

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 献血ノンスロン500注射用、同1500注射用
〔一 般 名〕 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII
〔申 請 者 名〕 日本製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 9 月 13 日

〔審 議 結 果〕

平成 29 年 8 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 7 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] 献血ノンスロン 500 注射用、同 1500 注射用
[一 般 名] 乾燥濃縮人アンチトロンビン III
[申 請 者] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 9 月 13 日
[剤形・含量] 1 瓶中に人アンチトロンビン III 500 国際単位又は 1,500 国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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)
3. アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症

(下線部追加)

[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。

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、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には、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。

3. アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症

アンチトロンビン III が正常の 70 %以下に低下した場合、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）を 5 日間投与する。本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）の 5 日間投与を最大 2 回まで追加で行うことができる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 5 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] 献血ノンスロン 500 注射用、同 1500 注射用
[一 般 名] 乾燥濃縮人アンチトロンビン III
[申 請 者] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 9 月 13 日
[剤形・含量] 1 瓶中に人アンチトロンビン III 500 国際単位又は 1,500 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能又は効果] 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)
3. アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症
(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 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。

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。

3. アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症
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、本剤 1 日 1,500 国際単位を 5 日間投与する。本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、1 日 1,500 国際単位の 5 日間投与を最大 2 回まで追加で行うことができる。
(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	14

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AT-III	Antithrombin III	アンチトロンビン III
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DIC	Disseminated intravascular coagulation	汎発性血管内凝固症候群
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PT-INR	International normalized ratio of prothrombin time	プロトロンビン時間－国際標準化
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt	経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内試験	－	CTD 5.3.5.1-1：試験番号 NPB-06-04/C-01
副作用	－	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本剤	－	献血ノンスロン 500 注射用、同 1500 注射用

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

門脈血栓症は、肝硬変による門脈圧亢進や腹腔内の炎症等、様々な疾患を背景に肝内門脈－門脈本幹とこれに連続した脾静脈・上腸間膜静脈に血栓が生じた状態である。門脈血栓による門脈血流の低下により肝不全に至る場合や、上腸間膜静脈に生じた血栓により、腸管の虚血や壊死が生じ、ショックや汎発性血管内凝固症候群（DIC）等の重篤な状態に陥り、死亡に至る場合がある（臨床化学 32: 1564-1570, 1996、肝胆膵 61: 259-268, 2010 等）。

本邦における門脈血栓症の治療は、薬物療法として抗凝固療法や血栓溶解療法が、血管内治療として経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）が行われている。「門脈圧亢進症取扱い規約第3版」（日本門脈圧亢進症学会編、金原出版株式会社、2013 年）では、抗凝固療法に用いられる薬剤としてアンチトロンビン III（AT-III）製剤、ダナパロイドナトリウム、ヘパリン製剤、ビタミン K 拮抗薬が、血栓溶解療法に用いられる薬剤としてはウロキナーゼが記載されている。一方、門脈血栓症の患者は、肝硬変等の重篤な肝機能障害を合併することが多いが、重篤な肝機能障害患者は、血小板や凝固因子減少による出血傾向があることから、ダナパロイドナトリウム、ヘパリン製剤、ビタミン K 拮抗薬の添付文書では、原則禁忌とされている。

献血ノンスロン 500 注射用、同 1500 注射用（以下、「本剤」）は、乾燥濃縮人アンチトロンビン III を有効成分とする注射剤であり、本邦において、1996 年 8 月に「先天性アンチトロンビン III 欠乏に基づく血栓形成傾向」及び「アンチトロンビン III 低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）」を効能・効果として承認されている。AT-III は肝臓で合成される凝固制御因子であり、血液凝固系のセリンプロテアーゼの活性を阻害する。肝硬変等の肝疾患により AT-III の産生が低下すると、血液凝固線溶系のインバランスにより凝固亢進状態となり門脈血栓を生じると考えられるが、本剤を投与することにより凝固亢進状態は抑制され、線溶系の二次的な作用により門脈血栓が消失すると考えられる。

今般、申請者は、AT-III 低下を伴う門脈血栓症患者を対象とした国内第 III 相試験を実施し、有効性・安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外において、本剤を含む AT-III 製剤が門脈血栓症を適応として承認されている国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、本剤の薬理作用（抗凝固作用等）については初回承認時に審査済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、本剤の非臨床薬物動態については初回承認時に審査済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第 III 相試験 1 試験（NPB-06-04/C-01）の成績が評価資料として提出された。

7.1 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 NPB-06-04/C-01<20 年 月～20 年 月>、以下、「国内試験」）

20 歳以上の AT-III 低下を伴う門脈血栓症患者（表 1）（目標症例数 70 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 56 施設で実施された。なお、造影 CT 検査及び超音波ドプラ検査の評価分類は表 2 のとおりとされた。

表 1 主な選択・除外基準

主な選択基準
・ AT-III 活性が 70 % 以下の患者
・ 門脈系の血管（門脈本幹、肝内門脈、脾静脈及び上腸間膜静脈）に血栓が認められ、超音波ドプラ検査にて対象の血栓が描出可能な患者
・ 超音波ドプラ検査にて血管内腔面積（断面積）の 50 % 以上を占める血栓がある患者（完全閉塞は除外）
主な除外基準
・ 門脈腫瘍栓のある患者
・ 対象とする血栓が陳旧性又は慢性（6 カ月以上前から）の門脈血栓である患者
・ 治験薬投与前の造影 CT 検査の 7 日前から同意取得日までの期間に、経口投与による抗血栓薬（抗凝固薬、血栓溶解薬、抗血小板薬等）の新規追加投与、増量が行われた患者

表 2 造影 CT 検査及び超音波ドプラ検査の評価分類

評価分類	造影 CT 検査の評価分類	超音波ドプラ検査の評価分類
消失	陰影血栓が消失	血栓が消失
縮小	陰影血栓の断面積が初回投与前に比べ 50 % 以下	血栓の直交断面が初回投与前に比べ 50 % 以下
やや縮小	陰影血栓の断面積が初回投与前に比べ 75 % 以下	血栓の直交断面が初回投与前に比べ 75 % 以下
不変	陰影血栓の断面積が初回投与前に比べ 100 %～76 %	血栓の直交断面が初回投与前に比べ 100 %～76 %
悪化	陰影血栓の断面積が初回投与前に比べ増大	血栓の直交断面が初回投与前に比べ増大

用法・用量は、プラセボ又は本剤 1,500 国際単位/日のいずれかを 5 日間点滴静脈内投与することとされた。また、投与 6～9 日後の画像診断（超音波ドプラ検査）において改善傾向（縮小又はやや縮小）を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合には、追加投与を初回投与と同様の用法・用量で最大 2 回まで行うことが可能とされた。

無作為化された 73 例（プラセボ群 37 例、本剤群 36 例）から治験薬未投与であったプラセボ群の 1 例を除く 72 例（プラセボ群 36 例、本剤群 36 例）が主たる有効性解析対象集団である FAS 及び安全性の解析対象集団とされた。中止例はプラセボ群 1 例（有害事象）、本剤群 3 例（有害事象 2 例、治験担当医師の判断 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「対象とする血栓¹⁾」が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価²⁾）は表 3 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.003$ 、Fisher の直接確率計算法）。

¹⁾ 評価担当者（治験担当医）が初回投与前の超音波ドプラ画像より、「対象とする血栓」を 1 つ決定する。選択基準の「対象とする血栓」を満たす血栓が複数存在する場合、下記の優先順位により「対象とする血栓」を決定する。優先順位：1. 門脈本幹、2. 肝内門脈、3. 脾静脈、4. 上腸間膜静脈

²⁾ 最終投与後 6～9 日目の造影 CT を CT 画像評価委員による中央判定により評価

表3 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）（FAS）

	プラセボ群（36 例）	本剤群（36 例）	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
割合 [95 %信頼区間] ^{c)}	19.4 (7) [8.2, 36.0]	55.6 (20) [38.1, 72.1]	36.1 [12.0, 57.1]	0.003

割合%（例数）

a) 正確法による信頼区間

b) Fisher の直接確率計算法、有意水準両側 5 %

c) Clopper-Pearson 正確法による信頼区間

安全性について、有害事象はプラセボ群 61.1 %（22/36 例）、本剤群 75.0 %（27/36 例）に、副作用はプラセボ群 19.4 %（7/36 例）、本剤群 22.2 %（8/36 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「発熱」（プラセボ群 5.6 %（2/36 例）、本剤群 2.8 %（1/36 例））及び「好酸球数増加」（プラセボ群 2.8 %（1/36 例）、本剤群 5.6 %（2/36 例））であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群 8.3 %（3/36 例：「胃腸出血」、「門脈血栓症」、「発熱」各 1 例）、本剤群 13.9 %（5/36 例：「肝細胞癌」2 例、「菌血症」、「四肢静脈血栓症」、「肝硬変」各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象はプラセボ群 2.8 %（1/36 例：「門脈血栓症」）、本剤群 5.6 %（2/36 例：「四肢静脈血栓症」、「悪心」各 1 例）であった。このうち本剤群の「悪心」の 1 例は副作用とされたが、転帰は回復であった。

表4 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群（36 例）	本剤群（36 例）
全有害事象	61.1 (22)	75.0 (27)
低血糖	5.6 (2)	8.3 (3)
下痢	2.8 (1)	8.3 (3)
胃腸炎	0 (0)	5.6 (2)
鼻咽頭炎	2.8 (1)	5.6 (2)
肝細胞癌	5.6 (2)	5.6 (2)
凝固因子異常	0 (0)	5.6 (2)
悪心	8.3 (3)	5.6 (2)
発疹	2.8 (1)	5.6 (2)
好酸球数増加	2.8 (1)	5.6 (2)
門脈血栓症	5.6 (2)	2.8 (1)
発熱	22.2 (8)	2.8 (1)
白血球数減少	5.6 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver19.0

発現割合%（例数）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1～7.R.1.3 の検討から、本剤の AT-III 低下を伴う門脈血栓症患者に対する有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は、国内試験における主要評価項目の設定根拠及び本剤の有効性について、以下のように説明した。

国内試験の主要評価項目は、「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」とし、CT 画像評価委員による中央判定により、対象とする血栓が消失した場合又は造影

CT 画像から算出した血栓の断面が本剤投与前から 50 %以上縮小した場合を「有効」と判断するとした。国内試験で対象とした血栓は、臨床上早期の治療が必要となる比較的急性期（6 カ月以内）の血栓であることから、血栓の消失だけでなく、血栓が一定以上縮小し血流が改善することで、門脈血栓症に伴う合併症を抑制することができると考えた。また、古い小さな血栓を土台に新たな血栓が増大してくる場合があることから、完全な消失に至らなくとも、対象とする血栓の縮小は臨床上意義があると考えた。

国内試験の主要評価項目の結果について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたことから（表 3）、本剤の AT-III 低下を伴う門脈血栓症患者に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験の主要評価項目及び有効性の判断基準について、申請者の説明は理解できる。また、国内試験の主要評価項目の結果について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたことから、本剤の AT-III 低下を伴う門脈血栓症患者に対する有効性は示された。

7.R.1.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、国内試験における主な副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

国内試験における主な副次評価項目の結果について、「対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」[95 %信頼区間] は本剤群 47.2 % [30.4, 64.5]（17/36 例）、プラセボ群 16.7 % [6.4, 32.8]（6/36 例）、「対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」は本剤群 30.6 % [16.3, 48.1]（11/36 例）、プラセボ群 16.7 % [6.4, 32.8]（6/36 例）であり³⁾、いずれの副次評価項目についても、プラセボ群に比べて本剤群で有効率が高い傾向が認められた。

機構は、主な副次評価項目について、本剤の有効性で特に問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.3 肝機能障害の程度別の有効性について

門脈血栓症の患者は、肝硬変等の重篤な肝機能障害を合併することが多いことから、国内試験における、治療開始前のChild-Pugh分類別の「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影CTによる評価）」を検討したところ、表5のとおりであった。Child-Pugh分類がGrade Cの患者での有効率が低い傾向が認められたことから、機構はその理由について申請者に説明を求めた。

表5 国内試験における治療開始前のChild-Pugh分類別の
「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影CTによる評価）」

Child-Pugh分類	プラセボ群	本剤群
Grade A	33.3 (2/6)	100 (6/6)
Grade B	16.7 (4/24)	56.5 (13/23)
Grade C	16.7 (1/6)	14.3 (1/7)

割合%（例数）

申請者は以下のように説明した。

³⁾ 「対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」及び「対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」のいずれも CT 画像評価委員により評価され、治験薬の初回投与前に比べ、対象とする血栓が「消失」又は「50 %以上縮小」した症例とされた

対象とする血栓の血管内占有率は、治療開始前のChild-Pugh分類がGrade Aの患者では、本剤群49.3±18.2 %、プラセボ群61.7±11.1 %、Grade Bの患者では、本剤群56.1±22.3 %、プラセボ群63.9±19.4 %、Grade Cの患者では、本剤群62.8±23.0 %、プラセボ群76.9±19.8 %であり、Grade Cの患者では、Grade A及びBの患者と比較し、血栓による狭窄が大きい傾向が認められた。また、治療開始前のChild-Pugh分類別の対象とする血栓が門脈本幹に存在していた患者の割合は表6のとおりであり、Grade Cの患者では、Grade A及びGrade Bの患者に比べ、門脈本幹に対象とする血栓が存在していた割合が高い傾向が認められた。門脈本幹は、その他の門脈（肝内門脈、上腸間膜静脈、脾静脈）に比べ太い血管であり、かつ門脈本幹に高い狭窄率の血栓が発生していることから、Grade Cの患者では、Grade A及びBの患者に比べ大きな血栓であったことが有効率が低い一因として考えられた。

表6 国内試験における治療開始前のChild-Pugh分類別の対象とする血栓が門脈本幹に存在していた患者の割合

Child-Pugh分類	プラセボ群	本剤群
Grade A	50.0 (3/6)	16.7 (1/6)
Grade B	54.2 (13/24)	34.8 (8/23)
Grade C	66.7 (4/6)	71.4 (5/7)

割合% (例数)

また、適格性判定時（スクリーニング期）のAT-III活性値は、治療開始前のChild-Pugh分類がGrade Aの患者で本剤群64.3±7.1 %、プラセボ群60.7±4.1 %、Grade Bの患者で本剤群55.8±10.7 %、プラセボ群57.3±9.4 %、Grade Cの患者で本剤群47.0±14.2 %、プラセボ群50.5±11.1 %であり、Grade A及びBの患者に比べGrade Cの患者では適格性判定時のAT-III活性値が低い傾向が認められた。AT-III低下を伴う門脈血栓は、血液凝固線溶系のインバランスによって起こる凝固亢進状態が背景として生じると考えられ、治療開始前のChild-Pugh分類がGrade Cの患者ではGrade A及びBの患者に比べ適格性判定時のAT-III活性値が低下していることより、大きな血栓が生じやすく、凝固亢進が抑制されるまでに時間を要した可能性が要因として考えられた。

さらに、治療開始前のChild-Pugh分類がGrade Cの患者では、肝硬変の進展に伴い、Grade A及びBの患者に比べ門脈血流が減少していることが考えられ、門脈の血行動態が本剤の作用に影響を及ぼした可能性が要因として考えられた。

以上、治療開始前のChild-Pugh分類がGrade Cの患者では、Grade A及びBの患者に比べ門脈本幹に大きな血栓がある症例が多かったこと、治験薬投与前のAT-III活性値が低かったこと、門脈血流が低下していたことが、本剤の有効性に影響を及ぼした可能性が考えられた。なお、製造販売後調査等では、肝機能障害の程度と本剤の有効性について情報収集する予定である。

機構は、国内試験における治療開始前のChild-Pugh分類別（特にGrade A及びC）の症例数は限られていたことから、製造販売後調査等において、肝機能、血栓の大きさ及び血栓の場所等が本剤の有効性に及ぼす影響について、情報収集する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の7.R.2.1～7.R.2.4の検討から、AT-III低下を伴う門脈血栓症患者に対する本剤の安全性は許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 国内試験における有害事象の概要について

申請者は、国内試験における有害事象の概要について、以下のように説明した。

国内試験において、有害事象はプラセボ群 61.1 % (22/36 例) 及び本剤群 75.0 % (27/36 例) に、副作用はプラセボ群 19.4 % (7/36 例) 及び本剤群 22.2 % (8/36 例) に認められた (7.1 参照)。本剤群において、特定の有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった (表 4)。また、重症度別の有害事象の発現割合は、プラセボ群において、高度の有害事象 2.8 % (1/36 例)、中等度の有害事象 47.2 % (17/36 例) 及び軽度の有害事象 11.1 % (4/36 例)、本剤群において、高度の有害事象 5.6 % (2/36 例)、中等度の有害事象 58.3 % (21/36 例) 及び軽度の有害事象 11.1 % (4/36 例) であり、本剤群で高度の有害事象が多い傾向は特に認められなかった。なお、高度の有害事象の内訳は、プラセボ群は「門脈血栓症」1 例、本剤群は「四肢静脈血栓症」及び「悪心」各 1 例であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは、本剤群の「悪心」1 例 (転帰は回復) であった。国内試験において、死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群 8.3 % (3/36 例: 「胃腸出血」、「門脈血栓症」、「発熱」各 1 例) 及び本剤群 13.9 % (5/36 例: 「肝細胞癌」2 例、「菌血症」、「四肢静脈血栓症」、「肝硬変」各 1 例) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

機構は、国内試験における有害事象の概要について、プラセボ群と比べ本剤群において特段問題となる傾向は認められていないと考える。

7.R.2.2 出血に関連する有害事象等について

申請者は、国内試験における出血に関連する有害事象の発現状況等について、以下のように説明した。

国内試験における出血に関連する有害事象⁴⁾ の発現状況は表 7 のとおりであった。

表7 国内試験における出血関連の有害事象

事象名	プラセボ群 (36例)	本剤群 (36例)
合計 (出血関連の有害事象)	11.1 (4)	25.0 (9)
凝固因子異常	0 (0)	5.6 (2)
皮下出血	2.8 (1)	2.8 (1)
注射部位内出血	0 (0)	2.8 (1)
ストーマ部出血	0 (0)	2.8 (1)
国際標準比 (PT-INR) 増加	0 (0)	2.8 (1)
紫斑	0 (0)	2.8 (1)
血尿	0 (0)	2.8 (1)
細菌性腹膜炎	0 (0)	2.8 (1)
変色便	0 (0)	2.8 (1)
鼻出血	2.8 (1)	0 (0)
胃腸出血	2.8 (1)	0 (0)
尿中血陽性	2.8 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0
発現割合% (例数)

表 7 の有害事象のうち、高度の有害事象は認められず、中等度の有害事象はプラセボ群の「胃腸出血」(1 例)、本剤群の「凝固因子異常」(2 例)、「紫斑」、「ストーマ部出血」、「国際標準比 (PT-INR) 増加」及び「細菌性腹膜炎」(各 1 例) であった。

また、日本門脈圧亢進症学会が実施した全国アンケート調査による本邦の門脈血栓症の治療実態の調査結果 (日本門脈圧亢進症学会雑誌 22: 176-189, 2016) ⁵⁾ では、AT-III 製剤と抗凝固薬が併用される場合

⁴⁾ MedDRA SMQ の「出血」及び「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」に含まれる PT 並びに MedDRA の PT 「凝固因子異常」及び PT 「変色便」を出血関連の有害事象と定義した

⁵⁾ 日本門脈圧亢進症学会評議員の所属する施設において、2004 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までに門脈血栓症と診断された 539 例 (35 施設) が対象とされた。

も認められたことから、国内試験における抗凝固薬の併用の有無別の有害事象の発現状況を検討した⁶⁾。有害事象は、プラセボ群では、抗凝固薬の「併用なし」で 53.8 % (14/26 例)、「併用あり」で 80.0 % (8/10 例)、本剤群では、抗凝固薬の「併用なし」で 69.0 % (20/29 例)、「併用あり」で 100 % (7/7 例)であった。いずれかの集団で 2 例以上にみられた有害事象は表 8 のとおりであった。

表8 国内試験における抗凝固薬の併用の有無別の有害事象
(いずれかの集団で2例以上にみられた有害事象)

事象名	プラセボ群 (36例)		本剤群 (36例)	
	併用なし (26例)	併用あり (10例)	併用なし (29例)	併用あり (7例)
全体	53.8 (14)	80.0 (8)	69.0 (20)	100 (7)
低血糖	3.8 (1)	10.0 (1)	0 (0)	42.9 (3)
下痢	3.8 (1)	0 (0)	6.9 (2)	14.3 (1)
肝細胞癌	7.7 (2)	0 (0)	3.4 (1)	14.3 (1)
悪心	7.7 (2)	10.0 (1)	6.9 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	3.8 (1)	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)
発疹	3.8 (1)	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)
発熱	15.4 (4)	40.0 (4)	3.4 (1)	0 (0)
門脈血栓症	7.7 (2)	0 (0)	3.4 (1)	0 (0)
白血球数減少	7.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0

発現割合% (例数)

副作用は、プラセボ群では、抗凝固薬の「併用なし」で 23.1 % (6/26 例)、「併用あり」で 10.0 % (1/10 例)、本剤群では、抗凝固薬の「併用なし」で 17.2 % (5/29 例)、「併用あり」で 42.9 % (3/7 例)であった。いずれかの集団で 2 例以上にみられた副作用はなかった。

国内試験では、出血に関連する有害事象の発現状況について問題となる傾向は認められていないものの、抗凝固薬が併用されている場合は有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことから、製造販売後調査等においては、本剤を抗凝固薬と併用したときの安全性について情報収集する予定である。なお、抗凝固薬の「併用あり」の有害事象発現例ではワルファリンカリウムを併用した症例が比較的多かったことから、添付文書の併用注意の「抗凝固剤」の項にワルファリンカリウムを追記する予定である。

機構は、以下のように考える。

国内試験における出血に関連する有害事象の発現状況（表 7）について、現時点で特段問題となる傾向は認められていない。抗凝固薬との併用については、日本門脈圧亢進症学会が実施した全国アンケート調査による本邦の門脈血栓症の治療実態の調査結果（日本門脈圧亢進症学会雑誌 22: 176-189, 2016）で、AT-III 製剤と抗凝固薬が併用される場合も認められること、国内試験では抗凝固薬の「併用あり」の場合に有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることから、申請者が説明しているように、製造販売後調査等では、本剤を抗凝固薬と併用したときの安全性について情報収集する必要がある。なお、添付文書の併用注意の「抗凝固剤」の項にワルファリンカリウムを追記するという申請者の対応は差し支えない。

7.R.2.3 肝機能障害の程度別の安全性について

門脈血栓症の患者は、肝硬変等の重篤な肝機能障害を合併することが多いことから、申請者は、肝機

⁶⁾ 国内試験では、同意取得日より前から投与されていた経口 Fx_a 阻害剤（エドキサパン等）、抗血小板薬（アスピリン、シロスタゾール等）、直接トロンビン阻害薬（ダビガトランエテキシラート等）は、同じ用法・用量での継続投与は許容されていた（これらの薬剤の新規追加、増量は禁止）。

能障害の程度別の安全性について、以下のように説明した。

国内試験における治療開始前の Child-Pugh 分類 Grade C の患者における有害事象の発現割合は、プラセボ群 100 % (6/6 例) 及び本剤群 100 % (7/7 例) であり、Grade A 及び B の患者における有害事象の発現割合 (Grade A : プラセボ群 50.0 % (3/6 例)、本剤群 83.3 % (5/6 例)、Grade B : プラセボ群 54.2 % (13/24 例)、本剤群 : 65.2 % (15/23 例)) と比べ、やや高い傾向が認められた。Grade C の患者で 2 例以上に認められた有害事象は、「下痢」(プラセボ群 0 % (0/6 例)、本剤群 28.6 % (2/7 例、いずれも重症度は中等度で転帰は回復)) 及び「発熱」(プラセボ群 33.3 % (2/6 例、いずれも重症度は中等度で転帰は回復 1 例及び不変 1 例)、本剤群 0 % (0/7 例)) であった。本剤群の「下痢」2 例及びプラセボ群の「発熱」2 例のいずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用の発現割合は、Grade C の患者ではプラセボ群 33.3 % (2/6 例) 及び本剤群 0 % (0/7 例) であり、Grade A 及び B の患者における副作用の発現割合 (Grade A : プラセボ群 0 % (0/6 例)、本剤群 50.0 % (3/6 例)、Grade B : プラセボ群 20.8 % (5/24 例)、本剤群 : 21.7 % (5/23 例)) と比べ、高い傾向は特に認められなかった。

進行した肝機能障害患者では、様々な要因により血小板産生と血小板寿命のバランスが崩れ、血小板数の減少が認められ、出血リスクが高いことが知られている (J Hepatol 48: 1000-1007, 2008, J Hepatol 55: 1415-1427, 2011)。また、C 型肝硬変では、肝線維化と血小板減少の程度に相関性が認められ、血小板は 10 万/μL 以下に減少することが報告されている (Hepatol Res 15: 192-200, 1999)。さらに、肝機能障害患者では、肝疾患の診断、合併症の治療、肝癌の治療等で、出血を伴う可能性のある侵襲的な検査、処置及び手術が実施されることが多い。国内試験では、重度の肝機能障害患者で安全性に問題のある傾向は特に認められなかったものの、国内試験において検討された重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 Grade C) の症例数は限られていることから、製造販売後調査等では、肝機能障害の程度が安全性に及ぼす影響について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

国内試験では、重度の肝機能障害患者で安全性に問題のある傾向は特に認められなかったものの、国内試験における治療開始前の Child-Pugh 分類別 (特に Grade A 及び C) の症例数は限られていることから、申請者が説明しているように、製造販売後調査等において肝機能障害の程度が安全性に及ぼす影響について情報収集する必要がある。

7.R.2.4 本邦の既承認効能において現時点までに国内で集積された本剤の製造販売後の安全性情報について

申請者は、本邦の既承認効能において現時点までに国内で集積された本剤の製造販売後の安全性情報について、次のように説明している。

本邦における本剤の製造販売後の出荷量 (対象期間 : 1996 年 8 月 8 日～ 年 月 日) から推定した累計使用患者数は約 12 万人と考えられる。本剤の既承認の効能・効果である「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)」について実施された特定使用成績調査 (診療と新薬 47: 1095-1122, 2010) (調査期間 2006 年 5 月 8 日～2009 年 11 月 30 日) における副作用発現割合は 2.2 % (31/1,435 例) であり、5 例以上に認められた副作用は「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」 (0.4 % (5/1,435 例)) であった。重篤な副作用は 1.2 % (17/1,435 例) に認められ、2 例以上に認められた重篤な副作用は、「肝障害」 (0.2 % (3/1,435 例)) 及び「胃腸出血」 (0.1 % (2/1,435 例)) であった。

機構は、本邦の既承認効能について現時点までに国内で集積された本剤の製造販売後の安全性情報を踏まえても、本申請効能での使用にあたって、現時点で特段問題は認められていないと考える。

7.R.3 効能又は効果について

機構は、国内試験において、本剤の AT-III 低下を伴う門脈血栓症患者に対する有効性は示され(7.R.1)、安全性は許容可能と考えられたことから(7.R.2)、本剤の効能又は効果を、申請時の効能又は効果のとおりに「アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症」とすることは差し支えないと考える。また、国内試験では、完全閉塞した門脈血栓症患者、陳旧性又は慢性の門脈血栓症患者は除外されていたことから、本剤の添付文書では対象患者について注意喚起する必要があると考える。本剤の効能又は効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法及び用量について

7.R.4.1 用法及び用量の設定根拠について

申請者は、本剤の申請時の用法及び用量の設定根拠について、以下のように説明した。
本剤の申請時の用法及び用量は、国内試験における本剤の用法及び用量に準じて設定した。国内試験における本剤の用法及び用量は、「門脈圧亢進症取扱い規約第3版」にて、AT-III 製剤の用法・用量として、「1,500 単位/日を5日間経静脈投与する。画像診断で少しでも改善傾向があれば、これを繰り返す」旨が記載されていることを参考に設定した。なお、「門脈圧亢進症取扱い規約第3版」における AT-III 製剤の推奨用法・用量の根拠となった主な公表文献は表9のとおりである。

表9 「門脈圧亢進症取扱い規約第3版」における AT-III 製剤^{a)} の推奨用法・用量の根拠となった主な公表文献

対象・例数	用法・用量	主な結果（有効性及び安全性）	公表文献
肝硬変を合併した門脈血栓症患者 5 例	症例 1：1,500 単位/日を 5 日間、3 クール 症例 2：500 単位/日を 5 日間、2 クール＋1,500 単位/日を 5 日間、1 クール 症例 3：1,500 単位/日を 5 日間、1 クール 症例 4：1,500 単位/日を 5 日間、4 クール 症例 5：1,500 単位/日を 3 日間、1 クール	有効性は、症例 1～症例 3 では血栓が消失、症例 4 及び症例 5 では血栓が縮小した。	治療 81: 235, 1999
門脈系血栓を有する門脈圧亢進症患者 14 例	1,500 単位/日を 5 日間、1 クールとし、効果判定に応じて追加投与	有効性は、血栓の消失又は縮小がみられた患者の割合は 85.7 % (12/14 例) であった。なお、血栓の消失又は縮小がみられた 12 例における投与クール数は、消失例で 1 クール 3 例、3 クール 2 例、縮小例で 2 クール 4 例、3 クール 2 例、4 クール 1 例であった。	日本門脈亢進症学会雑誌 11: 72, 2005
門脈系血栓を有する門脈圧亢進症患者 20 例	1,500 単位/日を 5 日間、1 クールとし、効果判定に応じて追加投与	有効性は、血栓の消失又は縮小がみられた患者の割合は 75.0 % (15/20 例) であった。有害事象は全例において特にみられなかった。	肝臓 47 suppl: A93, 2006
肝硬変を合併する門脈血栓症患者 7 例	1,500 単位/日を 5 日間、1 クールとし、効果判定に応じて追加投与	有効性は、血栓の消失又は縮小がみられた患者の割合は 100 % (7/7 例) であった。なお、投与クール数は 1～4 クールであった（中央値 2 クール）。安全性について、AT-III 単独投与例では有害事象はみられなかった。AT-III とワルファリンカリウムを併用した例では 2 例中 1 例に上部消化管出血がみられた。	日本内科学会雑誌 98: 118, 2009
肝硬変を合併する門脈血栓症患者 1 例	肝動脈塞栓術実施前に 1,500 単位/日を 5 日間、肝動脈塞栓術実施前に 1,500 単位/日を 4 日間及び 3 日間投与	有効性は、門脈本幹の血栓は縮小、左枝の血栓は消失。	肝臓 42 suppl: A544, 2001
門脈血栓症を合併した静脈瘤患者 2 例	症例 1：1,500 単位/日を 5 日間、2 クール 症例 2：1,500 単位/日を 2 回に分け計 7 日間	症例 1：肝内門脈枝の血栓消失、その後の追加投与により、門脈本幹に残存した血栓も消失した。 症例 2：血栓は消失し、側副血行路も縮小した。	日本消化器病学会雑誌 90: 1437, 1993
肝硬変を合併する門脈血栓症患者 1 例	1,500 単位/日を 3 日間、2 クール	CT 上で血栓はほとんど認められず、エコー上でのみ認められる程度に改善。	日本消化器病学会雑誌 88: 2524, 1991
C 型肝炎を合併する門脈血栓症患者 1 例	1,500 単位/日を 3 日間、1 クール	門脈血栓はほぼ消失し、門脈は再開通した。	第 43 回 日本移植学会抄録集: p.390, 2007

a) いずれの公表文献についても使用製剤（販売名）に関する記載なし

また、日本門脈圧亢進症学会が実施した全国アンケート調査による本邦の門脈血栓症の治療実態の調査結果（日本門脈亢進症学会雑誌22: 176-189, 2016）⁷⁾ では、「アンチトロンビンIII製剤の1日投与量は中央値、平均値ともに1,500単位でばらつきは全くなく、投与期間は中央値3日、平均値3.6日、総投与量は中央値4,500単位、平均値5,550単位であった」とされている。

以上を踏まえ、国内試験の本剤の用法・用量を「1,500国際単位/日を5日間」として実施し、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたことから、本剤の申請時の用法及び用量において「1,500国際単位/日を5日間」と設定した。

⁷⁾ 日本門脈圧亢進症学会評議員の所属する施設において、2004 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までに門脈血栓症と診断された 539 例（35 施設）が対象とされた。

7.R.4.2 追加投与について

申請者は本剤の追加投与について以下のように説明した。

「門脈圧亢進症取扱い規約第3版」では、AT-III 製剤の用法・用量は、「1,500 単位/日を5日間経静脈投与する。画像診断で少しでも改善傾向があれば、これを繰り返す」旨が記載されていることから、国内試験では、投与後の画像診断において門脈血栓の改善傾向を認めるものの、消失には至っていない場合、「1,500 国際単位/日を5日間」の本剤の投与を最大2回まで追加できると設定した。国内試験では、追加投与なしの症例（5日間投与）はプラセボ群 66.7%（24/36 例）及び本剤群 52.8%（19/36 例）、追加投与が1回（10日間投与）の症例はプラセボ群 5.6%（2/36 例）及び本剤群 13.9%（5/36 例）、追加投与が2回の症例（15日間投与）はプラセボ群 27.8%（10/36 例）及び本剤群 33.3%（12/36 例）であった。国内試験における、本剤の投与日数別の「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（造影CTによる評価）」は表10のとおりであり、本剤の追加投与により、「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（造影CTによる評価）」は増加する傾向がみられた。

以上より、本剤の追加投与は、国内試験に準じ、本剤投与により血栓の縮小傾向が認められた場合には、「通常、成人に対し、1日1,500 国際単位の5日間投与を最大2回まで」追加で行うことが妥当と考えられた。

表10 国内試験における本剤の投与日数別の
「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（造影CTによる評価）」

投与日数	評価時点	プラセボ群 (36例)	本剤群 (36例)
5日間投与 (追加投与なし)	最終投与後	12.5 (3/24)	36.8 (7/19)
	初回投与後	0 (0/2)	40.0 (2/5)
10日間投与 (追加投与1回目)	最終投与後	0 (0/2)	80.0 (4/5)
	初回投与後	40.0 (4/10)	41.7 (5/12)
15日間投与 (追加投与2回目)	最終投与後	40.0 (4/10)	75.0 (9/12)

割合% (例数)

機構は、7.R.4.1 及び 7.R.4.2 の申請者の説明に特段問題はないと考えるが、本剤の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、表11のような製造販売後調査を計画している。

表11 使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	門脈血栓症患者における、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査実施期間	2年6カ月予定
予定症例数	660 例 (肝機能障害を有する門脈血栓症患者 500 例、他の凝固薬を併用した門脈血栓症患者 100 例、肝内門脈－門脈本幹以外の門脈血栓症患者 60 例)
予定施設数	約 200 施設
対象患者	門脈血栓症患者
観察期間	最終投与から1カ月間
主な調査項目	・患者背景（血栓の種類及び数、血栓の原因疾患及び発生時期、合併症、既往歴等） ・本剤の使用状況（投与量、投与期間） ・併用薬の使用状況（抗凝固薬を含む） ・有効性（患者背景別の有効性） ・有害事象（患者背景別の安全性、出血関連の有害事象の発現状況）

機構は、申請者の提示した使用成績調査の実施計画骨子（案）について特段問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の AT-III 低下を伴う門脈血栓症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、門脈血栓症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 29 年 7 月 10 日

申請品目

〔販 売 名〕 献血ノンスロン 500 注射用、同 1500 注射用
〔一 般 名〕 乾燥濃縮人アンチトロンビン III
〔申 請 者〕 日本製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 9 月 13 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」に記載した機構の意見は専門委員から支持された。そのほか、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 門脈圧亢進の程度が門脈血栓形成や本剤の有効性に影響する可能性がある。門脈圧を反映する指標（血小板数、門脈本幹血流速度等）と有効性の関係について検討し、臨床現場に情報提供することが望ましいと考える。

機構は、専門委員の意見に対し、以下のように考える。

国内第 III 相試験（NPB-06-04/C-01 試験、以下、「国内試験」）における「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合」について、治験薬投与前の血小板数別の結果は表 12 のとおりであった。血小板数（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）が少ない患者（門脈圧亢進の程度が重い患者）は症例数が少なく検討結果に限界はあるが、本剤の有効性が低くなる傾向はみられなかった。

表12 国内試験における治験薬投与前の血小板数別の
「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合」

血小板数（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）	プラセボ群	本剤群 ^{a)}
10超	18.8（3/16）	50.0（5/10）
5～10	23.5（4/17）	61.1（11/18）
5未満	0（0/3）	75.0（3/4）

割合%（例数）

a) 本剤群の 4 例において治験薬投与前の血小板数の欠測が認められたため、評価対象例数は 32 例

また、門脈本幹血流速度は国内試験では評価項目に設定されておらず、検討することはできなかった。機構は、製造販売後調査では、門脈圧亢進の程度と有効性の関係について検討できるよう、門脈本幹血流速度が測定された際には情報収集するよう申請者に対応を求めたところ、申請者は適切に対応すると回答した。

1.2 安全性について

審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」に記載した機構の意見は専門委員から支持された。そのほか、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 臨床現場では、本剤投与時にはヘパリン製剤等と併用される場合が多いと考えられるため、製造販売後調査等では、ヘパリン製剤等との併用時の安全性について情報収集が必要である。

1.3 効能又は効果について

審査報告(1)の「7.R.3 効能又は効果について」に記載した機構の意見は専門委員から支持されたことから、機構は、本剤の【効能又は効果】、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞を以下のようにすることが適切と考えた。

【効能又は効果】

アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

完全閉塞した門脈血栓症、陳旧性の門脈血栓症に対する本剤の有効性は期待できないので、他の治療法を考慮すること。

(今回の申請による追加分のみ記載)

1.4 用法及び用量について

審査報告(1)の「7.R.4 用法及び用量について」に記載した機構の意見は専門委員から支持されたことから、機構は、本剤の【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のようにすることが適切と考えた。

【用法及び用量】

アンチトロンビン III が正常の 70 %以下に低下した場合、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位(又は 30 国際単位/kg)を 5 日間投与する。本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位(又は 30 国際単位/kg)の 5 日間投与を最大 2 回まで追加で行うことができる。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

追加投与は、本剤を 5 日間投与した後に経過を観察し、腹部超音波検査、CT 検査等により効果の判定を行い、縮小傾向が認められたものの効果が不十分な場合に実施すること。本剤投与による効果が認められない場合は、追加投与はせずに、他の治療法を考慮すること。

(今回の申請による追加分のみ記載)

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見(1.1 参照)を踏まえ、製造販売後調査では、門脈圧亢進の程度と有効性の関係についても検討すべきと考える。

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、適切に対応すると回答した。

機構は、審査報告（1）及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 15 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック・アナフィラキシー	・ 原材料に由来する感染症の伝播 ・ 他の抗凝固薬との相互作用	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下におけるアンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症に対する有効性		

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査（アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症） ・ 使用成績調査（アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症）	・ 市販直後調査（アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症）

表 15 使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	門脈血栓症患者における、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査実施期間	3 年予定
予定症例数	660 例 （肝機能障害を有する門脈血栓症患者 500 例、他の凝固薬を併用した門脈血栓症患者 100 例、肝内門脈－門脈本幹以外の門脈血栓症患者 60 例）
予定施設数	約 200 施設
対象患者	門脈血栓症患者
観察期間	初回投与から 1 年間
主な調査項目	・ 患者背景（血栓の種類及び数、血栓の原因疾患及び発生時期、合併症、既往歴等） ・ 本剤の使用状況（投与量、投与期間） ・ 併用薬の使用状況（抗凝固薬を含む） ・ 有効性（患者背景別の有効性） ・ 有害事象（患者背景別の安全性、出血関連の有害事象の発現状況）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 4 年間で設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

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）
3. アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症

（下線部追加）

[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。

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、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には、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。

3. アンチトロンビン III 低下を伴う門脈血栓症

アンチトロンビン III が正常の 70 %以下に低下した場合、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）を 5 日間投与する。本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）の 5 日間投与を最大 2 回まで追加で行うことができる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上