# 献血ノンスロン®500注射用
# 献血ノンスロン®1500注射用
# 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日本製薬株式会社にあります。
当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

日本製薬株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ..... 1.5-1
1.5.1 起原又は発見の経緯 ..... 1.5-1
1.5.2 門脈血栓症の病態 ..... 1.5-1
1.5.2.1 門脈血栓に関する疫学 ..... 1.5-1
1.5.2.2 門脈血栓に対する現在の治療法 ..... 1.5-2
1.5.2.3 現在の治療法の問題点 ..... 1.5-4
1.5.2.4 開発の動機 ..... 1.5-7
1.5.3 開発の経緯 ..... 1.5-8
1.5.3.1 臨床に関する試験 ..... 1.5-8
1.5.3.1.1 第Ⅲ相比較臨床試験 ..... 1.5-8
1.5.4 NPB-06 の特長及び有用性 ..... 1.5-10
1.5.4.1 NPB-06 の特長 ..... 1.5-10
1.5.4.2 NPB-06 の有用性 ..... 1.5-10
1.5.5 参考文献 ..... 1.5-11

## 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

NPB-06 は、国内献血由来の血漿のみを原料とし、血液凝固阻止剤として「先天性のアンチトロンビンⅢ欠乏症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）」の治療に用いられている「献血ノンスロン（現在：献血ノンスロン 500 注射用）」として 1996 年 8 月に製造承認を取得した製剤である。DIC の治療には通常 1,500 国際単位を使用することから、2001 年 2 月に DIC 治療に適した 1,500 国際単位製剤として「献血ノンスロン 1500 注射用」を開発した。

### 1.5.2 門脈血栓症の病態

門脈血栓は、血栓形成の成因として提唱された Virchow の三原則である血管壁因子（血管内皮の障害・欠損、内膜変性など）、血流因子（血流の低下）、血液性状因子（血液凝固能の亢進、線溶能の低下、血小板数の増加、血小板数機能の過剰など）の 3 因子が様々な疾患を背景に門脈に及ぶことによって発生する。

門脈血栓は、肝内門脈-門脈本幹に出現した血栓、これに連続した脾静脈・上腸間膜静脈に出現した血栓を指し、肝硬変など門脈圧亢進症を合併するときには門脈圧の急上昇によって食道・胃静脈瘤の急性増悪や静脈瘤破裂、腹水・脾腫の増大、血液検査上肝機能の増悪、脾機能亢進による軽度の貧血、白血球及び血小板減少を伴うこともある。上腸間膜静脈に血栓を形成した場合、腸管の虚血や壊死が生じ、ショックや DIC 等の重篤な状態に陥り、死亡に至ることもある[1,2]。

門脈圧亢進症において門脈血栓が発生する原因としては、主として門脈血のうっ滞や門脈血流の減少、血液凝固異常、細菌感染による門脈炎などの可能性があり、さらに利尿薬の投与や下痢、嘔吐などによる脱水などがその引き金になると考えられる。また、肝硬変などでは血液中の凝固抑制因子が減少することによる血栓の高危険度状態と関連すると報告されている[3,4]。

肝で合成されるアンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）の血中濃度が産生と消費とのバランスにより左右され、肝硬変などの肝疾患により AT-Ⅲが減少し、凝固優位の状態になると AT-Ⅲが一層消費されるため、NPB-06（本剤）の対象である「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓」が生じると考えられる。

#### 1.5.2.1 門脈血栓に関する疫学

スウェーデンにおける疫学調査では、10 万人あたりの門脈血栓症の罹患者数は 3.7 人（95%信頼区間 2.6-4.8）、年間 0.7 人（95%信頼区間 0.3-1.2）の新たな発症を認め、この調査の平均年齢は 57 歳（15 歳～94 歳）で、男女比は約 1.2：1 であった[5]。剖検例における検討では、スウェーデンの門脈血栓症例の平均年齢は 68.5 歳（95%信頼区間 65.8-71.3）で、男女比は約 1.5：1 であった[6]。

門脈血栓症の患者数を疫学的調査及び肝硬変に続発する門脈血栓症の発生頻度より推定した。厚生労働省のデータベースシステム平成 26 年患者調査より、肝硬変患者数は 89,000 人（肝硬変（アルコール性のものを除く）、アルコール性肝疾患）である。1975 年から 1982 年まで

の日本人 247,728 人の剖検記録の統計調査より、重症例を含むすべての肝硬変における門脈血栓症の発生頻度は、6.59%であったと報告されていることから[7]肝硬変における門脈血栓症患者数は約 5,900 人と推定した。

門脈血栓症の疫学的調査や基礎疾患の検討より、肝硬変における門脈血栓症は、門脈血栓症全体の約 24～32%を占めると報告されていることから[1,5,7]、肝硬変における門脈血栓症患者数（約 5,900 人）を門脈血栓症全体の約 30%として、本邦における門脈血栓症の患者数は約 20,000 人と推定した。

### 1.5.2.2 門脈血栓に対する現在の治療法

門脈血栓症の治療法は、「門脈圧亢進症取扱い規約（第 3 版）」[8]に記載のとおり、「薬物療法（抗凝固療法、血栓溶解療法）」、「外科的処置」がある。

また、「肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）」[9]においても、進行性の門脈血栓症例、肝移植待機例、急性期の門脈血栓症例には抗凝固薬療法が推奨（推奨度 2）されている。

(1)治療適応

半年以上前には門脈系に異常はなく血栓の存在が確認されず、比較的最近にできたと考えられる門脈血栓症が治療対象となる。発熱の持続、腹水の新たな出現・急激な増加などの門脈圧亢進症状の増悪・門脈炎を伴うものなどは、より迅速な適応とすべきである[8]。

(2)治療法

【薬物療法】

| | | |
|---|---|---|
| 抗凝固療法 | AT-Ⅲ製剤 | 血中 AT-Ⅲ濃度の低下を認めた症例が対象となる。1,500 単位/日を 5 日間静脈投与する。画像診断で少しでも改善傾向があれば、これを繰り返す。急性期には経皮経肝的に門脈内に直接投与される場合もある。 |
| | ダナパロイドナトリウム | 高選択的抗活性化第 X 因子阻害作用を有するダナパロイドナトリウム 1,250 単位を 1 日 2 回、6 日間静脈投与する。血小板への影響が少なく、プロトロンビン時間の延長作用も弱く、出血を惹起する危険性が少ないため静脈瘤止血後も投与可能である。 |
| | 未分画ヘパリン/低分子ヘパリン | いずれもアンチトロンビン活性を促進することによって抗凝固活性を発揮する。半減期が短いが故に、出血時の投与中止によって速やかに出血傾向が緩和される（長所）が、一方で基本的には 24 時間持続静脈投与が必須である（短所）。未分画ヘパリンは活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を指標にして投与量を調節する。 |
| | ビタミン K 拮抗薬（ワルファリン） | 唯一の経口投与薬である。特に血栓溶解後の持続投与には外来通院でも可能である。プロトロンビン時間（% or INR）の値で管理する。3～5mg/日よりスタートするが、進行肝硬変では 1mg/日と 0.5mg/日の隔日投与でも有効な例もある。 |
| 血栓溶解療法 | ウロキナーゼ | 24～32 万単位/日を連日静脈投与する。 |

【血管内治療（IVR）】

| | |
|---|---|
| 経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS） | 急性期には門脈圧を低下させ、さらに門脈血流の維持により血栓増悪の予防に有用である。 |

(3) 本邦における使用実態

本邦における全国アンケート調査[10]による、門脈血栓症に対する薬物治療の内訳を下表に示す。本邦における門脈血栓症に対する薬物治療において、最も多かったのはダナパロイド単独であり、次いでワルファリン、ダナパロイド+AT-Ⅲ、ヘパリン+ワルファリンであった。

表 1.5.2-1 門脈血栓症に対する治療法

| | 肝硬変群（$n$=406） | 非肝硬変群（$n$=133） | 計 |
|---|---|---|---|
| ウロキナーゼ（u-PA） | 15 | 8 | 23 |
| アルテプラーゼ（t-PA） | 1 | 0 | 1 |
| ヘパリン | 63 | 30 | 93 * |
| ダルテパリン | 4 | 2 | 6 |
| ダナパロイド | 195 | 52 | 247 * |
| アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ） | 80 | 11 | 91 * |
| ワルファリン | 95 | 46 | 141 * |
| アルガトロバン | 1 | 0 | 1 |
| アスピリン | 8 | 3 | 11 |
| 経過観察のみ | 91 | 30 | 121 |
| | | | |
| ヘパリン単独 | 15 | 5 | 20 |
| ダナパロイド単独 | 116 | 33 | 149 |
| アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）単独 | 2 | 0 | 2 |
| ワルファリン単独 | 50 | 15 | 65 |
| | | | |
| ヘパリン＋ダナパロイド | 6 | 2 | 8 |
| ヘパリン＋AT-Ⅲ | 9 | 0 | 9 |
| ヘパリン＋ワルファリン | 18 | 16 | 34 |
| ダナパロイド＋AT-Ⅲ | 55 | 7 | 62 |
| ダナパロイド＋ワルファリン | 7 | 5 | 12 |
| AT-Ⅲ＋ワルファリン | 0 | 0 | 0 |
| | | | |
| ヘパリン＋ダナパロイド＋AT-Ⅲ | 2 | 1 | 3 |
| ヘパリン＋ダナパロイド＋ワルファリン | 0 | 1 | 1 |
| ヘパリン＋AT-Ⅲ＋ワルファリン | 2 | 0 | 2 |
| ダナパロイド＋AT-Ⅲ＋ワルファリン | 5 | 5 | 10 |
| | | | |
| 上記4種類すべて | 2 | 0 | 2 |

*投与頻度上位4位までの治療薬剤の組み合わせを検討した.

資料番号 5.4.15 より引用[10]

### 1.5.2.3 現在の治療法の問題点

(1) 出血リスクが高い

門脈血栓症患者の中で特に本剤の対象となる「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」は、肝硬変などを背景に重度の肝障害を合併している患者であり、血小板や凝固因子の減少による出血傾向に加え出血危険度の高い食道・胃静脈瘤や門脈圧亢進症胃腸症を合併していることが多い。本邦における全国アンケート調査において、門脈血栓症診断時の臨床検査値、合併症を肝硬変群、非肝硬変群で比較した場合、出血リスクとなる血小板数、プロトロンビン時間（PT）、フィブリノーゲンは、肝硬変群で有意に低値であった（$p<0.0001$）と報告されている[10]。また、食道静脈瘤の合併率も肝硬変群で有意に高く（$p<0.001$；肝硬変群70.6%、非肝硬変群38.6%）、内視鏡所見による静脈瘤の形態、色調等で、肝硬変群において発達した静脈瘤が多いと報告されている（表1.5.2-2参照）。

上記のとおり本剤の対象となる「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」患者は、背景として出血リスクが高く、AT-Ⅲを除く抗凝固療法（ダナパロイドナトリウム、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、ビタミンK拮抗薬）、血栓溶解療法（ウロキナーゼ）を実施することにより出血を惹起する可能性が懸念されている。実際に静脈瘤合併例でのビタミンK拮抗薬治療は出血リスクが高いと報告されており[11]、血栓溶解療法においても出血性合併症に注意する必要があることが知られている[12]。

これらの出血リスクを高める可能性があることから、肝硬変などの肝障害のある患者にはAT-Ⅲを除く抗凝固療法（ダナパロイドナトリウム、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、ビタミンK拮抗薬）は原則禁忌である。

表1.5.2-2 門脈血栓症診断時の患者背景

| | 肝硬変群 | | | 非肝硬変群 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 血小板数（$\times10^4/mm^3$） | 10.6±9.6 | [8.3] | ($n$=398) | 23.2±18.9 | [18.7] | ($n$=133) | $p<0.0001$ † |
| PT%（%） | 69.6±15.1 | [70] | ($n$=377) | 77.6±21.5 | [80] | ($n$=120) | $p<0.0001$ |
| Fibrinogen（mg/dL） | 254.1±113.2 | [234.5] | ($n$=176) | 420.2±189.5 | [430] | ($n$=71) | $p<0.0001$ |
| AT-III（%） | 61.6±19.1 | [61] | ($n$=139) | 81.3±27.4 | [81] | ($n$=46) | $p<0.0001$ |
| D-dimer（μg/mL） | 11.4±13.9 | [6.6] | ($n$=174) | 11.8±11.8 | [8.1] | ($n$=66) | NS † |
| FDP（μg/dL） | 19.7±25.8 | [12.2] | ($n$=133) | 23.0±17.6 | [17.7] | ($n$=56) | NS † |
| AST（IU/L） | 76.3±386.3 | [39] | ($n$=400) | 104.2±311.8 | [34] | ($n$=133) | NS † |
| ALT（IU/L） | 42.9±102.1 | [26] | ($n$=400) | 118.5±355.3 | [31] | ($n$=133) | $p<0.05$ † |
| ALP（IU/L） | 370.5±205.5 | [321] | ($n$=395) | 575.9±604.0 | [384] | ($n$=131) | $p<0.0005$ † |
| γGTP（IU/L） | 62.4±81.8 | [38] | ($n$=393) | 144.0±176.8 | [77] | ($n$=127) | $p<0.0001$ † |
| Alb（g/dL） | 3.1±0.6 | [3.1] | ($n$=395) | 3.3±0.7 | [3.3] | ($n$=127) | $p<0.01$ |
| $NH_3$（μg/dL） | 79.3±54.1 | [66] | ($n$=246) | 63.9±54.1 | [39.3] | ($n$=36) | NS † |
| T. bil（mg/dL） | 1.8±2.3 | [1.3] | ($n$=399) | 1.8±2.5 | [0.9] | ($n$=133) | NS † |

平均±標準偏差［中央値］（例数）．†は分散分析，無印はstudentのt検定．

| | 肝硬変群（$n=406$） | 非肝硬変群（$n=133$） | |
|---|---|---|---|
| 食道静脈瘤 | | | |
| あり/なし/不明 | 247（70.6%）/103（29.4%）/56 | 34（38.6%）/54（61.4%）/45 | $p<0.001$ |
| Li/Lm/Ls | 109（44.1%）/108（43.7%）/30（12.1%） | 15（44.1%）/16（47.1%）/3（8.8%） | NS |
| F0/F1/F2/F3 | 22(8.6%)/133(52.2%)/77(30.2%)/23(9.0%) | 10(27.0%)/12(32.4%)/11(29.7%)/4(10.8%) | $p<0.05$ |
| Cw/Cb | 58（23.2%）/192（76.8%） | 16（53.3%）/14（46.7%） | $p<0.001$ |
| RC0/RC1/RC2/RC3 | 139(55.2%)/70(27.8%)/34(13.5%)/9(3.6%) | 16（47.0%）/9（26.5%）/9（26.5%）/0（0.0%） | NS |
| 胃静脈瘤 | | | |
| あり/なし/不明 | 89（30.2%）/206（69.8%）/111 | 32（36.8%）/55（63.2%）/46 | NS |
| Lg-c/Lg-f/Lg-cf | 47（52.8%）/20（22.5%）/22（24.7%） | 16（50.0%）/6（18.8%）/10（31.2%） | NS |
| F0/F1/F2/F3 | 7（7.6%）/45（48.9%）/34（37.0%）/6（6.5%） | 2（6.2%）/18（56.3%）/10（31.3%）/2（6.2%） | NS |
| Cw/Cb | 55（62.5%）/33（37.5%） | 16（53.3%）/14（46.7%） | NS |
| RC（−）/RC（+） | 76（83.5%）/15（16.5%） | 24（77.4%）/7（22.6%） | NS |
| 異所性静脈瘤 | | | |
| 十二指腸/小腸/直腸 | 1/1/9 | 1/2/4 | |
| 腹水 | | | |
| あり/なし/不明 | 203（50.2%）/201（49.8%）/2 | 33（25.0%）/99（75.5%）/1 | $p<0.0001$ |
| 軽度/中等度以上 | 102（50.2%）/101（49.8%） | 20（60.6%）/13（39.4%） | NS |
| 肝性脳症 | | | |
| あり/なし/不明 | 54（13.5%）/347（86.5%）/5 | 6（4.7%）/121（95.3%）/5 | $p<0.005$ |
| I/II/III/IV/V度 | 11(20.4%)/31(57.4%)/9(16.7%)/1(1.9%)/2（3.7%） | 2（33.3%）/4（66.7%）/0（0.0%）/0（0.0%）/0（0.0%） | NS |

比較には$\chi^2$分析，分割表分析を用いた．

資料番号 5.4.15 より引用 [10)]

表 1.5.2-3　抗凝固薬の原則禁忌例

| 薬剤名 | 原則禁忌 |
|---|---|
| AT-III製剤 | ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
| 低分子ヘパリノイド（ダナパロイドナトリウム） | ・出血している患者<br>・血液透析が必要な患者<br>・重篤な肝障害のある患者 [凝固因子やアンチトロンビンIIIの産生が低下しているので、本剤の作用が変動するおそれがある。]<br>・本剤又は亜硫酸塩に対し過敏症の患者<br>・出血する可能性が高い患者<br>・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人<br>・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者で、ヘパリン抗体と本剤との交差反応性のある患者<br>・脳、脊椎、眼科手術又は頭部外傷後の日の浅い患者 |
| 低分子ヘパリン/未分画ヘパリン（ダルテパリンナトリウム） | ・高度な出血症状を有する患者（汎発性血管内血液凝固症（DIC）を除く）<br>・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者<br>・本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者<br>・重篤な肝障害又はその既往歴のある患者 |
| ヘパリンナトリウム | ・出血している患者<br>・出血する可能性が高い患者 |

| | |
|---|---|
| | ・重篤な肝障害のある患者 [凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下しているので、本剤の作用が変動するおそれがある。]<br>・重篤な腎障害のある患者<br>・中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者<br>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者 |
| ワルファリンカリウム | ・出血している患者<br>・出血する可能性が高い患者<br>・重篤な肝障害<br>・腎障害のある患者 [ビタミンK依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。]<br>・中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者<br>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人<br>・骨粗鬆症治療用ビタミンK2（メナテトレノン）製剤を投与中の患者 |

(2) 確立された標準治療がない

門脈血栓症に対する抗凝固療法の有用性は、ケースコントロールスタディやケースシリーズによる検討であることから、肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）[9]ではエビデンスレベル C である。

低分子ヘパリンやビタミン K 拮抗薬での抗凝固療法では、最適な投与期間は決定されておらず[3]、血栓消失まで少なくとも 6 ヶ月もの長期間を要すると報告されている[13,14,15]。

また、ビタミン K 拮抗薬は、血栓消失、縮小後の維持療法として用いられており、短期間での血栓の完全消失を期待して使用することは少ない。

ウロキナーゼなどの血栓溶解療法は、主に救急治療薬として用いられ[16]、発症後 24 時間以内に投与することが望ましいとされている。しかし、門脈血栓症では非常に早期の血栓に遭遇することは少ないことから、血栓溶解薬の適応は明確ではない[16]。ヘパリンは血中 AT-Ⅲの凝固抑制作用を促進して作用するため、血中 AT-Ⅲが低下した症例では効果が不十分となる可能性が懸念されており、「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」に対しては、低分子ヘパリンを含むヘパリン製剤は、有効性が低い可能性が示唆されている[17,18]。

また、肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）[9]においては、既存の抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）が現在保険適用外であることが問題点として記載されている。

表 1.5.2-4　既存薬の効能・効果

| 薬剤名 | 効能・効果 |
|---|---|
| AT-Ⅲ製剤 | ・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向<br>・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） |
| ダナパロイドナトリウム | ・汎発性血管内血液凝固症　（DIC） |
| 低分子ヘパリン/<br>未分画ヘパリン | ・血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）<br>・汎発性血管内血液凝固症（DIC） |
| ビタミンK拮抗薬 | ・血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防 |
| ウロキナーゼ | ・急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内） |

### 1.5.2.4 開発の動機

門脈血栓症に対し、出血性合併症の少ない又は懸念がなく、短期間で血栓の縮小、消失が期待できる門脈血栓症の治療薬が望まれていた。肝硬変等の肝疾患を背景とする「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」において、抗凝固薬（ダナパロイドナトリウム、低分子ヘパリン、ワルファリンカリウム）は原則禁忌であり、有効性が証明された治療法ではなく、確立された標準治療はない。一方、本剤は出血リスクを増大させず、AT-Ⅲの補充及び凝固亢進を阻害し、二次的な線溶系の作用により門脈血栓を消失させることが期待できることから本剤の適用取得が望まれている。

以上より、「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」に対する治療薬として、人のアンチトロンビンⅢ（1,500 国際単位）を含む凍結乾燥製剤（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ）である NPB-06 の開発を決定した。

### 1.5.3 開発の経緯

開発の経緯を表 1.5.3-1に示した。

表 1.5.3-1 開発の経緯

| 区分 | 試験項目 | 実施時期 | 20[redacted]年<br>H[redacted]年 | 20[redacted]年<br>H[redacted]年 | 20[redacted]年<br>H[redacted]年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 臨床試験*1 | 第Ⅲ相比較試験 | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 対面助言 | 第Ⅱ相試験終了後相談 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | [redacted] | | |

*1 臨床試験の実施時期は、最初の被験者の同意取得月より最終の被験者の観察終了月とした。

#### 1.5.3.1 臨床に関する試験

医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）において、臨床試験の実施の妥当性について相談を行った。

その結果、主に以下の意見及び助言を受けた。

1) [redacted]可能と考える。

2) [redacted]可能と考える。

3) [redacted]考える。

4) [redacted]考える。

5) [redacted]考える。

上記 1)～5)の意見及び助言内容を踏まえて第Ⅲ相臨床試験計画を再検討の上、試験を実施した。[redacted]

##### 1.5.3.1.1 第Ⅲ相比較臨床試験

AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症患者を対象に NPB-06 投与後の造影 CT 検査において対象とする

血栓が消失又は縮小した症例の割合を主要評価項目として、門脈血栓症に対する NPB-06 のプラセボに対する優越性を無作為化二重盲検並行群間比較法により検証することとした。
安全性の評価は、治験薬初回投与開始後から最終の治験薬投与開始日より 21 日目±3 日までに観察された有害事象及び副作用を検討することとした。

(1)有効性

主要評価項目である「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）」（95%信頼区間）は、NPB-06 群 55.6［38.1, 72.1］%（20/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 36.1［12.0, 57.1］%であり、NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（Fisher の直接確率計算法：p=0.003）。
加えて、複数の副次評価項目においても、プラセボ群との比較で NPB-06 の優れた有効性が示され、NPB-06 の申請効能・効果に対する臨床的有効性を支持するものであった。

(2)安全性

有害事象発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 75.0［57.8, 87.9］%（27/36 例）、プラセボ群 61.1［43.5, 76.9］%（22/36 例）であり、投与群間に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率：p=0.312）。
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 22.2［10.1, 39.2］%（8/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）であり、投与群間に有意な差は認めなかった（同：p=1.000）。
当該治験において死亡例は認めなかった。重篤な有害事象発現率は、NPB-06 群では 13.9%（5/36 例）、プラセボ群では 8.3%（3/36 例）であった。NPB-06 群で認められた重篤な有害事象の内訳は、肝細胞癌が 5.6%（2/36 例）、菌血症、四肢静脈血栓症及び肝硬変が各 2.8%（1/36 例）であった。プラセボ群での内訳は、胃腸出血、門脈血栓症及び発熱が各 2.8%（1/36 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬（NPB-06 又はプラセボ）との因果関係はなく、重篤な副作用は認めなかった。

以上の臨床試験成績により、本剤の有効性の検証、安全性が確認されたことから、表 1.5.3-2 に示す効能・効果、用法・用量（いずれも今回追加部分のみ）で申請を行うものである。

**表 1.5.3-2　効能・効果、用法・用量**

| | |
|---|---|
| 販売名 | 献血ノンスロン®500 注射用<br>献血ノンスロン®1500 注射用 |
| 申請区分 | 医療用医薬品(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品 |
| 効能・効果 | アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症 |
| 用法・用量 | 3.アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症<br>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。 |

今回追加となる部分を下線で示した。

### 1.5.4 NPB-06 の特長及び有用性

#### 1.5.4.1 NPB-06 の特長

(1) 本試験の用法・用量により門脈血栓の縮小、消失が期待できる

本試験の用法・用量（AT-Ⅲ1,500 国際単位×5 日間連続投与、適宜追加投与）により、治療期間中 AT-Ⅲ値が基準値内を維持すること、AT-Ⅲの補充及びその作用により門脈血栓の縮小効果が期待できることが示され、申請効能・効果に対する臨床的有効性が検証された。

(2) 出血リスクが低い

既存の抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）における共通の副作用は、出血である。薬理作用の過剰による副作用であり、出現頻度は高い。さらに、肝硬変等の肝障害のある患者には、背景として出血リスクが高く、AT-Ⅲを除く抗凝固療法（ダナパロイドナトリウム、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、ビタミン K 拮抗薬）、血栓溶解療法（ウロキナーゼ）を実施することにより出血を惹起する可能性があることから、AT-Ⅲを除く抗凝固薬（ダナパロイドナトリウム、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、ビタミン K 拮抗薬）は原則禁忌である。

一方、AT-Ⅲは生体内抗凝固制御因子であり、出血リスクが増大する可能性は低いと考えられる。実際に AT-Ⅲ製剤の大量投与時において、出血リスクが低く、抗凝固作用のほか抗炎症作用を有することが知られている[19,20]。本試験において、NPB-06 群では出血に関連する有害事象及び副作用は認められておらず、出血リスクを増大する可能性は低いと考えられる。

(3) 治療期間の短縮が期待できる

低分子ヘパリンやビタミン K 拮抗薬での抗凝固療法では、最適な投与期間は決定されておらず[16]、血栓消失まで少なくとも 6 ヶ月を要すると報告されている[13-15]。本試験において、NPB-06「1,500 単位/日、5 日間」を 1 クールとして、1～3 クール（5～15 日間）で門脈血栓の消失又は縮小が認められており、治療期間の大幅な短縮が期待できると考えられる。

#### 1.5.4.2 NPB-06 の有用性

門脈血栓症は、進行肝硬変の予後悪化因子であり、特に本剤の対象となる「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」では、重度の肝機能障害を合併することから迅速な治療が必要となる。

AT-Ⅲは生体内抗凝固制御因子であり、出血リスクを増大させる可能性は低く、安全に血栓の縮小、消失が期待できる。そのため、食道・胃静脈瘤を合併することが多い「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」において、出血リスクの低い抗凝固療法として有用性が高いと考えられる。また、重度の肝機能障害合併により AT-Ⅲの産生の低下に伴う過凝固状態と過凝固状態での線溶系亢進による AT-Ⅲの消費が考えられることから、AT-Ⅲの補充療法としても有用であると考えられる。

臨床に関する試験成績より、AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症患者において、本剤の投与は出血性合併症が少ない又は懸念がなく、AT-Ⅲ補充療法と抗凝固療法の 2 つの側面から有効かつ安全な治療法であることから、医療上の必要性は非常に高いと考えられる。

### 1.5.5 参考文献


1) Witte CL, Brewer ML, Witte MH, Pond GB. Protean manifestations of pylethrombosis. A review of thirty-four patients. Ann Surg. 1985;202:191-202.

2) 大橋薫、児島邦明、深澤正樹、別府倫兄、二川俊二. 門脈血栓症の病態と治療. 臨床科学 1996;32:1564-70

3) Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. J Hepatol. 2009;51:682-9.

4) 松谷正一、別紙 3 門脈圧亢進における血液凝固関連因子の検討―門脈血栓との関連について―. 厚生労働省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班、平成 21 年度研究報告書. 2010;31-35.

5) Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A,Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:1154-62.

6) Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S,Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk:a population study based on 23796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol. 2006;12:2115-9.

7) Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. Gastroenterology. 1985;89:279-86.

8) 日本門脈圧亢進症学会(編). V. 治療. 門脈圧亢進症取扱い規約第 3 版. 東京: 金原出版; 2013:. 63-71.

9) 日本消化器病学会（編）. 肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）. 南江堂; 2015: 152-3.

10) 小嶋清一郎, 渡辺勲史, 松谷正一, 於保和彦, 大田正之, 小泉淳・他. 本邦における門脈血栓症の実態：全国アンケート調査結果より.日門亢会誌. 2016; 22: 176-89.

11) Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 200-5.

12) 松谷正一、小林照宗、水本英明. 門脈圧亢進症の治療 update 3. 門脈圧亢進症に対する薬物療法（2）門脈血栓症の薬物治療. 臨牀消化器内科. 2012; 27: 233-8.

13) Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. Hepatology. 2000; 32: 466-470.

14) Sheen CL, Lamparelli H, Milne A, Green I, Ramage JK. Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. QJM. 2000; 93: 531-4.

15) Rahmouni A, Mathieu D, Golli M, Douek P, Anglade MC, Caillet H, et al. Value of CT and sonography in the conservative management of acute splenoportal and superior mesenteric venous thrombosis. Gastrointest Radiol. 1992; 17: 135-40.

16) DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study of Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. Hepatology. 2009;49: 1729-64.

17) 浜辺功一,瀬川誠, 大森薫, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田功. 当科における門脈血栓症の治療成

績と安全性について. 肝臓. 2009; 50 suppl(3); A718.

18) 林武弘, 鷹取元, 荒井邦明, 北村和哉, 加賀谷尚史, 山下太郎・他. 肝硬変に合併した門脈血栓症に対する Danaparoid sodium による治療. 日門亢会誌. 2013; 19: 183.

19) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. Shock. 1998; 10: 90-6.

20) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. Blood Transfus. 2009; 7: 325–34.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

NPB-06 は 2016 年 8 月現在、外国のいずれの国においても発売されていない。

## 1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下記の通り、表 1.7-1～表 1.7-2 に示す。

| 表番号 | 販売名 | |
|---|---|---|
| 表 1.7-1 | 献血ノンスロン注射用 | アンスロビン P 注射用 |
| 表 1.7-2 | ノイアート静注用 | アコアラン静注用 600 |

表 1.7-1　同種同効品一覧表　[献血ノンスロン注射用、アンスロビン P 注射用]

| 生物学的製剤基準 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | 献血ノンスロン注射用/日本製薬株式会社 | アンスロビン P 注射用/一般財団法人 化学及血清療法研究所 |
| 承認年月日 | 1996 年 8 月(旧製品名献血ノンスロン)<br>2001 年 2 月(献血ノンスロン 1500 注射用)<br>2002 年 1 月(献血ノンスロン 500 注射用) | 1987 年 8 月(旧製品名アンスロビン P)<br>2005 年 12 月(アンスロビン P1500 注射用)<br>2009 年 6 月(アンスロビン P500 注射用) |
| 再評価年月 | — | — |
| 再審査年月 | — | 2004 年 3 月 |
| 規制区分 | 特定生物由来製品、処方箋医薬品 | 特定生物由来製品、処方箋医薬品 |
| 剤型・含量 | 1 瓶中　乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢとして<br>500 国際単位、1,500 国際単位、含有 | 1 バイアル中　乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢとして<br>500 国際単位、1,500 国際単位、含有 |
| 効能・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<br>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）<br>3.アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症 | 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<br>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） |
| 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。<br>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<br>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。<br>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）<br>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。<br>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。<br>3.アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症<br>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） | 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<br>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。<br>本剤 1 日 1,000～3,000 単位（又は 20～60 単位/kg）を投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。<br><br>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）<br>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。<br>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 単位（又は 30 単位/kg）を投与する。<br>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 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。 |

表 1.7-1　同種同効品一覧表　［献血ノンスロン注射用、アンスロビン P 注射用］（つづき）

| 生物学的製剤基準 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | 献血ノンスロン注射用/日本製薬株式会社 | アンスロビン P 注射用/一般財団法人 化学及血清療法研究所 |
| 用法・用量（つづき） | 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。 | |
| 使用上の注意 | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者<br><br>【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）】<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(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。］<br>(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。］<br><br>2.　重要な基本的注意<br>［患者への説明］<br>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。<br>(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 | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者<br><br>【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）】<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(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。］<br>(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。］<br><br>2.　重要な基本的注意<br>［患者への説明］<br>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。<br>(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 |

表 1.7-1　同種同効品一覧表　［献血ノンスロン注射用、アンスロビンP注射用］（つづき）

| 生物学的製剤基準 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | 献血ノンスロン注射用/日本製薬株式会社 | アンスロビンP注射用/一般財団法人 化学及血清療法研究所 |
| 使用上の注意（つづき） | らに、HBV、HCV及びHIV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。<br>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。<br>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。<br>(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。<br>(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。<br>(4)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）に本剤を使用するにあたっては、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。 | 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℃、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。<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>(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。 |

表 1.7-1　同種同効品一覧表　［献血ノンスロン注射用、アンスロビン P 注射用］（つづき）

<table>
<tr><td>生物学的製剤基準</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ</td></tr>
<tr><td>販売名/会社名</td><td>献血ノンスロン注射用/日本製薬株式会社</td><td>アンスロビン P 注射用/一般財団法人 化学及血清療法研究所</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（つづき）</td><td>3.　相互作用<br>［併用注意］（併用に注意すること）<br><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<br>トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）製剤、ワルファリンカリウム等</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><br>4.　副作用<br>◇アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症<br>国内の臨床試験において、36 例中 8 例（22.2%）で副作用が認められ、その内訳は、好酸球数増加 2 例(5.6%)、悪心、凝固因子異常、PT-INR(国際標準比)増加、発疹、注射部位皮膚炎、注射部位炎症、発熱、頭痛、血尿各 1 例(2.8%)であった（効能追加承認時）。<br>(1)重大な副作用<br>ショック、アナフィラキシー（頻度不明）注2)：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。</td><td>3.　相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）<br><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<br>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><br>4.　副作用<br>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）<br>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。<br>(1)重大な副作用<br>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。</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表　［献血ノンスロン注射用、アンスロビンP注射用］（つづき）

<table>
<tr><td>生物学的製剤基準</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ</td></tr>
<tr><td>販売名/会社名</td><td>献血ノンスロン注射用/日本製薬株式会社</td><td>アンスロビンP注射用/一般財団法人 化学及血清療法研究所</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（つづき）</td><td>(2)その他の副作用
<table>
<tr><td></td><td>0.1~5%未満注3)</td><td>頻度不明注2)</td></tr>
<tr><td>過敏症注4)</td><td>発疹</td><td>蕁麻疹等</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>注射部位皮膚炎、注射部位炎症</td><td></td></tr>
<tr><td>肝　臓</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>嘔気、嘔吐</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>凝固因子異常、PT-INR(国際標準比)増加</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>血尿、頭痛、発熱、好酸球数増加</td><td>悪寒、胸部不快感</td></tr>
</table>
注 2）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。<br>
注 3）発現頻度は国内の臨床試験より算出した。<br>
注4）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。<br><br>
5.　高齢者への投与<br>
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。<br><br>
6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>
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</td><td>(2)その他の副作用
<table>
<tr><td></td><td>0.1%未満</td></tr>
<tr><td>過敏症注)</td><td>発疹、蕁麻疹等</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔気・　嘔吐</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多</td></tr>
</table>
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。<br><br>
5.　高齢者への投与<br>
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。<br><br>
6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>
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</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表　［献血ノンスロン注射用、アンスロビン P 注射用］（つづき）

| 生物学的製剤基準 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | 献血ノンスロン注射用/日本製薬株式会社 | アンスロビン P 注射用/一般財団法人 化学及血清療法研究所 |
| | 起こる可能性がある。］<br><br>7.　小児等への投与<br>低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。<br><br>8.　適用上の注意<br>(1)調製時：<br>1）他剤との混合注射は避けることが望ましい。<br>2）本剤は、溶解後ただちに使用すること。<br>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。<br>(2)投与時：<br>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。<br>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。 | 起こる可能性がある。］<br><br>7.　小児等への投与<br>低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。<br><br>8.　適用上の注意<br>(1) 調製時：<br>1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。<br>2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。<br>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。<br>(2) 投与時：<br>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。<br>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 | - | 2016 年 5 月（第 21 版） |

表 1.7-2　同種同効品一覧表　[ノイアート静注用、アコアラン静注用 600]

| 生物学的製剤基準/一般的名称 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）静注用 |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | ノイアート静注用 / 一般社団法人 日本血液製剤機構 | アコアラン静注用 600/協和発酵キリン株式会社 |
| 承認年月日 | 1987 年 3 月 (旧製品名ノイアート)<br>2004 年 12 月(ノイアート静注用 1500 単位)<br>2009 年 6 月(ノイアート静注用 500 単位) | 2015 年 7 月 |
| 再評価年月 | — | — |
| 再審査年月 | 2004 年 3 月 | — |
| 規制区分 | 特定生物由来製品、処方箋医薬品 | 生物由来製品、処方箋医薬品 |
| 剤型・含量 | 1 瓶中 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢとして<br>500 国際単位、1,500 国際単位、含有 | 1 バイアル中 アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）600 国際単位を含有する |
| 効能・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<br>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) | 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向<br>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.<br>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<br>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.<br>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)<br>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.<br>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. | 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。<br>1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向<br>1 日 1 回 24～72 国際単位/kg を投与する。<br><br>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）<br>通常、成人には、1 日 1 回 36 国際単位/kg を投与する。<br>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 1.7-2　同種同効品一覧表　［ノイアート静注用、アコアラン静注用 600］（つづき）

| 生物学的製剤基準/一般的名称 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）静注用 |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | ノイアート静注用 / 一般社団法人 日本血液製剤機構 | アコアラン静注用 600/協和発酵キリン株式会社 |
| 使用上の注意 | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者<br><br>【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）】<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>1.　慎重投与（**次の患者には慎重に投与すること**）<br>(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.〕<br>(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.〕<br><br>2.　重要な基本的注意<br>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.<br>(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，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 | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者<br><br>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(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<br>(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<br><br>2.　重要な基本的注意<br>(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。<br>(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。<br>(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。 |

表 1.7-2　同種同効品一覧表　[ノイアート静注用、アコアラン静注用 600]（つづき）

| 生物学的製剤基準/一般的名称 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）静注用 |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | ノイアート静注用 / 一般社団法人 日本血液製剤機構 | アコアラン静注用 600/協和発酵キリン株式会社 |
| 使用上の注意（つづき） | 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．<br>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．<br>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．<br>(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．<br>(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．<br>(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． | |

表 1.7-2　同種同効品一覧表　［ノイアート静注用、アコアラン静注用 600］（つづき）

<table>
<tr><td>生物学的製剤基準<br>/一般的名称</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ</td><td>アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）静注用</td></tr>
<tr><td>販売名/会社名</td><td>ノイアート静注用 / 一般社団法人 日本血液製剤機構</td><td>アコアラン静注用 600/協和発酵キリン株式会社</td></tr>
<tr><td>使用上の注意<br>（つづき）</td><td>3.　相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）<br><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<br>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><br>4.　副作用<br>副作用等発現状況の概要<br>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．<br>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）．<br>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．<br><br>(1)重大な副作用<br>ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明）<br>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．</td><td>3.　相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）<br><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<br>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><br>4.　副作用<br>副作用等発現状況の概要<br>［先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向］<br>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］<br>［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）］<br>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］<br>(1)重大な副作用（類薬）<br>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></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表　［ノイアート静注用、アコアラン静注用 600］（つづき）

<table>
<tr><td>生物学的製剤基準<br>/一般的名称</td><td>乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ</td><td>アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）静注用</td></tr>
<tr><td>販売名/会社名</td><td>ノイアート静注用 / 一般社団法人 日本血液製剤機構</td><td>アコアラン静注用 600/協和発酵キリン株式会社</td></tr>
<tr><td>使用上の注意<br>（つづき）</td><td>(2)その他の副作用<br><table><tr><td></td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏症注)</td><td>発疹</td><td>蕁麻疹等</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）,ALT（GPT）の上昇等</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>嘔気</td><td>嘔吐</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱,頭痛,好酸球増多</td><td>悪寒,胸部不快感</td></tr></table>その他の副作用の注意<br>上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.<br>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.<br><br>5.　高齢者への投与<br>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.<br><br>6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>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.〕</td><td>(2)その他の副作用<br><table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td></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。<br><br>5.　高齢者への投与<br>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。<br><br>6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(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。］</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表　［ノイアート静注用、アコアラン静注用 600］（つづき）

| 生物学的製剤基準/一般的名称 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）静注用 |
|---|---|---|
| 販売名/会社名 | ノイアート静注用 / 一般社団法人 日本血液製剤機構 | アコアラン静注用 600/協和発酵キリン株式会社 |
| 使用上の注意（つづき） | 7.　小児等への投与<br>低出生体重児,新生児に対する安全性は確立していない.<br><br>8.　適用上の注意<br>(1) 調製時<br>1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい.<br>2) 本剤は,溶解後ただちに使用すること.<br>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.<br>(2) 投与時<br>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.<br>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. | (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。］<br><br>7.　小児等への投与<br>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）。<br><br>**8.　適用上の注意**<br>(1)調製時<br>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。<br>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）。<br>3) 原則として、他剤との混合注射は避けること。<br>4) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。<br>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。<br>(2) 投与時<br>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。<br>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 | 2016 年 5 月（第 25 版） | 2015 年 9 月（第 1 版） |

目 次

1.8 添付文書（案） ..... 1.8-2
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 ..... 1.8-8
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 ..... 1.8-9
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 ..... 1.8-12
1.8.4 臨床成績 ..... 1.8-13
1.8.5 参考文献 ..... 1.8-15

## 1.8 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

**201●年●月改訂（第●版）
*2016年9月改訂

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 876343 |

貯　　法：30℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期限：検定合格日から3年
（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示）

| | 献血ノンスロン500注射用 | 献血ノンスロン1500注射用 |
|---|---|---|
| 承認番号 | 21400AMZ00031 | 21300AMZ00136 |
| 薬価収載 | 1996年8月 | 2001年7月 |
| 販売開始 | 1997年3月 | 2001年10月 |
| ** 効能追加 | 201●年●月 | |

血漿分画製剤　（血液凝固阻止剤）
生物学的製剤基準　乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

特定生物由来製品
処方箋医薬品注1)

# 献血ノンスロン®500注射用

特定生物由来製品
処方箋医薬品注1)

# 献血ノンスロン®1500注射用

KENKETU NONTHRON®500&1500 for injection

注1)注意－医師等の処方箋により使用すること

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、製造工程において一定の不活化・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）

**【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

## 【組成・性状】

### 1. 組成

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。

| 成分 | | 献血ノンスロン500注射用 | 献血ノンスロン1500注射用 |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | 人アンチトロンビンⅢ | 500国際単位 | 1,500国際単位 |
| 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 | 59mg | 177mg |
| | 塩化ナトリウム | 41mg | 123mg |
| 添付溶解液：日本薬局方注射用水 | | 10mL | 30mL |

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。

### 2. 製剤の性状

本剤は、白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の注射用水（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）で溶解したとき、1mL中に人アンチトロンビンⅢを50国際単位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り、そのpHは6.5～8.0、浸透圧比（生理食塩液に対する比）は約1である。

## 【効能・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

** **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**
・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症
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。（「臨床成績」の項参照）

## 【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などで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。

** **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**
・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）
(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。
・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）
(1)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。
・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症
(1) 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。

## 【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)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。］

### 2. 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-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) 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）に本剤を使用するにあたっては、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**<br>（トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）製剤、ワルファリンカリウム等） | 本剤の作用が増強するおそれがある。 | 併用により、抗凝固作用が相加的に作用する。 |

**4. 副作用**

** ◇アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

国内の臨床試験において、36例中8例（22.2%）で副作用が認められ、その内訳は、好酸球数増加2例（5.6%）、悪心、凝固因子異常、PT-INR(国際標準比)増加、発疹、注射部位皮膚炎、注射部位炎症、発熱、頭痛、血尿各1例（2.8%）であった（効能追加承認時）。

(1) **重大な副作用**

**ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）[注2)]：ショック、アナフィ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**

| | 0.1～5%未満 [注3)] | 頻度不明 [注2)] |
|---|---|---|
| **過敏症**[注4)] | 発疹 | 蕁麻疹等 |
| **皮膚** | 注射部位皮膚炎、注射部位炎症 | |
| **肝臓** | | AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等 |
| **消化器** | 悪心 | 嘔気、嘔吐 |
| **血液** | 凝固因子異常、PT-INR(国際標準比)増加 | |
| **その他** | 血尿、頭痛、発熱、好酸球数増加 | 悪寒、胸部不快感 |

注2）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。

注3）発現頻度は国内の臨床試験より算出した。

注4）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。

**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**

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。］

**7. 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。

**8. 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。

** **【臨床成績】**

アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者（完全閉塞の門脈血栓症患者、陳旧性又は慢性門脈血栓症の患者は除く）を対象とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤1日1,500国際単位を5日間投与（本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、さらに5日間投与を最大2回まで行う）により、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）は、本剤投与群55.6%(20/36例)、プラセボ群19.4%（7/36例）であり、本剤投与群はプラセボ群に比べ有意に高値を示した（Fisherの直接確率計算法：p=0.003）。

**【取扱い上の注意】**

**記録の保存：** 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品の名称（販売名）、製造番号、投与日、投与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】**

| | | |
|---|---|---|
| **献血ノンスロン500注射用** | | |
| 人アンチトロンビンⅢ | 500国際単位 | 1瓶 |
| 溶解液（日本薬局方注射用水） | 10mL | 1瓶添付 |
| 溶解移注針 | | 1本添付 |
| **献血ノンスロン1500注射用** | | |
| 人アンチトロンビンⅢ | 1,500国際単位 | 1瓶 |
| 溶解液（日本薬局方注射用水） | 30mL | 1瓶添付 |
| 溶解移注針 | | 1本添付 |

**【ＤＩＣ診断基準】**

DICの診断にあたっては、下記のような診断基準があるので参考としてください。

○厚生省DIC研究班の診断基準　表1[1)]

○産婦人科におけるDICの診断基準　表2[2)]

○消化器外科における重症感染症のDICの診断基準　表3[3)]

○新生児急性DICの診断基準　表4[4, 5)]

○急性期DIC診断基準　表5[6)]

**【主要文献】**


1) 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.

2) 真木正博，他：産婦人科治療，**50**（1），119，1985.

3) 上林純一，他：厚生省特定疾患汎発性血管内血液凝固症調査研究班 昭和55年度業績集報告「汎発性血管内凝固症Ⅳ」，61，1981.

4) Shirahata A., et al.：Disseminated Intravascular Coagulation (Abe T., et al. ed.), Tokyo；Univ. of Tokyo Press, 277, 1983.

5) 大治太郎，他：日本新生児学会雑誌，**23**（3），758，1987.

6) 丸藤　哲，他：日本救急医学会雑誌，**24**，105，2013.



**＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

日本製薬株式会社 くすり相談窓口

〒104-0044　東京都中央区明石町8番1号

フリーダイヤル 0120-00-8414

［受付時間 9:00 ～ 17:30／土日祝日・弊社休業日を除く］

**表１　厚生省のＤＩＣ診断基準　（１９８８年改訂）**[1)]

| | | 得点 |
|---|---|---|
| Ⅰ．基礎疾患 | | |
| | あり | 1 |
| | なし | 0 |
| Ⅱ．臨床症状 | | |
| １）出血症状（注１） | あり | 1 |
| | なし | 0 |
| ２）臓器症状 | あり | 1 |
| | なし | 0 |
| Ⅲ．検査成績 | | |
| １）血清ＦＤＰ値（μｇ／mL） | | |
| 40≦ | | 3 |
| 20≦ | ＜40 | 2 |
| 10≦ | ＜20 | 1 |
| 10＞ | | 0 |
| ２）血小板数（×$10^3$／μL）（注１） | | |
| 50≧ | | 3 |
| 80≧ | ＞50 | 2 |
| 120≧ | ＞80 | 1 |
| 120＜ | | 0 |
| ３）血漿フィブリノゲン濃度（mg／dL） | | |
| 100≧ | | 2 |
| 150≧ | ＞100 | 1 |
| 150＜ | | 0 |
| ４）プロトロンビン時間 | | |
| 時間比（正常対照値で割った値） | | |
| 1.67≦ | | 2 |
| 1.25≦ | ＜1.67 | 1 |
| 1.25＞ | | 0 |
| Ⅳ．判定（注２） | | |
| １）７点以上 | ＤＩＣ | |
| ６点 | ＤＩＣの疑い（注３） | |
| ５点以下 | ＤＩＣの可能性少ない | |
| ２）白血病その他注１に該当する疾患 | | |
| ４点以上 | ＤＩＣ | |
| ３点 | ＤＩＣの疑い（注３） | |
| ２点以下 | ＤＩＣの可能性少ない | |
| Ⅴ．診断のための補助的検査成績、所見 | | |
| １）可溶性フィブリンモノマー陽性 | | |
| ２）Ｄ－Ｄダイマーの高値 | | |
| ３）トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値 | | |
| ４）プラスミン・$\alpha_2$プラスミンインヒビター複合体の高値 | | |
| ５）病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現。とくに数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしＦＤＰの急激な増加傾向の出現。 | | |
| ６）抗凝固療法による改善。 | | |
| Ⅵ．注１：白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は０点とし、判定はⅣ－２）に従う。 | | |
| 注２：基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。 | | |
| ａ．肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎（組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎）の場合には、総得点から３点減点した上で、Ⅳ－１）の判定基準に従う。 | | |
| ｂ．劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。 | | |
| 注３：ＤＩＣの疑われる患者でⅤ．診断のための補助的検査成績、所見のうち２項目以上満たせばＤＩＣと判定する。 | | |
| Ⅶ．除外規定 | | |
| １）本診断基準は新生児、産科領域のＤＩＣの診断には適用しない。 | | |
| ２）本診断基準は劇症肝炎のＤＩＣの診断には適用しない。 | | |

**表２　産婦人科ＤＩＣの診断基準**[2)]

| Ⅰ．基礎疾患 | 点数 |
|---|---|
| a．常位胎盤早期剝離 | |
| ・子宮硬直、児死亡 | 5 |
| ・子宮硬直、児生存 | 4 |
| ・超音波断層所見およびＣＴＧ所見による早剝の診断 | 4 |
| b．羊水塞栓症 | |
| ・急性肺性心 | 4 |
| ・人工換気 | 3 |
| ・補助呼吸 | 2 |
| ・酸素放流のみ | 1 |
| c．ＤＩＣ型後産期出血 | |
| ・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合 | 4 |
| ・2,000mL 以上の出血（出血開始から 24 時間以内） | 3 |
| ・1,000mL 以上 2,000mL 未満の出血（出血開始から 24 時間以内） | 1 |
| d．子癇 | |
| ・子癇発作 | 4 |
| e．その他の基礎疾患 | 1 |
| Ⅱ．臨床症状 | |
| a．急性腎不全 | |
| ・無尿（≦５mL／hr） | 4 |
| ・乏尿（５＜～≦20mL／hr） | 3 |
| b．急性呼吸不全（羊水塞栓症を除く） | |
| ・人工換気または時々の補助呼吸 | 4 |
| ・酸素放流のみ | 1 |
| c．心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ４点を加える | |
| ・心（ラ音または泡沫性の喀痰など） | 4 |
| ・肝（可視黄疸など） | 4 |
| ・脳（意識障害および痙攣など） | 4 |
| ・消化管（壊死性腸炎など） | 4 |
| d．出血傾向 | |
| ・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血 | 4 |
| e．ショック症状 | |
| ・脈拍　≧100／分 | 1 |
| ・血圧　≦90mmHg（収縮期）または 40%以上の低下 | 1 |
| ・冷汗 | 1 |
| ・蒼白 | 1 |
| Ⅲ．検査項目 | |
| ・血清ＦＤＰ　≧10μｇ／mL | 1 |
| ・血小板数　≦10×$10^4$／$mm^3$ | 1 |
| ・フィブリノゲン　≦150mg／ｄL | 1 |
| ・プロトロンビン時間（ＰＴ）≧15 秒（≦50%）またはヘパプラスチンテスト≦50% | 1 |
| ・赤沈　≦４mm／15min または≦15mm／hr | 1 |
| ・出血時間　≧５分 | 1 |
| ・その他の凝固・線溶・キニン系因子（例．AT－Ⅲ≦18mg／dL または≦60%、プレカリクレイン、$\alpha_2$－Ｐ1、プラスミノゲン、その他の凝固因子≦50%） | 1 |

注．基礎疾患については該当するものを１つだけ選び、臨床症状および検査成績については該当するものすべてを選んで、スコアを総和する。８点以上がＤＩＣと判定される。

**表３　消化器外科における重症感染症のＤ　Ｉ　Ｃの診断基準**[3)]

| |
|---|
| １．血小板の減少 |
| ＜10×$10^4$／$mm^3$（hypersplenism などを除く） |
| または急激な減少　（30%以上） |
| ２．ＦＤＰ増加 |
| ＞20μｇ／mL |
| ３．Paracoagulation test 陽性 |

この３つを満足するものをＤＩＣ、２つを満足するものをＤＩＣ準備状態と診断する。

**表４　新生児ＤＩＣの診断基準**[4, 5)]

| | |
|---|---|
| １．基礎疾患の存在 | |
| ２．出血傾向あるいは（および）参考条項の存在 | |
| ３．検査所見 | |
| (1) 血小板数（×$10^4$／μL） | スコア（点） |
| ａ）≦15　＞10 | 1 |
| ｂ）≦10 | 2 |
| (2) フィブリノゲン（mg／dL） | |
| ａ）≦150　＞100 | 1 |
| ｂ）≦100 | 2 |
| (3) ＦＤＰ（ＦＤＰＬ，μg／mL） | |
| ａ）　≧10　＜40 | 1 |
| ｂ）　≧40 | 2 |
| (3′) ＦＤＰ（D－dimer，ng／mL） | |
| ａ）≧500　＜2,000 | 1 |
| ｂ）≧2,000 | 2 |
| ４．参考条項 | |
| (1) ｐＨ　≦7.2 | |
| (2) $PaO_2$　≦40mmHg | |
| (3) 直腸温　≦34℃ | |
| (4) 収縮期血圧　≦40mmHg | |

１．必須項目
２．必須項目
３．（1）、（2）及びＦＤＰ〔（3）又は（3′）〕の総和で診断する。
３点　：ＤＩＣ疑診
４点以上：ＤＩＣ確診

**表5　急性期ＤＩＣ診断基準[6)]**

**5-1　基礎疾患（すべての生体侵襲はDICを引き起こすことを念頭におく）**

1．感染症（すべての微生物による）
2．組織損傷
　外傷
　熱傷
　手術
3．血管性病変
　大動脈瘤
　巨大血管腫
　血管炎
4．トキシン/免疫学的反応
　蛇毒
　薬物
　輸血反応（溶血性輸血反応、大量輸血）
　移植拒絶反応
5．悪性腫瘍（骨髄抑制症例を除く）
6．産科疾患
7．上記以外にＳＩＲＳを引き起こす病態
　急性膵炎
　劇症肝炎（急性肝不全、劇症肝不全）
　ショック/低酸素
　熱中症/悪性症候群
　脂肪塞栓
　横紋筋融解
　他
8．その他

**5-2　鑑別すべき疾患および病態**

**診断に際してDICに似た検査所見・症状を呈する以下の疾患および病態を注意深く鑑別する**

1．血小板減少
　イ）希釈・分布異常
　　1）大量出血、大量輸血・輸液　　他
　ロ）血小板破壊の亢進
　　1）ＩＴＰ
　　2）ＴＴＰ/ＨＵＳ
　　3）薬剤性（ヘパリン、バルプロ酸等）
　　4）感染（ＣＭＶ、ＥＢＶ、ＨＩＶ等）
　　5）自己免疫による破壊（輸血後、移植後等）
　　6）抗リン脂質抗体症候群
　　7）HELLP症候群
　　8）SLE
　　9）体外循環　　他
　ハ）骨髄抑制、トロンボポイエチン産生低下による血小板産生低下
　　1）ウイルス感染症
　　2）薬物など（アルコール、化学療法、放射線療法等）
　　3）低栄養（ＶｉｔＢ$_{12}$、葉酸）
　　4）先天性/後天性造血障害
　　5）肝疾患
　　6）血球貪食症候群（ＨＰＳ）　　他
　ニ）偽性血小板減少
　　1）ＥＤＴＡによるもの
　　2）検体中抗凝固剤不足　　他
　ホ）その他
　　1）血管内人工物
　　2）低体温　　他
2．ＰＴ延長
　　1）抗凝固療法、抗凝固剤混入　2）ＶｉｔＫ欠乏
　　3）肝不全、肝硬変　4）大量出血、大量輸血　　他
3．ＦＤＰ上昇
　　1）各種血栓症　2）創傷治癒過程　3）胸水、腹水、血腫
　　4）抗凝固剤混入　5）線溶療法　　他
4．その他
　　1）異常フィブリノゲン血症　　他

**5-3　ＳＩＲＳの診断基準**

| | |
|---|---|
| 体温 | ＞38℃あるいは＜36℃ |
| 心拍数 | ＞90/分 |
| 呼吸数 | ＞20回/分あるいは$PaCO_2$＜32mmHg |
| 白血球数 | ＞12,000/mm$^3$あるいは＜4,000/mm$^3$<br>あるいは幼若球数＞10% |

**5-4　診断基準**

| | SIRS | 血小板(/mm$^3$) | PT比 | FDP(μg/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 2項目以下 | 12万≦ | ＜1.2<br>＜秒<br>％ ≦ | ＜10 |
| 1 | 3項目以上 | 8 万 ≦ ＜ 12 万<br>あるいは24時間以内<br>に30%以上の減少 | 1.2≦<br>秒 ≦<br>＜％ | 10≦ ＜25 |
| 2 | － | － | － | － |
| 3 | － | ＜8万<br>あるいは24時間以内<br>に50%以上の減少 | － | 25≦ |
| ＤＩＣ　4点以上 | | | | |

注意
1）血小板数減少はスコア算定の前後いずれの24時間以内でも可能。
2）ＰＴ比（検体ＰＴ秒/正常対照値）ＩＳＩ＝1.0の場合はＩＮＲに等しい。各施設においてＰＴ比1.2に相当する秒数の延長または活性値の低下を使用してもよい。
3）ＦＤＰの代替としてＤダイマーを使用してよい。各施設の測定キットにより以下の換算表を使用する。

**5-5　Ｄダイマー/FDP換算表**

| 測定キット名 | FDP 10μg/mL | FDP25μg/mL |
|---|---|---|
| | Ｄダイマー（μg/mL） | Ｄダイマー（μg/mL） |
| シスメックス | 5.4 | 13.2 |
| 日水製薬 | 10.4 | 27.0 |
| バイオピュー | 6.5 | 8.82 |
| 三菱化学メディエンス | 6.63 | 16.31 |
| ﾛｯｼｭ･ﾀﾞｲｱｸﾞﾉｽﾃｨｯｸｽ | 4.1 | 10.1 |
| 積水メディカル | 6.18 | 13.26 |
| ラジオメーター | 4.9 | 8.4 |

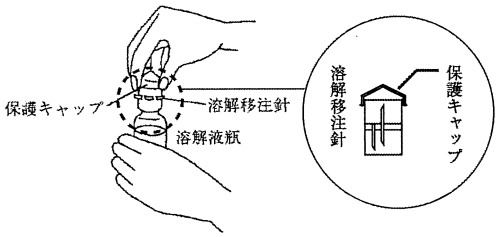
**〈溶解方法〉**

製品瓶内は陰圧になっていますので、下記の手順に従って溶解してください。

1．製品瓶、溶解液瓶のプラスチックキャップをはずし、ゴム栓表面を消毒してください。

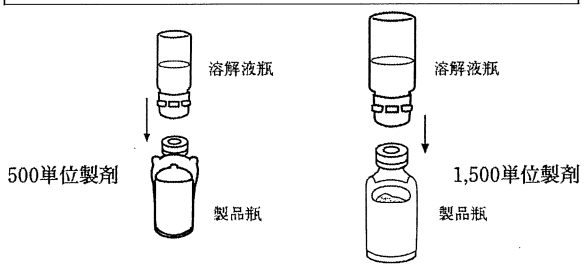
2．溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、針を溶解液瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込みます。

必ず溶解液瓶に先に刺し込んでください。製品瓶に先に刺し込むと陰圧が破壊され、溶解液がうまく移行しなくなります。

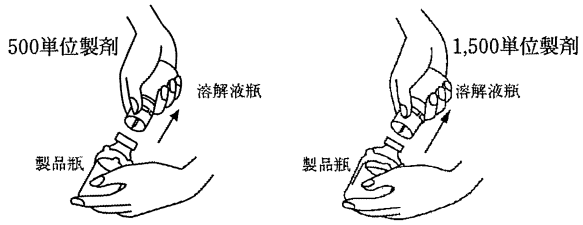



3．溶解移注針の保護キャップをはずし、溶解液瓶を溶解移注針ごと逆さにし、製品瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込むと溶解液が製品瓶内に移行します。

溶解液の移行中に瓶が倒れると溶解液が製品瓶内に移行しなくなることがありますので、ご注意ください。

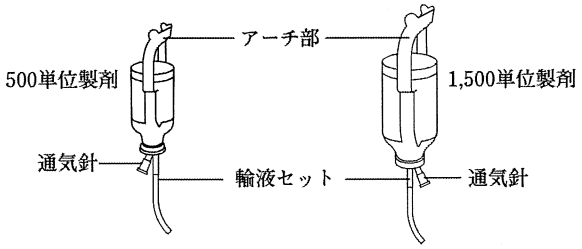



4．溶解液の移行が終了したら、溶解移注針を持って溶解液瓶と一緒に引き抜きます。（溶解移注針はディスポーザブルですので再使用しないでください。）




5．製品瓶を泡だてないようにゆるやかに揺り動かして、完全に溶解してください。

6．ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。




**注　意**

1．輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針（瓶針）及び通気針を溶解移注針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるのでゴム栓中心部の別の場所に刺すこと。
2．点滴輸注する場合、吊りさげた後に通気針を刺してご使用ください。
3．溶解移注針を刺入したままで長時間放置しないこと。
4．溶解移注針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元　日本製薬株式会社
＊東京都中央区明石町8番1号
販売　武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

## 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.1.1 効能・効果

今回申請した効能・効果を、下記のとおりとした（下線部分を追記）。

| |
|---|
| 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 |

### 1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

本承認申請における新規効能・効果「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の「門脈血栓」は、肝内門脈-門脈本幹に出現した血栓を指し、これに連続した脾静脈・上腸間膜静脈に存在した血栓も含まれる。肝細胞癌などに伴う腫瘍塞栓は除外される。

門脈血栓は、血栓形成の成因として提唱された Virchow の三原則である血管壁因子（血管内皮の障害・欠損、内膜変性など）、血流因子（血流の低下）、血液性状因子（血液凝固能の亢進、線溶能の低下、血小板数の増加、血小板数機能の過剰など）の 3 因子が様々な疾患を背景に門脈に及ぶことによって発生する。

肝で合成されるアンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）の血中濃度が産生と消費とのバランスにより左右され、肝硬変などの肝疾患により AT-Ⅲが減少し、凝固優位の状態になると AT-Ⅲが一層消費されるため、NPB-06（本剤）の対象である「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓」が生じると考えられる。

門脈血栓症の治療法は、「門脈圧亢進症取扱い規約（第 3 版）」[1]に記載のとおり、「薬物療法（抗凝固療法、血栓溶解療法）」、「外科的処置」がある。「肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）」[2]においても、進行性の門脈血栓症例、肝移植待機例、急性期の門脈血栓症例には抗凝固薬療法が推奨（推奨度 2）されている。

門脈血栓症患者の中で特に本剤の対象となる「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」は、肝硬変などを背景に重度の肝障害を合併している患者であり、血小板や凝固因子の減少による出血傾向に加え出血危険度の高い食道・胃静脈瘤や門脈圧亢進症胃腸症を合併していることが多い。このため、AT-Ⅲを除く抗凝固療法（ヘパリン、ビタミン K 拮抗薬等）、血栓溶解療法（ウロキナーゼ）を実施することにより出血を惹起する可能性が懸念されており、肝硬変などの肝障害のある患者には原則禁忌である。

本剤は出血リスクを増大させず、AT-Ⅲの補充及び凝固亢進を阻害し、二次的な線溶系の作用により門脈血栓を消失させることが期待できることから、本剤の臨床的意義は高いと考えた。

AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症患者を対象に NPB-06 投与後の造影 CT 検査において対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合を主要評価項目として、門脈血栓症に対する NPB-06 のプラセボに対する優越性を無作為化二重盲検並行群間比較法により検証することとした。

(1)有効性

主要評価項目である「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）」は、NPB-06 群 55.6［38.1, 72.1］%（20/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 36.1［12.0, 57.1］%であり、NPB-06 群のプラ

セボ群に対する優越性が検証された（Fisher の直接確率計算法：p=0.003）。

加えて、複数の副次評価項目においても、プラセボ群との比較で NPB-06 の優れた有効性が示され、本剤の申請効能・効果に対する臨床的有効性を支持するものであった。

(2)安全性

有害事象発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 75.0［57.8, 87.9］%（27/36 例）、プラセボ群 61.1［43.5, 76.9］%（22/36 例）であり、投与群間に有意な差は認めなかった（Fischer の直接確率：p=0.312）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 22.2［10.1, 39.2］%（8/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）であり、投与群間に有意な差は認めなかった（同：p=1.000）。

当該治験において死亡例は認めなかった。重篤な有害事象発現率は、NPB-06 群では 13.9%（5/36 例）、プラセボ群では 8.3%（3/36 例）であった。NPB-06 群で認められた重篤有害事象の内訳は、肝細胞癌が 5.6%（2/36 例）、菌血症、四肢静脈血栓症及び肝硬変が各 2.8%（1/36 例）であった。プラセボ群での内訳は、胃腸出血、門脈血栓症及び発熱が各 2.8%（1/36 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬（NPB-06 又はプラセボ）との因果関係はなく、重篤な副作用は認めなかった。

### 1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意

| | |
|---|---|
| ・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症<br>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。（「臨床成績」の項参照） | 国内の臨床試験において、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使用経験はなく、有効性及び安全性が確認されていないことから、注意喚起を行うことが望ましいと考えた。 |

### 1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 用法・用量

今回申請した用法・用量を、下記のとおりとした（下線部分を追記）。

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。