

再審査報告書

令和 5 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①献血ノンスロン 500 注射用 ^{※1} ②献血ノンスロン 1500 注射用
有効成分名	人アンチトロンビンⅢ
申請者名	武田薬品工業株式会社 ^{※2}
承認の 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
承認の 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。
承認年月日	1.及び 2. 平成 8 年 8 月 8 日（①の承認） 1.及び 2. 平成 13 年 2 月 15 日（②の剤型追加） 3. 平成 29 年 8 月 25 日（①②効能追加）
再審査期間	1.及び 2. なし（①②） 3. 4 年（①② 平成 29 年 8 月 25 日～令和 3 年 8 月 24 日）
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。
備 考	^{※1} 平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」により、販売名「献血ノンスロン」を「献血ノンスロン 500 注射用」に変更（平成 14 年 1 月 22 日）。 ^{※2} 日本製薬株式会社から武田薬品工業株式会社に承継された（令和 4 年 10 月 1 日）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリ－1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

承認条件に基づき策定された、献血ノンスロン 500 注射用及び同 1500 注射用（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者における使用成績調査	・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者における使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者における使用成績調査	
目的	① 重篤な肝機能障害（Child-Pugh分類 ^{*1} Grade C）を有する症例における安全性、有効性の確認 ② 使用実態下における本剤と他の抗凝固薬の併用状況ならびに併用時の本剤の安全性、有効性の確認 ③ 「肝内門脈-門脈本幹以外（脾静脈・上腸間膜静脈）」の門脈血栓症の症例における安全性、有効性の確認
安全性検討事項	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
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
調査方法	全例調査方式（EDC ^{**2} システムを使用した中央登録方式）
対象患者	アンチトロンビンⅢ低下（正常の70%以下）を伴う門脈血栓症の患者で、かつ次の調査1～3のいずれかの条件を満たすもの。 調査1：肝機能障害（肝機能検査値異常を含む）を有する患者 調査2：他の抗凝固薬を併用した患者 調査3：肝内門脈-門脈本幹以外（脾静脈・上腸間膜静脈）の門脈血栓症の患者 なお、同一患者の再登録は行わない。
実施期間	平成 30 年 2 月～令和 3 年 1 月
目標症例数	660 例
観察期間	本剤投与開始から 1 年間
実施施設数	231 施設（298 診療科）
収集症例数	696 例
安全性解析対象症例数	680 例（調査 1：388 例、調査 2：209 例、調査 3：83 例）
有効性解析対象症例数	477 例（調査 1：275 例、調査 2：142 例、調査 3：60 例）
備考	^{*1} Child-Pugh 分類：国際的な肝機能障害の重症度分類で、肝性脳症、腹水、血清ビリルビン

値、血清アルブミン値及びプロトロンビン活性値の5項目について点数化して、合計点を3段階〔Grade A (5～6点)、Grade B (7～9点)、Grade C (10～15点)〕で表示し、判定する。点数が大きいほど重症であることを示す。 * ² EDC：Electronic Data Capture (臨床検査情報の電子的収集) の略
--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

使用成績調査における副作用発現割合は5.9% (40/680例) であり、主な副作用 (3例以上の発現がみられた事象) は胃腸出血4例、血腫及び処置後出血各3例であった。承認時までの第Ⅲ相臨床試験 (NPB-06-04/C-01) の副作用発現割合22.2% (8/36例) を上回らず、発現割合及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。

本調査では、原疾患や処置による出血と本剤投与に起因する出血とを完全に区別することはできないため、調査担当医師による因果判定にかかわらず、すべての出血を集計したところ、出血関連の有害事象の発現割合は5.1% (35/680例) であった¹⁾。この発現割合は、承認時までの第Ⅲ相臨床試験 (NPB-06-04/C-01) における出血関連の有害事象の発現割合25.0% (9/36例) を上回らなかった。出血関連事象がみられた35例のうち、本剤との因果関係が否定されなかったのは18例であった。出血関連事象が一定数集積されたものの、肝硬変や基礎疾患及び併用される抗凝固薬の種類などによりリスクは異なる可能性が考えられ、副作用、特に出血事象の発現については、今後も注意していく。

また、肝機能障害 (肝機能検査値異常を含む) を有する患者、他の抗凝固薬と本剤を併用した患者、肝内門脈―門脈本幹以外 (脾静脈・上腸間膜静脈) の門脈血栓を有する患者のそれぞれの副作用発現割合と2件以上みられた副作用事象は、〔4.6% (18/388例)・血種2件及び下部消化管出血2件〕、〔7.2% (15/209例)・胃腸出血3件及び処置後出血2件〕、〔8.4% (7/83例)・2件以上の副作用事象はなし〕で、出血以外の副作用はいずれも1件であり、特徴的な副作用はなかった。

本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表4のとおりであった。

他の抗凝固薬との相互作用において、25例に副作用がみられた。その内訳は、胃腸出血4例、血腫及び処置後出血各3例、腹腔内出血2例、菌血症、低アルブミン血症、頭痛、結膜出血、頻脈、出血、静脈瘤破裂、潮紅、血胸、胃出血、歯肉出血、食道静脈瘤出血、食道潰瘍出血、血性胆汁、筋肉内出血、胸部不快感、出血性嚢胞、熱感、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血小板数減少及び国際標準比増加各1例であった (延べ36件)。36件中23件は出血に関連する副

¹⁾ 本剤の有効成分である人アンチトロンビンⅢの血中半減期 (65時間：約2.7日) を考慮し、本剤の影響について評価すべき出血を「本剤初回投与開始後から本剤最終投与開始後9日目まで*」に発生した出血として抽出した。
*通常5日間/回の最大3回までの治療のうち最後の治療回の本剤開始日+8日

作用であった。現行の添付文書の記載事項からは予測できない重要なリスクには該当しないと判断するが、本調査の結果を踏まえ、今後も情報収集に努め、添付文書の記載内容について検討していくこととする。

表4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	680	
安全性検討事項	重篤 ^{※3}	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
ショック、アナフィラキシー ^{※1}	0	0
重要な潜在的リスク		
原材料に由来する感染症の伝播	0	0
他の抗凝固薬との相互作用 (372例 ^{※2})	12 (3.2)	13 (3.5)

^{※1}MedDRA SMQ アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（狭域）に含まれるPT MedDRA/J version 24.0

^{※2}本剤以外の抗凝固薬を本剤と同日に投与された症例における副作用発現症例数

^{※3}同じ症例で重篤及び非重篤の副作用を認めた場合は重篤な症例として集計した

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用報告は、未知²⁾・重篤 39例 45件、既知³⁾・重篤 2例 3件、未知・非重篤 24例 31件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は64例79件であり、主な副作用⁴⁾は表5のとおりであった。現行の添付文書では使用上の注意に相互作用（併用注意）として「抗凝固剤との併用により抗凝固作用が相加的に作用するおそれがある。」ことを注意喚起しているが、併用薬の使用条件によらず本剤投与にあたり出血管理に留意する旨の注意喚起の必要性を検討するため、今後も同様の情報収集に努める。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	64	79	39	45	28	34
血管障害	8	8	5	5	3	3
血腫	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	22	25	14	16	8	9
胃腸出血	6	6	4	4	2	2
食道静脈瘤出血	3	3	3	3	0	0
下部消化管出血	3	3	2	3	0	0
腹腔内出血	4	4	3	3	1	1

MedDRA/J version 24.0

2) 添付文書の記載から予測できない副作用

3) 添付文書の記載から予測できる副作用

4) 重篤な事象が3件以上認められた副作用を表に示す

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性については、最終投与時及び初回投与時の本剤の有効性を有効性評価分類の定義⁵⁾に従い判定し、有効例（消失＋縮小）の割合を有効率として算出した。

その結果、最終投与後の有効率は、51.2% (244/477 例) であった (表 6)。承認時の有効率は 55.6% (20/36 例) であり、本調査結果は承認時と同程度であった。

表 6 有効性評価分類結果

評価時期	症例数	消失	縮小	やや縮小	不変	悪化	有効率 (%) *
初回投与時	451	41	122	119	157	12	36.1
2回目投与後	175	34	62	47	29	3	54.9
3回目投与後	72	19	31	16	5	1	69.4
最終投与後	477	91	182	88	133	12	51.2

*有効率 (%) = (消失症例数＋縮小症例数) / (消失症例数＋縮小症例数＋やや縮小症例数＋不変症例数＋悪化症例数) × 100

肝機能障害（肝機能検査値異常を含む）を有する患者、本剤と他の抗凝固薬を併用した患者、肝内門脈－門脈本幹以外（脾静脈・上腸間膜静脈）の門脈血栓を有する患者のそれぞれの最終投与時の有効率は、53.1% (146/275例)、52.8% (75/142例)、38.3% (23/60例) であった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に国内において、緊急安全性情報、安全性速報、回収及び出荷停止等はなかった。
再審査期間中において、外国措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、医薬品リスク管理計画について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

⁵⁾ 有効性の評価分類の定義は以下のとおり。

消失：対象となる血栓が消失

縮小：対象とする血栓（直行断面）が「投与開始前」に比べ 50%以下に縮小

やや縮小：対象とする血栓（直行断面）が「投与開始前」に比べ 75%以下に縮小

不変：対象とする血栓（直行断面）が「投与開始前」に比べ 100%～75%超の変化がない

悪化：対象とする血栓（直行断面）が「投与開始前」に比べ増大