2017年12月改訂

―医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。―

新医薬品の「使用上の注意」の解説

血液凝固阻止剤

アコアラン®静注用600
アコアラン®静注用1800

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

ACOALAN® Injection

アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）静注用

【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

製造販売元　協和発酵キリン株式会社

販売元　JB 一般社団法人 日本血液製剤機構

はじめに

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ます。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ます。

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）があります。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す。

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ます[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ます。

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、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ます。

協和発酵キリン株式会社は、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、開発を進めてきました。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ました。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月に承認を取得しました。また、2017年9月に静注用1800の剤形追加承認を取得しました。

本冊子では、本剤を使用していただく際の注意事項を項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。なお、本剤の使用に際しましては、添付文書及びインタビューフォームもご参照ください。

〈参考文献〉
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）

目　次

【効能・効果】……1
【用法・用量】……2
【禁　忌】……3
《効能・効果に関連する使用上の注意》……4
《用法・用量に関連する使用上の注意》……5
【使用上の注意】
1. 慎重投与……6
2. 重要な基本的注意……7
3. 相互作用……8
4. 副作用……9
（1）重大な副作用（類薬）……12
（2）その他の副作用……13
5. 高齢者への投与……15
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……15
7. 小児等への投与……16
8. 適用上の注意……16

☆ 最終頁に添付文書全文を記載していますので、併せてご参照ください。

【効能・効果】

先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）

【用法・用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向

1日1回24 ～ 72国際単位/kgを投与する。

2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）

通常、成人には、1日1回36国際単位/kgを投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日量として72国際単位/kgを超えないこと。

【禁　忌】

【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ました。

《効能・効果に関連する使用上の注意》

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

DICにおいては、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。

解説

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・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」と設定しました。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。
2. DICにおいて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。
3. 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。

解説

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、1及び3を設定しました。
また、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2を設定しました。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（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
（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

（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ました。

（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ました。

【使用上の注意】（つづき）

2. 重要な基本的注意

（1）**ショック、アナフィラキシー等**の重篤な副作用を起こす可能性があるので、使用にあたっては経過を十分に観察すること。

（2）本剤を緊急措置以外にDIC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。

（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。

解説

（1）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ませんが、過敏症に関連する副作用として、「そう痒症」「発疹」「薬疹」「紅斑」「中毒性皮疹」（いずれも軽度又は中等度で回復）が発現しています。
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こと、また、本剤は蛋白製剤でありショック、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ことから、本剤の使用に際しては十分に観察を行っていただく必要があるため設定しました。
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、本剤を投与しないでください。
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して下さい。
投与に際しては、十分に観察を行って下さい。

（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ました。

（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ました。

3. 相互作用

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ました。

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ませんでしたが（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ます。

4. 副作用

[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]

解説

承認時までの臨床試験における副作用発現状況は以下のとおりです。

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	
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
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
【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

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 (%)
【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
【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
そう痒性皮疹	—	—	1	6.3	1	0.7
中毒性皮疹	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

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 (%)
【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

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

4. 副作用（つづき）

（1）重大な副作用（類薬）

他のアンチトロンビン製剤で、**ショック、アナフィラキシー**があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、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ります。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ました。
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ませんが、過敏症に関連する副作用として、「そう痒症」「発疹」「薬疹」「紅斑」「中毒性皮疹」（いずれも軽度又は中等度で回復）が発現しています。

4. 副作用（つづき）

（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（GOT），ALT（GPT），γ-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

＊発現頻度は国内及び海外臨床試験の結果を合算し算出した。

解説

承認時までに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ました。
「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ます。

「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

「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
肝機能異常［AST（GOT），ALT（GPT），γ-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、γ-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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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ませんでしたが、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ました。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。]

（2）授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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

（1）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、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ました。

（2）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ました。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

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ました。

8. 適用上の注意

（1）調製時

1）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。

（2）投与時

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。
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

（1）調製時

1）本剤が冷蔵庫で保管されていた場合、調製前に室温に戻しておくことの注意喚起として設定しました。
2）～5）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ました。

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」の説明文書をご活用ください。

（2）投与時

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ました。
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ました。

※2017年12月改訂（静注用1800追加、他）〈第2版〉
2015年 9月作成
※**貯　　法**：遮光下、凍結を避け25℃以下に保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

GL

日本標準商品分類番号
876349

生物由来製品、処方箋医薬品*

血液凝固阻止剤

アコアラン®静注用600
アコアラン®静注用1800

ACOALAN®Injection

アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）静注用

		静注用 600	静注用 1800
※	**承認番号**	22700AMX00695	22900AMX00951
※	**薬価収載**	2015年8月	2017年11月
※	**販売開始**	2015年9月	**2017年12月**
	国際誕生	2015年7月	

***注意**－医師等の処方箋により使用すること

【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

※【組　成・性　状】

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
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。		
pH	7.0～8.0		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		
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。

【効　能・効　果】

先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
DICにおいては、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。

【用　法・用　量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向
1日1回24～72国際単位/kgを投与する。

2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）
通常、成人には、1日1回36国際単位/kgを投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日量として72国際単位/kgを超えないこと。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
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。
2. DICにおいて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。
3. 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（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
（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

2. 重要な基本的注意
（1）**ショック、アナフィラキシー等**の重篤な副作用を起こす可能性があるので、使用にあたっては経過を十分に観察すること。
（2）本剤を緊急措置以外にDIC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。
（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。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

［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］

（1）重大な副作用（類薬）

他のアンチトロンビン製剤で、**ショック、アナフィラキシー**があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、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。

（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（GOT），ALT（GPT），γ-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

＊発現頻度は国内及び海外臨床試験の結果を合算し算出した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。］

（2）授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

（1）調製時

1）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。

（2）投与時

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。
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。

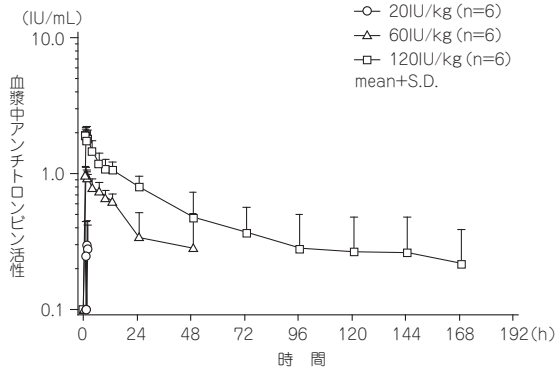
【薬　物　動　態】

1. 健康成人

（1）単回投与[1)]

健康成人男性に本剤を20、60又は120国際単位（IU）/kg[注)]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、20～120IU/kgの投与量範囲で投与量の増加に比例して増加した。

注）本剤の承認された1日用量は24～72IU/kgである（【用法・用量】の項参照）。



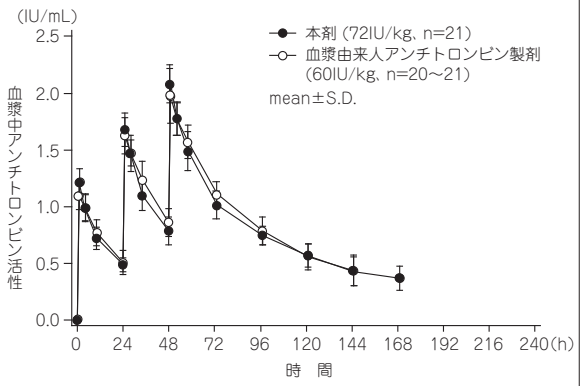
薬物動態パラメータ（血漿中アンチトロンビン活性）

投与量（IU/kg）	incremental recovery（%/IU/kg）	C_{max}（IU/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$[a)]（IU·h/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（IU·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
20（n=6）	1.82 ±0.28	0.363 ±0.056	1.17 ±1.56	—	—
60（n=6）	1.80 ±0.10	1.08 ±0.06	25.86 ±11.26	22.20, 23.91[b)]	15.68, 16.37[b),c)]
120（n=6）	1.72 ±0.18	2.07 ±0.22	77.58 ±21.27	164.32, 179.71[b)]	143.88, 200.28[b)]

mean±S.D.
a）t：最終定量時点
b）最小値，最大値（n=2）
c）分布相の半減期
－：算出できず

(2) 生物学的同等性[2)]

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下記のとおりであり、両製剤の生物学的同等性が確認された。



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	$C_{max,3rd}$ (IU/mL)	$AUC_{48\text{-}t}$ [a)] (IU·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 72IU/kg (n=21)	2.08 ±0.17	98.71 ±13.94	81.82 [b)] ±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	58.02 [b)] ±18.52
比 (%) [c)] 90%信頼区間 [d)]	105.7 100.3～111.3	100.5 91.5～110.4	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）[3)]

CAD患者に本剤を50IU/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)	$AUC_{0\text{-}t}$ [a)] (IU·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
50 (n=16)	2.14 ±0.29	1.074 ±0.148	18.282 ±10.187	20.8 [b),c)] ±5.0

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[4)]

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。

【臨 床 成 績】

1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向の治療[3)]

先天性アンチトロンビン欠乏症の患者（外国人、16名）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±0.29%/IU/kg (mean±S.D.) であった。

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）の治療

本剤の第Ⅲ相臨床試験として実施した3試験の成績の概要は次のとおりである。

(1) 感染症が直接誘因となり発症したDIC患者を対象とした血漿由来人アンチトロンビン製剤との非盲検比較対照試験[5)]

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日間反復投与したときの投与開始後6日目のDIC離脱*の有無を検討した。無作為化された222名（本剤群110名、血漿由来人アンチトロンビン製剤群112名）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。

(2) ヘパリン類併用下でのDIC患者を対象とした一般臨床試験[6) 7)]

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名）を対象に、本剤36IU/kgをヘパリン類投与下で1日1回5日間反復投与したとき、投与開始後6日目のDIC離脱**割合は40.0%（16.3～67.7%）であった。また、急性期DIC診断基準によりDICと診断された患者（5名）を対象に、本剤36IU/kgをヘパリン類投与下で1日1回5日間反復投与したとき、投与開始後6日目のDIC離脱*割合は60.0%（14.7～94.7%）であった。

＊ 急性期DIC診断基準[8) 9)]から算定したDICスコアが4未満の場合をDIC離脱と定義

＊＊厚生省DIC診断基準[10)]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

【薬 効 薬 理】

1. 薬理作用

(1) ヒト血漿の凝固抑制作用[11)]

本剤はヘパリン存在下で、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を指標にしたヒト血漿凝固時間を延長した（*in vitro*）。

(2) DICモデルに対する効果[12) 13)]

本剤はラットDICモデルにおいて、リポポリサッカライド又はトロンボプラスチン投与により惹起された血小板数、フィブリノーゲン、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及び血漿中アンチトロンビン活性の変化を抑制した。

2. 作用機序[14) 15)]

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）
Antithrombin Gamma (Genetical Recombination)

本 質：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（分子量：約57,000）である。

【取扱い上の注意】

記録の保存

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。

【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。

※【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）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験
2）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
3）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
4）社内資料：DIC患者における薬物動態
5）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
6）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）
7）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）
8）Gando S. et al.：Clin. Appl. Thromb. Hemost. **11**, 71（2005）
9）Gando S. et al.：Crit. Care. Med. **34**, 625（2006）
10）青木延雄，他：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）
11）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
12）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
13）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
14）丸山征郎，他：日本血栓止血学会誌 **20**, 77（2009）
15）辻肇：日本血栓止血学会誌 **12**, 74（2001）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

一般社団法人　日本血液製剤機構　くすり相談室
〒105-6107 東京都港区浜松町2-4-1
電話 0120-853-560

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1

販売元
一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

GL

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町一丁目6番1号　〒100-8185
www.kksmile.com

販売元［資料請求先］
一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町二丁目4番1号　〒105-6107

2017年12月改訂
Ⓡ登録商標