アコアラン静注用 600
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
協和発酵キリン株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に
本資料を利用することはできません。

協和発酵キリン株式会社

KW-3357

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AT	Antithrombin（アンチトロンビン）
CAD	Congenital antithrombin deficiency（先天性 AT 欠乏症）
DIC	Disseminated intravascular coagulation（汎発性血管内凝固症候群）
pAT 製剤	血漿由来 AT 製剤
総合機構	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

用語の定義

用語	定義
3357-002 試験	KW-3357 と血漿由来アンチトロンビン製剤の薬物動態比較試験（治験実施計画書番号：3357-002）
3357-003 試験	KW-3357 と血漿由来アンチトロンビン製剤の生物学的同等性試験（治験実施計画書番号：3357-003）
3357-004 試験	KW-3357 第 III 相臨床試験　―感染症に伴い発症した汎発性血管内凝固症候群（DIC）患者を対象とした KW-3357 と血漿由来アンチトロンビン製剤の非盲検比較試験―（治験実施計画書番号：3357-004）
3357-005 試験	KW-3357 第 III 相一般臨床試験　―厚生省 DIC 診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象とした KW-3357 の一般臨床試験―（治験実施計画書番号：3357-005）
3357-006 試験	KW-3357 第 III 相一般臨床試験　―急性期 DIC 診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象とした KW-3357 の一般臨床試験―（治験実施計画書番号：3357-006）
3357-[redacted]01 試験	KW-3357 の健康成人男性を対象とした単回投与試験（治験実施計画書番号：3357-[redacted]01）
3357-EU-001 試験	A phase I study to determine the pharmacokinetic profile, safety and tolerability of a single dose (50 IU/kg) of KW-3357 in subjects with congenital antithrombin deficiency（治験実施計画書番号：3357-EU-001）
$AUC_{0-\infty}$	KW-3357 又は pAT 製剤の初回投与開始から無限大時間までの血漿中 AT 活性―時間曲線下面積
AUC_{0-t}	KW-3357 又は pAT 製剤の初回投与開始から t 時間までの血漿中 AT 活性―時間曲線下面積
AUC_{48-t}	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から初回投与開始後 t 時間までの血漿中 AT 活性―時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中 AT 活性、又は最高血漿中 AT 抗原濃度
$C_{max,3rd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
DIC 離脱	各診断基準から算定した DIC スコアが、DIC と判定される点数を下回る場合
incremental recovery	AT 活性増加率
PK	薬物動態
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔
治験期間	最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の規定された検査の終了日

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 開発の経緯 6
1.5.2.1 非臨床試験の経緯 7
1.5.2.2 臨床試験の経緯 8
1.5.2.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ 11
1.5.3 KW-3357 の特徴及び有用性 12
1.5.3.1 ヒト血漿由来の病原体に感染するリスクを低減させる 12
1.5.3.2 安定した供給ができる 12
1.5.3.3 特徴及び有用性のまとめ 12
1.5.4 参考文献 13

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アンチトロンビン（AT）は血液中の主要な凝固阻害因子のひとつであり、トロンビンのほか、凝固第 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、これら凝固因子群を不活性化する。

汎発性血管内凝固症候群（DIC）は、さまざまな原因によって惹起される広範な血管内の凝固亢進を特徴とする後天的な症候群である。DIC を引き起こす主な基礎疾患としては、感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌等が挙げられる。国内での DIC 患者数は、厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班により 1997 年に実施された全国的アンケート調査から年間 73000 人と推定されている。DIC の予後は不良であり、同調査では、DIC を発症した 2193 名の死亡率は 56.0%であった[1)]。DIC の最も一般的な所見は出血であり、静脈穿刺部位からの毛細血管性出血、点状出血、斑状出血から、消化管、肺、又は中枢神経系への大量出血にまで及ぶ。一方、DIC にみられる凝固亢進状態は微小循環の血管閉塞症として発現し、結果として臓器不全に至り、大血管の塞栓や脳血栓症も起こりうる[2)]。

DIC の治療目標は、敗血症では生存率の改善、白血病等では DIC からの離脱である。DIC の治療としては、まず基礎疾患の治療が行われる。通常、DIC 診断前より基礎疾患の治療が行われているが、DIC と診断された場合には、基礎疾患により抗菌剤及び抗悪性腫瘍薬の投与等、更に強力な治療が行われる[3)]。2009 年に日本血栓止血学会から公表された「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」では、AT が個別の薬剤としては、最も高い推奨度となっている[4)]。

一方、先天性 AT 欠乏症（CAD）は、遺伝的に AT が欠乏する常染色体優性の遺伝性疾患である。遺伝子異常は通常ヘテロ接合体として認められ、ホモ接合体は致死的と考えられている[5)]。国内の CAD の患者の割合は 0.16%と推測され、欧米（0.02~0.17%）と同程度と考えられる[6)]。CAD 患者の 80~90%では、50~60 歳までに血栓症が発現すると報告されており、10~35 歳、特に 14 歳以降に、主として静脈系に初発することが多い[7)]。血栓症は下肢深部静脈に最も多く認められ、その約 40%は肺梗塞を合併する。血栓症の約 70%は外傷、手術、妊娠、経口避妊薬の内服等、通常では血栓症の発症に至らないような軽微な誘因によって引き起こされる[7)]。

CAD の治療としては、血栓塞栓症発症の急性期では、循環不全に対する全身管理とともに抗血栓療法が実施される。抗血栓療法には、速やかに抗凝固作用を発揮するヘパリンに併せて血栓溶解薬が用いられる。ヘパリンの抗凝固作用は血中の AT レベルに依存するため、CAD 患者ではヘパリンの十分な抗凝固作用が期待できず、AT 製剤の補充が必要とされる[7)]。また、CAD 患者は高率に血栓症を反復し、ときに致死的な血栓塞栓症を発症するため、血栓症の既往のある患者には経口抗凝固薬又は抗血小板薬の投与の継続が必要である。AT 製剤は、日常的に補充する必要はないものの、外傷、手術、妊娠・分娩等、血栓症発症の誘因が存在するハイリスク期に補充される[7)]。

国内では、血漿由来 AT 製剤（pAT 製剤）が「アンチトロンビン III 低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（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。しかし、既存 pAT 製剤の製造に際しては、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、現在のウイルスクリアランス技術ではヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することは困難である。また、血漿由来の未知の

感染性因子を含有する可能性を完全には否定できないため、これらによる感染のリスクを完全に排除することができない。更に、pAT 製剤は有限かつ貴重な献血を原材料としているため、献血可能人口の中長期的な減少等、安定的供給については潜在的なリスクを抱えている。「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針の全部を改正する件について」（平成 25 年 7 月 23 日、薬食発 0723 第 4 号）[8)]にも、血液製剤の安定供給及び国内の献血に基づく国内自給等の観点から、「今後とも、遺伝子組換え製剤等の血液製剤代替医薬品の開発は重要な課題である。」と明記されている。

協和発酵キリン株式会社は、組換え DNA 技術を用いて、ヒト天然型 AT と同一のアミノ酸配列かつ同じタイプの糖鎖構造を持つ遺伝子組換え AT として KW-3357 を作製した。KW-3357 又は pAT 製剤をヒト新鮮血漿に添加し、ヘパリン存在下で血漿凝固時間を測定したところ、KW-3357 及び pAT 製剤の凝固時間延長作用に有意な差は認められなかった。また、リポポリサッカライド又はトロンボプラスチンを用いてラット血液凝固亢進モデルを作製し、KW-3357 及び pAT 製剤の作用を検討した結果、KW-3357 及び pAT 製剤は、これらのモデルの凝固系評価項目の変化を抑制し、両薬剤の抑制作用に有意な差は認められなかった。

以上を踏まえ、DIC 及び CAD の治療において、KW-3357 が pAT 製剤を代替できることが期待された。pAT 製剤ではヒト血漿由来の病原体に感染するリスクを完全には排除できないが、KW-3357 はこのリスクを低減しうると考え、開発に着手した。

1.5.2 開発の経緯

本申請における KW-3357 の開発の経緯図を以下の図 1.5.2-1に示す。

試験名	[redacted]
1. 品質に関する試験 **(1) 物理的化学的性質**	
(2) 原薬 1) 製造方法	
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
(3) 製剤 1) 製剤設計及び製造方法	
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
2. 非臨床試験 **(1) 薬理試験** 1) 効力を裏付ける試験	
2) 安全性薬理試験	
3) 薬力学的薬物相互作用試験	
(2) 薬物動態試験 1) 吸収	
2) 分布	
3) 排泄	
4) その他の薬物動態試験	
(3) 毒性試験 1) 反復投与毒性試験	
2) 生殖発生毒性試験	
3) 局所刺激性試験	
4) その他の毒性試験	
3. 臨床試験 **(1) 生物薬剤学試験** 1) 比較BA試験及び 生物学的同等性（BE）試験	
(2) 臨床薬物動態(PK)試験 1) 健康被験者におけるPK及び 初期忍容性試験	
2) 患者におけるPK及び 初期忍容性試験	
(3) 有効性及び安全性試験 1) 申請する適応症に関する 比較対照試験	
2) 非対照試験	

[redacted]

図1.5.2-1 KW-3357 の開発経緯図

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1 薬理試験

KW-3357 の効力を裏付ける試験として、pAT 製剤と同様に血液凝固抑制作用を有していることをヒト新鮮血漿及びラット DIC 動物モデルを用いて評価した。また、安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する影響をラット及びカニクイザルの 2 週間反復投与毒性試験において評価した。

1.5.2.1.2 薬物動態試験

非標識体（KW-3357）及び標識体（[^{125}I]KW-3357）を用いて、ラットにおける静脈内投与後の血漿中濃度推移、組織分布、胎児移行性及び乳汁中排泄を評価した。また、カニクイザルにおける静脈内投与後の血漿中濃度推移を pAT 製剤との濃度推移の比較を含めて評価した。カニクイザルを用いた検討においては、KW-3357 のシアル酸含量が血漿中濃度推移に及ぼす影響についても評価した。

1.5.2.1.3 毒性試験

単回投与毒性試験は、最大投与可能量と判断した投与量を最高用量とする反復投与毒性試験より KW-3357 の急性毒性を評価可能であると判断したため実施しなかった。反復投与毒性試験は、ラット及びカニクイザルを用いて実施した。KW-3357 の対象疾患である DIC は急性かつ致死率の高い疾患であり、臨床での投与期間が最長で 5 日間であること、また、CAD においては妊娠又は手術時等、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から、反復投与毒性試験における投与期間は、2 週間とした。ラット反復投与毒性試験では予備試験及び本試験に加え、商業生産設備で製造された原薬を用いた試験を実施した。カニクイザルにおける反復投与毒性試験は、予備試験及び本試験を実施した。遺伝毒性試験は、生体因子であり高分子タンパク質である KW-3357 が DNA 障害を引き起こす可能性は低いことから、実施していない。がん原性試験については、本剤の臨床での使用を最長 5 日間と想定しており長期間の曝露がないこと、また、本剤が遺伝毒性を有している可能性が低いことから、実施していない。生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて実施した。ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は雌雄に分け 2 試験で実施した。ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験及びラットにおける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は予備試験を実施後に本試験を実施した。また、ウサギを用いて血管及び血管周囲に対する局所刺激性を評価した。その他に、不純物の安全性を、商業生産設備で製造された原薬を用いたラット反復投与毒性試験の中で評価した。

予備試験を除く毒性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（GLP）」（厚生省令第 21 号、平成 9 年 3 月 26 日）に準拠して実施した。

1.5.2.2 臨床試験の経緯

KW-3357 は、[redacted] 年に臨床試験を開始し、これまでに合計 7 試験の臨床試験を実施した。そのうち 6 試験は国内で、1 試験は海外で実施した。

1.5.2.2.1 第 I 相臨床試験（3357-[redacted]01 試験）

KW-3357 5、20、60、120 IU/kg を健康成人男性に単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、日本人健康成人男性を対象とした非盲検試験（3357-[redacted]01 試験、以下、[redacted]01 試験）を [redacted]年より実施した。KW-3357 を 120 IU/kg 投与したとき、血漿中 AT 活性はほぼ 2 相性に消失した。20、60、120 IU/kg 投与後の C_{max} は 0.363、1.08 及び 2.07 IU/mL（平均値、n=6）、incremental recovery は 1.82、1.80 及び 1.72%/IU/kg（平均値、n=6）であった。血漿中 AT 活性の C_{max} は 20~120 IU/kg、AUC_{0-t} は 60~120 IU/kg の投与量範囲で線形性であった。また、KW-3357 投与後の血漿中 KW-3357 AT 活性と KW-3357 濃度は同様に推移した。発現した有害事象はいずれも軽度で、重篤な有害事象は認められず、KW-3357 静脈内投与での忍容性及び安全性が確認された。

1.5.2.2.2 医薬品[redacted]相談

[redacted]01 試験実施後、医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し、[redacted]について相談した（1.13.2-1）。その際、協和発酵キリン株式会社は、[redacted]という案を提示した。これに対して独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）から、「[redacted]」との助言を得た。また、[redacted]について総合機構から了承された。

1.5.2.2.3 薬物動態比較試験（3357-002 試験）

1.5.2.2.2の助言に基づき、健康成人男性を対象とした KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較試験（3357-002 試験、以下、002 試験）を [redacted] 年に実施した。002 試験では、KW-3357 60 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの薬物動態を、無作為化、並行群間比較デザインにより比較した。主要評価項目は血漿中 AT 活性より算出した $C_{max,3rd}$ 及び AUC_{48-t} とし、併せて安全性を検討した。薬物動態として血漿中 AT 活性を測定した結果、KW-3357 群の血漿中 AT 活性は pAT 製剤群より低く推移し、3 回目投与後の KW-3357 と pAT 製剤の $C_{max,3rd}$ 比（KW-3357/pAT 製剤）は 92.6%（90%信頼区間 : 82.5~104.0%、以下同様）、AUC_{48-t} 比は 63.2%

（56.0~71.3%）であった。また、有害事象はいずれも軽度で、重篤な有害事象は認められなかったことから、安全性が確認された。

1.5.2.2.4 CAD 患者対象第 I 相臨床試験（3357-EU-001 試験）

KW-3357 50 IU/kg を CAD 患者に単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を確認するため、非盲検試験（3357-EU-001 試験、以下 EU-001 試験）を欧州で 2009 年から実施した。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値（n=16）はそれぞれ 16024 及び 27007 mIU·h/mL、C_{max} の幾何平均値は 1064 mIU/mL、incremental recovery の平均値は 21.4 (mIU/mL)/(IU/kg)であった。分布相の $t_{1/2}$ の平均値は 20.8 時間であった。また、発現した有害事象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。

1.5.2.2.5 医薬品[redacted]相談

002 試験の結果を踏まえ、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を実施し、[redacted]について相談した（1.13.2-2）。その際、[redacted]を総合機構に提示した。また、[redacted]を述べた。これに対して総合機構から、「[redacted]」という助言を得た。また、総合機構は、「『非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について』（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）[9]が発出されたことを踏まえ[redacted]」と述べた。更に、総合機構から、「[redacted]」との意見があった。

1.5.2.2.6 生物学的同等性試験（3357-003 試験）

1.5.2.2.5の助言に基づいて 003 試験を[redacted]年に実施し、健康成人男性を対象として、KW-3357 72 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの両製剤の生物学的同等性を検証し、併せて安全性を検討した。生物学的同等性の評価として、血漿中 AT 活性より算出した $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ は対数変換し、投与群を因子とした分散分析により解析した。$C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、log(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき、KW-3357 72 IU/kg 投与と pAT 製剤 60 IU/kg 投与は生物学的に同等と判定することとした。KW-3357 72 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、両製剤の血漿中 AT 活性は、同様な推移を示した。また、血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数変換値の平均値の差から算出した KW-3357 の pAT 製剤に対する比（90%信頼区間）は、それぞれ 105.7

（100.3~111.3%）及び 100.5%（91.5~110.4%）であり、KW-3357（72 IU/kg）と pAT 製剤（60 IU/kg）の生物学的同等性が確認された。また、安全性について、有害事象は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 21 名中 13 名（62%）及び 21 名中 4 名（19%）、副作用は KW-3357 群のみで 21 名中 5 名（24%）に発現した。有害事象、副作用ともに KW-3357 群で多く発現したが、KW-3357 群で発現した有害事象のうち 8 名の有害事象は退院後に発現しており、歯の治療に関するものや、飲酒の影響によると考えられる有害事象であった。また、副作用は KW-3357 群のみで認められているが、いずれも治験薬投与後の変化であることから因果関係が完全には否定できず副作用とされたものであり、すべての副作用の重症度は軽度であった。以上より、いずれの事象も臨床上問題となるようなものではなく、両製剤における発現割合の差についても、臨床上問題となる差ではないと考えられた。更に、心電図検査では、KW-3357 群、pAT 製剤群ともに治験期間を通して臨床上問題となる異常は認められなかった。

1.5.2.2.7 第 III 相臨床試験に関する規制当局の助言

1.5.2.2.5に記載した医薬品[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-2）で、[redacted]についても相談した。総合機構からは、「[redacted]」等の助言が得られ、[redacted]についておおむね了承された。ただし、[redacted]について合意に至らなかったため、改めて議論することとなった。また、総合機構から「[redacted]」との見解が示された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を実施し、[redacted]について相談した（1.13.2-3）。[redacted]を提示したところ、総合機構から特段の異論はなかった。また、[redacted]について相談したところ、総合機構から、「[redacted]」との助言を得た。

1.5.2.2.8 第 III 相臨床試験（3357-004、3357-005、3357-006 試験）

1.5.2.2.7の助言に基づき、第 III 相臨床試験として 004 試験、005 試験及び 3357-006 試験（以下、006 試験）を実施することとした。

004 試験は 2011 年から実施し、pAT 製剤を対照とした非盲検無作為化並行群間比較法により、急性期 DIC 診断基準により診断された感染症 DIC 患者を対象に、KW-3357 36 IU/kg 又は pAT 製剤 30 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間投与し、KW-3357 の有効性及び安全性を検討した。有効性の主

要評価項目である投与開始後 6 日目又は中止時の DIC 離脱の有無は、KW-3357 群では 110 名中 62 名（56.4%（95%信頼区間 : 46.6~65.8%、以下同様））、pAT 製剤群では 112 名中 59 名（52.7%（43.0~62.2%））であった。その他、有効性のいずれの評価項目についても KW-3357 群と pAT 製剤群の結果は同様であった。また、安全性に関しては、死亡に至った有害事象の発現割合は pAT 製剤群の方が高く、その他の重篤な有害事象の発現割合は KW-3357 群の方が高かったが、その他の安全性プロファイルはおおむね共通しており、KW-3357 は pAT 製剤と同様の安全性を示すと考えられた。

005 試験は、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を対象にした一般臨床試験であり、ヘパリン類併用下で KW-3357 36 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの KW-3357 の安全性及び有効性を検討した。15 名中 12 名に有害事象が発現し、そのうち 4 名に死亡に至った有害事象、2 名にその他の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、投与開始後 6 日目又は中止時の有効性を検討した結果、DIC 離脱割合は 15 名中 6 名（40%）であり、DIC スコアの低下及び血漿中 AT 活性の上昇が認められた。このことから、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対するヘパリン類併用下での KW-3357 の投与は、安全かつ有効であることが確認された。

006 試験は、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象にした一般臨床試験であり、ヘパリン類併用下で KW-3357 36 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの KW-3357 の安全性及び有効性を検討した。副作用は発現せず、KW-3357 投与開始後 6 日目に 5 名中 3 名（60%）で DIC 離脱が認められた。評価被験者は少数ではあるが個々の被験者での安全性及び有効性が確認された。

1.5.2.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ

医薬品[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-2）及び医薬品[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-3）での総合機構の助言に基づき、KW-3357 の臨床データパッケージを表 1.5.2.3-1のとおり 7 試験で構築し、以下に示す効能・効果及び用法・用量で KW-3357 の製造販売承認申請を行うこととした。臨床データパッケージに含まれる 7 試験は、いずれも評価資料として提出することとした。

なお、効能・効果及び用法・用量での DIC の表記は、近年、より一般的に使用される「播種性血管内凝固症候群」とした。

【予定される効能・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）

【予定される用法・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。

表1.5.2.3-1 臨床データパッケージ

試験番号 国内外	試験の種類	目的	対象	治験期間	試験報告書[a)]の 添付場所
3357-002 国内	薬物動態比較	薬物動態 安全性	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	5.3.1.2-1
3357-003 国内	生物学的同等性	生物学的同等性 安全性	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	5.3.1.2-2
3357-[redacted]01 国内	第 I 相	薬物動態 安全性	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	5.3.3.1-1
3357-EU-001 海外	第 I 相	安全性 忍容性 薬物動態	CAD 患者	2009 年 7 月～ 2010 年 12 月	5.3.3.2-1
3357-004 国内	第 III 相	有効性 安全性	感染症 DIC 患者 （急性期 DIC 診断基準）	2011 年 6 月～ 2013 年 5 月	5.3.5.1-1
3357-005 国内	第 III 相	有効性 安全性	DIC 患者（厚生省 DIC 診断基準）	2011 年 12 月～ 2013 年 4 月	5.3.5.2-1
3357-006 国内	第 III 相	有効性 安全性	DIC 患者（急性期 DIC 診断基準）	2012 年 2 月～ 2012 年 10 月	5.3.5.2-2

a）いずれも評価資料

1.5.3 KW-3357 の特徴及び有用性

1.5.3.1 ヒト血漿由来の病原体に感染するリスクを低減させる

既存の pAT 製剤はヒトの血漿を原料としているため、製造に際して感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、現在のウイルスクリアランス技術ではヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することは困難である。また、血漿由来の未知の感染性因子を含有する可能性を完全には否定できないため、これらによる感染のリスクを完全に排除することができない。一方、KW-3357 は遺伝子組換え AT 製剤であり、ヒト血漿を用いていないため、上述した感染リスクを限りなく低減させることができる。また、KW-3357 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を無血清培養することにより生産されているため、ヒト血漿由来の病原体とともに、ヒト以外の動物由来の病原体への感染リスクを極めて低減させることができる。

1.5.3.2 安定した供給ができる

pAT 製剤は有限かつ貴重な献血を原材料としているため、献血可能人口の中長期的な減少等、安定的供給については潜在的なリスクを抱えている。これに対して、KW-3357 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した遺伝子組換えヒト AT 製剤であるため、計画的かつ安定した供給が可能となる。

1.5.3.3 特徴及び有用性のまとめ

臨床試験で KW-3357 が投与された被験者は限られているものの、臨床試験の結果に基づくベネフィット及びリスクの評価より、KW-3357 は DIC 及び CAD の治療において、pAT 製剤を代替できると考えられた。更に、KW-3357 では、pAT 製剤が潜在的に有するヒト血漿由来の感染のリスクを低減させるとともに、安定的な供給が期待できる。

このことから、KW-3357 のベネフィットはリスクを上回るものと判断した。

1.5.4 参考文献

1. 中川雅夫. 本邦における播種性血管内凝固（DIC）の発症頻度・原因疾患に関する調査報告.厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会 平成 10 年度研究業績報告書. 1999;57-64.
2. 松井隆則, 谷本光音. 116. In: 福井次矢, 黒川清, editors. ハリソン内科学. 第 4 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p.855-6.
3. 和田英夫, 野村英毅. 血栓止血の臨床―研修医のために IV 6. DIC の治療. 血栓止血誌. 2008;19:348-52.
4. 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤哲, et al.; 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 血栓止血誌. 2009;20:77-113.
5. 辻肇. 先天性アンチトロンビン III（AT III）欠損症. 血栓止血誌. 2001;12:74-7.
6. 阪田敏幸, 松尾汎, 岡本章, 片山善章, 万波俊文, 馬場俊六, et al. プロテイン C およびアンチトロンビン欠乏症の頻度ならびに静脈血栓症への関与[Abstract]. 血栓止血誌. 2000;11:510.
7. 辻肇. 血栓形成性疾患 先天性血栓形成性疾患 先天性アンチトロンビン欠乏症/分子異常症 別冊 日本臨床 血液症候群. 第 2 版 III. 2013;13-6.
8. 血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針の全部を改正する件について. 薬食発 0723 第 4 号 (2013 年 7 月 23 日).
9. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について, 薬食審査発 1023 第 1 号 (2009 年 10 月 23 日).

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

KW-3357 は外国において承認されていない。

KW-3357

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

目次

目次 2
表目次 2
1.7 同種同効品一覧表 3

表目次

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KW-3357） 3
表 1.7-2 同種同効品一覧表（ノイアート®静注用） 6
表 1.7-3 同種同効品一覧表（アンスロビン®P） 9
表 1.7-4 同種同効品一覧表（献血ノンスロン®） 12

1.7 同種同効品一覧表

本剤と同様に「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）」の適応症を有する薬剤としてノイアート®静注用、アンスロビン®P 及び献血ノンスロン®が存在する。

本剤の添付文書（案）の内容を表 1.7-1に、ノイアート®静注用、アンスロビン P®及び献血ノンスロン®の添付文書の内容をそれぞれ表 1.7-2、表 1.7-3及び表 1.7-4に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KW-3357）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アコアラン®静注用 600</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>協和発酵キリン株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>－</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="6">成分・分量（1バイアル中）</td><td>有効成分</td><td>アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）</td><td>600国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="5">添加物</td><td>グリシン</td><td>120mg</td></tr>
<tr><td>クエン酸ナトリウム水和物</td><td>72mg</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td>適量</td></tr>
<tr><td>水酸化ナトリウム</td><td>適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液</td><td>日局　注射用水</td><td>12mL</td></tr>
</table>
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。
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>禁忌
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

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 時間あたり 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。

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</td></tr>
</table>

一般的名称	アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）

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。

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。

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、安全性評価対象例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。［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、安全性評価対象例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。［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。

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。

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。］

一般的名称	アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）
	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）。 **適用上の注意** (1)調製時 1)調整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。
添付文書 作成年月	2015 年 4 月作成
備考	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ノイアート®静注用）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ノイアート®静注用 500 単位
ノイアート®静注用 1500 単位</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>一般社団法人　日本血液製剤機構</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>ノイアート®静注用 500 単位：2009 年 6 月
ノイアート®静注用 1500 単位：2004 年 12 月</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>特定生物由来製品・処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>500国際単位
製剤</td><td>1,500国際単位
製剤</td></tr>
<tr><td>有効成分
〔1瓶中〕</td><td>人アンチトロンビンIII</td><td>500国際単位</td><td>1,500国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="3">添加物
〔1瓶中〕</td><td>塩化ナトリウム</td><td>50mg</td><td>150mg</td></tr>
<tr><td>クエン酸ナトリウム水和物</td><td>52mg</td><td>156mg</td></tr>
<tr><td>D-マンニトール</td><td>200mg</td><td>6000mg</td></tr>
<tr><td>添付溶剤</td><td>日局　注射用水</td><td>10mL</td><td>30mL</td></tr>
</table>
本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液
本剤は，製造工程（不溶化ヘパリンによる吸着処理）で，ブタ小腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している．</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>先天性アンチトロンビンIII欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビンIII低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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III欠乏に基づく血栓形成傾向
本剤1 日1,000～3,000国際単位（又は20～60国際単位/kg）を投与する．
なお，年齢，症状により適宜減量する．
2．アンチトロンビンIII低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）
アンチトロンビンIIIが正常の70%以下に低下した場合は，通常成人に対し,ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤1 日1,500国際単位（又は30国際単位/kg）を投与する．ただし，産科的，外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は，1 日1 回40～60国際単位/kgを投与する．
なお，年齢，体重，症状により適宜増減する．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>禁忌
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

原則禁忌
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果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)出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること．
(2)ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと．
(3)DIC の場合におけるヘパリンの 1 日持続点滴は，通常 10,000 単位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 時間あたり 500 単位を超えないこと．

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある．〕
(2)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある．〕

重要な基本的注意
患者への説明：本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤</td></tr>
</table>

一般的名称	乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）

の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが，血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを，患者に対して説明し，理解を得るよう努めること．

(1)本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体，抗HIV-2抗体，抗HTLV-I抗体陰性で，かつALT（GPT）値でスクリーニングを実施している．更に，プールした試験血漿については，HIV-1，HBV及びHCVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人アンチトロンビンIIIを濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において60℃，10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること．

1)血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること．

2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること．

(2)ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので，使用にあたっては，経過を十分観察すること．

(3)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III値が正常の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．

(4)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．

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．

副作用

承認までの臨床試験（例数198例）では，副作用は認められなかった．

市販後の使用成績調査では，4,301例中5 例（0.12%）6件に副作用が認められた．副作用の内訳は，発疹，嘔気，肝機能異常，好酸球増多，頭痛，発熱が各1件（0.02%）であった（ノイアート静注用500単位の再審査終了時）

以下の副作用は，上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである．

(1)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）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，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

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと．

	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注)]	発疹	蕁麻疹等
肝臓	AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等	
消化器	嘔気	嘔吐
その他	発熱，頭痛，好酸球増多	悪寒，胸部不快感

注）このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

一般的名称	乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）
	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，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． **妊婦、産婦、授乳婦等への投与** 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．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害（流産，胎児水腫，胎児死亡）が起こる可能性がある．〕 **小児等への投与** 低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない． **適用上の注意** **(1)調製時：** 1)他剤との混合注射は避けることが望ましい． 2)本剤は，溶解後ただちに使用すること． 3)一部を使用した残液は，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)溶解時に著しい沈殿の認められ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．
添付文書 作成年月	2014 年 9 月改訂（第 22 版）
備考	再審査結果　ノイアート®静注用 500 単位：2004 年 3 月

表 1.7-3 同種同効品一覧表（アンスロビン®P）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アンスロビン®P500 注射用
アンスロビン®P1500 注射用</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>一般財団法人　化学及血清療法研究所</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>アンスロビン®P500 注射用: 2009 年 6 月
アンスロビン®P1500 注射用: 2005 年 12 月</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>特定生物由来製品・処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>本剤はヒトの血液を原料として製剤化された乾燥濃縮人アンチトロンビンIII製剤で、1バイアル中に下記の成分を含有する凍結乾燥注射剤である。
<table>
<tr><th colspan="2">成分</th><th>500注射用注</th><th>1500注射用</th><th>備　考</th></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビンIII</td><td>500国際単位</td><td>1,500国際単位</td><td>ヒト血液由来成分
採血国：日本
採血の区分：献血</td></tr>
<tr><td rowspan="3">添加物</td><td>L-グルタミン酸ナトリウム</td><td>100mg</td><td>300mg</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>クエン酸ナトリウム水和物</td><td>35mg</td><td>105mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td>50mg</td><td>150mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液：日局注射用水日局　注射用水</td><td>10mL</td><td>30mL</td><td></td></tr>
</table>
本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>1.先天性アンチトロンビンIII欠乏に基づく血栓形成傾向
2.アンチトロンビンIII低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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III欠乏に基づく血栓形成傾向
本剤１ 日1,000 ～ 3,000国際 単位(又は20～60国際単位/kg) を投与する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
2.アンチトロンビンIII低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)
アンチトロンビンIIIが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤１日1,500国際単位(又は30国際単位/kg) を投与する。
ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、１日１回40～60国際単位/kgを投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>禁忌
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

原則禁忌
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果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.出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
2.ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は、本剤の単独投与を行うこと。
3.DICの場合におけるヘパリンの１日持続点滴は、通常10,000単位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時間あたり500単位を超えないこと。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)溶血性・失血性貧血の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
(2)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者[ヒトパルボウイルスＢ19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

重要な基本的注意
［患者への説明］</td></tr>
</table>

一般的名称	乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）

本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査(NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。
その後の製造工程である60°C、10時間液状加熱処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(4)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III値が正常の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。

(5)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。

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。

副作用

延べ10,126例中、35例(0.35%) に49件の副作用(臨床検査値異常を含む) が認められた。(再審査終了時)

主な副作用は、胸部不快感5件(0.05%)、AST (GOT)上昇5件(0.05%)、ALT (GPT) 上昇4件(0.04%)、悪寒2件(0.02%)、発熱2件(0.02%)、好酸球増多2件(0.02%)、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件(0.01%)であった。

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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

	0.1%未満
過敏症[注)]	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等
消化器	嘔気・嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注）このような症状があらわ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。

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般的名称	乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）
	妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。] **小児等への投与** 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 **適用上の注意** (1)調製時： 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。 2)本剤は、溶解後ただちに使用すること。 3)一部を使用した残液は、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)溶解時に著しい沈殿の認められ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。
添付文書 作成年月	2014 年 5 月改訂（第 20 版）
備考	再審査結果　アンスロビン®P500 注射用：2004 年 3 月

表 1.7-4 同種同効品一覧表（献血ノンスロン®）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>献血ノンスロン®500 注射用
献血ノンスロン®1500 注射用</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>日本製薬株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>献血ノンスロン®500 注射用：1996 年 8 月
献血ノンスロン®1500 注射用：2001 年 2 月</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>特定生物由来製品・処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>本剤は、人のアンチトロンビンIIIを含む凍結乾燥製剤で、1 瓶中に下記の成分を含有する。

<table>
<tr><th colspan="2">成分</th><th>献血ノンスロン
500注射用</th><th>献血ノンスロン
1500注射用</th></tr>
<tr><td colspan="2">有効成分　人アンチトロンビンIII</td><td>500国際単位</td><td>1,500国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="3">添加物</td><td>Ｌ－グルタミン酸ナトリウム</td><td>100mg</td><td>300mg</td></tr>
<tr><td>クエン酸ナトリウム水和物</td><td>59mg</td><td>177mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td>41mg</td><td>123mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液：日本薬局方注射用水</td><td>10mL</td><td>30mL</td></tr>
</table>
本剤の主成分である人アンチトロンビンIIIは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>先天性アンチトロンビンIII欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビン III 低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>本剤１瓶を添付の注射用水（献血ノンスロン500注射用は10mL、献血ノンスロン1500注射用は30mL）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III欠乏に基づく血栓形成傾向：
本剤1日1,000～3,000国際単位（又は20～60国際単位／kg）を投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
◇アンチトロンビンIII低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）：
アンチトロンビンIIIが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤1 日1,500国際単位（又は30国際単位／kg）を投与する。
ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60国際単位／kgを投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>禁忌
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

原則禁忌
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果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)出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
(2)ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと。
(3)DICの場合におけるヘパリンの１日持続点滴は、通常10,000単位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時間あたり500単位を超えないこと。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)溶血性・失血性貧血の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。］
(2)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。］
重要な基本的注意
［患者への説明］
本剤の投与にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し</td></tr>
</table>

一般的名称：乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）

感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV及びHCVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程である65℃、96時間の加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

1）血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

2）現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2)ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(3)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III値が正常の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。

(4)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。

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。

副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。（再審査対象外）

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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

	頻度不明
過敏症注)	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等
消化器	嘔気、嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注）このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

一般的名称	乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物学的製剤基準）
	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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。］ **小児等への投与** 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 **適用上の注意** **(1)調製時：** 1）他剤との混合注射は避けることが望ましい。 2）本剤は、溶解後ただちに使用すること。 3）一部を使用した残液は、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）溶解時に著しい沈殿の認められ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。
添付文書 作成年月	2014 年 6 月改訂（第 17 版）
備考	

KW-3357

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

目次

目次 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 設定根拠 9
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 9
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 10
1.8.2.3 「禁忌」、「原則禁忌」、「使用上の注意」及びその設定根拠 13

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

※当該添付文書（案）は審査段階のものであり、確認に際しては最新の添付文書を参照すること。

201●年●月（第１版案）

貯　　法：遮光下、2～8℃に保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

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

ACOALAN®Injection
アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）静注用

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

***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】

販売名		アコアラン静注用 600	
成分・分量 (1 バイアル中)			
	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
	添加物	グリシン	120 mg
		クエン酸ナトリウム水和物	72 mg
		塩酸	適量
		水酸化ナトリウム	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 0.7（生理食塩液に対する比）	
添付溶解液		日局　注射用水	12mL

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	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

ファ（遺伝子組換え）製剤等］		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。 ［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。 ［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。

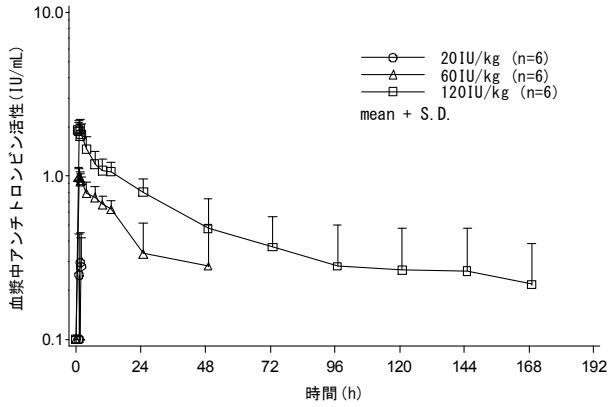
【薬物動態】

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）。



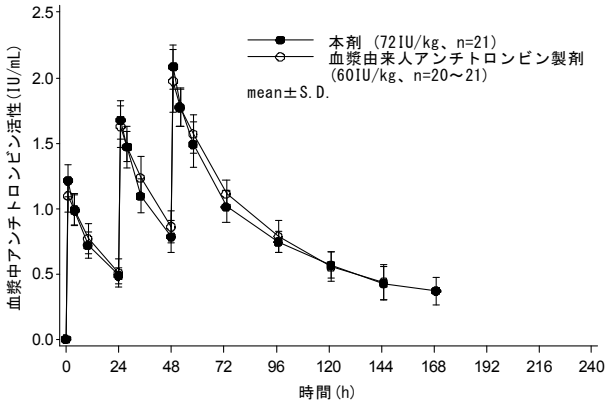
薬物動態パラメータ（血漿中アンチトロンビン活性）

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)]	105.7	100.5	132.4
90%信頼区間 [d)]	100.3~111.3	91.5~110.4	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 [6)]。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 [7)]。

* 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。

【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）

【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
〒105-6017　東京都港区浜松町 2-4-1
フリーダイヤル 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

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

【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。

【設定根拠】

アンチトロンビン（AT）は、血液中の主要な凝固阻害因子のひとつであり、432 個のアミノ酸より構成される分子量約 57000 の 1 本鎖の糖タンパク質である。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したヒト AT と同一のアミノ酸配列を示す分子を薬効成分とする、遺伝子組換えヒト AT 製剤である。既存の血漿由来人アンチトロンビン（pAT）製剤と効能・効果及び用法・用量の点で代替可能な遺伝子組換え AT 製剤として、pAT 製剤と同等の薬効の発現と持続が必要であると考え、開発を進めてきた。

主な適応症となる DIC は血漿中 AT 活性が治療の指標となることから、健康成人男性を対象とした本剤と pAT 製剤の薬物動態比較試験（3357-002 試験）及び両製剤の生物学的同等性を判定する検証試験（3357-003 試験）を血漿中 AT 活性を指標に実施した。その結果、本剤を pAT 製剤の 1.2 倍量投与することで pAT 製剤と同等の薬効発現を期待でき、pAT 製剤と同様の薬効の持続が期待できるものと考えられた。

本剤の有効性は、国内第 III 相臨床試験の 3 試験で評価した。基礎疾患を限定して比較試験を実施することで、より適切な薬効評価が可能であると考え、代表的な病態である感染症 DIC 患者を対象に pAT 製剤との比較対照試験（3357-004 試験、以下、004 試験）を実施した。投与量は、pAT 製剤の AT 低下を伴う DIC（産科的、外科的 DIC 等で緊急処置として使用する場合を除く）に対する承認用法・用量をもとに、pAT 製剤は 30 国際単位（IU）/kg、本剤はその 1.2 倍量である 36 IU/kg と設定し、1 日 1 回 5 日間点滴静注した。有効性の主要評価項目は投与開始後 6 日目（又は中止時）の急性期 DIC 診断基準から算定した DIC 離脱の有無とした。投与開始後 6 日目（又は中止時）の DIC 離脱の有無を検討した結果、本剤群では 110 名中 62 名（56.4%）、pAT 製剤群では 112 名中 59 名（52.7%）で DIC 離脱が認められた。治験薬投与開始後 28 日目の被験者の生存割合は、本剤群で 87.3%、pAT 製剤群で 77.7%であった。その他、DIC スコア、SOFA スコア、APACHE II スコア及び血漿中 AT 活性のいずれの評価項目についても、本剤群と pAT 製剤群の結果は同様であり、感染症 DIC に対して、本剤は pAT 製剤と同様に有効であることが確認された。また、本剤と pAT 製剤の安全性プロファイルはおおむね共通しており、本剤は pAT 製剤と同様の安全性を示すと考えられた。

3357-005 試験（以下、005 試験）及び 3357-006 試験（以下、006 試験）は、DIC の診断基準ごと（厚生省 DIC 診断基準又は急性期 DIC 診断基準）にヘパリン類併用下での DIC 患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する一般臨床試験として実施した。005 試験では厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者、006 試験では急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象とし、基礎疾患は規定しなかった。投与量はいずれも本剤 36 IU/kg

とし、1 日 1 回 5 日間点滴静注した。投与開始後 6 日目（又は中止時）の DIC 離脱の有無を主要な評価項目として有効性を検討した結果、005 試験では 15 名中 6 名（40.0%）、006 試験では 5 名中 3 名（60.0%）で DIC 離脱が認められた。治験薬投与開始後 28 日目の被験者の生存割合は、005 試験で 73.3%、006 試験で 60.0%であった。また、005 試験及び 006 試験ともに DIC スコアの低下及び血漿中 AT 活性の上昇が認められ、006 試験では SOFA スコア及び APACHE II スコアの改善が認められた。

DIC の本態である全身性持続性の過度な凝固活性化状態は、基礎疾患によらずすべての DIC に共通している。したがって、本剤の投与経験がない基礎疾患による DIC に対しても有効性を示すと考えられた。005 試験、006 試験の DIC 患者の基礎疾患は、感染症、造血器悪性腫瘍、その他（再生不良性貧血、血友病 B、非小細胞肺癌、骨髄増殖性疾患（真性多血症）の白血化、自己免疫性溶血性貧血、HIV 感染症、熱中症、急性膵炎）と様々であったが、両試験の結果から、基礎疾患が感染症以外の患者に対してもヘパリン類併用下で本剤が有効であることが確認された。また、欧州にて実施した先天性 AT 欠乏症患者を対象とした臨床試験（3357-EU-001 試験）では、incremental recovery は 2.14±0.29%/IU/kg であった。この値を踏まえると、先天性 AT 欠乏症患者に本剤を 1 日 24~72 IU/kg 投与したとき、1 回の投与で約 50~150%の AT 活性の補充が可能と考えられた。先天性 AT 欠乏症は、AT 欠乏状態が存続し抗凝固活性低下を常態としており、AT の不足という病態は DIC と同様である。004 試験で本剤の投与量を pAT 製剤の 1.2 倍量とした際の有効性及び安全性は pAT 製剤と同様であることが確認されたことから、本剤についても pAT 製剤と同様に産科的・外科的 DIC を含めたすべての DIC 及び先天性 AT 欠乏症を適応症とすることは妥当と考えられた。

以上より、本剤が投与された被験者は限られているものの、本剤は pAT 製剤を代替できると考え、効能・効果を「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）」と設定した。

また、DIC では pAT 製剤が AT 活性が正常の 70%以下に低下した場合に投与されること及び AT 活性が 70%以下の DIC 患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験の結果を踏まえ、効能・効果に関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」を設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

【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。

【設定根拠】

既存の pAT 製剤と効能･効果及び用法･用量の点で代替可能な遺伝子組換え AT 製剤として、pAT 製剤と同等の薬効の発現と持続が必要と考え、本剤の用法・用量を検討した。

主な適応症となる DIC は血漿中 AT 活性が治療の指標となることから、本剤を 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び 3 回投与開始時点を起点とした血漿中 AT 活性の $AUC_{48\text{-}t}$ を薬物動態の主要評価項目とし、健康成人男性を対象とした本剤と pAT 製剤の薬物動態比較試験（002 試験）を実施した。本剤及び pAT 製剤の投与量はいずれも 60 IU/kg とし、1 日 1 回 3 日間反復投与した。その結果、3 回目投与（1 回目投与後 48 時間）後の本剤群の血漿中 AT 活性は t_{max} 付近では pAT 製剤群と同様であったが、以降は pAT 製剤群より低く推移した。002 試験で得られた血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ を指標に投与量を検討した結果、本剤又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間投与した際の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ がそれぞれ同等となるためには本剤を pAT 製剤の 1.2 倍量投与する必要があると推定された。したがって、本剤の投与量を 72 IU/kg、pAT 製剤の投与量を 60 IU/kg とし、健康成人男性に 1 日 1 回 3 日間反復投与した際の両製剤の生物学的同等性を判定する検証試験（003 試験）を実施した。その結果、血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ は本剤群及び pAT 製剤群でそれぞれ 2.08±0.17 及び 1.98±0.23 IU/mL であり、$AUC_{48\text{-}t}$ はそれぞれ 98.71±13.94 及び 98.99±19.82 IU·h/mL であった。また、血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数変換値の平均値の差から算出した本剤の pAT 製剤に対する比は、それぞれ 105.7%及び 100.5%、90%信頼区間はそれぞれ 100.3~111.3%及び 91.5~110.4%であり、本剤 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg の生物学的同等性が確認された。以上、本剤 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ が同等であったことから、本剤を pAT 製剤の 1.2 倍量投与することで pAT 製剤と同等の薬効が期待できるものと考えられた。加えて、本剤及び pAT 製剤の血漿中 AT 活性は同様の推移を示したことから、pAT 製剤と同様の薬効の持続が期待できるものと考えられた。

003 試験の結果を踏まえ、本剤の有効性を評価した第 III 相臨床試験の 3 試験（004 試験、005 試験、006 試験）では、pAT 製剤の AT 低下を伴う DIC（産科的、外科的 DIC 等で緊急処置として使用する場合を除く）に対する承認用法・用量をもとに、pAT 製剤は 30 IU/kg、本剤はその 1.2 倍量である 36 IU/kg と設定し、1 日 1 回 5 日間点滴静注した。pAT 製剤を対照として感染症 DIC 患者を対象に実施した 004 試験での有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果は、いずれも本剤群と pAT 製剤群とで同様であり、感染症 DIC に対して、本剤は pAT 製剤と同様に有効であることが確認された。また、本剤と pAT 製剤の安全性プロファイルはおおむね共通しており、本剤は pAT 製剤と同様の安全性を示すと考えられた。

今回、本剤の投与量を pAT 製剤の 1.2 倍量とした際の有効性及び安全性は pAT 製剤と同様であることが確認されたことから、本剤についても pAT 製剤と同様に産科的・外科的 DIC を含めたすべての DIC 及び先天性 AT 欠乏症を適応症とすることは妥当と考え、それぞれの用法・用量を設定した。本剤の用量を pAT 製剤の 1.2 倍量として、先天性 AT 欠乏に基づく血栓形成傾向は「1 日 1 回 24～72 国際単位/kg」、AT 低下を伴う DIC は「1 日 1 回 36 国際単位/kg」と設定した。また、AT 活性が低下する度合いは患者の基礎疾患や重症度によって異なり、AT 製剤投

与後の AT 活性の回復速度も患者の症状により違っている。このことから、それぞれの適応症について患者の状態により適宜増減することが必要であると考えられた。なお、添付文書における用量は成人に対する量であり、小児に対する用量は設定されていない。

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。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、これらの注意喚起として用法・用量に関連する使用上の注意に 1、3 を設定した。更に、ヘパリンの持続点滴静注下で投与される可能性があることから 2 を設定した。なお、DIC 患者での安全性を評価した第 III 相臨床試験（004 試験、005 試験、006 試験）で出血症状に関連する有害事象及び副作用の発現状況を検討したところ、有害事象は本剤群 24.2%（128 名中 31 名）及び pAT 製剤群 28.3%（113 名中 32 名）、副作用はそれぞれ 7.8%（128 名中 10 名）及び 8.0%（113 名中 9 名）で、両群の発現割合に差は認められなかった。

1.8.2.3 「禁忌」、「原則禁忌」、「使用上の注意」及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては、本剤の非臨床及び臨床試験成績のほか、既存の pAT 製剤の添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><th>記載案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>【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</td><td>本剤の成分に対しショックの既往歴がある患者には安全確保の観点から本剤を投与すべきでないと考え設定した。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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、過敏症を来すおそれがあることから、慎重投与とした。</td></tr>
<tr><td>(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</td><td>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対し本剤を投与した場合、過敏症を来すおそれがあることから、慎重投与とした。</td></tr>
<tr><td>2.重要な基本的注意</td><td></td></tr>
<tr><td>(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。</td><td>国内臨床試験において認められていないが、本剤は蛋白製剤であり、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から、本剤においても注記喚起が必要と判断し設定した。</td></tr>
<tr><td>(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。</td><td>既存の pAT 製剤の承認時において、AT 活性が正常の 70%以下に低下した場合であっても、投与が必要な場合以外には使用しないよう指導されたため、既存の pAT 製剤と同様な有効性・安全性を示すと考えられる本剤においても同一の記載を設定した。</td></tr>
<tr><td>(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。</td><td>既存の pAT 製剤の承認時において、適正使用の観点から、少なくとも 2 日以上使用してその効果を判定し、その後の使用の継続を判断するよう指導されたため、既存の pAT 製剤と同様な有効性・安全性を示すと考えられる本剤においても同一の記載を設定した。</td></tr>
<tr><td>3.相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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］</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>併用により、抗凝固作用が相加的に作用する。</td></tr></table></td><td>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、作用が増強する可能性があることから設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>記載案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>4.副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>［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。［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。［承認時］</td><td>国内外の臨床試験において発現した副作用に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>（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。</td><td>国内臨床試験において認められていないが、本剤は蛋白製剤であり、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から、本剤においても注記喚起が必要と判断し設定した。</td></tr>
<tr><td>（2）その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th></tr><tr><td>出血</td><td></td><td>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）</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常［AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P，ビリルビン上昇等］</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心･嘔吐、下痢</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>脳梗塞</td></tr></table>＊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。</td><td>国内外の臨床試験において発現した副作用に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>国内臨床試験における安全性プロファイルからは、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みられなかったが、医薬品共通の一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
</table>

記載案	設定根拠
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､腟からの出血､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。]	妊婦に対する安全性が確立していないことに加え、動物実験（ウサギ）で無毒性量を上回る投与量において、腟からの出血、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。
（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。]	授乳中の投与に関する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）。	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がなく、安全性が確立していないことから設定した。
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。	冷蔵庫で保管する注射剤の一般的な留意事項として設定した。
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)。	用時溶解して使用する注射剤の一般的な留意事項として設定した。
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。	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。

1.9 一般的名称に係る文書

KW-3357 の一般的名称等を以下に示す。

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

KW-3357 の国内での一般的名称は、平成 26 年 11 月 26 日付薬食審査発 1126 第 1 号により JAN が通知されている。

1）JAN

［日本名］アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）

［英　名］Antithrombin Gamma (Genetical Recombination)

2）化学名又は本質

［日本名］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，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損した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．

［英　名］Antithrombin Gamma is a recombinant human antithrombin, which is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Antithrombin Gamma is a glycoprotein (molecular weight: ca.57,000) consisting of 432 amino acid residues.

1.9.2 国際一般名（INN）

KW-3357 の国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, 2013 List 69, P.44」に Recommended INN が掲載されている。

Recommended INN

antithrombin gamma

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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、糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損した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。

別名　アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）
製剤：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）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>急性毒性*
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量（IU/kg/日）及び[投与期間]</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td>静脈内</td><td>0, 500, 2000 [2週間]</td><td>2000 IU/kg/日を超える</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>♂</td><td>静脈内</td><td>180,1800 [2週間]</td><td>1800 IU/kg/日**</td></tr>
</table>
*反復投与毒性試験において評価した
**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

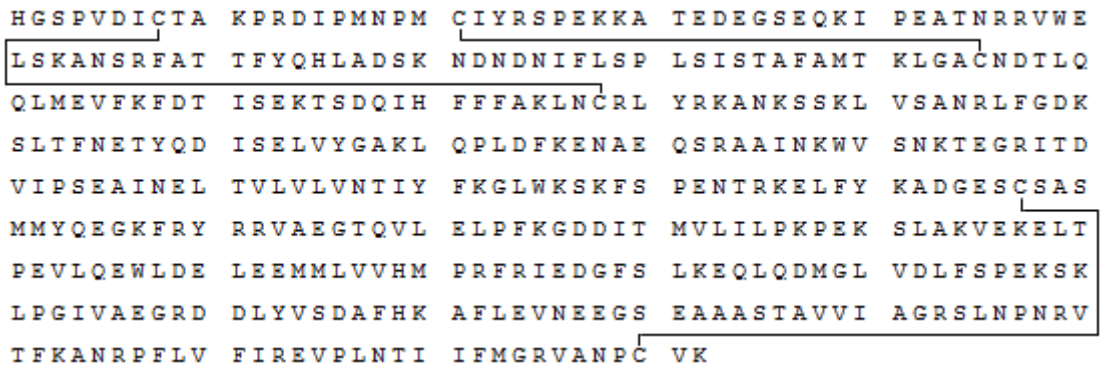
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
（投与頻度）</th><th>投与
経路</th><th>投与量
（IU/kg/日）</th><th>無毒性量
（IU/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>2 週間
（1 日 1 回）</td><td>静脈内</td><td>0, 500, 2000</td><td>2000</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>2 週間
（1 日 1 回）</td><td>静脈内</td><td>0, 100, 300, 1000</td><td>300</td><td>出血並びに出血に起因すると考えられる貧血などの二次的変化</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>［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。

［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、安全性評価対象例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。</td></tr>
</table>

会　　社	協和発酵キリン株式会社（製造販売元）

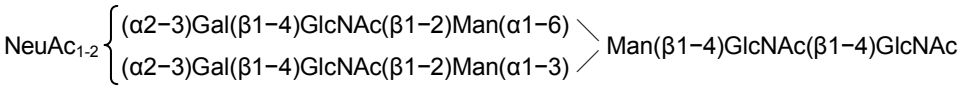
別紙

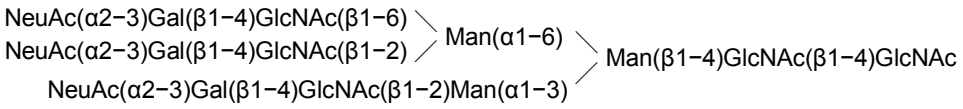
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



N96，N135，N155，N192：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：





（別紙）

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）
販売名：	アコアラン静注用 600
申請者：	協和発酵キリン株式会社
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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO DG44 株）
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照 合致する基準の告示・通知等があれば引用（「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日））
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別添資料 2 参照

ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添資料 3 参照
製造工程の概要(フローチャート)： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添資料 2 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO DG44 株）
使用した生物由来原料等の分類	☐ヒト血液由来成分、 ☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☒動物細胞組織 、 ☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☐有効成分、☒宿主細胞、☐培地添加物、 ☐その他の製造原料等（　　）、☐製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別添資料１参照
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添資料２参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別添資料３参照

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）　動物種及び使用部位も記載する。

注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添資料 1： CHO 細胞

１）原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容

アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）の製造に使用するセル・バンクは、α-1,6-フコシルトランスフェラーゼ（FUT8）遺伝子を欠失させた CHO 細胞を宿主細胞として作製された。

本セル・バンクは「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日）に準じウイルス安全性評価を含む純度試験として表 1～3 に示す評価試験を実施した。

表 1　マスター・セル・バンクの純度試験

試験項目		方法	試験結果
無菌試験		日局一般試験法：無菌試験、米国薬局方<71>、欧州薬局方 2.6.1 に準拠	[redacted]細菌及び真菌の増殖は確認されなかった。
マイコプラズマ試験		DNA 染色法及び培養法：米国薬局方<63>、欧州薬局方 2.6.7 に準拠	[redacted]マイコプラズマの存在を示す染色パターンは確認されなかった。
			[redacted]マイコプラズマの増殖は確認されなかった。
レトロウイルス及び内在性ウイルス試験	感染性試験	[redacted] S^+L^- フォーカス解析によりウイルスの混入について試験する。	[redacted]フォーカス形成は認められなかった。[redacted]フォーカス形成は認められなかった。
	電子顕微鏡観察	[redacted]電子顕微鏡観察によりウイルスの混入について試験する。	[redacted]個の細胞について電子顕微鏡観察を行い、レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子は観察されなかった。
	逆転写酵素活性試験	[redacted]逆転写酵素活性の有無を試験する。	[redacted]逆転写酵素活性は検出されなかった。
外来性ウイルス試験	*in vitro* 試験	[redacted]を指示細胞としてウイルスの混入について試験する。	全ての指示細胞に関して、[redacted]細胞変性は示さなかった。[redacted]に関して、血球凝集及び血球吸着を示す結果は得られなかった。
	in vivo 試験	乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵を被検動物としてウイルスの混入について試験する。	全ての被検動物の症状観察を行い、試験期間中生存することが確認された。発育鶏卵に関して、血球凝集は認められなかった。
	ハムスター抗体産生試験	ハムスターを被検動物としてウイルスの混入について試験する。	被検動物を飼育した後に回収した血清について[redacted]種類のウイルス[redacted]に対する抗体産生は検出さ

表 1　マスター・セル・バンクの純度試験

試験項目		方法	試験結果
			れなかった。
	マウス抗体産生試験	マウスを被検動物としてウイルスの混入について試験する。	被検動物を飼育した後に回収した血清について、[redacted] 活性を示さなかった。また、[redacted] 種類のウイルス[redacted]に対する抗体産生は検出されなかった。
	ブタウイルス試験	[redacted] を指示細胞としてウイルスの混入について試験する。	全ての指示細胞に関して、[redacted] 細胞変性は観察されなかった。[redacted] に関して、血球吸着を示す結果は得られなかった。また、いずれの指示細胞においても[redacted] 種類のブタウイルス[redacted]の存在を示す結果は得られなかった。
	ウシウイルス試験	[redacted] を指示細胞としてウイルスの混入について試験する。	全ての指示細胞に関して、[redacted] 細胞変性は観察されず、血球吸着を示す結果も得られなかった。また、いずれの指示細胞においても[redacted] 種類のウシウイルス[redacted]の存在を示す結果は得られなかった。

[redacted]

表 2　ワーキング・セル・バンクの純度試験

試験項目 [a)]	方法	試験結果
無菌試験	日局一般試験法：無菌試験、米国薬局方<71>、欧州薬局方 2.6.1 に準拠	[redacted]細菌及び真菌の増殖は確認されなかった。
マイコプラズマ試験	DNA 染色法及び培養法：米国薬局方<63>、欧州薬局方 2.6.7 に準拠	[redacted]マイコプラズマの存在を示す染色パターンは確認されなかった。
		[redacted]マイコプラズマの増殖は確認されなかった。

a）ワーキング・セル・バンクに関する外来性ウイルス試験は CAL において実施した。

表 3　CAL の純度試験

試験項目		方法	試験結果
無菌試験		日局一般試験法：無菌試験、米国薬局方<71>、欧州薬局方 2.6.1 に準拠	[redacted]細菌及び真菌の増殖は確認されなかった。
マイコプラズマ試験		DNA 染色法及び培養法：米国薬局方<63>、欧州薬局方 2.6.7 に準拠	[redacted]マイコプラズマの存在を示す染色パターンは確認されなかった。
			[redacted]マイコプラズマの増殖は確認されなかった。
レトロウイルス及び内在性ウイルス試験	感染性試験	[redacted] $S^{+}L^{-}$フォーカス解析によりウイルスの混入について試験する。	[redacted]フォーカス形成は認められなかった。[redacted]フォーカス形成は認められなかった。
	電子顕微鏡観察	[redacted]電子顕微鏡観察によりウイルスの混入について試験する。	[redacted]個の細胞について電子顕微鏡観察を行い、レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子は観察されなかった。
	逆転写酵素活性試験	[redacted]逆転写酵素活性の有無を試験する。	[redacted]逆転写酵素活性が検出された [a)]。
外来性ウイルス試験	*in vitro* 試験	[redacted]を指示細胞としてウイルスの混入について試験する。	全ての指示細胞に関して[redacted]細胞変性は示さなかった。[redacted]に関して、血球凝集及び血球吸着を示す結果は得られなかった。
	in vivo 試験	乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育	全ての被検動物の症状観察を行い、試験期間中生存することが確認された。

表 3　CAL の純度試験

試験項目		方法	試験結果
		鶏卵を被検動物としてウイルスの混入について試験する。	[redacted]血球凝集は認められなかった。

[redacted]

a) [redacted]ウイルス安全性には問題ないと判断した。

２）原材料の不活化処理の内容

該当せず。

３）ウイルスクリアランス試験結果の概要

該当せず。原薬製造工程におけるウイルスクリアランス試験の結果は、添付資料 3 に示す。

別添資料２： 原薬の製造工程概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。不活化及び除去処理には下線を付す。

前培養工程　細胞の種培養

↓

本培養工程　アンチトロンビン　ガンマ生産のための培養

↓

濃縮工程 1

↓

ウイルス不活化工程　ウイルスの不活化

操作管理：

・ [redacted]

・ [redacted]

↓

精製工程 1 [redacted]カラム

↓

精製工程 2 [redacted]カラム

↓

濃縮工程 2

↓

精製工程 3 [redacted]膜

↓

精製工程 4 [redacted]カラム

↓

濃縮，緩衝液置換工程 [redacted]ろ過膜による溶液の濃縮と緩衝液置換

↓

ウイルス除去工程　ウイルス除去膜によるろ過

操作管理：

・ [redacted]

工程内管理試験： 使用後のウイルス除去膜の完全性試験[redacted]

[redacted]：合格

↓

充填工程　ろ過後，容器に充填

別添資料３：ウイルスクリアランス試験

アンチトロンビン　ガンマ原薬の製造工程のうち、ウイルス不活化工程、精製工程1、精製工程4 及びウイルス除去工程について、ウイルスクリアランス工程評価試験及びウイルスクリアランス工程特性解析試験を実施した。

1　モデルウイルスの選定

セル・バンク及び未加工／未精製バルク中に CHO 細胞に存在することが知られたレトロウイルス様粒子以外のウイルスの混入を示す結果が認められなかったことから、異種指向性マウス白血病ウイルス（MuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo-3）及びマウスマイニュートウイルス（MVM）をモデルウイルスとして使用した（表 1）。

表１　試験に使用したウイルスの一覧

目的	ウイルス名	ウイルス科	ウイルスの主な特徴			
			ゲノム	外被	サイズ（nm）	抵抗性
ウイルスクリアランス工程評価試験	MuLV	レトロウイルス科	RNA	有	80~110	低
ウイルスクリアランス工程特性解析試験	PRV	ヘルペスウイルス科	DNA	有	120~200	中
	Reo-3	レオウイルス科	RNA	無	60~80	中
	MVM	パルボウイルス科	DNA	無	20~26	高

2　試験結果

各工程におけるウイルスクリアランス工程評価試験及びウイルスクリアランス工程特性解析試験の結果を表 2 に示す。

表２　ウイルスクリアランス試験結果

工程		ウイルスクリアランス指数（LRF）[a), b)]			
		MuLV	PRV	Reo-3	MVM
ウイルス不活性化	1 回目	[redacted]	[redacted]	NT [c)]	NT [c)]
	2 回目			NT [c)]	NT [c)]
精製工程 1	未使用充填材（[redacted]回目）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	未使用充填材（[redacted]回目）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	再使用充填材	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製工程 4	未使用充填材（[redacted]回目）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	未使用充填材（[redacted]回目）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	再使用充填材	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去	1 回目	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2 回目				
総ウイルスクリアランス指数		≥ 18.30	≥ 18.16	≥ 12.21	≥ 13.13

a）Logarithmic$_{10}$ Reduction Factor

b）±及び+/−は 95%信頼区間を示す。

c）Not Tested

3　ウイルスクリアランスに関する考察

3.1　ウイルスクリアランス工程評価試験

KW-3357 原薬の製造工程の特異的モデルウイルスである MuLV（レトロウイルス科）は、ウイルス不活化工程、精製工程 1、精製工程 4 及びウイルス除去工程の各操作により効果的に不活化及び除去されることが確認された。したがって、未加工／未精製バルク中に存在することが確認されたセル・バンク由来のレトロウイルス様粒子は、ウイルス不活化工程、精製工程 1、精製工程 4 及びウイルス除去工程の各操作により効果的に不活化及び除去されると考えられる。

3.2　ウイルスクリアランス工程特性解析試験

エンベロープ型ウイルスである PRV（ヘルペスウイルス科）は、ウイルス不活化工程、精製工程 1、精製工程 4 及びウイルス除去工程の各操作により効果的に不活化及び除去されることが確認された。

非エンベロープ型ウイルスである Reo-3（レオウイルス科）は、精製工程 1、精製工程 4 及びウイルス除去工程の各操作により効果的に除去されることが確認された。

非エンベロープ型ウイルスである MVM（パルボウイルス科）は、精製工程 1、精製工程 4 及びウイルス除去工程の各操作により効果的に除去されることが確認された。

以上より、KW-3357 原薬の製造工程は、エンベロープ型ウイルスは 4 種類、非エンベロープ型ウイルスは 3 種類の異なる機構により十分なウイルスクリアランス性能を持つと判断した。

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書
3.2 データまたは報告書
3.2.S 原薬

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1	一般情報（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2	製造（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3	特性（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7	安定性（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.P 製剤

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1	製剤及び処方（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3	製造（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4	添加剤の管理（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8	安定性（KW-3357注、注射剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.P 溶解液

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1	製剤及び処方（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3	製造（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4	添加剤の管理（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8	安定性（注射用水（容器入り））	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.A その他

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1	製造施設及び設備（KW-3357原薬、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（KW-3357原薬、注射剤、協和発酵キリン株式会社）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

2.3項で引用した文献を添付した。

第4部　非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1-1	Prolongation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time by KW-3357 in human plasma (d-[redacted]-261)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Effects of KW-3357 on lipopolysaccharide-induced hypercoagulation in rats (d-[redacted]-260)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Effects of KW-3357 on thromboplastin-induced hypercoagulation in rats (d-[redacted]-299)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

「Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 administered by intravenous injection to rats with a 2-week recovery period ([redacted]08)」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。

「Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 administered by intravenous injection to cynomolgus monkeys with a 6-week recovery period ([redacted]07)」は、共通資料として、4.2.3.2-6に添付した。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.4-1	Effects of concomitant administration of unfractionated heparin and KW-3357 on lipopolysaccharide-induced hypercoagulation in rats (d-[redacted]-671)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1-1	Validation study of an analytical procedure for the determination of KW-3357 in rat plasma by ELISA ([redacted]51)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Development of a quantitative method for KW-3357 in rat plasma (validation) (d-[redacted]-005)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価

4.2.2.1-3	Validation study of an analytical procedure for the determination of KW-3357 in rabbit plasma by ELISA ([redacted]52)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Validation study of an analytical procedure for the determination of KW-3357 in monkey plasma by ELISA ([redacted]53)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-5	Development of a quantitative method for KW-3357 and commercial antithrombin III drugs in monkey plasma (validation) (d-[redacted]-195)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Development of a quantitative method for anti-thrombin activity in rat plasma (validation) (d-[redacted]-014)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Development of a quantitative method for anti-thrombin activity in monkey plasma (validation) (d-[redacted]-214)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-8	Validation study of an analytical procedure for the determination of anti-KW-3357 antibody in rat plasma by ELISA ([redacted]54)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-9	Partial validation study of an analytical procedure for the determination of anti-KW-3357 antibody in rat plasma by ELISA ([redacted]14)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-10	Validation study of an analytical procedure for the determination of anti-KW-3357 antibody in rabbit plasma by ELISA ([redacted]55)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-11	Validation study of an analytical procedure for the determination of anti-KW-3357 antibody in monkey plasma by ELISA ([redacted]56)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic Study of KW-3357 ([redacted]) in Cynomolgus Monkeys ([redacted]19)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Plasma concentration and anti-thrombin activity of KW-3357 (Lot [redacted]) after single intravenous administration of KW-3357 to male cynomolgus monkeys (d-[redacted]-262)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetic Study of Commercial Antithrombin Products in Cynomolgus Monkeys ([redacted]21)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4	Plasma concentration and anti-thrombin activity of commercial antithrombin products after single intravenous administration to male cynomolgus monkeys (d-[redacted]-264)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価

「Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 administered by intravenous injection to rats with a 2-week recovery period ([redacted]08)」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。
「Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 administered by intravenous injection to cynomolgus monkeys with a 6-week recovery period ([redacted]07)」は、共通資料として、4.2.3.2-6に添付した。

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.3-1	Tissue Distribution, Feto-placental Transfer, and Lacteal Excretion of Radioactivity After a Single Intravenous Administration of ^{125}I-KW-3357 in Rats ([redacted]94)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

「Tissue Distribution, Feto-placental Transfer, and Lacteal Excretion of Radioactivity After a Single Intravenous Administration of ^{125}I-KW-3357 in Rats ([redacted]94)」は、共通資料として、4.2.2.3-1に添付した。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.7-1	Plasma concentration and anti-thrombin activity of KW-3357 after single intravenous administration to pregnant and non-pregnant rats (d-[redacted]-081)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.7-2	Pharmacokinetic Study of KW-3357 ([redacted] and [redacted]) in Cynomolgus Monkeys ([redacted]20)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.7-3	Plasma concentration and anti-thrombin activity of KW-3357 (Lot [redacted], [redacted]) after single intravenous administration to male cynomolgus monkeys (d-[redacted]-263)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2-1	KW-3357の雌性ラットを用いた1日1回14日間静脈内反復投与毒性試験(d-[redacted]-311)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 administered by intravenous injection to rats with a 2-week recovery period ([redacted]08)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-3	Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 (Lot No. [redacted]) administered by intravenous injection to rats with a 2-week recovery period ([redacted]32)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-4	KW-3357の雄性カニクイザルを用いた1日1回7日間または14日間静脈内反復投与毒性試験(d-[redacted]-224)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-5	KW-3357の雄性カニクイザルを用いた1日1回7日間または14日間静脈内反復投与毒性試験に伴うトキシコキネティクス測定および抗KW-3357抗体測定(d-[redacted]-235)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-6	Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 administered by intravenous injection to cynomolgus monkeys with a 6-week recovery period ([redacted]07)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.5.1-1	Study for Effects of KW-3357 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats Administered by Intravenous Injection ([redacted]29)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	Study for Effects of KW-3357 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Male Rats Administered by Intravenous Injection ([redacted]02)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-1	Study for Effects of KW-3357 on Embryo-fetal Development in Rats Administered by Intravenous Injection ([redacted]27)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	Preliminary Study for Effects of KW-3357 on Embryo-fetal Development in Rabbits Administered by Intravenous Injection ([redacted]97)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.2-3	「KW-3357のウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する予備試験」（試験番号[redacted]97）に伴う血漿中KW-3357濃度、抗KW-3357抗体およびアンチトロンビン活性の測定(d-[redacted]-363)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	Study for Effects of KW-3357 on Embryo-fetal Development in Rabbits Administered by Intravenous Injection ([redacted]28)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3-1	Preliminary Study for Effects of KW-3357 on Pre- and Postnatal Development, including Maternal Function in Rats Administered by Intravenous Injection ([redacted]96)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.3-2	「KW-3357のラットを用いた静脈内投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験」（試験番号[redacted]96）に伴う血漿中KW-3357濃度、抗KW-3357抗体およびアンチトロンビン活性の測定(d-[redacted]-358)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.3-3	Study for Effects of KW-3357 on Pre- and Postnatal Development, including Maternal Function in Rats Administered by Intravenous Injection ([redacted]24)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.6-1	Local Irritation Study of Intravenously or Paravenously Injected KW-3357 Injection in Rabbits ([redacted]32)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

「Two-week repeated dose toxicity study of KW-3357 (Lot No. [redacted]) administered by intravenous injection to rats with a 2-week recovery period ([redacted]32)」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。

4.3 参考文献

2.4及び2.6項で引用した文献を添付した。

第5部　臨床試験報告書
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.1.2-1	KW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の薬物動態比較試験（3357-002）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-2	KW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の生物学的同等性試験（3357-003）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-3	「KW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の薬物動態比較試験（治験実施計画書番号：3357-002）」におけるヒトクエン酸血漿中KW-3357抗トロンビン活性およびノイアート抗トロンビン活性の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-4	「KW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の生物学的同等性試験（治験実施計画書番号：3357-003）」におけるヒトクエン酸血漿中KW-3357抗トロンビン活性およびノイアート抗トロンビン活性の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-5	「KW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の薬物動態比較試験（治験実施計画書番号：3357-002）」におけるヒトクエン酸血漿中抗KW-3357抗体の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-6	「KW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の生物学的同等性試験（治験実施計画書番号：3357-003）」におけるヒトクエン酸血漿中抗KW-3357抗体の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.1.4-1	ヒト血漿中KW-3357抗トロンビン活性測定法のバリデーション試験（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	ヒト血漿中抗KW-3357抗体測定法のバリデーション試験（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価

5.3.1.4-3	ヒト血漿中抗トロンビン活性中和抗体測定法のバリデーション試験（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-4	ヒト血漿中ノイアート抗トロンビン活性測定法のバリデーション試験（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-5	ヒト血漿中KW-3357抗トロンビン活性測定法のバリデーション試験（[redacted]）（標準物質ロット差確認試験）	[redacted]	国内	社内資料	参考
5.3.1.4-6	ヒト血漿中抗トロンビン活性中和抗体測定法のバリデーション試験（2）（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.1-1	KW-3357の健康成人男性を対象とした単回投与試験（3357-[redacted]01）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-2	「KW-3357の健康成人男性を対象とした単回投与試験（治験実施計画書番号：3357-[redacted]01）」におけるヒトクエン酸血漿中KW-3357抗トロンビン活性の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-3	「KW-3357の健康成人男性を対象とした単回投与試験（治験実施計画書番号：3357-[redacted]01）」におけるヒトクエン酸血漿中抗KW-3357抗体の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.2-1	A Phase I Study to Determine the Pharmacokinetic Profile, Safety and Tolerability of a Single Dose (50 IU/kg) of KW-3357 in Subjects with Congenital Antithrombin Deficiency（3357-EU-001）	Kyowa Hakko Kirin UK Ltd.	海外	社内資料	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.3-1	臨床薬理学的解析報告書 KW-3357の薬物動態に関する検討	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.1-1	KW-3357第III相臨床試験－感染症に伴い発症した汎発性血管内凝固症候群（DIC）患者を対象としたKW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の非盲検比較試験－（3357-004）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	「KW-3357第III相臨床試験－感染症に伴い発症した汎発性血管内凝固症候群（DIC）患者を対象としたKW-3357と血漿由来アンチトロンビン製剤の非盲検比較試験－（治験実施計画書番号：3357-004）」におけるヒトクエン酸血漿中抗KW-3357抗体の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.2-1	KW-3357第III相一般臨床試験－厚生省DIC 診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象としたKW-3357の一般臨床試験－（3357-005）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	KW-3357第III相一般臨床試験－急性期DIC診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象としたKW-3357の一般臨床試験－（3357-006）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	「KW-3357第III相一般臨床試験－厚生省DIC診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象としたKW-3357の一般臨床試験－（治験実施計画書番号：3357-005）」におけるヒトクエン酸血漿中抗KW-3357抗体の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-4	「KW-3357第III相一般臨床試験－急性期DIC診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象としたKW-3357の一般臨床試験－（治験実施計画書番号：3357-006）」におけるヒトクエン酸血漿中抗KW-3357抗体の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.3-1	KW-3357併合解析報告書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。