤の国内臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はなく、安全性は確立していないこと、及び動物実験（ウサギ）で無毒性量を上回る投与量において、膣からの出血、子宮内の血液貯留、流産、胎児の発育遅延、着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められていることから設定した。

(6) 授乳婦：

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

#### 【解説】

本剤の国内臨床試験において、授乳中の婦人に対する使用経験はなく、安全性は確立していないことに加え、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行する可能性が認められていることから設定した。

(7) 小児等：

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

#### 【解説】

本剤の国内臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

【解説】

国内臨床試験における 65 歳以上と 65 歳未満での有害事象発現頻度の層別解析の結果、特に 65 歳以上の高齢者において具体的な注意喚起が必要と考えられる事象は認めなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、医薬品共通の一般的な注意事項として設定した。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の作用が増強するおそれがある。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する。

【解説】

既存の pAT 製剤において「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]」に関して相互作用（併用注意）として注意喚起されており、本剤においても同様の作用を有するため、抗凝固剤と併用した場合、本剤の作用が増強する可能性があることから設定した。

なお、本剤の国内臨床試験においては、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、本剤とヘパリン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ている。

## 8.副作用

### 11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 〔解説〕

既存の pAT 製剤において、ショック、アナフィラキシー等の報告がある。本剤は蛋白製剤であることから、ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を起こす可能性が考えられるため、本剤においても注意喚起を行う必要があることから設定した。なお、本剤の国内及び海外臨床試験においてショック、アナフィラキシーは発現していないが、過敏症に関連する副作用として、「そう痒症」「発疹」「薬疹」「紅斑」「中毒性皮膚疹」（いずれも軽度又は中等度で回復）が発現している。

使用にあたっては、アレルギー既往歴や薬物過敏症等について十分な問診を行い、本剤の成分に対しショックの既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

また、本剤の成分、ハムスター細胞由来の生物学的製剤、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には慎重に投与すること。

投与に際しては、十分に観察を行うこと。

#### (2) その他の副作用：

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満
出血		消化管出血（胃腸出血、下血）、皮下出血、出血性脳梗塞、その他の出血（血管穿刺部位血腫、血尿等）
肝臓	肝機能異常（AST, ALT, $\gamma$ -GTP, Al-P, ビリルビン上昇等）	
皮膚		発疹、そう痒症
血液		貧血
消化器		悪心・嘔吐、下痢
精神・神経系		脳梗塞



〔解説〕

承認時まで実施した国内及び海外臨床試験における安全性評価対象 144 例に発現した副作用に基づき記載した。

「その他の副作用」に記載した副作用については、以下のとおり、類似の副作用がある場合は、類似の副作用をまとめて発現頻度を算出している。

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
消化管出血(胃腸出血、下血)	胃腸出血、メレナ
皮下出血	皮下出血、点状出血
出血性脳梗塞	出血性脳梗塞、卒中の出血性変化
その他の出血(血管穿刺部位血腫、血尿等)	血管穿刺部位血腫、血尿
肝機能異常 (AST, ALT, $\gamma$ -GTP, Al-P, ビリルビン上昇等)	薬物性肝障害、肝機能検査異常、肝酵素上昇、 $\gamma$ -グルタミル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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加
発疹	発疹、薬疹、紅斑、そう痒性皮疹、中毒性皮疹
そう痒症	そう痒症
貧血	貧血、ヘモグロビン減少
悪心・嘔吐	悪心、嘔吐
下痢	下痢
脳梗塞	脳梗塞

<副作用発現状況一覧>

対象/試験・調査区分	DIC 国内臨床試験 (併合解析)		CAD 海外臨床試験		合計	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
安全性評価対象例数	128 例		16 例		144 例	
副作用発現例数 (%)	24 例 (18.8%)		5 例 (31.3%)		29 例 (20.1%)	
<b>分類・副作用名</b>	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
<b>【感染症および寄生虫症】</b>	4	3.1	—	—	4	2.8
丹毒	1	0.8	—	—	1	0.7
帯状疱疹	1	0.8	—	—	1	0.7
敗血症	1	0.8	—	—	1	0.7
敗血症性ショック	1	0.8	—	—	1	0.7
サイトメガロウイルス性腸炎	1	0.8	—	—	1	0.7
口腔ヘルペス	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【血液およびリンパ系障害】</b>	2	1.6	—	—	2	1.4
貧血	2	1.6	—	—	2	1.4
<b>【神経系障害】</b>	5	3.9	—	—	5	3.5
脳梗塞	2	1.6	—	—	2	1.4
痙攣	1	0.8	—	—	1	0.7
出血性脳梗塞	1	0.8	—	—	1	0.7
卒中の出血性変化	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【眼障害】</b>	—	—	1	6.3	1	0.7
眼裂斑	—	—	1	6.3	1	0.7
<b>【血管障害】</b>	—	—	1	6.3	1	0.7
ほてり	—	—	1	6.3	1	0.7
<b>【呼吸器、胸郭および縦隔障害】</b>	1	0.8	—	—	1	0.7
喉頭浮腫	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【胃腸障害】</b>	6	4.7	1	6.3	7	4.9
腹痛	—	—	1	6.3	1	0.7
便秘	1	0.8	—	—	1	0.7
下痢	1	0.8	1	6.3	2	1.4
胃腸出血	2	1.6	—	—	2	1.4
メレナ	1	0.8	—	—	1	0.7
悪心	—	—	1	6.3	1	0.7
口内炎	1	0.8	—	—	1	0.7
嘔吐	1	0.8	—	—	1	0.7

対象/試験・調査区分	DIC 国内臨床試験 (併合解析)		CAD 海外臨床試験		合計	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
<b>【肝胆道系障害】</b>	2	1.6	—	—	2	1.4
黄疸	1	0.8	—	—	1	0.7
薬物性肝障害	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【皮膚および皮下組織障害】</b>	7	5.5	3	18.8	10	6.9
薬疹	2	1.6	—	—	2	1.4
紅斑	1	0.8	—	—	1	0.7
皮下出血	2	1.6	—	—	2	1.4
点状出血	1	0.8	—	—	1	0.7
そう痒症	—	—	2	12.5	2	1.4
発疹	—	—	2	12.5	2	1.4
そう痒性皮疹	—	—	1	6.3	1	0.7
中毒性皮疹	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【筋骨格系および結合組織障害】</b>	1	0.8	—	—	1	0.7
成人発症スチル病	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【腎および尿路障害】</b>	1	0.8	—	—	1	0.7
血尿	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【一般・全身障害および投与部位の状態】</b>	1	0.8	—	—	1	0.7
血管穿刺部位血腫	1	0.8	—	—	1	0.7
<b>【臨床検査】</b>	9	7	1	6.3	10	6.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.8	—	—	1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.8	1	6.3	2	1.4
血中ビリルビン増加	2	1.6	—	—	2	1.4
血圧低下	1	0.8	—	—	1	0.7
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.8	—	—	1	0.7
ヘモグロビン減少	1	0.8	—	—	1	0.7
肝機能検査異常	1	0.8	—	—	1	0.7
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.8	—	—	1	0.7
肝酵素上昇	1	0.8	—	—	1	0.7

副作用については、MedDRA/J バージョン 16.0 基本語 (PT) を使用して集計した。

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10.過量投与

設定されていない

## 11.適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶解液を用いて溶解すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.2 原則として、他剤との混合注射は避けること。

14.1.3 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

14.1.4 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 沈殿の認められるもの又は混濁しているものは投与しないこと。

14.2.2 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生することがある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

[解説]

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1～14.1.4

用時溶解して使用する注射剤の一般的注意事項として設定した。

なお、溶解方法については、別途、製品に同封されている「アコアラン®静注用溶解方法と適用上の注意」の説明文書を活用すること。（「XⅢ. <参考：溶解方法と適用上の注意>」を参照）

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 蛋白製剤は凝集を起こすことがあるため、用時溶解して使用する注射剤の一般的注意事項として設定した。

14.2.2 既存の pAT 製剤の添付文書を参考にしたことに加えて、本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジで採取し放置すると浮遊物の発生が認められたことから設定した。（「XⅢ. <参考：アコアラン®静注用 600（一部変更承認後）とシリコンオイルの浮遊物確認試験結果について>」を参照）

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

＜参考：抗体検査の評価＞

DIC、CAD 患者を対象とした本剤の臨床試験において抗アンチトロンビン ガンマ抗体の産生は認められていない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>24)</sup>：

試験項目	動物種 (性：例数)	投与経路 (投与期間)： 投与量 (IU/kg/日)	試験成績
心血管系に及ぼす影響			
血圧、心電図	カニクイザル (雌雄：各 5)	静脈内(2 週間)： 0、100、300、 1000	1000IU/kg/日投与群の雄 1 例で血圧の低下が認められたが、この変化は本剤の血液凝固抑制作用に起因した重度の出血による二次的変化と考えられた。その他の動物では、血圧に本剤の影響は認められなかった。すべての動物において、心電図に本剤の影響は認められなかった。
中枢神経系に及ぼす影響			
一般状態観察	CrI:CD(SD) ラット (雌雄：10 又は 15)	静脈内(2 週間)： 0、500、2000	中枢神経系に本剤の影響は認められなかった。
一般状態観察、 体温	カニクイザル (雌雄：各 5)	静脈内(2 週間)： 0、100、300、 1000	1000IU/kg/日投与群の雄 1 例で体温の低下及び自発運動の減少が認められたが、これらの変化は本剤の血液凝固抑制作用に起因した重度の出血による二次的変化と考えられた。その他の動物では、同様な変化は認められなかった。
呼吸系に対する影響			
一般状態観察	CrI:CD(SD) ラット (雌雄：10 又は 15)	静脈内(2 週間)： 0、500、2000	呼吸系に本剤の影響は認められなかった。
	カニクイザル (雌雄：各 5)	静脈内(2 週間)： 0、100、300、 1000	

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

## 2. 毒性試験 <sup>25)</sup>

### (1) 単回投与毒性試験（ラット、カニクイザル）：

動物種	性別	投与経路	投与量(IU/kg/日)及び [投与期間]	概略の致死量
CrI:CD(SD) ラット	雄雌	静脈内	0、500、2000 [2週間] <sup>a)</sup>	2000IU/kg/日を超える
カニクイザル	雄	静脈内	180、1800 [2週間] <sup>a)</sup>	1800IU/kg/日 <sup>b)</sup>

a) 反復投与毒性試験において評価した

b) 7回投与翌日に 2/2 例が過剰な薬理作用（血液凝固抑制作用）に起因した出血により瀕死となった

### (2) 反復投与毒性試験（ラット、カニクイザル）：

動物種 (性：例数)	投与期間 頻度	休薬期間	投与経路： 投与量 (IU/kg/日)	試験成績
CrI:CD(SD) ラット (雄雌： 各 10～15)	2週間、 1日1回	2週間 (0、2000 IU/kg/日 投与群の 雌雄各 5)	静脈内： 0、500、2000	無毒性量：2000IU/kg/日
CrI:CD(SD) ラット (雄雌：各 15)	2週間、 1日1回	2週間 (各群の雌 雄 5)	静脈内： 0、2000	無毒性量：2000IU/kg/日
カニクイザル (雄雌：各 5)	2週間、 1日1回	6週間 (各群の雌 雄 2)	静脈内： 0、100、300、 1000	無毒性量：300IU/kg/日  1000IU/kg/日投与群で本剤の血液凝固抑制作用による重度の出血に起因した一般状態の悪化、体重の低下及び貧血が認められた。 投与期間中に認められた本剤投与に起因した変化は、いずれも休薬により回復した。

### (3) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）：

動物種 (性：例数)	投与期間 頻度	投与経路： 投与量 (IU/kg/日)	試験成績
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
CrI:CD(SD) ラット (雌：20)	交配前2週間 から、交配期 間、妊娠7日 まで 1日1回	静脈内： 0、200、 600、2000	無毒性量 雌性動物への一般毒性学的影響：2000IU/kg/日 雌性動物の生殖能に及ぼす影響：2000IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000IU/kg/日

動物種 (性：例数)	投与期間 頻度	投与経路： 投与量 (IU/kg/日)	試験成績
CrI:CD(SD) ラット (雄：20)	交配前15日間 から、交配期 間中 1日1回	静脈内： 0、500、 2000	無毒性量 雄性動物への一般毒性学的影響：2000IU/kg/日 雄性動物の生殖能に及ぼす影響：2000IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000IU/kg/日
<b>胚・胎児発生に関する試験</b>			
CrI:CD(SD) ラット (妊娠雌：20)	妊娠7～17日 1日1回	静脈内： 0、200、 600、2000	無毒性量 母動物への一般毒性学的影響：2000IU/kg/日 母動物の生殖能に及ぼす影響：2000IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000IU/kg/日  本剤に催奇性はないと判断した
Kbs:NZW ウサギ (妊娠雌： 18～20)	妊娠6～18日 1日1回	静脈内： 0、50、 150、500	無毒性量 母動物への一般毒性学的影響：500IU/kg/日 母動物の生殖能に及ぼす影響：150IU/kg/日 500IU/kg/日投与群で、腔からの出血、 子宮内の血液貯留、胎盤変異の発現頻度の 増加が認められた 次世代の発生に及ぼす影響：150IU/kg/日 500IU/kg/日投与群で、胎児体重の低値、骨 化遅延が認められた  本剤に催奇性はないと判断した
<b>出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験</b>			
CrI:CD(SD) ラット (妊娠雌：20)	妊娠7日 ～分娩後21日 1日1回	静脈内： 0、200、 600、2000	無毒性量 母動物への一般毒性学的影響：2000IU/kg/日 母動物の生殖能に及ぼす影響：2000IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000IU/kg/日



(4) その他の特殊毒性：

①局所刺激性試験（ウサギ）

動物種 (性：例数)	投与経路 頻度 <sup>a)</sup>	投与量 (mL/部位)	試験成績
Kbl:JW ウサギ (雄：各6)	耳介静脈内又は 静脈周囲の皮下 単回投与	静脈内：3 皮下：0.3	血管刺激性、血管周囲刺激性の可能性 はないと考えられた。

a)各群3例を投与2日後、残りの3例を投与14日後に解剖

②遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、本剤が遺伝子組換え技術により製造した組換えタンパク質であり、DNA及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日）」に基づき実施しなかった。

③がん原性試験

本剤の適応症であるDICが急性で致死率の高い疾患であり、臨床での投与期間が最長5日間を想定していること、また、CADにおいては妊娠や手術時等血栓症発生リスクがある場合に5日間程度投与することを想定していること、並びに本剤が遺伝毒性を有している可能性がごく低いことから、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（薬食審査発1127001号、平成20年11月27日）」に基づき、必要ないと判断したため、実施しなかった。

④抗原性

ラットでは反復投与毒性試験の2000IU/kg/日投与群の雌1/4例、カニクイザルでは100IU/kg/日投与群の雄1/5例、180IU/kg/日投与群の雄1/2例、1000IU/kg/日投与群の雄2/5例及び雌1/5例、ウサギでは、50、100、150及び500IU/kg/日投与群の各4/5、2/6、5/5及び3/4例で抗アンチトロンビンガンマ抗体が検出された。

抗アンチトロンビンガンマ抗体の陽性率は、ウサギで高かった。

ラット、カニクイザル及びウサギのいずれの動物種においても、抗アンチトロンビンガンマ抗体の検出時点のAT活性は、投与前値又は対照群と同程度であった。このことから、ラット、カニクイザル及びウサギで検出された抗アンチトロンビンガンマ抗体は、動物の内因性AT活性には影響を及ぼさないと考えられた。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来成分

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24 箇月

### 3. 貯法・保存条件

● アコアラン<sup>®</sup>静注用 600 (ロット番号 20901TG 以降の製剤)

● アコアラン<sup>®</sup>静注用 1800 (ロット番号 20903TG 以降の製剤)

貯法：室温保存

● アコアラン<sup>®</sup>静注用 600 (ロット番号 20702TG 以前の製剤)

● アコアラン<sup>®</sup>静注用 1800 (ロット番号 20205TG 以前の製剤)

貯法：凍結を避け 25℃以下に保存

(※いずれの場合も定められた貯法を守ること)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号、投与又は処方年月日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり

・アコアラン<sup>®</sup>静注用 600：有り（日本語・英語）

・アコアラン<sup>®</sup>静注用 1800：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

- ・使用方法に関しては「XⅢ. <参考：溶解方法と適用上の注意>」を参照のこと
- ・複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別キャップ・ラベル色調

「IV.1.(1) 剤形の区別，外観及び性状」の項参照

注)「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項も参照のこと

## 5.承認条件等

### <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。

### <医薬品リスク管理計画について>

本剤の「医薬品リスク管理計画（RMP:Risk Management Plan）」は下記 URL に公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

## 6.包装

### ●アコアラン®静注用 600

1 バイアル [溶解液（日局注射用水 12mL）、溶解液注入針 添付]

### ●アコアラン®静注用 1800

1 バイアル [溶解液（日局注射用水 36mL）、溶解液注入針、通気針 添付]

## 7.容器の材質

### ●アコアラン®静注用 600

バイアル : 無色透明のガラス製でゴム栓をアルミ製キャップで固定した瓶

溶解液注入針 : ABS 樹脂製

### ●アコアラン®静注用 1800

バイアル : 無色透明のガラス製でゴム栓をアルミ製キャップで固定した瓶

溶解液注入針 : ABS 樹脂製

通気針 : ステンレス鋼

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤（生物学的製剤基準）

アルガトロバン水和物、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）

## 9.国際誕生年月日

国内開発

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アコアラン®静注用 600	2015年7月3日	22700AMX00695000
アコアラン®静注用 1800	2017年9月11日	22900AMX00951000

## 11.薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アコアラン®静注用 600	2015年8月31日
アコアラン®静注用 1800	2017年11月29日

## 12.効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14.再審査期間

8年：2015年7月3日～2023年7月2日

## 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アコアラン <sup>®</sup> 静注用 600	124420501	6343444D1021	622442001
アコアラン <sup>®</sup> 静注用 1800	125839401	6343444D2028	622583901

## 17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 松井隆則ほか：ハリソン内科学 第4版. 2013; 855-856
- 2) 辻肇：日本臨床 別冊 血液症候群 第2版Ⅲ. 2013; 13-16
- 3) 丸山征郎ほか：血栓止血誌. 2009; 20: 77-113
- 4) Gando S, et al. : Clin Appl Thromb Hemost. 2005; 11: 71-76 (PMID:15678275)
- 5) Gando S, et al. : Crit Care Med. 2006; 34: 625-631 (PMID:16521260)
- 6) 倉地幸徳：「凝固・線溶・キニン」. 1979; 343-353
- 7) 社内資料：先天性アンチトロンビン欠乏症を対象とした第Ⅰ相臨床試験（2015年7月3日承認、CTD2.7.2.2.3.2）
- 8) 社内資料：血漿由来人アンチトロンビン製剤との第Ⅲ相非盲検比較対照試験（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.5）
- 9) 社内資料：第Ⅲ相一般臨床試験（厚生省DIC診断基準によるDIC患者）（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.6）
- 10) 社内資料：第Ⅲ相一般臨床試験（急性期DIC診断基準によるDIC患者）（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.7）
- 11) 青木延雄ほか：厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書. 1988; 37-41
- 12) 社内資料：CAD患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（EU-001試験）（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.4）
- 13) 社内資料：血漿由来人アンチトロンビン製剤との生物学的同等性試験（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.2）
- 14) 社内資料：臨床概要（2015年7月3日承認、CTD2.5.3.8.2）
- 15) 辻肇：血栓止血誌. 2001; 12: 74-77
- 16) 上村八尋ほか：基礎と臨床. 1987; 21: 5241-5250
- 17) 社内資料：ヒト血漿におけるプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間に対する作用（2015年7月3日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 18) 社内資料：リポポリサッカライド誘発ラット凝固亢進モデルにおける作用（2015年7月3日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 19) 社内資料：トロンボプラスチン誘発ラット凝固亢進モデルにおける作用（2015年7月3日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 20) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.3）
- 21) 社内資料：DIC患者における薬物動態（2015年7月3日承認、CTD2.5.3.2）
- 22) 社内資料：薬物動態試験（非臨床）（2015年7月3日承認、CTD2.6.4.4.2、CTD2.6.4.6.1）
- 23) 社内資料：ラットにおける組織中濃度（2015年7月3日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 24) 社内資料：安全性薬理試験（2015年7月3日承認、CTD2.6.2.4、CTD2.6.3.4）
- 25) 社内資料：毒性試験（2015年7月3日承認、CTD2.6.6）

## 2.その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない



### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

#### 2. その他の関連資料

##### ■ 略号一覧・用語の定義

###### 略号一覧

略号	略していない用語
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society Critical Care Medicine (米国胸部専門医学会及び米国集中治療医学会)
AT	Antithrombin (アンチトロンビン)
pAT 製剤	血漿由来 AT 製剤
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)

###### 用語の定義

用語	定義
APACHE II	The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (重症度スコア)
FDP	フィブリン分解産物
incremental recovery	AT 活性増加率 (%IU/kg) $C_{\max}$ (IU/mL) / 投与量 (IU/kg) ×100 で算出する。
SOFA	Sepsis related organ failure assessment (臓器障害スコア)
<sup>125</sup> I-アンチトロンビン ガンマ	<sup>125</sup> I で標識されたアンチトロンビン ガンマ
<sup>125</sup> I	放射性ヨウ素
AUC <sub>0-t</sub>	t 時間までの血漿中 AT 活性 (又は AT 抗原濃度) 一時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	無限大時間までの血漿中 AT 活性 (又は AT 抗原濃度) 一時間曲線下面積
k <sub>el</sub>	消失速度定数
V <sub>ss</sub>	定常状態の分布容積
PT 比	プロトロンビン比 (被検血漿プロトロンビン時間 / 正常対照血漿プロトロンビン時間)

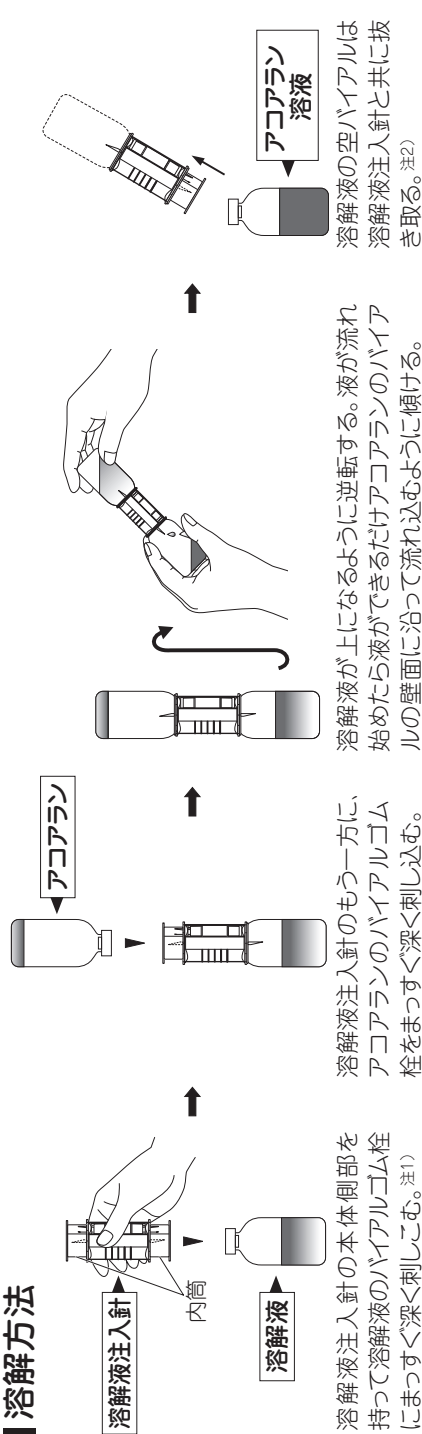
<参考：溶解方法と適用上の注意>

●アコアラン静注用 600、アコアラン静注用 1800 は本頁、及び次頁を参照すること

JK

## アコアラン® 静注用600・1800 溶解方法と適用上の注意

### ■ 溶解方法



注 1) 溶解液注入針の両端にある内筒は、押すと本体に格納され針が露出するため、直接触れないでください。

溶解液注入針は必ず先に溶解液のバイアルに刺してください。

注 2) 本剤に溶解液全量を加え、空バイアル及び溶解液注入針を抜き取り、静かに円を描くように回して溶解してください(強く振らないでください)。

### ■ 適用上の注意

#### 【調製時】

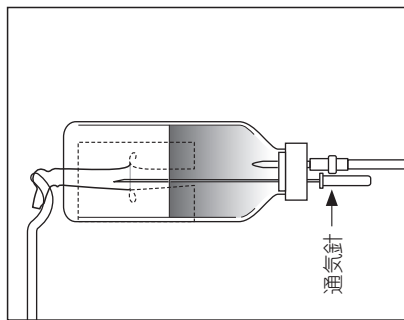
- ・添付の溶解液を用いて溶解してください。
- ・原則として、他剤との混合注射は避けてください。
- ・溶解後はできるだけ速やかに使用してください。
- ・使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないでください。

#### 【投与時】

- ・沈殿の認められるもの又は混濁しているものは投与しないでください。
- ・溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生することがあります。投与前に浮遊物がないか目視で確認してください。浮遊物が認められた場合には投与しないでください。

<アコアラン静注用1800につきましては、裏面もご覧ください。>

# アコアラン<sup>®</sup>静注用1800に添付の通気針の使用方法



点滴静注する際に、通気針の先端が液面より上に出るように突き刺して使用してください。  
(上図参照)

1. アコアラン静注用1800バイアルゴム栓に輸液セットのびん針を刺し、バイアルを逆さまにするしておく。
2. 通気針のフィルタ部分（通気部）を指で蓋をした状態のまま、アコアラン静注用1800のバイアルゴム栓に刺し、通気針の先端が液面より上に出たことを確認してから、指を放す。

## 〈注〉

- ・市販の輸液セットなどに組み込まれた通気針は、針が短く先端が液面より上に出ないため、点滴の際に気泡を生じますので、添付の通気針を使用してください。
- ・輸液セットのびん針及び通気針は溶解液注入針と同じ位置に刺すと液もれを起こすことがありますので別の位置に刺してください。
- ・包装袋が破損している場合は使用しないでください。
- ・通気針の使用は一回限りです。

※アコアラン静注用 1800 は前頁も参照すること

＜参考：アコアラン静注用600(一部変更承認後)とシリコンオイルの浮遊物確認試験結果について＞

1. 試験材料

薬剤 : 本剤 (12mL)

シリンジ : テルモシリンジ 20mL SS-20ESZ (テルモ株式会社)

2. 試験方法と試験結果

浮遊物の生成度合いは、目視で浮遊物を確認し次の 5 段階で評価した。

評価	浮遊物の生成度合い
—	認められない
±	極わずかに認められた
+	若干認められた
++	認められた
+++	明らかに認められた

【試験 1】＜吸引に用いる注射針の太さの影響＞

1) 試験方法

本剤溶解液 12mL を 18G 又は 22G の注射針を装着したシリンジで吸引後、空気層を抜いて静置し、静置直後 (0)、5、10、30 及び 60 分後に浮遊物の生成状態を確認した。

2) 試験結果

浮遊物は認められなかった。

経過時間 (分)	浮遊物の有無	
	18G 針	22G 針
0	(—)	(—)
5	(—)	(—)
10	(—)	(—)
30	(—)	(—)
60	(—)	(—)

**【試験 2】<シリンジ内の空気層の影響>****1) 試験方法**

本剤溶解液 12mL を 18G の注射針を装着したシリンジで吸引し、更に空気を吸引して空気容積を 0、4、8mL とし攪拌することなく静置し、静置直後 (0)、5、10、30 及び 60 分後に浮遊物の生成状態を確認した。

**2) 試験結果**

空気容積が 4 及び 8mL の時、10 分後に浮遊物の生成が認められた。

経過時間 (分)	浮遊物の有無		
	空気容積 0 mL	空気容積 4 mL	空気容積 8 mL
0	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(-)	(-)
10	(-)	(+)	(+)
30	(-)	(+)	(+)
60	(-)	(+)	(+)

**【試験 3】<攪拌の影響>****1) 試験方法**

本剤溶解液 12mL を 18G の注射針を装着したシリンジで吸引し、更に空気を吸引して空気容積を 8mL になるよう調節したものを 2 本準備し、一方は攪拌することなく空気層を抜き静置し、他方は数回シリンジを振盪させ軽く溶解液を攪拌した後、空気層を抜き静置し、静置直後 (0)、5、10、30 及び 60 分後に浮遊物の生成状態を確認した。

**2) 試験結果**

攪拌した場合は 30 分後より浮遊物の生成が認められた。

経過時間 (分)	浮遊物の有無	
	攪拌ナシ	攪拌
0	(-)	(-)
5	(-)	(-)
10	(-)	(-)
30	(-)	(+)
60	(-)	(+)

**JB** 一般社団法人  
日本血液製剤機構

ACOA0001AAA21A