目次

2.4 非臨床試験の概括評価 2.4-2
2.4.1 非臨床試験計画概略 2.4-2
2.4.2 薬理試験 2.4-2
2.4.3 薬物動態試験 2.4-3
2.4.4 毒性試験 2.4-3
2.4.5 参考文献 2.4-3

略号一覧表

略　号	省略前の表記
AT-Ⅲ	Antithrombin Ⅲ アンチトロンビンⅢ

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

(1) 主な薬理学的作用機序

AT-Ⅲは、血液凝固系のセリンプロテアーゼの重要なインヒビターであり、XIIa 因子、XIa 因子、Xa 因子、IXa 因子、トロンビン、カリクレイン、プラスミンなどほとんどのセリンプロテアーゼの活性を阻害する。AT-Ⅲは、ヘパリンが存在すると、AT-Ⅲ・ヘパリン複合体を形成し、前述の各種セリンプロテアーゼとの反応速度が著しく促進され、即時的に阻害作用を示す[1]。また、AT-Ⅲとセリンプロテアーゼとの反応は、ヘパリンの存在にかかわらず 1 : 1 のモル比で進行し、AT-Ⅲのアルギニン（Arg）残基が、プロテアーゼの活性中心セリン（Ser）残基とエステル結合して複合体を形成し、活性を抑制する[2]。

(2) 門脈血栓症に対する作用機序

AT-Ⅲなどの凝固制御因子は肝で合成されるため、肝疾患などではAT-Ⅲの産生が低下し、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。AT-Ⅲが低下している門脈血栓症例において、本剤を投与することにより凝固亢進状態を抑制し、二次的な線溶系の作用により門脈血栓が消失されると考えられる。

本剤は、本邦において「門脈血栓症」の治療法として「門脈圧亢進症取扱い規約（第 3 版）」[3]にて推奨されており、既に臨床現場で使用されていること、本剤の作用機序は上記と同様であると考えられることから、効力を裏付ける試験の実施は不要と判断した。

2.4.2　薬理試験

AT-Ⅲは、血液凝固系のセリンプロテアーゼ（XIIa 因子、XIa 因子、Xa 因子、IXa 因子、トロンビン、プラスミン等）の活性を阻害し抗凝固作用を示すこと、組織トロンボプラスチン惹起凝固亢進に対して凝固阻害作用を示すことが、既に実施している効力を裏付ける試験及び文献報告より明らかとなっている。本剤の門脈血栓症に対する薬理作用についても、この血液凝固系のセリンプロテアーゼ阻害による抗凝固作用と考えられる。

(1) 血液凝固・線溶に関わる血中蛋白分解酵素に対する阻害効果[4]

本剤は血液凝固において重要な蛋白分解酵素であるトロンビン及び活性化凝固第 X 因子（Xa）に対し強い阻害作用を示し、その阻害作用はヘパリン存在下で増強された。また、線溶において重要な蛋白分解酵素であるプラスミンに対しても阻害作用を示し、その阻害作用はヘパリン存在下で増強された。

(2) 組織トロンボプラスチン（T.Tpl）投与による汎発性血管内凝固症候群（DIC）モデルに対する効果[4]

T.Tpl 投与による陽性対照群では血小板数、フィブリノゲンの有意な減少、プロトロンビン時間（PT）の有意な延長及び腎糸球体フィブリン沈着率（GFDR）の明らかな増加がみられた。T.Tpl と本剤 90 U/mL を同時に投与した群では、陽性対照群と比較して血小板数減少、

フィブリノゲン減少及びGFDR増加の有意な抑制が認められるとともにアンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）活性の有意な増加が認められた。

2.4.3　薬物動態試験

該当せず。

2.4.4　毒性試験

該当せず。

2.4.5　参考文献

1. 上村八尋、瓜生勝寛、武智和男、松本剛、薮下貞夫・他. Antithrombin III 製剤の研究. 基礎と臨床. 1987; 21: 5241-50.
2. Rosenberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. J Biol Chem. 1973; 248: 6490-505.
3. 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.
4. 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）