

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

血漿分画製剤(乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤)

アン스로ビン[®]P500注射用 アン스로ビン[®]P1500注射用

献血

Anthrobin[®] P 500 for Injection
Anthrobin[®] P 1500 for Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アン스로ビン P 500注射用 1バイアル中乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ500国際単位 アン스로ビン P 1500注射用 1バイアル中乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ1500国際単位
一般名	和名：乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 洋名：Lyophilized Human AntithrombinⅢ Concentrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	アン스로ビンP 500注射用 製造販売承認年月日：2009(平成21)年6月23日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009(平成21)年9月25日 (販売名変更による) 発売年月日：1987(昭和62)年12月 アン스로ビンP 1500注射用 製造販売承認年月日：2005(平成17)年12月27日 薬価基準収載年月日：2005(平成17)年12月27日 発売年月日：2006(平成18)年4月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売： KMバイオロジクス株式会社 販 売： CSLベーリング株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 (受付時間：9時～17時、土・日・祝日、その他当社の休業日を除く) URL：http://www.cslbehring.co.jp/

本IFは2018年10月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.htmlにてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

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

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における
安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は
化合物群 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 14
2. 薬物速度論的パラメータ 17
3. 吸収 18
4. 分布 18
5. 代謝 18
6. 排泄 19
7. トランスポーターに関する情報 19
8. 透析等による除去率 19

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- ◇冒頭部の注意事項 20
- 1. 警告内容とその理由 20
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) 20
- 3. 効能又は効果に関連する使用上の
注意とその理由 20
- 4. 用法及び用量に関連する使用上の
注意とその理由 20
- 5. 慎重投与内容とその理由 20
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 20
- 7. 相互作用 21
- 8. 副作用 22
- 9. 高齢者への投与 24
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 25
- 11. 小児等への投与 25
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 25
- 13. 過量投与 25
- 14. 適用上の注意 25
- 15. その他の注意 25
- 16. その他 25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 26
2. 毒性試験 27

X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
XI. 文 献	
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
XIII. 備 考	
その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

[外国における開発の経緯]

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症に伴う血栓症の治療や、白血病、悪性腫瘍、敗血症などに高頻度に合併する汎発性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation : DIC) の治療に、凝固系のセリンプロテアーゼ系 (XIIa 因子、XIa 因子、IXa 因子、VIIa 因子、Xa 因子及びトロンビン等) に対して広汎な阻止作用を有するアンチトロンビンⅢ (以下 ATⅢと略す) が有効であると考え、ベーリングベルケ社 (現 CSL Behring) は ATⅢを製剤化するための研究を 1974 年より開始した。1976 年に、HBs 抗原陰性の血漿より ATⅢの分離、精製に成功し、凍結乾燥品として製剤化一乾燥濃縮人 ATⅢ製剤 (開発番号 BI6.013) 一した。基礎試験終了後、1979 年より臨床試験を開始し、1980 年 8 月に申請した。1981 年 1 月に医薬品として承認を受け、同年 5 月にドイツで発売となった。

[日本における開発の経緯]

わが国ではヘキストジャパン株式会社 (以下、ヘキストと略す。現 サノフィ株式会社) が 1981 年 8 月から基礎試験を開始し、1982 年から「先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症」と「DIC」を対象とした臨床試験が開始された。アンスロビン P は 1987 年 8 月に承認され、同年 12 月より発売されている。1993 年 10 月、日本政府の血液製剤の自給自足政策の推進に貢献する目的で乾燥濃縮人 ATⅢ製剤の製造に関して、(財)化学及血清療法研究所 (現 KMバイオロジクス株式会社) はベーリングベルケ社 (現 CSL Behring) と技術提携を結び、国内献血血漿を原料とした ATⅢ製剤の製造が可能となり、ヘキストが販売することとなった。この技術提携に伴い、従来ヘキストが保有していたアンスロビン P の製造承認を 1993 年 12 月 1 日付で化血研 (現 KMバイオロジクス株式会社) へ承継した。また、DIC に対して承認されている用法・用量では、通常成人に対する治療の標準投与量として 1 日 1500 単位を使用することとされており、薬剤調製時負担軽減も図れるよう 1500 単位製剤を開発した。9,915 例の使用成績調査を実施し、1993 年 6 月に再審査申請を行った結果、2004 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は国内献血血漿より精製されたアンチトロンビンⅢ製剤である。
(「IV.-2. 製剤の組成」5 頁参照)
2. 本剤の単独使用で、創傷のある外科的・産科的 DIC においても出血傾向を助長する恐れが少ない。(「V.-3. 臨床成績」8 頁参照)
3. ヘパリンをコファクターとして抗凝固作用を即時的に発揮する。
(「VI.-2. 薬理作用」12 頁参照)
4. 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-1 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、HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査 (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。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」)

I. 概要に関する項目

20 頁参照)

5. 化血研 (現 KMバイオロジクス株式会社) では、適合した原料血漿において HAV、ヒトパルボウイルス B19 について NAT を行い、さらに、製造プール血漿において HBV、HCV、HIV、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 について再度 NAT を実施している。
(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」 20 頁参照)
6. 製造工程でウイルス不活化のためにパスツリゼーション (60℃、10 時間液状加熱処理) を行い、さらにウイルス除去膜処理を行っている。
(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」 20 頁参照)
7. 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。(アンスロビン P の再審査調査終了時)
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。(「VIII.-8. 副作用」 22 頁参照)
8. 室温保存 (30℃以下に凍結を避けて保存) が可能である。
(「IV.-5. 製剤の各種条件下における安定性」 6 頁参照、「X.-3. 貯法・保存条件」 28 頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アン스로ビン®P 500 注射用 アン스로ビン®P 1500 注射用
(2) 洋名	Anthrobin®P 500 for Injection Anthrobin®P 1500 for Injection
(3) 名称の由来	<u>Antithrombin</u> III→アン스로ビン P→ <u>P</u> asteurization (液状加熱) によるアンチトロンビンIII
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII
(2) 洋名 (命名法)	Lyophilized Human AntithrombinIII Concentrate
(3) ステム	不明
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	分子量：約 59,000 ¹⁾
5. 化学名 (命名法)	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略名：ATIII
7. CAS 登録番号	該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	色 : 白色 におい : 無臭 形状 : 粉末 (凍結乾燥品)
(2) 溶解性	該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な 示性値	該当資料なし
2. 有効成分の各種 条件下における 安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認 試験法	生物学的製剤基準の「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」の「3.4 同定試験」による。
4. 有効成分の定量法	生物学的製剤基準の「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」の「3.8 力価試験」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別、
外観及び性状

区別：凍結乾燥製剤で、添付の溶解液で用時溶解して用いる。

規格：アンスロビン P 500 注射用

1 バイアル中乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ500 国際単位含有
アンスロビン P 1500 注射用

1 バイアル中乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ1500 国際単位含有

性状：凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液(アンスロビン P 500 注射用の場合
日局注射用水 10mL、アンスロビン P 1500 注射用の場合日局注射用水
30mL) 全量で溶解した場合、1mL 中に人アンチトロンビンⅢ 50 国際
単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤と
なる。

- (2) 溶液及び溶解時の
pH、浸透圧比、粘
度、比重、安定な
pH 域等

pH：6.5～8.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

- (3) 注射剤の容器中の
特殊な気体の有無
及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成
分）の含量

- (2) 添加物

成 分		500 注射用	1500 注射用	備考
有効成分	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500 国際単位	1,500 国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：日本 採血の区分：献血
添加物	L-グルタミン酸ナトリウム	100mg	300mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	35mg	105mg	
	塩化ナトリウム	50mg	150mg	

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。

- (3) 電解質の濃度

該当資料なし

- (4) 添付溶解液の組成
及び容量

日局注射用水 10mL (500 注射用)、30mL (1500 注射用)

- (5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

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。

IV. 製剤に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

アンスロビン P500 注射用／アンスロビン P1500 注射用

試験名	保存条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	30°C±1°C 60%RH±5%RH 遮光	42 ヶ月	全ての試験項目の規格に適合し、経時的な変化は認められなかった。

試験項目：性状、含湿度試験、pH 試験、たん白質含量試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、力価試験

6. 溶解後の安定性

アンスロビン P500 注射用／アンスロビン P1500 注射用

溶解後、25±1°Cに保存し、0、3、6、24 時間後の性状、pH、力価の各項目について試験を実施したところ、全ての項目において規格に適合した。

<適用上の注意>

本剤は、溶解後ただちに使用すること。

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。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

ATⅢは、酸性 pH (約 5.5 以下) では失活するが、pH6~11 では安定である²⁾。原則として、他剤との混合注射は避けることが望ましい。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅲ.-3. 有効成分の確認試験法」4 頁参照

10. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ.-4. 有効成分の定量法」4 頁参照

11. 力価

添付の溶解液(日局注射用水) 全量で溶解した場合、1mL 中に人アンチトロンビンⅢ 50 国際単位を含有する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な 容器・外観が 特殊な容器に 関する情報	特になし
---	------

14. その他	特になし
---------	------

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

先天性アンチトロンビン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）

2. 用法及び用量

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。

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。

〈用法及び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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者 4 例に計 6 回本剤を 70.5～74.6 単位/kg 投与したとき、全例有効以上（1 例 1 回の判定不能を除く）であった³⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与された DIC 患者 146 例中、評価可能な 123 例に対する有効以上の有効率は 69.1% (85/123 例) であった。また本剤単独投与群の有効率は 74.0% (57/77 例)、他剤との併用群は 60.9% (28/46 例) であった^{4～9)}。

V. 治療に関する項目

領 域	有 効 率
産科婦人科	78.3% (54/69)
感 染 症	52.8% (19/36)
外 科	66.7% (10/15)
肝 臓	66.7% (2/3)
合 計	69.1% (85/123)

投 与 群		有 効 率
本剤単独投与群		74.0% (57/77)
併用投与群		60.9% (28/46)
内 訳	本剤+ヘパリン	55.0% (11/20)
	本剤+ヘパリン+メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	58.3% (7/12)
	本剤+メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	71.4% (10/14)
合 計		69.1% (85/123)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行
用量反応試験

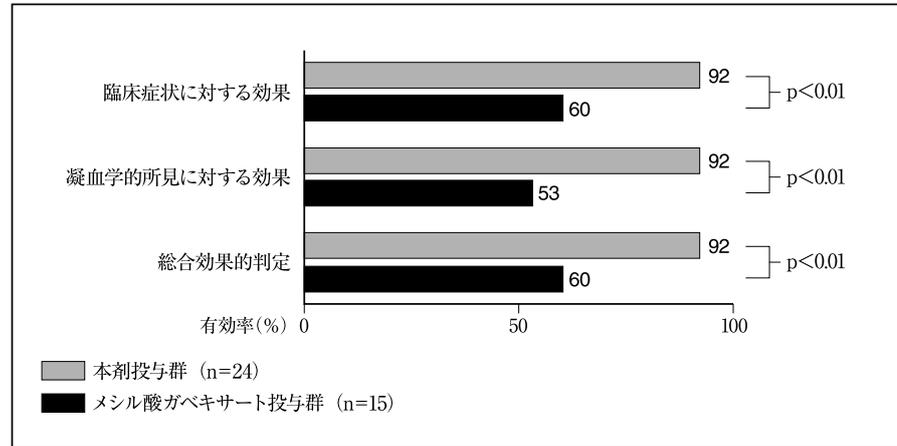
該当資料なし

V. 治療に関する項目

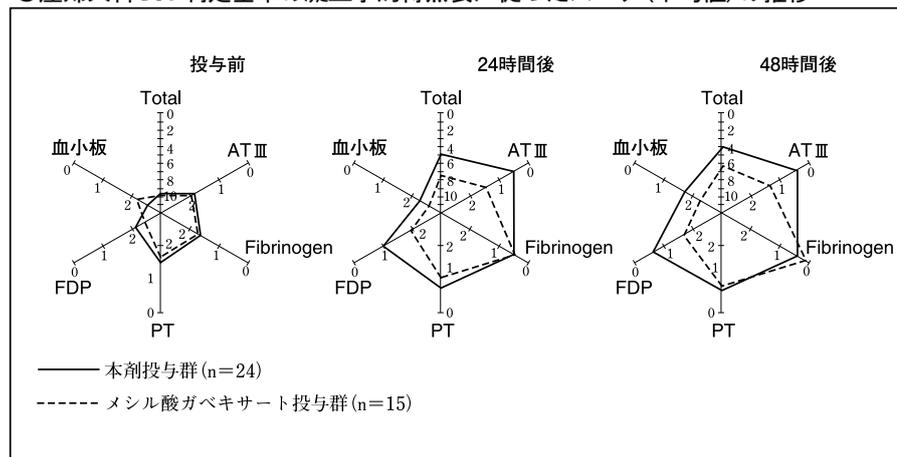
2) 比較試験

産婦人科領域における DIC に対して実施した乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤とメシル酸ガベキサートとの多施設比較試験で、本剤投与群は臨床症状、凝血学的所見、総合効果において以下のような結果であった⁵⁾。

●産婦人科領域 DIC における多施設比較試験



●産婦人科 DIC 判定基準の凝血学的得点表に従ったスコア(平均値)の推移



対 象：常位胎盤早期剥離、羊水栓塞症、DIC 型後産期出血及び子癇を基礎疾患として発症した DIC 患者で産婦人科 DIC 診断基準総得点 8 点以上の症例

方 法：本剤：3,000 単位を 1 日 1 回、緩徐に静注又は点滴静注、投与期間 2 日

メシル酸ガベキサート：20～39mg/kg を 24 時間かけて静脈内に持続投与、投与期間 2 日

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

- | | |
|---|-------|
| 1) 使用成績調査・特定使用成績調査
(特別調査)・製造
販売後臨床試験
(市販後臨床試験) | 該当しない |
| 2) 承認条件として
実施予定の内容
又は実施した試験の概要 | 該当しない |

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

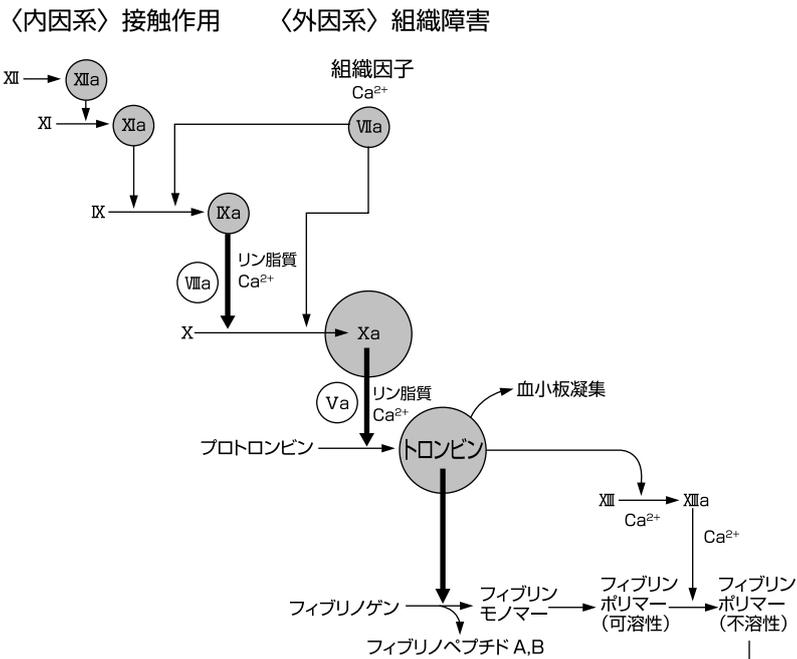
ヘパリンナトリウム
 ヘパリンカルシウム
 ダルテパリンナトリウム
 ダナパロイドナトリウム
 ガベキサートメシル酸塩
 ナファモスタットメシル酸塩
 トロンボモデュリンアルファ(遺伝子組換え)
 アンチトロンビン ガンマ(遺伝子組換え)

2. 薬理作用

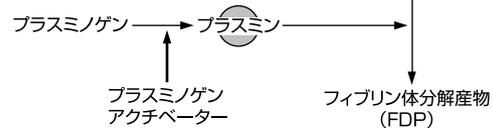
(1) 作用部位・作用機序

アンチトロンビンⅢは、分子量約 59,000 の一本鎖糖タンパク¹⁾であり、血液凝固系のトロンピンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ(トロンピン¹⁰⁾、第 Xa 因子^{11~14)}、第 IXa 因子^{14,15)}、第 XIa 因子¹⁶⁾、第 XIIa 因子¹⁷⁾、第 VIIa 因子¹⁸⁾、プラスミン¹⁹⁾及びカリクレイン²⁰⁾と 1 対 1 のモル比で複合体を形成することにより、その活性を阻害する。また、アンチトロンビンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる^{14,15,18)}。

凝固系



線溶系

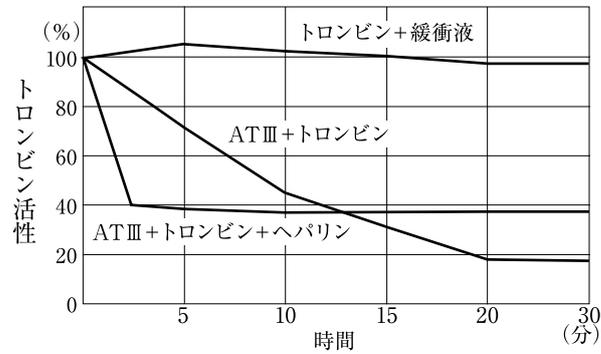


- セリンプロテアーゼ (ATⅢが阻害する。主にXaとトロンピン)
- 補因子 (プロテインSの関与のもと、活性化プロテインCが分解する。)

ATⅢの阻止作用

VI. 薬効薬理に関する項目

ATⅢのトロンビン不活化過程は緩徐に進行する。しかしながらヘパリンが存在すると、この反応は加速され瞬間的に完了する。
ヘパリン自体には抗凝固作用はなく、ATⅢが低下した状態ではヘパリンの効果は期待できない²¹⁾。



ATⅢとヘパリンの相互作用

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

ウサギの急性DIC²²⁾、ラットの急性DIC²³⁾、さらに妊娠ウサギの急性DIC²⁴⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考>

先天性 ATⅢ欠乏症患者で ATⅢ値を正常域に維持するには、初回投与量を ATⅢ活性値で 100~120%とする³⁾。

先天性 ATⅢ欠乏症患者で、ATⅢの 1 単位/kg 体重の投与は約 1%の血中 ATⅢ値を上昇させることが報告されている²⁵⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

直接静脈内に投与するので、投与直後に最高血中濃度に達する。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者 11 名を対象とし、アンチトロンビンⅢ製剤の点滴静脈内投与を行なった。

患者の平均年齢は 39.1 歳 (18~64 歳)、平均体重は 63.1kg (49~84kg) であった。

理論的に体重 1kg あたり 1 単位の投与によりアンチトロンビンⅢ活性値が 1%上昇するとの基礎検討から、投与後のアンチトロンビンⅢ活性の期待値が 80~120%となるように投与量を算出した。平均 3,900 単位 (計算値) (2,000~6,000 単位) であった。

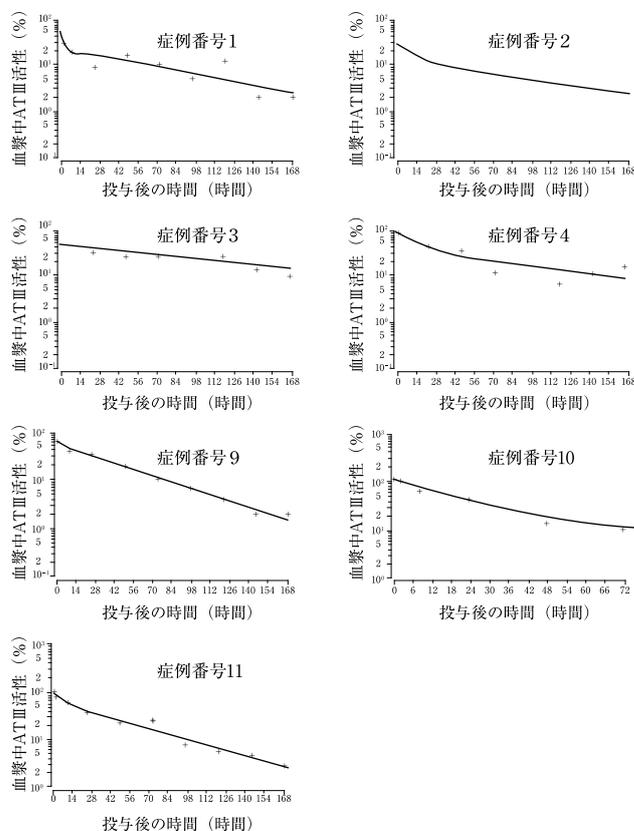
以下に単回投与時及び頻回投与時の血中動態を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 単回投与時の血中動態³⁾

アンチトロンビンⅢ上昇率^{注)} : $1.01 \pm 0.30\%/U/kg$ (n=11)

血中半減期 : 61.1 ± 23.0 時間 (n=7)



先天性ATⅢ欠乏患者における血中濃度曲線

注) 投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

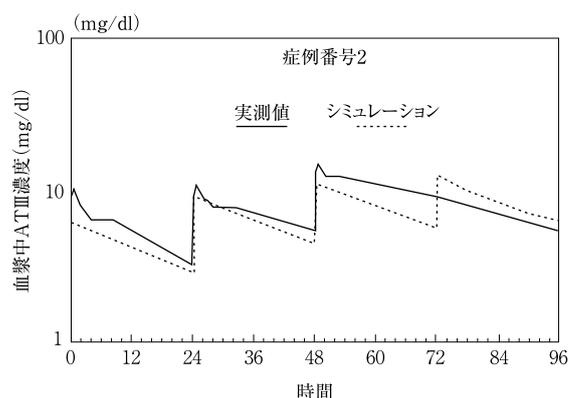
VII. 薬物動態に関する項目

2. 頻回投与時の血中動態

単回投与時の解析により得られた指標に基づき、アンチトロンビンⅢ欠乏症に対する頻回投与を想定し、アンチトロンビンⅢ製剤を輸注する場合のシミュレーションを行なった。

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者 1 名にアンチトロンビンⅢ製剤 2,000 単位を 24 時間ごと 3 回投与を行い、シミュレーションカーブと比較した結果、シミュレーションの値と近似の推移を示した。

治療域のアンチトロンビンⅢ活性を得るためには、初回投与量をアンチトロンビンⅢ活性値の 100~120% となるように決定投与し、24 時間を投与間隔とした投与法が、最も適当と考えられた³⁾。

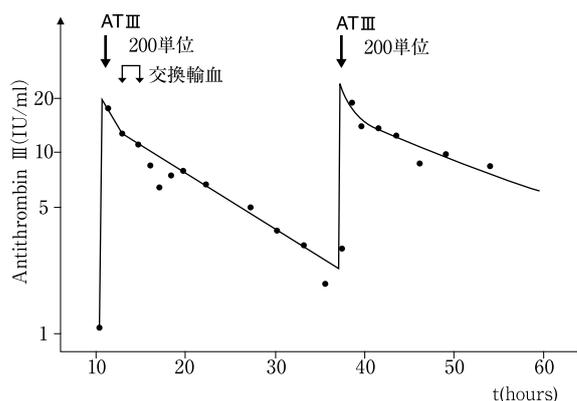


頻回投与時の血漿中 ATⅢ濃度の推移

<参考>

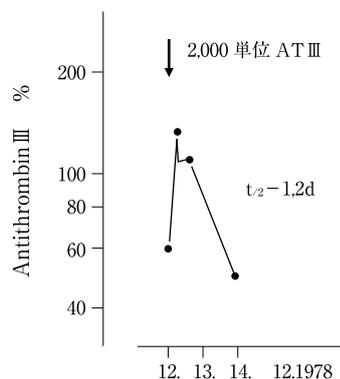
DIC 患者における血中濃度の推移

1. DIC 患児 (4 ヶ月、3.5kg、男児) に本剤 200 単位を 2 回投与した時の血中半減期は、7.5~10.5 時間であった²⁶⁾。



VII. 薬物動態に関する項目

2. DIC患者に本剤2,000単位を投与した時の血中半減期は1.2日であった²⁷⁾。



(4) 中毒域 該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 該当資料なし

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 該当資料なし

(2) 吸収速度定数 該当しない

(3) バイオアベイラビリティ 該当資料なし

(4) 消失速度定数 該当資料なし

(5) クリアランス 該当資料なし

(6) 分布容積 該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収	該当しない
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし <参考> 妊娠ウサギに本剤 5mg/kg 静脈内投与 1、2、4 時間の胎仔血漿、胎仔組織中レベルはいずれの時点においても検出限界以下であった ²⁸⁾ 。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし <参考> ATIIIは肝臓において生成され、広範に体液中に分布しており、血管外にも大量に貯留していると考えられている ²⁹⁾ 。 ラットの実験においては、腎臓に多く分布し、腸、肺にも分布し、脳には少ししか分布していなかった ³⁰⁾ 。
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし <参考> ATIIIとセリンプロテアーゼの複合体は、主として肝臓の網内系で処理されるといわれている ³⁰⁾ 。
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	
8. 透析等による除去率	該当資料なし <参考> ATⅢはアルブミンと分子量がほぼ同じであること、また一般に透析の前後でATⅢ量にほとんど変化がないことから ³¹⁾ 、透析によって除去されないと考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◇冒頭部の注意事項

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」8頁参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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-1 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、HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査 (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℃、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。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

- (2) 併用注意とその理由

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(3) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現 頻度及び臨床検査 値異常一覧

副作用発現状況一覧表

		承認時迄 の調査	使用成績 調査の累計	合 計
調査施設数		89	1,044	1,133
調査症例数		211	9,915	10,126
副作用発現症例数		0	35	35
副作用発現件数		0	49	49
副作用発現症例率 (%)		0.00	0.35	0.35
副作用の種類		発現件数	発現件数	発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	蕁 麻 疹	0	1	1 (0.01)
	発 疹	0	1	1 (0.01)
	癢 痒 感	0	1	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	振 戦	0	1	1 (0.01)
	感 覚 異 常	0	1	1 (0.01)
	頭 痛	0	1	1 (0.01)
	し び れ (感)	0	1	1 (0.01)
自律神経系障害	冷 汗	0	1	1 (0.01)
消化管障害	嘔 気 ・ 嘔 吐	0	1	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	肝機能障害	0	2	2 (0.02)
	血清AST(GOT)上昇	0	5	5 (0.05)
	血清ALT(GPT)上昇	0	4	4 (0.04)
	血清トランスアミナーゼ上昇	0	1	1 (0.01)
心・血管障害(一般)	ショック(状態)	0	1	1 (0.01)
	血 圧 上 昇	0	1	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	動 悸	0	2	2 (0.02)
	脈 拍 数 増 加	0	1	1 (0.01)
呼吸器障害	多 呼 吸	0	1	1 (0.01)
	呼 吸 困 難	0	1	1 (0.01)
泌尿器系障害	B U N 上 昇	0	1	1 (0.01)
白血球・網内系障害	好酸球増多(症)	0	2	2 (0.02)
一般的全身障害	過 敏 症 状	0	1	1 (0.01)
	悪 寒	0	2	2 (0.02)
	胸 内 苦 悶 感	0	1	1 (0.01)
	胸 部 不 快 感	0	5	5 (0.05)
	下 肢 痛	0	1	1 (0.01)
	頸 部 痛	0	1	1 (0.01)
	発 熱	0	2	2 (0.02)
	気 分 不 良	0	1	1 (0.01)
	腹 部 不 快 感	0	2	2 (0.02)
	全 身 脱 力 (感)	0	1	1 (0.01)
適用部位障害	注 射 部 反 応	0	1	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

アンスロビンPの使用成績調査による9,915例の性別、使用理由別、アレルギー歴有無別、基礎疾患有無別の副作用発現頻度は以下に結果を示す。

要因	要因名	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率
性別	不明・未記載	25	0	0	0.00
	男	5,691	14	18	0.25
	女	4,199	21	31	0.50
年齢別	不明・未記載	50	0	0	0.00
	15才以下	394	0	0	0.00
	16～49才	2,097	10	13	0.48
	50～59才	1,633	5	6	0.31
	60～69才	2,332	11	19	0.47
	70～79才	2,259	5	6	0.22
	80才以上	1,150	4	5	0.35
使用理由別	先天性ATⅢ欠乏症	37	1	1	2.70
	DIC	9,848	34	48	0.35
	その他	30	0	0	0.00
アレルギー歴有無別	不明・未記載	1,048	3	4	0.29
	無	8,565	26	37	0.30
	有	302	6	8	1.99
基礎疾患有無別	不明・未記載	14	0	0	0.00
	無	142	1	1	0.70
	有	9,759	34	48	0.35

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

重要な基本的注意

(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。

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。

その他の副作用

過敏症(0.1%未満)：発疹、蕁麻疹等の過敏症状があらわれることがある。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。

9. 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 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。]
11. 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。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 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。
15. その他の注意	該当資料なし
16. その他	該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験
(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

本剤の一般薬理に及ぼす影響について下表のごとく検討した結果、ウサギにヘパリンと併用投与した時、全血凝固時間の延長が認められた以外、本剤による影響は認められなかった^{32,33)}。

項 目	動物種	投与経路	投与量(単位/kg)	結 果
<u>中枢神経系</u>				
行 動 観 察	マウス	静脈内	40、120、400	影響なし
行 動 量	マウス	静脈内	40、120、400	影響なし
ヘキソバルビタール睡眠	マウス	静脈内	40、120、400	影響なし
抗痙攣作用	マウス	静脈内	40、120、400	影響なし
鎮痛作用	マウス	静脈内	40、120、400	影響なし
体 温	ウサギ	静脈内	40、120、400	影響なし
<u>自律神経系</u>				
胃液分泌	ラット	静脈内	40、120、400	影響なし
胆汁分泌	ラット	静脈内	40、120、400	影響なし
腸管輸送能	マウス	静脈内	40、120、400	影響なし
<u>呼吸・循環器系</u>				
呼 吸	イヌ	静脈内	40、120、400	影響なし
大腿動脈圧	イヌ	静脈内	40、120、400	影響なし
心 拍 数	イヌ	静脈内	40、120、400	影響なし
大腿動脈血流量	イヌ	静脈内	40、120、400	影響なし
心 電 図	イヌ	静脈内	40、120、400	影響なし
<u>摘出臓器</u>				
空 腸	ウサギ		1.5、5.0 単位/mL	影響なし
子 宮				
非妊娠子宮	ラット		1.5、5.0 単位/mL	影響なし
妊娠子宮	ラット		1.5、5.0 単位/mL	影響なし
<u>血液凝固系</u>				
血 小 板 凝 集				
in vitro	ヒト		0.5、5.0 単位/mL	影響なし
	ラット		0.5、5.0 単位/mL	影響なし
	ウサギ		0.5、5.0 単位/mL	影響なし
ex vivo	ウサギ	静脈内	50、250	影響なし
全血凝固時間	ウサギ	静脈内	50、250	影響なし
				但し、ヘパリン(50 単位/kg)と併用時、投与1時間後で投与前値の約2倍の延長
<u>そ の 他</u>				
利 尿 作 用	ラット	静脈内	40、120、400	影響なし
血 糖 値	ラット	静脈内	40、120、400	400 単位/kg で一過性の軽微な低下

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラットを用いた単回投与毒性試験では、各投与経路で投与可能な最大量を投与しても死亡例は認められなかった³⁴⁾。

動物	性別	静脈内 (単位/kg)	皮下 (単位/kg)	経口 (単位/kg)
マウス (ICR)	雄	> 3,000	> 5,000	> 5,000
	雌	> 3,000	> 5,000	> 5,000
ラット (SD)	雄	> 2,500	> 2,500	> 2,500
	雌	> 2,500	> 2,500	> 2,500

LD₅₀

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 100 単位/kg、300 単位/kg、1,000 単位/kg を 1 週間連続して静脈内投与をした毒性試験において、何ら毒性症状は観察されなかった³⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

〔妊娠ラットおよび妊娠ウサギにおいて胎盤通過性が認められなかったの〕
で実施しなかった。

(4) その他の特殊毒性

抗原性 : モルモットを用いた PCA 試験において、パスツリゼーション処理による新しい抗原基の形成は認められなかった。
* passive cutaneous anaphylaxis 試験 (受身皮膚アナフィラキシー試験)

溶血性³⁴⁾ : 成人男子より得た新鮮血液を用い、50 単位/mL (臨床使用濃度) における溶血性を全血法と溶血度測定法で検討した結果、いずれも溶血性は認められなかった。

局所障害性³⁴⁾ : ウサギの筋肉 (仙棘筋) 内投与 (50 単位/mL、臨床使用濃度) による局所障害性を病理組織学的に検索した結果、生理食塩液を投与した場合と同等であり、局所障害性はほとんどないと思われた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：アンスロビン P 500 注射用、アンスロビン P 1500 注射用 特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 生物由来成分
2. 有効期間又は 使用期限	有効期間：国家検定合格の日から3年間 最終有効年月日は外箱に表示
3. 貯法・保存条件	30℃以下に凍結を避けて保存
4. 薬剤取扱い上の 注意点	本剤は特定生物由来製品に該当することから、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（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。
(1) 薬局での取扱い上の 留意点について	使用済みの製剤（残液、バイアル等）については、血液等が付着している可能性があるため感染性廃棄物として取扱うこと。ただし、未使用の製剤は、非感染性廃棄物として取扱うこと。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	アンスロビン P 500 注射用 500 国際単位 1 バイアル (日局注射用水 10mL×1 バイアル、溶解移注針添付) アンスロビン P 1500 注射用 1500 国際単位 1 バイアル (日局注射用水 30mL×1 バイアル、溶解移注針、通気針添付)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

容器の材質			使用材料
本体	バイアル	上部	ポリプロピレン
		アルミキャップ部	アルミニウム
		ゴム栓	ブチルゴム
		バイアル瓶	ガラス
バイアルラベル			紙
溶解液	バイアル	上部	ポリプロピレン
		アルミキャップ部	アルミニウム
		ゴム栓	ブチルゴム
		バイアル瓶	ガラス
溶解移注針		本体	ポリプロピレン
		針	ステンレス
		キャップ	ポリプロピレン
	滅菌袋		塩ビ+紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分

ノイアート静注用 500 単位
 ノイアート静注用 1500 単位
 献血ノンスロン 500 注射用
 献血ノンスロン 1500 注射用

同効薬

ヘパリンナトリウム製剤
 ヘパリンカルシウム製剤
 ダルテパリンナトリウム
 ガベキサートメシル酸塩製剤
 ナファモスタットメシル酸塩製剤
 ダナパロイドナトリウム
 トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）
 アコアラン静注用 600（遺伝子組換え）
 アコアラン静注用 1800（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

アンスロビン P 1984（昭和 59）年 3 月 1 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

アンスロビン P 500 注射用
 製造販売承認年月日：2009（平成 21）年 6 月 23 日（販売名変更による）
 承認番号：22100AMX01056
 [注] アンスロビン P（旧販売名）
 輸入承認年月日：1987（昭和 62）年 8 月 2 日
 承認番号：16200EZY00545

アンスロビン P 1500 注射用
 製造販売承認年月日：2005（平成 17）年 12 月 27 日
 承認番号：21700AMZ00814

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載 年月日	<p>アンスロビン P 500 注射用 2009（平成 21）年 9 月 25 日（販売名変更による） [注] アンスロビン P（旧販売名） 1987（昭和 62）年 8 月 21 日 （経過措置期間終了：2010 年 6 月 30 日）</p> <p>アンスロビン P 1500 注射用 2005（平成 17）年 12 月 27 日</p>												
12. 効能又は効果 追加、用法及び 用量変更追加等 の年月日及び その内容	該当しない												
13. 再審査結果、再評 価結果公表年月 日及びその内容	<p>アンスロビン P 再審査結果公表年月日：2004 年（平成 16 年）3 月 23 日 内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。</p>												
14. 再審査期間	<p>アンスロビン P 1987（昭和 62）年 3 月 31 日～1993（平成 5）年 3 月 30 日</p>												
15. 投薬期間制限医薬 品に関する情報	<p>本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める 掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年 厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設け られている医薬品」には該当しない。</p>												
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>アンスロビン P 500 注射用</th> <th>アンスロビン P 1500 注射用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HOT 番号</td> <td>111592506</td> <td>114504503</td> </tr> <tr> <td>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</td> <td>6343424D2012</td> <td>6343424D3019</td> </tr> <tr> <td>レセプト電算コード</td> <td>621159206</td> <td>620003432</td> </tr> </tbody> </table>		アンスロビン P 500 注射用	アンスロビン P 1500 注射用	HOT 番号	111592506	114504503	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	6343424D2012	6343424D3019	レセプト電算コード	621159206	620003432
	アンスロビン P 500 注射用	アンスロビン P 1500 注射用											
HOT 番号	111592506	114504503											
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	6343424D2012	6343424D3019											
レセプト電算コード	621159206	620003432											
17. 保険給付上の注意	該当しない												

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Koide T. : J. Biochem. **86**(6) : 1841-1850, 1979
- 2) 倉地幸徳:「凝固・線溶・キニン」青木延雄, 岩永貞昭, 編, 343-353, 1979
- 3) 中川雅夫 他: 診療と新薬 **22**(9) : 2139-2146, 1985
- 4) 真木正博 他: 産婦人科治療 **52**(5) : 611-619, 1986
- 5) 真木正博 他: 産婦人科治療 **53**(4) : 471-482, 1986
- 6) 真木正博 他: 診療と新薬 **22**(9) : 2165-2173, 1985
- 7) 小林宏行 他: 感染症学雑誌 **59**(11) : 1121-1134, 1985
- 8) 杉島忠志 他: 診療と新薬 **22**(9) : 2155-2163, 1985
- 9) 水口明洋 他: 診療と新薬 **22**(9) : 2147-2153, 1985
- 10) Rosenberg R. D. : New. Engl. J. Med. **292**(3) : 146-151, 1975
- 11) Biggs R., et al. : Brit. J. Haematol. **19** : 283-305, 1970
- 12) Seegers W. H., et al. : Can. J. Biochem. **42** : 359-364, 1964
- 13) Yin E. T., et al. : J. Biol. Chem. **246**(11) : 3703-3711, 1971
- 14) Østerud B., et al. : Thromb. Haemostas. (Stuttg.) **35** : 295-304, 1976
- 15) Rosenberg J. S., et al. : J. Biol. Chem. **250**(23) : 8883-8888, 1975
- 16) Damus P. S., et al. : Nature **246** : 355-357, 1973
- 17) Stead N., et al. : J. Biol. Chem. **251**(21) : 6481-6488, 1976
- 18) Godal H. C., et al. : Thromb. Res. **5**(6) : 773-775, 1974
- 19) Highsmith R. F., et al. : J. Biol. Chem. **249**(14) : 4335-4338, 1974
- 20) Venneröd A. M., et al. : Thromb. Res. **9**(5) : 457-466, 1976
- 21) Rosenberg R. D. : Thromb. Diath. Haemorrh. **33** : 51-62, 1974
- 22) 磯部淳一 他: 臨牀と研究 **62**(11) : 3573-3576, 1985
- 23) 杉島忠志 他: 臨牀と研究 **62**(11) : 3688-3690, 1985
- 24) 松本 忍: 応用薬理 **30**(4) : 589-599, 1985
- 25) 中川雅夫 他: 先天性アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) 欠乏症における ATⅢ 補充療法の検討. 血液凝固異常症調査研究班, 昭和 58 年度研究報告 : 192-199, 1984
- 26) Schmidt B., et al. : Klin. Wochenschr. **59** : 1349-1351, 1981
- 27) Schramm W., et al. : Ann. Univ. Sarav. Med. (Supl. 3) : 137-141, 1983
- 28) 田端 滋 他: 応用薬理 **30**(4) : 607-611, 1985
- 29) 青木延雄: 血液凝固-止血と血栓・上 : 148-159, 1982
- 30) Nakagawa M., et al. : Acta. Haematol. Jpn. **44**(7) : 1479-1487, 1981
- 31) Jørgensen M., et al : Nephron **40** : 22-24, 1985
- 32) 井上 勉 他: 応用薬理 **29**(4) : 577-582, 1985
- 33) 井上 勉 他: 応用薬理 **30**(4) : 601-605, 1985
- 34) 森岡 浩 他: 臨牀と研究 **63**(1) : 328-340, 1986

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

外国では発売していない。

<参考>

本剤は、(財)化学及血清療法研究所(現 KMバイオロジクス株式会社)とベーリングベルケ社(現 CSL Behring)が技術提携を結び、国内献血血漿を原料として製造されている。

CSL Behringにおいて製造されるアンチトロンビンⅢ製剤(KyberninP)はドイツ、イタリア、スイス等21カ国で承認されている。

2. 海外における 臨床支援情報

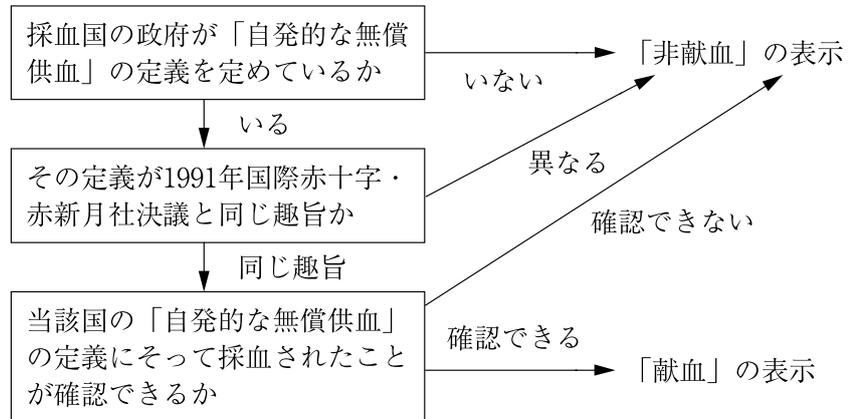
該当資料なし

XIII 備 考

その他の関連資料

献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。
この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



文献請求先

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目7番12号
☎ 0120-534-587

