

血液凝固阻止剤

アンチトロンビン ガンマ(遺伝子組換え) 静注用

アコアラン[®] 静注用600 アコアラン[®] 静注用1800

ACOALAN[®] Injection

	静注用 600	静注用 1800
承認番号	22700AMX00695	22900AMX00951
販売開始	2015年 9月	2017年12月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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)	

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)〉
- 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、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。

- 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、観察を十分にを行い、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、胸痛苦悶、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, 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

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。

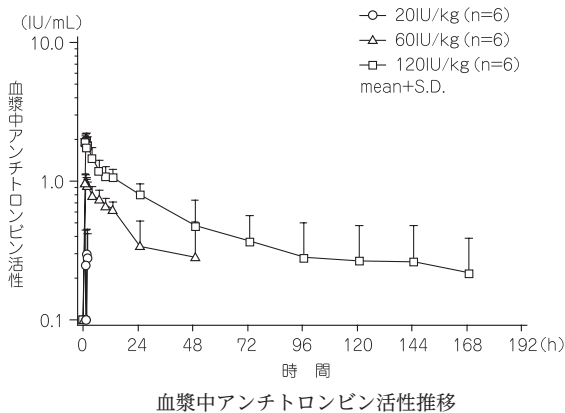
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

健康成人男性に本剤20、60又は120国際単位(IU)/kg^{注1)}を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以下のとおりであった。 C_{max} は、20~120IU/kgの投与量範囲で投与量に比例して上昇した¹⁾。



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)	$AUC_{0-\infty}$ (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)}

投与量 (IU/kg)	incremental recovery (%/IU/kg)	C_{max} (IU/mL)	$AUC_{0-t^a)}$ (IU·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
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)}

a) t: 最終定量時点 mean±S.D.

b) 最小値, 最大値(n=2)

c) 分布相の半減期

—: 算出できず

(2) 先天性アンチトロンビン欠乏症(CAD)患者

外国人CAD患者に本剤50IU/kgを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以下のとおりであった²⁾。

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)	$t_{1/2}$ (h)
50 (n=16)	2.14±0.29	1.074 ±0.148	18.282 ±10.187	20.8 ^{b,c)} ±5.0

a) t: 最終定量時点 mean±S.D.

b) n=11

c) 分布相の半減期

注) 本剤の承認用量は1日1回24~72IU/kgである。

16.1.2 反復投与

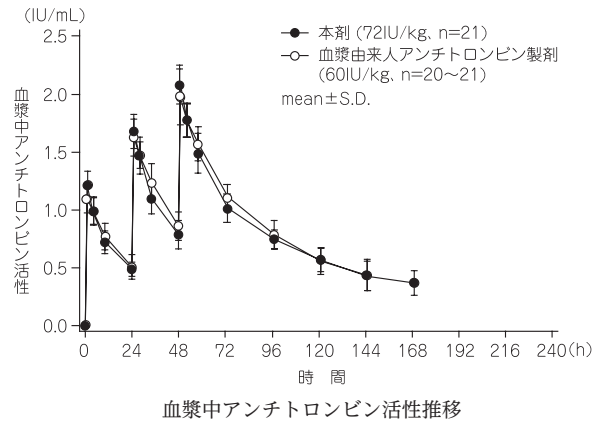
(1) DIC患者

DIC患者に本剤を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は、以下のとおりであった。

- ・感染症が直接誘因となり発症したDIC患者
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³⁾。
- ・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
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³⁾。
- ・急性期DIC診断基準によりDICと診断された患者
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³⁾。

16.1.3 生物学的同等性

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⁴⁾。



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)	$t_{1/2}$ (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)}	105.7	100.5	132.4
90%信頼区間 ^{d)}	100.3~111.3	91.5~110.4	107.5~163.0

a) t: 最終定量時点 mean±S.D.

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) 対数変換値の投与量間差の逆変換により算出

16.3 分布

雌雄のラットにそれぞれ¹²⁵I-アンチトロンピン 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、骨髓、腎臓、副腎、肝臓、肺、胃及び卵巣(雌のみ)で比較的高かった⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈先天性アンチトロンピン欠乏に基づく血栓形成傾向〉

17.1.1 海外第Ⅰ相試験

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ピン活性のincremental recoveryは $2.14 \pm 0.29\%/IU/kg$ (mean \pm S.D.)であった²⁾。

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。

〈アンチトロンピン低下を伴う播種性血管内凝固症候群(DIC)〉

17.1.2 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ピン製剤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^{注1)}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ピン製剤群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ピン製剤群では52.7%(43.0~62.2%)であった⁶⁾。

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ピン製剤群で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。

17.1.3 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^{注2)}割合は40.0%(16.3~67.7%)であった⁷⁾。

なお、副作用の発現は認められなかった。

17.1.4 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^{注1)}割合は60.0%(14.7~94.7%)であった⁸⁾。

なお、副作用の発現は認められなかった。

注1)急性期DIC診断基準^{9),10)}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¹¹⁾から算定したDICスコアが白血病患者では3未満、非白血病患者では6未満の場合をDIC離脱と定義

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はトロンピン、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^{12),13)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 ヒト血漿の凝固抑制作用

本剤はヘパリン存在下で、プロトロンピ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¹⁴⁾(*in vitro*)。

18.2.2 DICモデルに対する効果

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、プロトロンピン時間、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ピン活性の変化を抑制した^{15),16)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

アンチトロンピン ガンマ(遺伝子組換え)
(Antithrombin Gamma(Genetical Recombination))

分子量

約57,000

本質

アンチトロンピン ガンマは、遺伝子組換えヒトアンチトロンピンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンチトロンピン 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。

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。

21. 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。

22. 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]

23. 主要文献

- 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)
- 社内資料：先天性アンチトロンピ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)
- 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)
- 社内資料：血漿由来人アンチトロンピ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)
- 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)
- 社内資料：血漿由来人アンチトロンピン製剤との第Ⅲ相非盲検比較対照試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.5)
- 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)
- 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)
- Gando S, et al.: Clin Appl Thromb Hemost. 2005; 11: 71-76
- Gando S, et al.: Crit Care Med. 2006; 34: 625-631
- 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
- 丸山征郎ほか：血栓止血誌. 2009; 20: 77-113
- 辻肇：血栓止血誌. 2001; 12: 74-77
- 社内資料：ヒト血漿におけるプロトロンピ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)
- 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)
- 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)

* * 24. 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
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1
電話 0120-853-560

26. 製造販売業者等

26.1 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

* * 26.2 販売元

一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

