2.2 緒言

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。

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。

門脈血栓症の治療法は、「門脈圧亢進症取扱い規約（第3版）」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」があるが、本剤（NPB-06）の対象となる「アンチトロンビンⅢ（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、血栓溶解療法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。また、確立された標準治療がなく、肝硬変診療ガイドライン2015（改訂第2版）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おり、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、門脈血栓の縮小、消失が期待できる治療薬が望まれていた。

今回、AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症患者を対象としたNPB-06の第Ⅲ相比較臨床試験において、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」で、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。安全性については、NPB-06はプラセボと差はなく、出血等の臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

以上のことから、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、以下の効能・効果、用法・用量にて承認申請を行うこととした。

申請品目	献血ノンスロン®500注射用 献血ノンスロン®1500注射用
一般名	医療用医薬品(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品
効能・効果（案）	アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症
用法・用量（案）	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。