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。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 用法について

既承認効能である「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）」と今回効能追加を検討している「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」は、AT-Ⅲ補充を目的としており、既承認効能と同様に「AT-Ⅲが正常の70%以下に低下した場合」に投与することとした。

本効能の対象患者は、肝硬変などを背景に重度の肝障害を合併している患者と考えられ、ヘパリン製剤（ヘパリン類似化合物を含む）の投与は原則禁忌であるため、本剤（1,500 国際単位/日×5日間）での有効性を確認することとし、ヘパリン製剤との併用は設定しなかった。

1.8.2.2.2 用量について

門脈圧亢進症取扱い規約[1)]の推奨する用法用量であり、また臨床報告のある一般的な投与方法でもある「1,500国際単位/日×5日間投与」と設定した。

門脈圧亢進症取扱い規約[1)]にて推奨されているAT-Ⅲ製剤の用法・用量の根拠は、北里大学東病院での臨床研究結果[3-5)]及び日本門脈圧亢進症学会などで発表されている症例報告[6-13)]を基に、門脈圧亢進症取扱い規約委員会にて検討された用法・用量である。これらの報告は、後ろ向き検討や症例報告のみであるが、AT-Ⅲ単独投与での有効性が示唆され、出血などの副作用は認められていない。

(1)1日投与量

AT-Ⅲ活性の基準値は80～120%とされており、これを目標値とするとAT-Ⅲの必要投与量は以下の計算式から求められる[14)]。

必要投与量（国際単位）＝（目標値(80～120%)－実際のAT-Ⅲ活性(%)）×体重（kg）/1.4

肝硬変患者のAT-Ⅲ活性は、約50～60%と報告されており[15)]、目標値を100%、肝硬変患者の平均AT-Ⅲ活性を55%、体重を50kgとすると1,607国際単位である。

(2)5日間投与及び追加投与

深部静脈血栓症では、血栓性閉塞の血流の再開は急性期では線溶系による溶解や退縮が中心で、数日から数週で消失するものが多いと報告されている[16)]。本剤の対象となる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考えられるため、AT-Ⅲを補充することによって体内の線溶系の働きにより数日から数週で消失することが期待される。

「門脈圧亢進症取扱い規約第3版」[1)]で、改善傾向があれば繰り返し投与することが推奨されている。NPB-06の投与量は「1,500国際単位/日×5日間」とし、消失には至らないが、縮小傾向を

認めた場合に追加投与を行うこととした。また、AT-Ⅲ製剤が投与され有効であった門脈血栓症例の AT-Ⅲ投与回数は、「AT-Ⅲ1,500 国際単位/日、5 日間連続投与」を平均 2～3 回であったと報告されている[4,17]。

1.8.2.2.3 有効性

NPB-06-04/C-01 試験の結果、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 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した（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。

1.8.2.2.4 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。

1.8.2.2.4 血中動態

NPB-06 群の初回投与 6～9 日目、追加投与（1 回目）6～9 日目、追加投与（2 回目）6～9 日目の AT-Ⅲ検査値の平均値（標準偏差）はそれぞれ 101.2（23.1）%、112.9（28.2）%、113.5（23.1）%であり、追加投与時点ではいずれも基準値（80～120%）内であった。投与後観察期 14 日目、投与後観察期 21 日目の AT-Ⅲ検査値の平均値はそれぞれ 88.6（25.9）%、83.0（30.0）%であり、いずれも基準値内であったことから、NPB-06-04/C-01 試験の用法・用量により AT-Ⅲは基準値内を維持することが示された。

1.8.2.3 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。	本申請による記載整備 本申請に係わる変更なし

(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。	国内の臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 省略	本申請に係わる 変更なし
2．重要な基本的注意 (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。	(1), (2), (3) 本申請に係わる変更なし (4)本申請による記載整備
3．相互作用 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、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。	国内の臨床試験成績に基づき記載した。
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	国内の臨床試験成績に基づき記載した。

<table>
<tr><td>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。

(2)その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満注3)</th><th>頻度不明注2)</th></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。
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。</td><td></td></tr>
<tr><td>５．高齢者への投与
省略</td><td>本申請に係わる
変更なし</td></tr>
<tr><td>６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
省略</td><td>本申請に係わる
変更なし</td></tr>
<tr><td>７．小児等への投与
省略</td><td>本申請に係わる
変更なし</td></tr>
<tr><td>８．適用上の注意
省略</td><td>本申請に係わる
変更なし</td></tr>
</table>

1.8.4 臨床成績

【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）。

1.8.5 参考文献

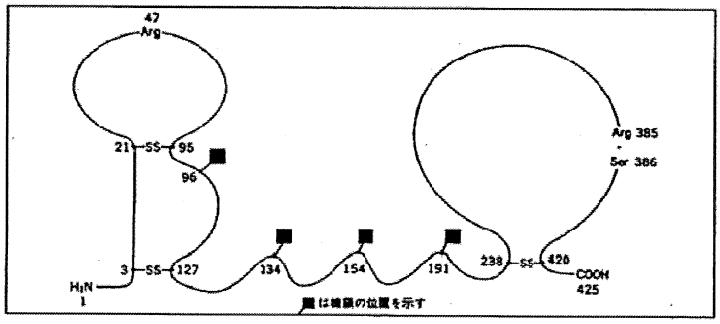
1) 日本門脈圧亢進症学会・編. 門脈圧亢進症取扱い規約第3版（2013年5月）. 東京: 金原出版; 2013. 70-1.
2) 日本消化器病学会（編）. 肝硬変診療ガイドライン2015（改訂第2版）. 南江堂; 2015: 152-3.
3) 高田雅博、國分茂博. 門脈圧亢進症の病態と治療. 治療. 1999;81: 235-242.
4) 奥脇裕介、國分茂博、日高央、細谷聡子、小野弘二、中澤貴秀・他. 門脈血栓症に対するAT-Ⅲ製剤投与の有用性. 日門亢症誌. 2005; 11.
5) 奥脇裕介、國分茂博、小野弘二、日高央、中澤貴秀、渋谷明隆・他. 門脈血栓症に対するAT-Ⅲ製剤投与の有用性. 日本肝臓学会誌. 2006; A93.
6) 加藤元彦、薬師神崇行、糸瀬一陽、望月圭、筒井秀作、平松直樹・他. 肝硬変に合併した門脈血栓症に対するAT-3製剤の治療効果. 日本内科学会雑誌（臨時増刊号）. 2009; 98: 118.
7) 多田和弘、山尾純一、森本有加里、菊池英亮、植村正人、小嶌秀之・他. AntithrombinⅢ製剤が著効した肝硬変合併門脈血栓症の一例. 日本肝臓学会. 2001; 42 suppl.: A544.
8) 脇谷勇夫、山本博、松枝和宏、有吉正憲、横井徹、毛利裕一・他. Antithrombin-Ⅲ製剤投与と静脈瘤への硬化療法が有用であった門脈血栓症を合併した静脈瘤出血の 2 例. 日本消化器病学会雑誌. 1993; 90; 1437-44.
9) 原信彦、曽田光彦、川村直之、佐藤泰男、大饗由之、大泉弘子・他. 日本消化器病学会雑誌. 1991; 88 臨時増刊号: 2524.
10) 今井寿、宇仁田亮、梶原正俊、波多野悦朗、江川裕人、上本伸二. アンチトロンビンⅢの投与により肝移植術前に門脈血栓が消失した1例. 日本移植学会. 2007; p.390.
11) Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. Ann Surg. 2010; 251: 76-83.
12) 浜辺功一、石川剛、岩本拓也、瀬川誠、寺井崇二、山崎隆弘・他. 内視鏡的静脈瘤結紮療法後におけるAT3製剤投与による門脈血栓予防効果. 日本門脈圧亢進症学会. 2011; 111.
13) 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. 日本肝臓学会. 2009; 50 suppl.: A718.
14) GUIDELINES FOR ANTITHROMBIN USE AT UCDMC. 2013.
15) Gürsoy S, Başkol M, Torun E, Yurci A, Soyuer I, Eser B, et al. Importance of anticoagulant proteins in chronic liver diseases. Turk J Gastroenterol. 2005; 16: 129-33.
16) 2008 年度合同研究班報告. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）
17) 村上秩、高田雅博、國分茂博、渡邊真彰、日高央、中澤貴秀・他. 門脈血栓症に対するAT-Ⅲ製剤の有用性に関する検討. 日本肝臓学会. 2000; A131.

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は血漿分画製剤であり、生物学的製剤基準にて「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」と規定されており、JAN、INN 等における名称はない。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
構造式	
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 ◇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１瓶を添付の注射用水（献血ノンスロン 500 注射用は 10mL、献血ノンスロン１５００ 注射用は３０ｍＬ）で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。 ◇先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 本剤１日 1,000～3,000 国際単位（又は 20～60 国際単位／kg）を投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 ◇アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC） アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤１　日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位／kg）を投与する。 ただし、産科的、外科的 DIC などで緊急処置として本剤を使用する場合は、１日１回 40～60 国際単位／kg を投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
劇薬等の指定	処方せん医薬品：製剤
市販名及び 有効成分・分量	販売名：献血ノンスロン注射用 （添付の溶剤で溶解すると、その 1mL 中に人アンチトロンビンⅢ50 国際単位含有）
毒性	＜単回投与毒性＞ マウス（ICR 系、5 週齢） ♂ ／ ♀ 静注*：＞3,000 単位(60mL)/kg ＊尾静脈内に投与速度 0.1mL/min で投与 ＜亜急性＞ ラットを用いた亜急性毒性試験（125、250、500、1,000 単位/kg、静脈内投与、30 日間）を実施した。その結果、本剤の直接的毒性を示唆する異常は認められなかった。 ＜慢性＞ ラットを用いた慢性毒性試験（100、300、1,000 単位/kg、静脈内投与、180 日間）を実施した。その結果、本剤の直接的毒性を示唆する異常は認められなかった。

副作用

◇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）

時　期	平成18年5月8日～ 平成21年11月30日
調査施設数	164
調査症例数	1,435
副作用等の発現症例数	31
副作用等の発現件数	41
副作用等の発現症例率	2.16%

副作用等の種類	副作用等の種類別重篤性別発現症例(件数)率(%)			
	重篤	中等度	軽微	計
感染症および寄生虫症				1 例
＊帯状疱疹	1 (0.07)			
血液およびリンパ系障害				1 例
＊貧血	1 (0.07)			
血管障害				12 例
＊大脳動脈塞栓症	1 (0.07)			
＊脳出血	1 (0.07)			
胃腸出血	2 (0.14)			
直腸出血	1 (0.07)			
下部消化管出血	1 (0.07)		2 (0.14)	
処置後出血	1 (0.07)			
出血性貧血	1 (0.07)			
腹腔内出血	1 (0.07)			
出血性素因		1 (0.07)		
肝胆道系障害				6 例
＊肝機能異常	1 (0.07)		1 (0.07)	
＊高ビリルビン血症	1 (0.07)			
＊肝障害	3 (0.21)			
皮膚および皮下組織障害				1 例
薬疹			1 (0.07)	
腎および尿路障害				1 例
＊腎機能障害			1 (0.07)	
臨床検査				12 例
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			4 (0.28)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			5 (0.35)	
＊血中ビリルビン増加	1 (0.07)		1 (0.07)	
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.07)	1 (0.07)	
＊血中尿素増加	1 (0.07)			
＊リンパ球数減少		1 (0.07)		
＊血小板数減少	1 (0.07)			
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.07)		
肝酵素上昇			1 (0.07)	
＊膵酵素増加			1 (0.07)	

＊使用上の注意に記載されていない（未知の）副作用等

会社　日本製薬株式会社　製剤：製造

（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	3.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 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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	◇アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症 副作用発現率 8 例/36 例=22.2% 主な副作用の種類　例数（%） 好酸球数増加　2 例/36 例（5.6%）
会社	

1.12　添付資料一覧

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/国外	掲載誌	評価/参考
5.2　全臨床試験一覧表								
	5.2-1	全臨床試験一覧	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3　臨床試験報告書								
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1	5.3.5.1-1	NPB-06-04/C-01; アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象としたNPB-06の第Ⅲ相比較臨床試験	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
	5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	参考
	5.3.6-2	急性期DIC診断基準に基づく感染症性DICに対する献血ノンスロンの特定使用成績調査結果	日本製薬株式会社	2006年5月8日～2009年11月30日	日本製薬株式会社	国内	診療と新薬	参考
5.3.7　患者データー一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	5.3.7.1-1	個々の有効性データ一覧表	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7.2	5.3.7.2-1	副作用一覧表	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7.3	5.3.7.3-1	有害事象及び重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7.4	5.3.7.4-1	臨床検査異常値の発現症例一覧表	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7.5	5.3.7.5-1	臨床検査値及び身体所見の推移図	日本製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第5部　参考文献

項目	資料番号	著者/タイトル/掲載誌	評価/参考
5.4 参考文献			
	5.4-1	2008 年度合同研究班報告. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）	参考
	5.4-2	Butera G, Simone F, laco A,Calvaruso V,Di Marco V,Craxi A. Anticoagulant treatment for not neoplastic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis and esophageal varices.　Dig Liver Dis 2010;42:S37.	参考
	5.4-3	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.	参考
	5.4-4	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.	参考
	5.4-5	Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 776-83.	参考
	5.4-6	エーザイ株式会社. ワーファリン錠0.5mg・ワーファリン錠1mg・ワーファリン錠5mg・ワーファリン顆粒0.2% 医薬品インタビューフォーム 2015年8月改訂（第19版）.	参考
	5.4-7	Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. Gut. 2005; 54: 691-7.	参考
	5.4-8	García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, Fernández C, Oliver V, Forner M J. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100: 259-62.	参考
	5.4-9	Garcovich M,Zocco MA,Ainora ME,Annicchiarico BE,Ponziani FR,Cesario V,et al. clinical outcome of portal vein thrombosis (PVT) in cirrhotic patients: observe or treat? Hepatology 2011;54:1261A-1262A.	参考
	5.4-10	GUIDELINES FOR ANTITHROMBIN USE AT UCDMC. 2013.	参考
	5.4-11	Gürsoy S, Başkol M, Torun E, Yurci A, Soyuer I, Eser B, et al. Importance of anticoagulant proteins in chronic liver diseases. Turk J Gastroenterol. 2005; 16: 129-33.	参考
	5.4-12	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.	参考
	5.4-13	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.	参考
	5.4-14	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.	参考
	5.4-15	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.	参考
	5.4-16	共和クリティケア株式会社. オルガラン静注1250単位 医薬品インタビューフォーム　2015年12月改訂（第12版）.	参考
	5.4-17	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.	参考
	5.4-18	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.	参考

1.12　添付資料一覧

項目	資料番号	著者/タイトル/掲載誌	評価/参考
	5.4-19	松谷正一、福沢健、渡辺悠人、水本英明、横須賀收. 門脈血栓症の診断と治療. 肝胆膵. 2010; 61: 259-68.	参考
	5.4-20	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.	参考
	5.4-21	村上秩、高田雅博、國分茂博、渡邊真彰、日高央、中澤貴秀・他. 門脈血栓症に対するAT-Ⅲ製剤の有用性に関する検討. 日本肝臓学会. 2000; A131.	参考
	5.4-22	Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2015;45:656-662.	参考
	5.4-23	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: 63-72.	参考
	5.4-24	日本製薬株式会社. 献血ノンスロン500注射用・献血ノンスロン1500注射用医薬品インタビューフォーム. 2013年7月（第8版）.	参考
	5.4-25	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.	参考
	5.4-26	ニプロ株式会社. ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「ニプロ」・ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「ニプロ」 医薬品インタビューフォーム 2016年1月改訂（第2版）.	参考
	5.4-27	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.	参考
	5.4-28	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.	参考
	5.4-29	奥脇裕介、國分茂博、小野弘二、日高央、中澤貴秀、渋谷明隆・他. 門脈血栓症に対するAT-Ⅲ製剤投与の有用性. 日本肝臓学会. 2007: A93.	参考
	5.4-30	奥脇裕介、國分茂博、日高央、細谷聡子、小野弘二、中澤貴秀・他. 門脈血栓症に対するAT-３製剤投与の有用性. 日門亢会誌. 2005; 11.	参考
	5.4-31	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.	参考
	5.4-32	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.	参考
	5.4-33	Riva N, Ageno W, Poli D, Testa S, Rupoli S, Santoro R, et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13: 1019–27.	参考
	5.4-34	Rosenberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. J Biol Chem. 1973; 248: 6490-505.	参考
	5.4-35	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.	参考
	5.4-36	Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 200-5.	参考

1.12　添付資料一覧

項目	資料番号	著者/タイトル/掲載誌	評価/参考
	5.4-37	Tripod A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. NEJM. 2011;365:147-56.	参考
	5.4-38	上村八尋、瓜生勝寛、武智和男、松本剛、藪下貞夫・他. Antithrombin III製剤の研究. 基礎と臨床. 1987; 21: 5241-50.	参考
	5.4-39	脇谷勇夫、山本博、松枝和宏、有吉正憲、横井徹、毛利裕一・他. Antithrombin-Ⅲ製剤投与と静脈瘤への硬化療法が有用であった門脈血栓症を合併した静脈瘤出血の2例. 日消誌. 1993; 90; 1437-44.	参考
	5.4-40	Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. Dig Dis Sci 2013;58:1776-80.	参考
	5.4-41	Witte CL, Brewer ML, Witte MH, Pond GB. Protean manifestations of pylethrombosis. A review of thirty-four patients. Ann Surg. 1985;202:191-202.	参考
	5.4-42	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.	参考
	5.4-43	大橘薫、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: 1564-1570.	参考
	5.4-44	高田雅博、國分茂博. 門脈圧亢進症の病態と治療. 治療. 1999;81: 235-242.	参考
	5.4-45	加藤元彦、薬師神崇行、糸瀬一陽、望月圭、筒井秀作、平松直樹・他. 肝硬変に合併した門脈血栓症に対するAT-3製剤の治療効果. 日本内科学会雑誌(臨時増刊号). 2009; 98: 118.	参考
	5.4-46	多田和弘、山尾純一、森本有加里、菊池英亮、植村正人、小嶌秀之・他. AntithrombinⅢ製剤が著効した肝硬変合併門脈血栓症の一例. 日本肝臓学会. 2001; 42 suppl.: A544.	参考
	5.4-47	原信彦、曽田光彦、川村直之、佐藤泰男、大饗由之、大泉弘子・他. 日本消化器病学会雑誌. 1991; 88臨時増刊号: 2524.	参考
	5.4-48	今井寿、宇仁田亮、梶原正俊、波多野悦朗、江川裕人、上本伸二. アンチトロンビンⅢの投与により肝移植術前に門脈血栓が消失した1例. 日本移植学会. 2007; p.390.	参考
	5.4-49	Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. Ann Surg. 2010; 251: 76-83.	参考
	5.4-50	浜辺功一、石川剛、岩本拓也、瀬川誠、寺井崇二、山崎隆弘・他. 内視鏡的静脈瘤結紮療法後におけるAT3製剤投与による門脈血栓予防効果. 日本門脈圧亢進症学会. 2011; 111.	参考