

日本標準商品分類番号 876349

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

血液凝固阻止剤

アコアラン[®] 静注用 600・1800

ACOALAN[®] Injection

600国際単位、1800国際単位／バイアル
アンチトロンビン ガンマ(遺伝子組換え) 静注用

生物由来製品 処方箋医薬品[※] (注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

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

CONTENTS

■ 開発の経緯	1
■ 特徴 (特性)	1
■ 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	2
禁忌、組成・性状、効能又は効果	2
用法及び用量、特定の背景を有する患者に関する注意	3
副作用、適用上の注意	4
■ 臨床成績	5
■ 薬物動態	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 分布	23
■ 薬効薬理	25
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	27
1. 安全性薬理試験	27
2. 毒性試験	28
■ 製剤学的事項	31
■ 取扱い上の注意、包装、関連情報	32
■ 溶解方法と適用上の注意	33
■ 主要文献	34
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	35

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^{1~3)}。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製剤と効能又は効果及び用法及び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III低下を伴う播種性血管内凝固症候群(DIC)」を効能又は効果として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。

特徴(特性)

1. 組換えDNA技術及び糖鎖制御技術を用いて作製した、ヒト天然型アンチトロンビンと同一のアミノ酸配列かつ同じタイプの糖鎖構造をもつ遺伝子組換えアンチトロンビン製剤です。

2. 血漿由来のウイルス等による感染リスクの低減を期待し、ヒト血漿由来の原料を用いていません。

3. 薬物動態試験により、ノイアート*の1.2倍量(72 IU/kg)で生物学的同等性が確認されました。(21ページ参照)

*ノイアート:血漿由来人アンチトロンビン製剤

4. 感染症に伴い発症したDIC患者を対象とした第Ⅲ相非盲検比較試験で、DIC離脱*率は、アコアラン群56.4%、ノイアート群52.7%でした。(6ページ参照)

*急性期DIC診断基準^{4, 5)}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) Gando S., et al.: Clin Appl Thromb Hemost., 11, 71, (2005)

5) Gando S., et al.: Crit Care Med., 34, 625, (2006)

5. 安全性(副作用)

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)

主な副作用(1%以上):肝機能異常(AST, ALT, γ -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

(詳細については最新の電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。)

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2024年1月改訂 (第5版)

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

2. 禁忌

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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。

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
添加剤	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。

3.2 製剤の性状

販売名	アコアラン静注用600	アコアラン静注用1800
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透明の液剤となる。	
pH	7.0～8.0	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	

4. 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)〉

- 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。
- 本剤を緊急措置以外の治療に使用する場合にあたっては、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。

6. 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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

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、腔からの出血、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。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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。

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。

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。

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, γ -GTP, ALP, 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

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。

臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」は2～4ページをご参照ください。

● 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) の治療

■ 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⁶⁾

6) 承認時評価資料：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

以下、血漿由来人アンチトロンビン製剤(ノイアート)をpAT製剤と表記する。

デザイン：

実薬対照、非盲検、無作為化、並行群間比較試験

目的：

血漿由来人アンチトロンビン製剤(pAT製剤)を対照薬とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較法によりアコアランの有効性及び安全性を検討する

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また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アコアラン36 IU/kg/日またはpAT製剤30 IU/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

*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アコアランまたはpAT製剤の単独投与を行うこととした。

■ 解析計画及び評価項目

原則、カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

主要評価項目^{*3}：

DIC離脱^{*4}の有無(主要な評価時点を投与開始後6日目(又は中止時^{*5})として、投与群ごとにDIC離脱割合及び95%信頼区間を算出した。)

*3：全例と登録時AT活性別(50%未満、50%以上70%以下)(サブグループ解析)の離脱割合で層調整(Woolson-Beanの方法)した投与群ごとのDIC離脱割合及び95%信頼区間を算出した。

*4：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。

*5：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^{*6}

：各時点のDICスコア及び投与開始前からのDICスコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

- ・被験者の転帰(投与開始後28日目の転帰を投与群ごとに生存割合で要約した。)*⁷

- ・臓器症状(SOFAスコア^{*8})

：各時点のSOFAスコア及び投与開始前からのSOFAスコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

- ・重症度 (APACHE II スコア*⁹)
：各時点のAPACHE II スコア及び投与開始前からのAPACHE II スコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。
- ・血漿中AT活性 (集中測定)
：各時点のAT活性及び投与開始前からのAT活性の変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。AT活性は集中測定の抗トロンビン活性を使用した。
 - * 6：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)
 - * 7：登録時AT活性別 (50%未満、50%以上 70%以下) (サブグループ解析) の生存割合で層調整 (Woolson-Bean の方法) した投与群ごとの生存割合を算出
 - * 8：Sequential organ failure assessmentスコア (臓器障害スコア)
 - * 9：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)：

アコアラン群 108 (110) 例、pAT 製剤群 113 (112) 例

有効性評価対象*¹⁰：アコアラン群 110 例、pAT 製剤群 112 例

安全性評価対象：アコアラン群 108 例、pAT 製剤群 113 例

* 10：本試験ではITT (intention to treat) 解析により有効性を評価し、治験薬を割り付けられた全ての被験者からなるアコアラン群 110 例、pAT 製剤群 112 例を解析対象とした。

安全性

- ・治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、投与群ごとに内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 16.0のPT及びSOC別に実施した。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

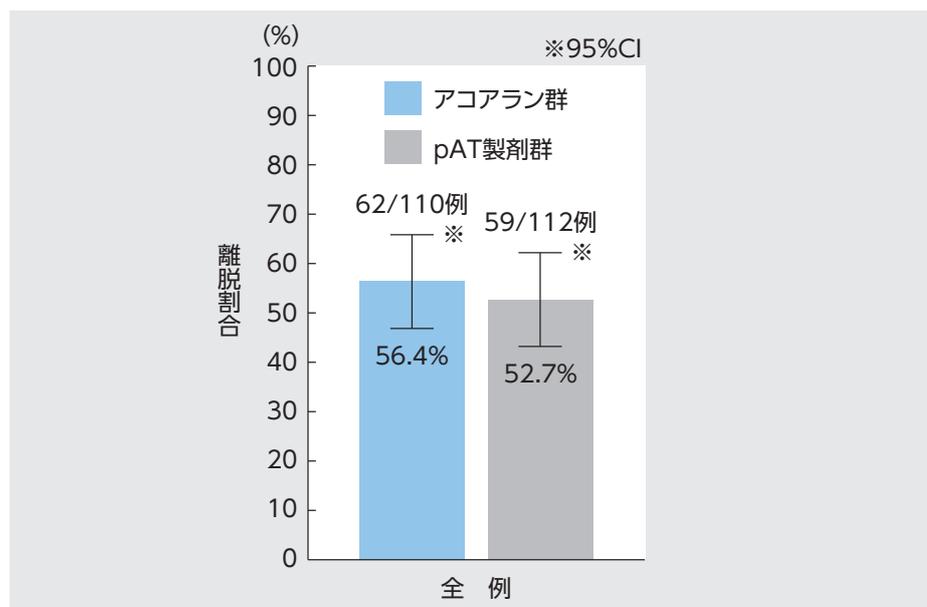
主要評価項目

● DIC 離脱の有無* (投与開始後6日目または中止時) (主要評価項目)

投与開始後6日目(または中止時)におけるDIC離脱率は、アコアラン群56.4%(110例中62例)[95%信頼区間:46.6~65.8%]、pAT製剤群52.7%(112例中59例)[95%信頼区間:43.0~62.2%]であった。

*:急性期DIC診断基準から算定したDICスコアが4点未満を離脱。4点以上をDICと定義。

DIC 離脱の割合 (主要評価項目)

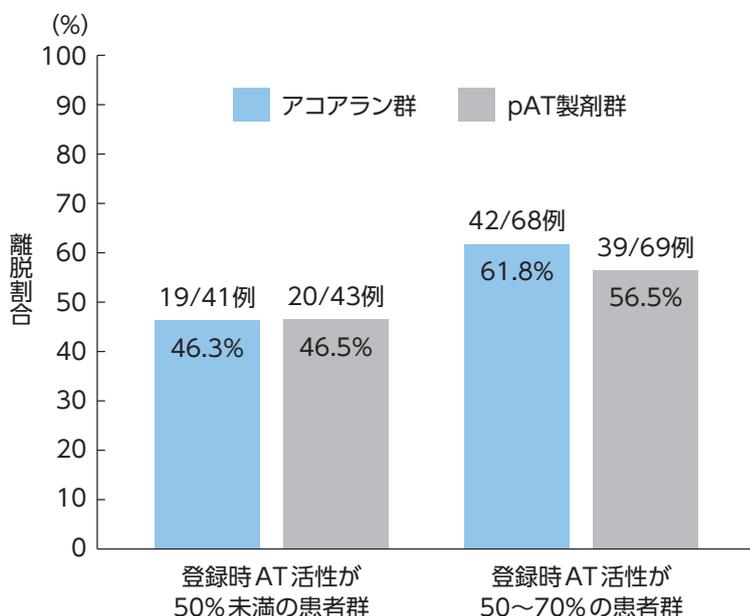


● 登録時AT活性的のDIC離脱*の有無 (投与開始後6日目または中止時) (主要評価項目のサブグループ解析)

登録時AT活性が50%未満の患者では、アコアラン群で46.3%、pAT製剤群で46.5%、登録時AT活性が50~70%の患者では、アコアラン群で61.8%、pAT製剤群で56.5%であった。

*:急性期DIC診断基準から算定したDICスコアが4点未満を離脱。4点以上をDICと定義

登録時AT活性的のDIC離脱の割合 (主要評価項目のサブグループ解析)



副次評価項目

● DICスコア*1

登録時のDICスコアは、アコアラン群で 5.6 ± 1.2 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、pAT製剤群で 5.6 ± 1.4 であった。

DICスコアは、アコアラン群では投与開始後6日目(または中止時)に 3.1 ± 2.2 であった。pAT製剤群では投与開始後6日目(または中止時)に 3.2 ± 2.2 であった。登録時から投与開始後6日目(または中止時)のDICスコアの変化量は、アコアラン群では -2.4 ± 2.2 であり、pAT製剤群では -2.4 ± 2.3 であった。

*1: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。最大スコアは8。)

	登録時	投与開始後6日目 (又は中止時)	変化量*2
アコアラン群	5.6 ± 1.2	3.1 ± 2.2	-2.4 ± 2.2
pAT製剤群	5.6 ± 1.4	3.2 ± 2.2	-2.4 ± 2.3

値は平均値 \pm 標準偏差

*2:登録時から投与開始後6日目(又は中止時)の変化量

● 被験者の転帰(投与開始後28日目)(副次評価項目)

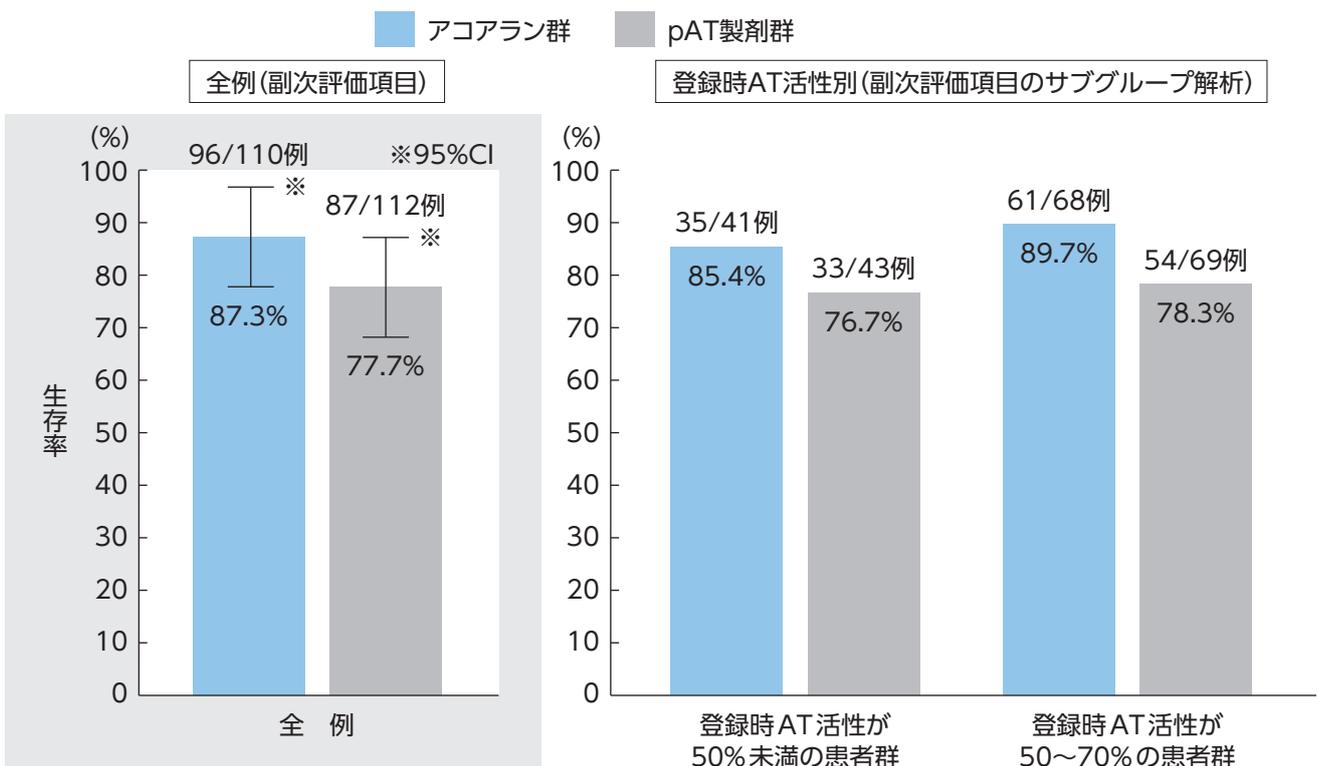
投与開始後28日目の生存率は、アコアラン群87.3%(110例中96例)[95%信頼区間:79.6~92.9%]、pAT製剤群では77.7%(112例中87例)[95%信頼区間:68.8~85.0%]であった。

● 登録時AT活性的の被験者の転帰(投与開始後28日目)(副次評価項目のサブグループ解析)

登録時AT活性が50%未満の患者では、アコアラン群で85.4%、pAT製剤群で76.7%であった。

また、登録時AT活性が50~70%の患者では、アコアラン群で89.7%、pAT製剤群で78.3%が生きていた。

投与開始後28日後の生存率(副次評価項目)(副次評価項目のサブグループ解析)



●臓器症状 (SOFAスコア*1)

登録時のSOFAスコアは、アコアラン群では 9.1 ± 3.3 、pAT製剤群では 8.9 ± 3.7 であり、投与開始後6日目(または中止時)はアコアラン群では 6.0 ± 3.9 、pAT製剤群では 6.3 ± 4.5 であった。SOFAスコアの変化量は、投与開始後6日目(または中止時)では、アコアラン群で -3.1 ± 3.3 、pAT製剤群で -2.6 ± 3.6 であった。

*1: Sequential organ failure assessmentスコア(臓器障害スコア)

	登録時	投与開始後6日目 (又は中止時)	変化量*2
アコアラン群	9.1 ± 3.3	6.0 ± 3.9	-3.1 ± 3.3
pAT製剤群	8.9 ± 3.7	6.3 ± 4.5	-2.6 ± 3.6

値は平均値±標準偏差

*2: 登録時から投与開始後6日目(又は中止時)の変化量

●重症度 (APACHE IIスコア*3) に及ぼす影響 参考情報

登録時のAPACHE IIスコアは、アコアラン群では 18.2 ± 6.5 、pAT製剤群では 18.8 ± 6.8 であり、投与開始後6日目(または中止時)はアコアラン群では 14.4 ± 7.5 、pAT製剤群では 15.7 ± 7.3 であった。APACHE IIスコアの変化量は、投与開始後6日目(または中止時)では、アコアラン群で -3.5 ± 6.1 、pAT製剤群で -2.8 ± 6.1 であった。

*3: The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

	登録時	投与開始後6日目 (又は中止時)	変化量*4
アコアラン群	18.2 ± 6.5	14.4 ± 7.5	-3.5 ± 6.1
pAT製剤群	18.8 ± 6.8	15.7 ± 7.3	-2.8 ± 6.1

値は平均値±標準偏差

*4: 登録時から投与開始後6日目(又は中止時)の変化量

●血漿中AT活性(集中測定)

登録時AT活性は、アコアラン群で $54.2 \pm 11.3\%$ 、pAT製剤群で $53.1 \pm 14.1\%$ であった。

血漿中AT活性は、アコアラン群では投与開始後6日目(または中止時)に $104.0 \pm 27.4\%$ であった。pAT製剤群では投与開始後6日目(または中止時)に $112.0 \pm 26.4\%$ であった。登録時から投与開始後6日目(または中止時)の血漿中AT活性の変化量は、アコアラン群では $49.9 \pm 23.7\%$ であり、pAT製剤群では $58.8 \pm 24.9\%$ であった。

	登録時	投与開始後6日目 (又は中止時)	変化量* ⁵
アコアラン群	$54.2 \pm 11.3\%$	$104.0 \pm 27.4\%$	$49.9 \pm 23.7\%$
pAT製剤群	$53.1 \pm 14.1\%$	$112.0 \pm 26.4\%$	$58.8 \pm 24.9\%$

値は平均値±標準偏差

* 5：登録時から投与開始後6日目(又は中止時)の変化量

安全性

安全性解析対象集団221例(アコアラン群108例、pAT製剤群113例)において、副作用はアコアラン群で24例(22.2%)及びpAT製剤群で16例(14.2%)に発現した。

主な副作用は、アコアラン群で貧血、胃腸出血、血中ビリルビン増加、脳梗塞、薬疹及び皮下出血が各2例(1.9%)、pAT製剤群では肝機能検査異常、血尿及び皮下出血が各2例(1.8%)であった。

死亡に至った副作用は、アコアラン群で認められた敗血症、敗血症性ショック、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、アコアラン群では胃腸出血、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。

〈第Ⅲ相一般臨床試験（ヘパリン類併用下）〉

■ 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⁷⁾

7) 承認時評価資料:第Ⅲ相一般臨床試験(厚生省DIC診断基準によるDIC患者)

デザイン:

非盲検試験

目的:

DICまたはDICの疑いと診断された患者を対象に、ヘパリン類併用下でアコアランの安全性及び有効性を検討する

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*¹

*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髄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*²の併用のもと、登録時の体重に基づいてアコアラン 36 IU/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

解析計画及び評価項目(抜粋):

原則、カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

●有効性

・DIC離脱の有無*³(主要な評価時点を投与開始後6日目(又は中止時*⁴)として、DIC離脱割合及び95%信頼区間を算出した。)

*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

: 各時点のDICスコア及び投与開始前からのDICスコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

*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)。最大スコア13)

・患者の転帰(投与開始後28日目の転帰を投与群ごとに生存割合で要約した。)[基本統計量及び95%信頼区間を算出する]

・血漿中AT活性(集中測定)

: 各時点のAT活性及び投与開始前からのAT活性の変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。AT活性は集中測定の抗トロンビン活性を使用した。

●安全性

・治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、投与群ごとに内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 16.0のPT及びSOC別に実施した。

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):

アコアラン群: 15(15)例

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

有効性

● DIC 離脱*¹の有無 (投与開始後 6 日目 (又は中止時))

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。

* 1 : 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。

● DIC スコア*²

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

* 2 : 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)。最大スコア 13。)

● 患者の転帰 (投与開始後 28 日目)

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 (集中測定)

AT 活性は登録時において $54.2 \pm 14.1\%$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 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。

安全性

本試験では因果関係が否定できないと判断された有害事象はなかった。(副作用)

■ 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⁸⁾

8) 承認時評価資料:第Ⅲ相一般臨床試験(急性期DIC診断基準によるDIC患者)

デザイン:

非盲検試験

目的:

ヘパリン類併用下でのアコアランの安全性及び有効性を検討する

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アコアラン36 IU/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

解析計画及び評価項目(抜粋):

原則、カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

●有効性

- ・DIC離脱*²の有無(主要な評価時点を投与開始後6日目(又は中止時*³)として、DIC離脱の有無を判定し、DIC離脱割合を算出した。)

*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

:各時点のDICスコア及び投与開始前からのDICスコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

*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。最大スコア8。)

- ・患者の転帰(投与開始後28日目の転帰を投与群ごとに生存割合で要約した。)[基本統計量及び95%信頼区間を算出する]

- ・臓器症状(臓器障害スコア(SOFAスコア))

:各時点のSOFAスコア及び投与開始前からのSOFAスコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

- ・重症度(重症度スコア(APACHE IIスコア))

:各時点のAPACHE IIスコア及び投与開始前からのAPACHE IIスコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

- ・血漿中AT活性(集中測定)

:各時点のAT活性及び投与開始前からのAT活性の変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。AT活性は集中測定の抗トロンビン活性を使用した。

●安全性

- ・治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、投与群ごとに内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 16.0のPT及びSOC別実施した。

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):

アコアラン群:5(5)例

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

有効性

● DIC 離脱*¹の有無 (投与開始後6日目 (又は中止時))

投与開始後6日目に5例中3例でDIC 離脱が認められた。

*¹: 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。

● DICスコア*²

登録時のDICスコアは 5.2 ± 1.6 (平均値±標準偏差、以下同様)で、投与開始後6日目は 2.8 ± 2.3 であった。また、登録時からのDICスコアの変化量は、投与開始後6日目に -2.4 ± 1.5 であった。

*²: 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。最大スコア8)

● 患者の転帰

投与開始後28日目の生存は5例中3例であった。

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*³)

登録時のSOFAスコアは 11.0 ± 3.2 (平均値±標準偏差、以下同様)で、投与開始後6日目は 7.2 ± 3.2 であった。登録時からのSOFAスコアの変化量は、投与開始後6日目に -3.8 ± 5.0 であった。

*³: Sequential organ failure assessmentスコア (臓器障害スコア)

● 重症度 (APACHE IIスコア*⁴) に及ぼす影響 参考情報

登録時のAPACHE IIスコアは 21.4 ± 3.4 (平均値±標準偏差、以下同様)で、投与開始後6日目は 17.6 ± 6.0 であった。登録時からのAPACHE IIスコアの変化量は、投与開始後6日目に -3.8 ± 4.7 であった。

*⁴: The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

● 血漿中AT活性 (集中測定)

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。

安全性

本試験では因果関係が否定できないと判断された有害事象はなかった。(副作用)

【補足】アコアランの臨床試験で用いた診断基準 等

◆急性期DIC診断基準^{9),10)}

1. 基礎疾患(全ての生体侵襲はDICを引き起こすことを念頭におく)

1. 感染症(全ての微生物による)	
2. 組織損傷	外傷、熱傷、手術
3. 血管性病変	大動脈瘤、巨大血管腫、血管炎
4. トキシン/免疫学的反応	蛇毒、薬物、輸血反応(溶血性輸血反応、大量輸血)、移植拒絶反応
5. 悪性腫瘍(骨髄抑制症例を除く)	
6. 産科疾患	
7. 上記以外にSIRSを引き起こす病態	急性膵炎、劇症肝炎(急性肝不全、劇症肝不全)、ショック/低酸素、熱中症/悪性症候群、脂肪塞栓、横紋筋融解 他
8. その他	

2. 鑑別すべき疾患および病態. 診断に際してDICに似た検査所見・症状を呈する以下の疾患および病態を注意深く鑑別する

<p>1. 血小板減少</p> <p>イ) 希釈・分布異常</p> <p>1) 大量出血、大量輸血・輸液、他</p> <p>ロ) 血小板破壊の亢進</p> <p>1) ITP、2) TTP/HUS、3) 薬剤性(ヘパリン、バルプロ酸等)、4) 感染(CMV、EBV、HIV等)、5) 自己免疫による破壊(輸血後、移植後等)、6) 抗リン脂質抗体症候群、7) HELLP症候群、8) SLE、9) 体外循環、他</p> <p>ハ) 骨髄抑制、トロンボポイエチン産生低下による血小板産生低下</p> <p>1) ウイルス感染症、2) 薬物など(アルコール、化学療法、放射線療法等)、3) 低栄養(Vit B12、葉酸)、4) 先天性/後天性造血障害、5) 肝疾患、6) 血球貪食症候群(HPS)、他</p> <p>ニ) 偽性血小板減少</p> <p>1) EDTAによるもの、2) 検体中抗凝固剤不足、他</p> <p>ホ) その他</p> <p>1) 血管内人工物、2) 低体温、他</p>
<p>2. PT延長</p> <p>1) 抗凝固療法、抗凝固剤混入、2) Vit K 欠乏、3) 肝不全、肝硬変、4) 大量出血/大量輸血、他</p>
<p>3. FDP上昇</p> <p>1) 各種血栓症、2) 創傷治癒過程、3) 胸水、腹水、血腫、4) 抗凝固剤混入、5) 線溶療法、他</p>
<p>4. その他</p> <p>1) 異常フィブリノゲン血症、他</p>

3. SIRSの診断基準

体温	>38℃あるいは<36℃
心拍数	>90/分
呼吸数	>20回/分あるいはPaCO ₂ <32 mmHg
白血球数	>12,000/mm ³ あるいは<4,000/mm ³ あるいは幼若球数>10%

4. 急性期DIC診断基準

スコア	SIRS	血小板(/μL)	PT比	FDP(μg/mL)
0	0-2	≥12万	<1.2	<10
1	≥3	≥8万、<12万 あるいは24時間以内に30%以上の減少	≥1.2 ≥秒 <%	≥10、<25
2	-	-	-	-
3	-	<8万 あるいは24時間以内に50%以上の減少	-	≥25

DIC4点以上

注1) 血小板数減少はスコア算定の前後いずれの24時間以内でも可能。

注2) PT比(検体PT秒/正常対照値)ISI=1.0の場合はINRに等しい。各施設においてPT比1.2に相当する秒数の延長または活性値の低下を使用しても良い。

注3) FDPの代替としてD-ダイマーを使用しても良い。以下の換算表を使用する。

5. D-ダイマー/FDP換算表

測定キットを販売している会社名	FDP 10 $\mu\text{g/mL}$	FDP 25 $\mu\text{g/mL}$
	D-ダイマー ($\mu\text{g/mL}$)	D-ダイマー ($\mu\text{g/mL}$)
シスメックス	5.4	13.2
白水	10.4	27.0
シスメックスバイオメリュー	6.5	8.82
LSIメディエンス	6.63	16.31
ロシュ・ダイアグノスティックス	4.1	10.1
積水メディカル	6.13	13.26
アルフレッサファーマ	5.6	13.6

◆厚生省DIC診断基準¹¹⁾

I. 基礎疾患	得点
あり	1
なし	0
II. 臨床症状	
1) 出血症状(注1)	
あり	1
なし	0
2) 臓器症状	
あり	1
なし	0
III. 検査成績	
1) 血清FDP値 ($\mu\text{g/mL}$)	
40 \leq	3
20 \leq < 40	2
10 \leq < 20	1
10 >	0
2) 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (注1)	
50 \geq	3
80 \geq > 50	2
120 \geq > 80	1
120 >	0
3) 血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dL)	
100 \geq	2
150 \geq > 100	1
150 <	0
4) プロトロンビン時間	
時間比 (正常対照値で割った値)	
1.67 \leq	2
1.25 \leq < 1.67	1
1.25 >	0
IV. 判定 (注2)	
1) 7点以上 DIC	
6点 DICの疑い(注3)	
5点以下 DICの可能性少ない	
2) 白血病その他注1に該当する疾患	
4点以上 DIC	
3点 DICの疑い(注3)	
2点以下 DICの可能性少ない	

V. 診断のための補助的検査成績、所見

- 1) 可溶性フィブリンモノマー陽性
- 2) D-Dダイマーの高値
- 3) トロンビン・アンチトロンビンIII複合体 (TAT) の高値
- 4) プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体 (PPIC) の高値
- 5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日以内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現。
- 6) 抗凝固療法による改善

VI. 注1：白血病及び類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数及び出血症状の項は0点とし、判定はIV-2)に従う。

注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする。

- a. 肝硬変及び肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、IV-1)の判定基準に従う。
- b. 劇症肝炎及び上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。

注3：DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する。

VII. 除外規定

- 1) 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断に適用しない。
- 2) 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。

◆SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコア¹²⁾

スコア		0	1	2	3	4
呼吸器	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 呼吸器補助下	< 100 呼吸器補助下
凝固系	血小板数 (× 10 ³ /mm ³)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
肝	ビリルビン値 (mg/dL) (μmol/L)	< 1.2 < 20	1.2 ~ 1.9 20 ~ 32	2.0 ~ 5.9 33 ~ 101	6.0 ~ 11.9 102 ~ 204	> 12.0 > 204
心血管系	低血圧	なし	平均動脈圧 < 70 mmHg	ドパミン ≤ 5γ あるいは ドブタミン投与 (投与量問わず)	ドパミン > 5γ あるいは エピネフリン ≤ 0.1γ あるいは ノルエピネフリン ≤ 0.1γ	ドパミン > 15γ あるいは エピネフリン > 0.1γ あるいは ノルエピネフリン > 0.1γ
中枢神経系	Glasgow Coma Scale*	15	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	< 6
腎機能	クレアチニン値 (mg/dL)(μmol/L) あるいは尿量	< 1.2 < 110	1.2 ~ 1.9 110 ~ 170	2.0 ~ 3.4 171 ~ 299	3.5 ~ 4.9 300 ~ 440 あるいは < 500 mL/day	> 5.0 > 440 あるいは < 200 mL/day

*Glasgow Coma Scale = E+V+M

開眼機能 (Eye opening) [E]

- 4点：自発的に、またはふつうの呼びかけで開眼
- 3点：強く呼びかけると開眼
- 2点：痛み刺激で開眼
- 1点：痛み刺激でも開眼しない

言語機能 (Verbal response) [V]

- 5点：見当識が保たれている
- 4点：会話は成立するが見当識が混乱
- 3点：発語はみられるが会話は成立しない
- 2点：意味のない発声
- 1点：発語みられず

運動機能 (Motor response) [M]

- 6点：命令に従って四肢を動かす
- 5点：痛み刺激に対して手で払いのける
- 4点：指への痛み刺激に対して四肢を引っ込める
- 3点：痛み刺激に対して緩徐な屈曲運動 (除皮質姿勢)
- 2点：痛み刺激に対して緩徐な伸展運動 (除脳姿勢)
- 1点：運動みられず

◆ APACHE II SCORE¹³⁾

(acute physiology and chronic health evaluation) II score

APACHE II スコア = A (下図) + B (年齢) + C (慢性疾患評価)

A : Total Acute Physiology Score (APS)

スコア	>正常					<正常			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
生理学的指数									
直腸温 (°C)	≥ 41	39~40.9	—	38.5~38.9	36~38.4	34~35.9	32~33.9	30~31.9	≤ 29.9
平均動脈血圧 (mmHg)	≥ 160	130~159	110~129	—	70~109	—	50~69	—	≤ 49
心拍数 (/min)	≥ 180	140~179	110~139	—	70~109	—	55~69	40~54	≤ 39
呼吸数 (/min)	≥ 50	35~49	—	25~34	12~24	10~11	6~9	—	≤ 5
A-aDO ₂ (FiO ₂ ≥ 0.5)	≥ 500	350~499	200~349	—	< 200	—	—	—	—
PaO ₂ (FiO ₂ < 0.5)	—	—	—	—	> 70	61~70	—	55~60	< 55
pH (動脈血)	≥ 7.70	7.60~7.69	—	7.50~7.59	7.33~7.49	—	7.25~7.32	7.15~7.24	< 7.15
血清HCO ₃ (mmol/L) (血ガス未施行時)	≥ 52	41~51.9	—	32~40.9	22~31.9	—	18~21.9	15~17.9	< 15
血清Na (mmol/L)	≥ 180	160~179	155~159	150~154	130~149	—	120~129	111~119	≤ 110
血清K (mmol/L)	≥ 7.0	6.0~6.9	—	5.5~5.9	3.5~5.4	3.0~3.4	2.5~2.9	—	< 2.5
血清Cr (mg/dL) (急性腎不全: × 2)	≥ 3.5	2.0~3.4	1.5~1.9	—	0.6~1.4	—	< 0.6	—	—
ヘマトクリット値 (%)	≥ 60	—	50~59.9	46~49.9	30~45.9	—	20~29.9	—	< 20
WBC (× 1000)	≥ 40	—	20~39.9	15~19.9	3~14.9	—	1~2.9	—	< 1
Glasgow coma scale	15 - Glasgow coma scale								

B : 年齢ポイント

年齢によって各点数を加算する。

- 44 歳以下 : 0 点
- 45~54 歳 : 2 点
- 55~64 歳 : 3 点
- 65~74 歳 : 5 点
- 75 歳以上 : 6 点

C : 慢性疾患評価

慢性疾患状態の点数を加算する。

- 慢性併存疾患を有する非手術患者または緊急手術患者 : 5 点
- 慢性併存疾患を有する予定手術患者 : 2 点

慢性併存疾患の定義

肝 : 生検で肝硬変、門脈圧亢進、肝不全・肝性昏睡の既往

心血管系 : NYHA IV 度

呼吸器系 : 慢性の拘束性、閉塞性疾患・血管疾患による重度の運動障害 (家事不能など)、慢性の低酸素血症、高炭酸ガス血症、2 次性多血症、重症 (40 mmHg) 肺高血圧症、人工呼吸器依存状態

腎 : 維持透析

免疫不全 : 免疫抑制剤や長期または大量ステロイド投与、化学療法、照射療法、白血病、リンパ腫、AIDS

● 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (承認時)

[先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向]

先天性アンチトロンビン欠乏症 (CAD) 患者を対象とした海外第 I 相臨床試験において、安全性評価対象 16 例中 5 例 (31.3%) に 11 件の副作用が認められた。主な副作用は、そう痒症、発疹が各 2 例 (12.5%) 等であった。 [静注用 600 承認時]

[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 相臨床試験の併合解析において、安全性評価対象 128 例* 中 24 例 (18.8%) に 43 件の副作用が認められた。主な副作用は、皮下出血、貧血、血中ビリルビン増加、脳梗塞、薬疹、胃腸出血が各 2 例 (1.6%) 等であった。 [静注用 600 承認時]

* : 安全性評価対象症例数 128 例の内訳

- ・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 (5 ページ) 108 例
- ・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 (10 ページ) 15 例
- ・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 (12 ページ) 5 例

<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%)	
分類・副作用名	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
【感染症および寄生虫症】	4	3.1	—	—	4	2.8
丹毒	1	0.8	—	—	1	0.7
带状疱疹	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
【血液およびリンパ系障害】	2	1.6	—	—	2	1.4
貧血	2	1.6	—	—	2	1.4
【神経系障害】	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
【眼障害】	—	—	1	6.3	1	0.7
瞼裂斑	—	—	1	6.3	1	0.7
【血管障害】	—	—	1	6.3	1	0.7
ほてり	—	—	1	6.3	1	0.7
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1	0.8	—	—	1	0.7
喉頭浮腫	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	
分類・副作用名	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
【胃腸障害】	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
【肝胆道系障害】	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
【皮膚および皮下組織障害】	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
そう痒性皮膚疹	—	—	1	6.3	1	0.7
中毒性皮膚疹	1	0.8	—	—	1	0.7
【筋骨格系および結合組織障害】	1	0.8	—	—	1	0.7
成人発症スチル病	1	0.8	—	—	1	0.7
【腎および尿路障害】	1	0.8	—	—	1	0.7
血尿	1	0.8	—	—	1	0.7
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1	0.8	—	—	1	0.7
血管穿刺部位血腫	1	0.8	—	—	1	0.7
【臨床検査】	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

すべての有害事象はMedDRA/Jを用いてPT及びSOC別に集計した。
(DICはMedDRA/J version 16.0、CADはMedDRA/J version 11.1を用いた。)

薬物動態

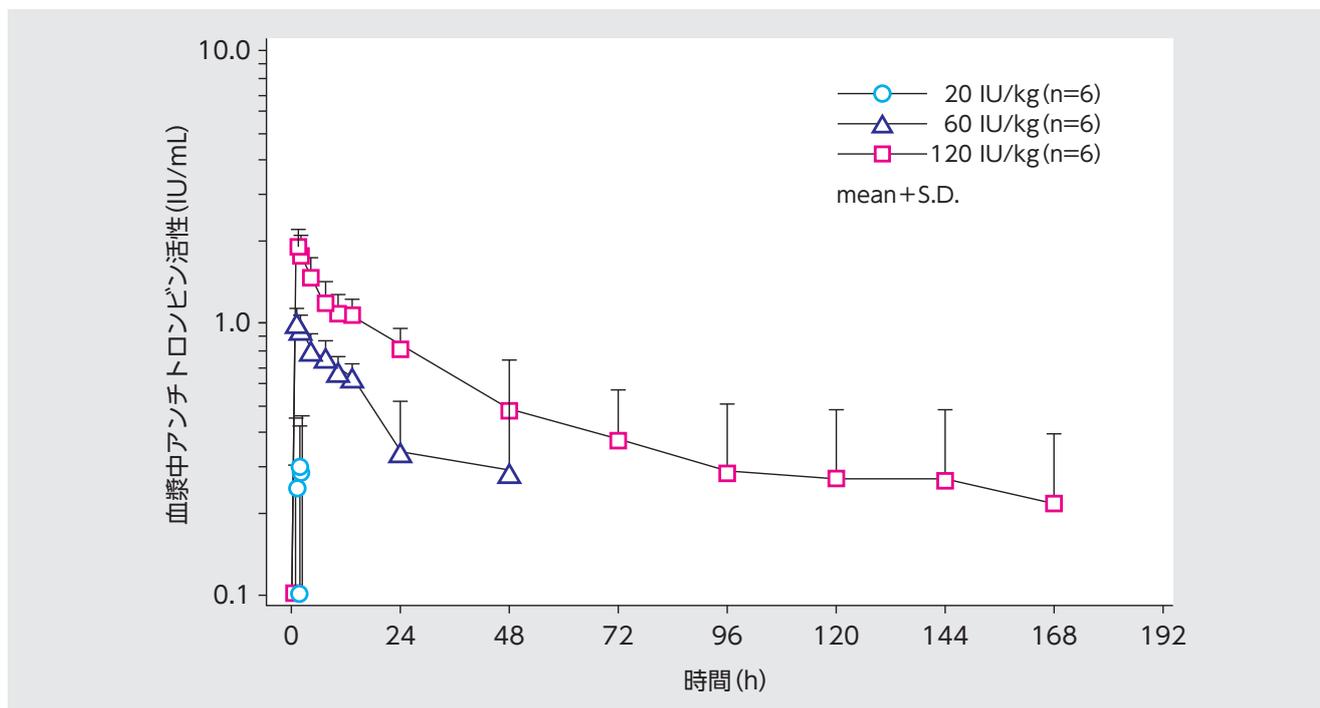
① 血中濃度の推移

1. 健康成人

(1) 単回投与¹⁴⁾

健康成人男性にアコアランを20、60又は120 国際単位 (IU) /kg 単回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る。C_{max}は、20～120 IU/kgの投与量範囲で投与量に比例して上昇した。

本剤を単回投与したときの血漿中アンチトロンビン活性推移



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

mean ± S.D.

a) 血漿中アンチトロンビン活性増加率: C_{max} (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

6. 用法及び用量

〈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)〉

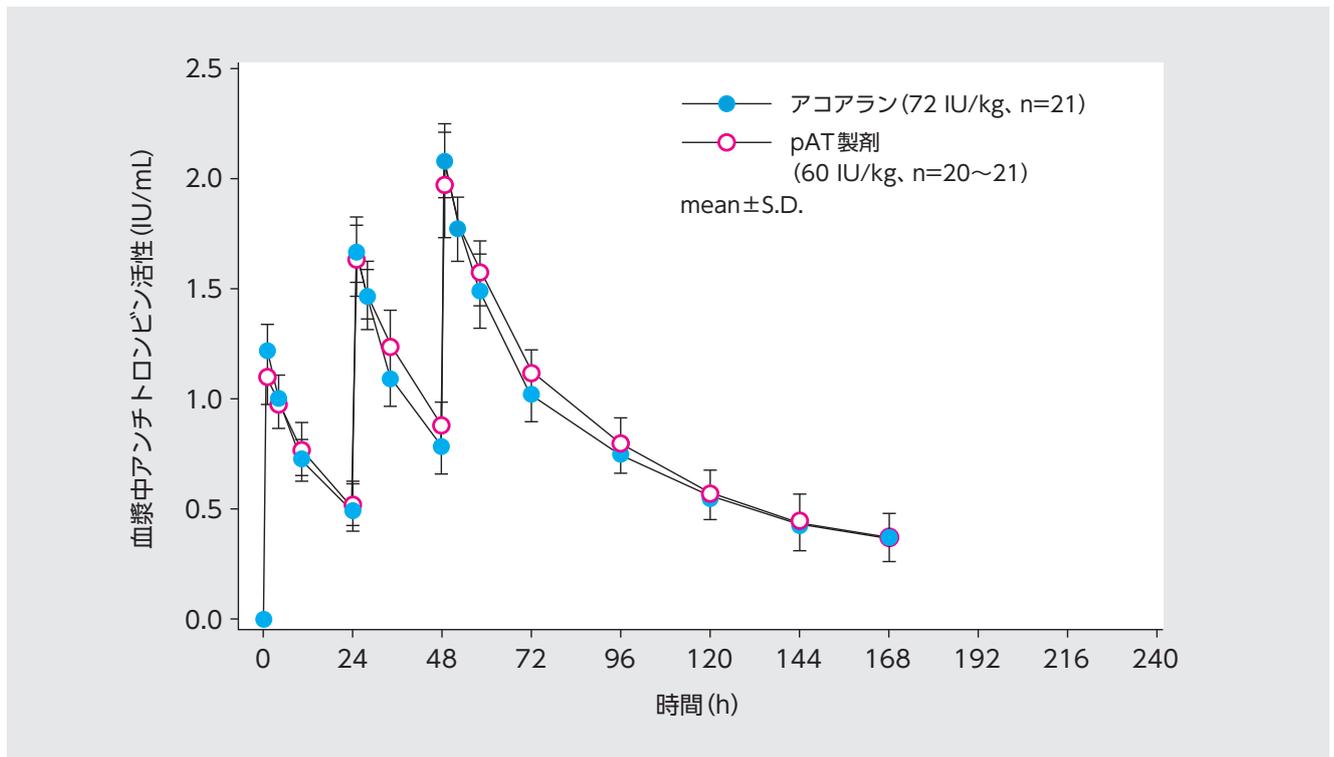
通常、成人には、1日1回36国際単位/kgを投与する。

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。

(2) 生物学的同等性¹⁵⁾

健康成人男性に本剤 72 IU/kg 又は血漿由来人アンチトロンビン製剤 60 IU/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。

アコアラン又は pAT 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)
アコアラン 72 IU/kg (n=21)	2.08 ± 0.17	98.71 ± 13.94	0.0101 ± 0.0032	81.82 ± 50.07 ^{b)}
pAT 製剤 60 IU/kg (n=20)	1.98 ± 0.23	98.99 ± 19.82	0.0130 ± 0.0038	58.02 ± 18.52 ^{b)}
比 (%) ^{c)} 90%信頼区間 ^{d)}	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(外国人データ)¹⁶⁾

CAD患者にアコアランを50 IU/kg単回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る。

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 _{max} (IU/mL)	AUC _{0-t} ^{a)} (IU・h/mL)	t _{1/2} ^{b), c)} (h)	CL ^{b)} (mL/h/kg)	V _{ss} ^{b)} (L/kg)
50 (n=16)	2.14 ± 0.29	1.074 ± 0.148	18.282 ± 10.187	20.8 ± 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(AT活性70%以下)¹⁷⁾

感染症が直接誘因となり発症したDIC患者(AT活性70%以下)にアコアラン36 IU/kg又はpAT製剤30 IU/kgを1日1回5日間反復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、アコアラン群では107.3±26.1%、pAT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(AT活性70%以下)にアコアラン36 IU/kgを1日1回5日間反復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(AT活性70%以下)にアコアラン36 IU/kgを1日1回5日間反復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。

② 分布

1. 血液－脳関門通過性

24ページ「4. 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

〈ラット(放射能濃度での検討)〉¹⁸⁾

妊娠ラット(妊娠7日、妊娠17日)に100 IU/kgの¹²⁵I-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。また投与後8時間における胎児全身のTCA不溶性画分の放射能濃度は $0.312 \pm 0.283 \mu\text{g eq./g}$ であったことから、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

〈ラット(放射能濃度での検討)〉¹⁸⁾

分娩後ラット(分娩後11日目)に100 IU/kgの¹²⁵I-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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、腔からの出血、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。

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。

4. その他の組織への移行性

〈ラット(放射能濃度での検討)〉¹⁸⁾

雌雄のラットにそれぞれ¹²⁵I-アンチトロンビン ガンマ 100 IU/kg 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。

雄性ラットに 100 IU/kg の¹²⁵I-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 (μg eq./mL or g)			
	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
精巣上体	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

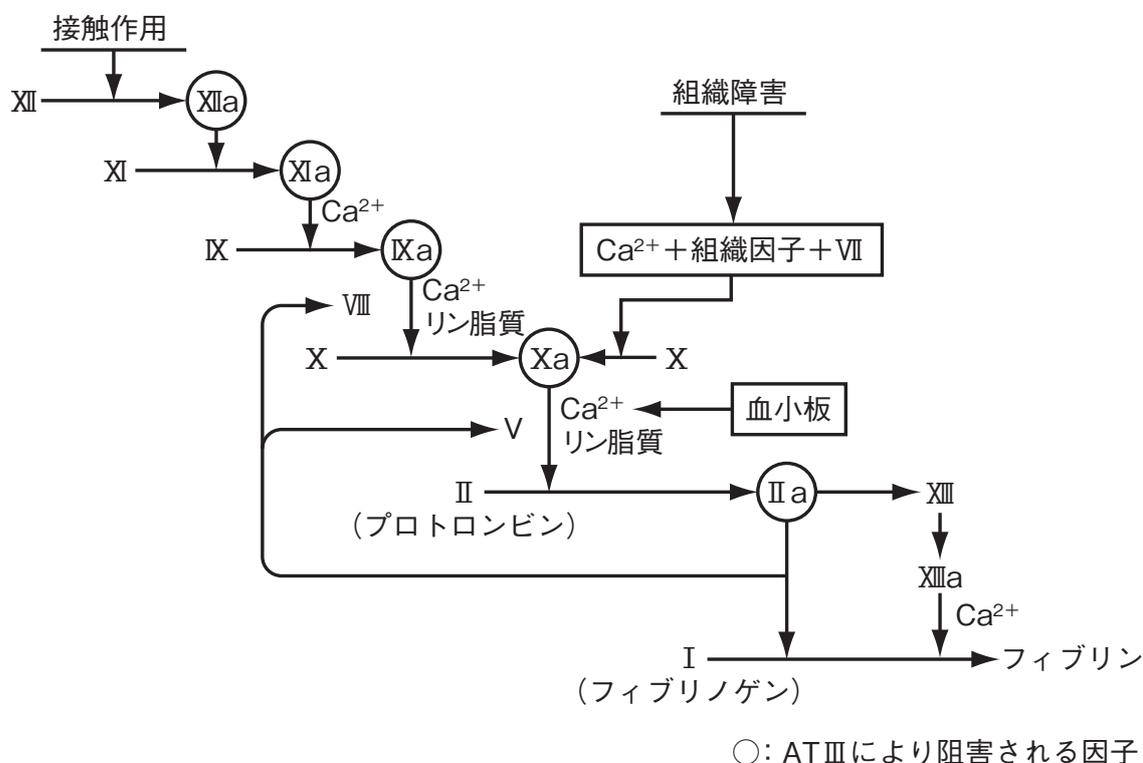
平均値 ± 標準偏差 (n=3)

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

薬効薬理

●作用部位・作用機序^{3), 19), 20)}

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。



●非臨床試験

[薬効を裏付ける試験成績]

■ヒト血漿の凝固抑制作用 (*in vitro*)²¹⁾

血漿凝固への影響を検討するため、ヒト新鮮血漿にアコアランを添加し、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 ± 6.79 秒であったのに対して、アコアラン 3 IU/mL を併用すると、 66.16 ± 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、アコアラン 3 IU/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)

(1) LPS 誘発凝固亢進モデルにおける作用²²⁾

雄性 Crl: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。アコアラン 250 IU/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。アコアラン投与群では、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。

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

平均値 \pm 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 ²³⁾

雄性Crl: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。アコアラン250 IU/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。アコアラン投与群では、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。

検査項目	正常群	トロンボプラスチン投与群	アコアラン投与群
血小板数 ($\times 10^4$ cell/ μ 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 (%) ^{a)}	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。

安全性薬理試験及び毒性試験

① 安全性薬理試験²⁴⁾ (カニクイザル、ラット)

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	1000 IU/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变化と考えられた。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	中枢神経系に対する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	1000 IU/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变化と考えられた。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	呼吸系に対する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	

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報
(ドラッグイン
フォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意、
包装、関連情報

溶解方法と
適用上の注意

主要文献

製造販売業者等

② 毒性試験²⁵⁾

(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
Ctrl : CD (SD) ラット	雌雄	静脈内	0、500、2000 [2週間] ^{a)}	2000IU/kg/日を超える
カニクイザル	雄	静脈内	180、1800 [2週間] ^{a)}	1800IU/kg/日 ^{b)}

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	投与経路及び 投与量 (IU/kg/日)	試験成績
Ctrl : CD (SD) ラット (雌雄：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：2000 IU/kg/日
Ctrl : CD (SD) ラット (雌雄：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：2000 IU/kg/日
カニクイザル (雌雄：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：300 IU/kg/日 1000 IU/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			
Crl : 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：2000 IU/kg/日 雌性動物の生殖能に及ぼす影響：2000 IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000 IU/kg/日
Crl : 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：2000 IU/kg/日 雄性動物の生殖能に及ぼす影響：2000 IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000 IU/kg/日
胚・胎児発生に関する試験			
Crl : 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：2000 IU/kg/日 母動物の生殖能に及ぼす影響：2000 IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000 IU/kg/日
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：500 IU/kg/日 母動物の生殖能に及ぼす影響：150 IU/kg/日 500 IU/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：150 IU/kg/日 500 IU/kg/日投与群で、胎児体重の低値、骨化遅 延が認められた
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			
Crl : 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：2000 IU/kg/日 母動物の生殖能に及ぼす影響：2000 IU/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響：2000 IU/kg/日

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、腔からの出血、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。

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。

(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 ^{a)}	投与量 (mL/部位)	試験結果
Kbl：JWウサギ (雄：各6)	耳介静脈内又は静脈周囲の皮下に 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、アコアラン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

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、カニクイザル、ウサギ)

ラットでは反復投与毒性試験の2000 IU/kg/日投与群の雌1/4例、カニクイザルでは100 IU/kg/日投与群の雌1/5例、180 IU/kg/日投与群の雄1/2例、1000 IU/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500 IU/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。

製剤学的事項

■ 製剤の各種条件下における安定性²⁶⁾

● 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/m²

● 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/m²

取扱い上の注意

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

規制区分：生物由来製品

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

有効期間：24箇月

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]

関連情報

販売名	アコアラン静注用600	アコアラン静注用1800
承認番号	22700AMX00695000	22900AMX00951000
承認年月	2015年7月3日	2017年9月11日
薬価収載	2015年8月31日	2017年11月29日
販売開始	2015年9月	2017年12月

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

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」

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

再審査期間

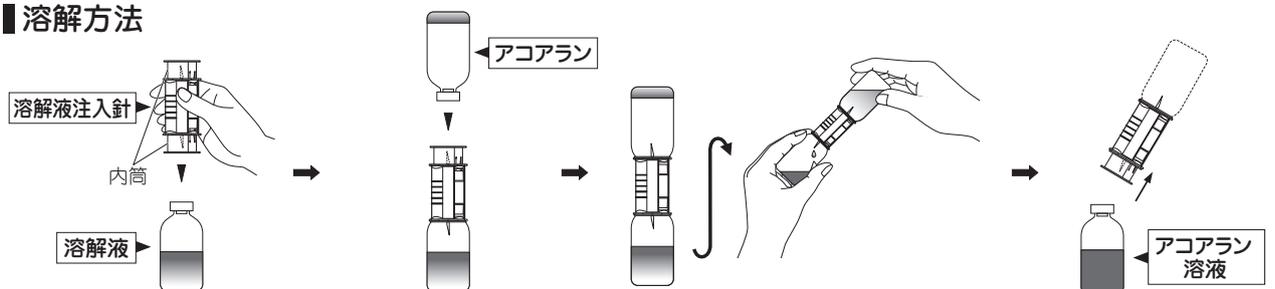
8年：2015年7月3日～2023年7月2日

〈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

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



溶解液注入針の本体側部を持って溶解液のバイアルゴム栓にまっすぐ深く刺しこむ。^{注1)}

溶解液注入針のもう一方に、アコアランのバイアルゴム栓をまっすぐ深く刺し込む。

溶解液が上になるように逆転する。液が流れ始めたなら液ができるだけアコアランのバイアルの壁面に沿って流れ込むように傾ける。

溶解液の空バイアルは溶解液注入針と共に抜き取る。^{注2)}

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った後、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

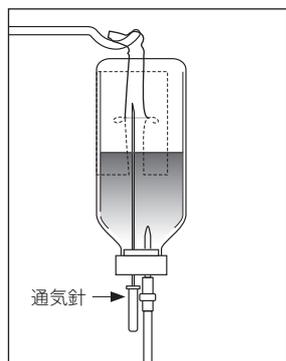
【調製時】

- 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に添付の通気針の使用法



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)

- 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。
- 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。

主要文献

- 1) 松井隆則, 他: ハリソン内科学 第4版., 855, (2013)
- 2) 辻肇: 日本臨床 別冊 血液症候群 第2版Ⅲ., 13, (2013)
- 3) 丸山征郎, 他: 日本血栓止血学会誌, 20, 77, (2009)
- 4) Gando S., et al.: Clin Appl Thromb Hemost., 11, 71, (2005) (PMID: 15678275)
- 5) Gando S., et al.: Crit Care Med., 34, 625, (2006) (PMID: 16521260)
- 6) 承認時評価資料: 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
- 7) 承認時評価資料: 第Ⅲ相一般臨床試験(厚生省DIC診断基準によるDIC患者)
- 8) 承認時評価資料: 第Ⅲ相一般臨床試験(急性期DIC診断基準によるDIC患者)
- 9) 丸藤哲, 他: 日救急医学会誌, 16, 188, (2005)
- 10) 日本救急医学会DIC委員会, 日救急医学会誌, 24, 114, (2013)
- 11) 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, 37, (1988)
- 12) Vincent JL., et al.: Intensive Care Med., 22, 707, (1996) (PMID: 8844239)
- 13) Knaus WA., et al.: Crit Care Med., 13, 818, (1985) (PMID: 3928249)
- 14) 承認時評価資料: 健康成人を対象とした単回投与試験
- 15) 承認時評価資料: 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
- 16) 承認時評価資料: 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
- 17) 承認時評価資料: DIC患者における薬物動態
- 18) 承認時評価資料: 薬物動態試験(非臨床)
- 19) 辻肇: 日本血栓止血学会誌, 12, 74, (2001)
- 20) 上村八尋, 他: 基礎と臨床, 21, 5241, (1987)
- 21) 承認時評価資料: 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
- 22) 承認時評価資料: 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
- 23) 承認時評価資料: 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
- 24) 承認時評価資料: 安全性薬理試験
- 25) 承認時評価資料: 毒性試験
- 26) 協和発酵キリン株式会社* 社内資料: 製剤安定性
*現: 協和キリン株式会社

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-9-2

販売元：一般社団法人日本血液製剤機構
東京都港区芝浦 3-1-1

文献請求先及び問い合わせ先：

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、日本血液製剤機構休業日を除く)

医療関係者向けホームページ <https://jbpo.or.jp/med/di/>

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構