

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

献血ノンスロン[®]500注射用

献血ノンスロン[®]1500注射用

KENKETU NONTHRON[®] 500&1500 for injection

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	献血ノンスロン 500 注射用 1 瓶中 人アンチトロンビンⅢ 500 国際単位 献血ノンスロン 1500 注射用 1 瓶中 人アンチトロンビンⅢ 1,500 国際単位
一般名	和名：乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 洋名：LYOPHILIZED HUMAN ANTITHROMBIN III CONCENTRATE
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	献血ノンスロン 500 注射用 製造販売承認年月日：2002年1月22日*（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1996年8月8日 販売開始年月日：1997年3月18日 献血ノンスロン 1500 注射用 製造販売承認年月日：2001年2月15日* 薬価基準収載年月日：2001年7月6日 販売開始年月日：2001年10月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

*製造承認年月日

本IFは2023年7月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名.....	3
(3) 名称の由来.....	3
2. 一般名.....	3
(1) 和名（命名法）.....	3
(2) 洋名（命名法）.....	3
(3) ステム（stem）.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	5
(1) 外観・性状.....	5
(2) 溶解性.....	5
(3) 吸湿性.....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5
(5) 酸塩基解離定数.....	5
(6) 分配係数.....	5
(7) その他の主な示性値.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	7
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3.	添付溶解液の組成及び容量	7
4.	力価	8
5.	混入する可能性のある夾雑物	8
6.	製剤の各種条件下における安定性	8
7.	調製法及び溶解後の安定性	9
8.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9.	溶出性	12
10.	容器・包装	12
	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	12
	(2) 包装	12
	(3) 予備容量	12
	(4) 容器の材質	12
11.	別途提供される資材類	12
12.	その他	12
V. 治療に関する項目		
1.	効能又は効果	13
2.	効能又は効果に関連する注意	13
3.	用法及び用量	13
	(1) 用法及び用量の解説	13
	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4.	用法及び用量に関連する注意	15
5.	臨床成績	16
	(1) 臨床データパッケージ	16
	(2) 臨床薬理試験	16
	(3) 用量反応探索試験	16
	(4) 検証的試験	17
	(5) 患者・病態別試験	18
	(6) 治療的使用	18
	(7) その他	21
VI. 薬効薬理に関する項目		
1.	薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2.	薬理作用	22
	(1) 作用部位・作用機序	22
	(2) 薬効を裏付ける試験成績	22
	(3) 作用発現時間・持続時間	23
VII. 薬物動態に関する項目		
1.	血中濃度の推移	24
	(1) 治療上有効な血中濃度	24
	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
	(3) 中毒域	24
	(4) 食事・併用薬の影響	24
2.	薬物速度論的パラメータ	24
	(1) 解析方法	24
	(2) 吸収速度定数	24
	(3) 消失速度定数	24
	(4) クリアランス	24

(5) 分布容積.....	24
(6) その他.....	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	24
(1) 解析方法.....	24
(2) パラメータ変動要因.....	24
4. 吸収.....	25
5. 分布.....	25
(1) 血液－脳関門通過性.....	25
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	25
(3) 乳汁への移行性.....	25
(4) 髄液への移行性.....	25
(5) その他の組織への移行性.....	25
(6) 血漿蛋白結合率.....	25
6. 代謝.....	25
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	25
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	25
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	25
7. 排泄.....	25
8. トランスポーターに関する情報.....	25
9. 透析等による除去率.....	26
10. 特定の背景を有する患者.....	26
11. その他.....	26

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	27
2. 禁忌内容とその理由.....	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	27
5. 重要な基本的注意とその理由.....	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	29
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	29
(2) 腎機能障害患者.....	29
(3) 肝機能障害患者.....	29
(4) 生殖能を有する者.....	29
(5) 妊婦.....	29
(6) 授乳婦.....	30
(7) 小児等.....	30
(8) 高齢者.....	30
7. 相互作用.....	30
(1) 併用禁忌とその理由.....	30
(2) 併用注意とその理由.....	30
8. 副作用.....	30
(1) 重大な副作用と初期症状.....	30
(2) その他の副作用.....	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	33
10. 過量投与.....	33
11. 適用上の注意.....	33

12. その他の注意.....	33
(1) 臨床使用に基づく情報.....	33
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	33
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	34
(1) 薬効薬理試験.....	34
(2) 安全性薬理試験.....	34
(3) その他の薬理試験.....	34
2. 毒性試験.....	34
(1) 単回投与毒性試験.....	34
(2) 反復投与毒性試験.....	34
(3) 遺伝毒性試験.....	34
(4) がん原性試験.....	34
(5) 生殖発生毒性試験.....	34
(6) 局所刺激性試験.....	34
(7) その他の特殊毒性.....	34
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	35
2. 有効期間.....	35
3. 包装状態での貯法.....	35
4. 取扱い上の注意.....	35
5. 患者向け資材.....	35
6. 同一成分・同効薬.....	35
7. 国際誕生年月日.....	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	36
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	36
11. 再審査期間.....	36
12. 投薬期間制限に関する情報.....	36
13. 各種コード.....	36
14. 保険給付上の注意.....	36
X I . 文献	
1. 引用文献.....	37
2. その他の参考文献.....	37
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	38
2. 海外における臨床支援情報.....	38
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	39
(1) 粉砕.....	39
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	39
2. その他の関連資料.....	39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンチトロンビンⅢは、トロンビン、活性化血液凝固第X因子（Xa）等の活性を阻害する生理的に最も重要なセリンプロテアーゼインヒビターの一つである。¹⁾

アンチトロンビンⅢは、トロンビン、Xaの他にも凝固系、線溶系等のセリンプロテアーゼを不活化し、その能力はヘパリンの存在下で著明に促進される。¹⁾

また、アンチトロンビンⅢが血管内皮細胞上のヘパリン様物質（グリコサミノグリカン、ヘパラン硫酸）に結合すると、効率的な抗凝固作用を発現するとともに、血管内皮細胞からプロスタグランジン-I₂（PGI₂）を遊離させることにより、PGI₂を介した血管内皮細胞障害の抑制作用、抗炎症作用が示唆されている。²⁾

アンチトロンビンⅢは、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。

なお、DICの治療には通常1,500国際単位を使用することから、DIC治療に適した1,500国際単位製剤を開発した（2001年2月）。

2004年2月には、従来の冷所保存から室温での保存（30℃以下に凍結を避けて保存）を可能とし、2013年7月には有効期間を従来の「2年」から「3年」に延長した。

2017年8月に「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の追加承認を取得した。

2022年10月に武田薬品工業株式会社が日本製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

承認時までの副作用の発現状況は、以下の通りである。

〈アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症〉

本剤投与による副作用は、36症例中8例（22.2%）に認められ、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、発熱、頭痛、血尿各1例（2.8%）であった。

重大な副作用

ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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。

（「V. 5. 臨床成績」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

・室温保存（30℃以下、禁・凍結）が可能で、冷所保存の必要がなく、室温に戻すための手間・時間がかからない。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

・有効期間が3年である。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

・本剤は、国内献血血漿由来の製剤である。

日本赤十字社が採血し、採血時に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した献血者の血漿のみを使用している。さらに核酸増幅検査（NAT）でHBV、HCV、HIVを検査し、適合した血漿を使用している。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- ・ウイルスの不活化を目的として、65°C96時間の加熱処理を施している。
(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- ・ウイルス除去を目的としてウイルス除去膜(平均孔径:15nm)によるろ過処理を施している。
(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- ・ハンガーラベルのため、用時溶解後、そのまま点滴ができる。
(「Ⅳ. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年7月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項のうち、「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」の「原材料に由来する感染症の伝播」について、再審査期間において報告はなく、新たに注意喚起すべき事項はないと考えられた。「重要な潜在的リスクに関連する副作用」の「他の抗凝固薬との相互作用」について、一部の抗凝固薬の併用で副作用、出血の発現率に差を認めただものの、重大なリスクには該当せず、通常リスク最小化活動に該当する注意喚起(使用上の注意の改訂)は必要と考えるが、新たな追加の医薬品安全性監視活動は不要と考えられた。

■再審査申請時の医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要(令和4年10月1日提出)

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	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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・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
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常リスク最小化活動
追加リスク最小化活動
なし

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等は適切に実施されたものと判断した。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

献血ノンスロン[®]500 注射用

献血ノンスロン[®]1500 注射用

(2) 洋名

KENKETU NONTHRON[®] 500 for injection

KENKETU NONTHRON[®] 1500 for injection

(3) 名称の由来

献血由来であることを明確にするため、頭に「献血」を冠し、トロンビンの活性を阻害することから“否定”を表す「NON（ノン）」とトロンビンの英語表記「THROMBIN」から「THRON（スロン）」をとって命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ（生物学的製剤基準）

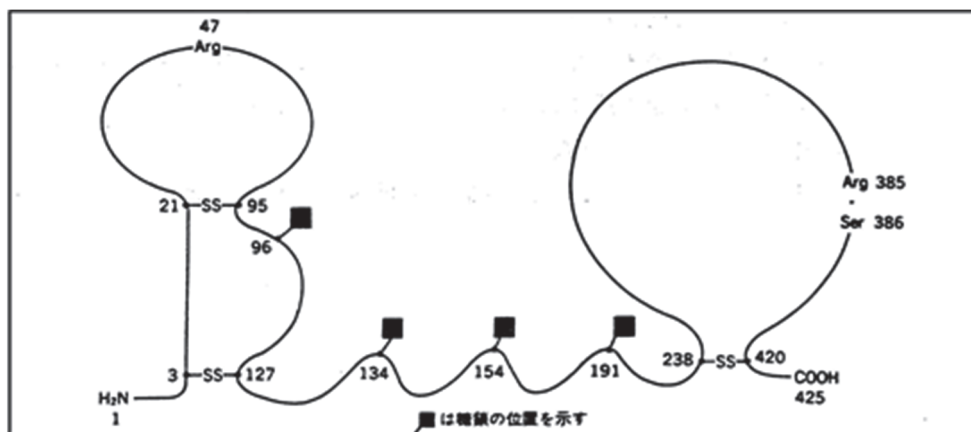
(2) 洋名（命名法）

LYOPHILIZED HUMAN ANTITHROMBIN III CONCENTRATE

(3) ステム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式³⁾



4. 分子式及び分子量

分子量：約 59,000³⁾

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ATIII

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色粉末

(2) 溶解性

水に溶ける

(3) 吸湿性

小分け製剤の含湿度は3%以下（生物学的製剤基準）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

沈降定数 ($S_{20, \omega}$) 4.4S

ストーク半径 3.7nm

拡散定数 ($D_{20, \omega}$) $58\mu\text{m}^2/\text{s}$

摩擦係数比 (f/f_{min}) 1.34

固有粘度数 ($[\eta]$) 4.8mL/g

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

同定試験

抗ヒトアンチトロンビンⅢ動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法により試験するとき、ヒトアンチトロンビンⅢに特有な位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。
(生物学的製剤基準)

定量法

力価試験

検体並びに人アンチトロンビンⅢ国際標準品、国内標準品、又はいずれかの標準品に対して値付けされた標準物質にヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に希釈系列を作製し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液、標準希釈液及び希釈に使用した緩衝液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量のトロンビンを正確に加えて $37.0\pm 0.5^\circ\text{C}$ で一

定時間正確に加温して反応させた後、適当な基質を用いて検体希釈液及び標準希釈液のアンチトロンビンⅢ活性により不活化されたトロンビン量を測定する。トロンビン量の測定は、適格性が確認された機器及び操作方法を用いて行うこと。なお、試験は適当量のヘパリンナトリウム存在下で実施する。試験の成績から検体 1mL 中のアンチトロンビンⅢ活性を求めるとき、10 国際単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。 (生物学的製剤基準)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

粉末注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の注射用水で溶解したとき、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る。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.5～8.0

浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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。

販売名		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
添加剤	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) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

4. 力価

「Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法、定量法」の項参照

5. 混入する可能性のある夾雑物

他の血漿たん白

6. 製剤の各種条件下における安定性

献血ノンスロン 500 注射用、献血ノンスロン 1500 注射用の各々3 ロットを、 $30\pm 1^{\circ}\text{C}$ で 39 カ月間保存した場合の安定性試験〔性状（溶状）、不溶性異物、水素イオン濃度（pH）、力価の各試験〕を行った。

その結果、測定値に変動は見られたが、いずれの試験項目においても規格範囲内であった。

また、 $30\pm 1^{\circ}\text{C}$ で保存し 39 カ月経過した時点において、上記試験に加え、無菌、発熱、異常毒性、たん白質含量、同定、不溶性微粒子試験、浸透圧、重量偏差の各試験を行ったところ、開始時と差はなく、すべて規格範囲内であった。

これらのことより、本剤は貯法 30°C 以下で有効期間 3 年間にわたり安定であることが確認された。（保存形態：バイアル瓶・密封）

(1) 献血ノンスロン 500 注射用（ATⅢ：500 単位含有/10mL）

$30\pm 1^{\circ}\text{C}$

(3 ロットの平均)

	開始時	6 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	39 カ月
性状	適	適	適	適	適	適
不溶性異物	適	適	適	適	適	適
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
力価（単位/mL）	54.6	55.7	55.9	56.2	53.9	53.7

〈参考〉 $45\pm 1^{\circ}\text{C}$

(3 ロットの平均)

	開始時	2 カ月	4 カ月	6 カ月
性状	適	適	適	適
不溶性異物	適	適	適	適
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
力価（単位/mL）	61.3	62.1	63.2	62.1

(2) 献血ノンスロン 1500 注射用（ATⅢ：1,500 単位含有/30mL）

$30\pm 1^{\circ}\text{C}$

(3 ロットの平均)

	開始時	6 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	39 カ月
性状	適	適	適	適	適	適
不溶性異物	適	適	適	適	適	適
pH	6.9	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
力価（単位/mL）	55.4	54.4	55.2	54.9	54.4	56.0

〈参考〉 $45\pm 1^{\circ}\text{C}$

(3 ロットの平均)

	開始時	2 カ月	4 カ月	6 カ月
性状	適	適	適	適
不溶性異物	適	適	適	適
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
力価（単位/mL）	61.4	61.9	61.2	59.3

規格性状 : 溶解液を加えたとき、無色ないし淡黄色のわずかに白濁した液剤となる

不溶性異物 : 可視的異物を認めない pH : 6.5~8.0

力価 : 10 単位/mL 以上、かつ表示量 (50 単位/mL) 以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

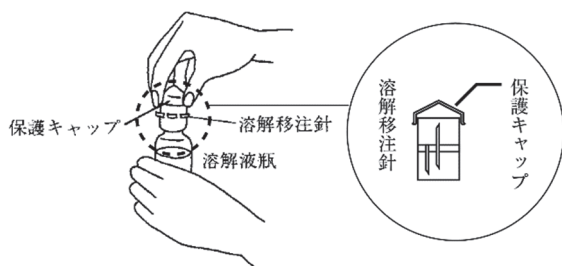
添付の注射用水（献血ノンスロン 500 注射用は 10mL、献血ノンスロン 1500 注射用は 30mL）を製品瓶内に注入し、泡だてないようにゆるやかに揺り動かして完全に溶解する。（溶解移注針は必ず溶解液瓶に先に刺して下さい。）

〈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。

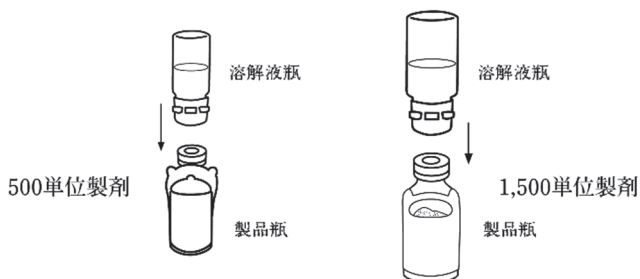
1. 製品瓶、溶解液瓶のプラスチックキャップをはずし、ゴム栓表面を消毒してください。
2. 溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、針を溶解液瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込みます。

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。

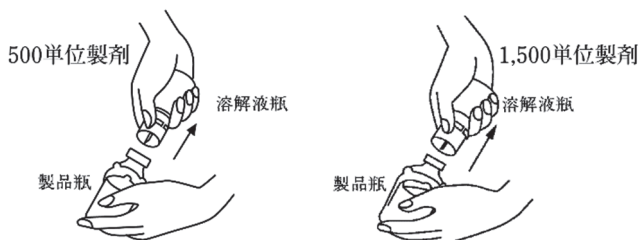


3. 溶解移注針の保護キャップをはずし、溶解液瓶を溶解移注針ごと逆さにし、製品瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込むと溶解液が製品瓶内に移行します。

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。

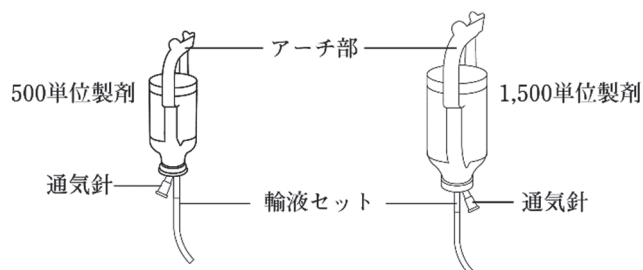


4. 溶解液の移行が終了したら、溶解移注針を持って溶解液瓶と一緒に引き抜きます。（溶解移注針は Disposable ですので再使用しないでください。）



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。

溶解後の安定性

本剤を添付の溶解液（日本薬局方注射用水）で溶解し、 $10\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ の条件下で溶解後の安定性試験（1. 性状；溶状・不溶性異物、2. pH、3. 力価）を実施した。その結果を下表に示す。

時間	温度 $^{\circ}\text{C}$	性状		pH	力価	
		溶状	不溶性異物		単位/mL	%
0	10	無色澄明	認めない	7.03	60.7	100
	25	無色澄明	認めない	7.03	60.7	100
3	10	無色澄明	認めない	7.03	64.1	106
	25	無色澄明	認めない	7.01	61.7	102
6	10	無色澄明	認めない	7.02	62.2	102
	25	無色澄明	認めない	7.01	61.4	101
24	10	無色澄明	認めない	7.02	57.5	95
	25	無色澄明	認めない	7.01	58.1	96
48	10	無色澄明	認めない	7.02	58.2	96
	25	無色澄明	認めない	7.03	57.2	94

本剤は溶解後 2 日間は安定であるが、主成分がたん白であり、保存剤も添加していないので、溶解時の雑菌等による汚染・増殖の可能性が考えられる。そのため溶解後 1 時間以内に使用開始すべきである。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

アンチトロンビンⅢは pH6～11 で安定であるが、pH5.5 付近で失活するので⁴⁾、中性域～アルカリ側以外の薬剤を配合すると失活する可能性がある。

本剤と各種薬剤との配合変化試験の結果は下記の通りであった。

(1) 測定項目

- ①性状試験 ②pH 試験 ③力価試験

（本試験では配合後の pH、性状及び本剤力価の 3 項目について検討しており、配合製剤の力価等については確認していない。）

(2) 試験方法

- ①各種注射剤に添付溶解液で溶解した本剤 1,500 単位 (30mL) を配合し、25°Cで一定時間 (0、3、6、24、48 時間) 経過後、各試験を実施した。
- ②本剤添付の溶解液を用いずに大塚糖液 5%、大塚生食注で直接溶解し、25°Cで一定時間 (0、3、6、24、48 時間) 経過後、各試験を実施した。

(3) 配合変化試験に用いた薬剤

- ①本剤 1,500 単位 (30mL) との配合変化試験に用いた薬剤

大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL	ソリタ T3 号	500mL
大塚生食注 (生理食塩水)	100mL	ソリタ T3 号 G	500mL
ラクテック D 注	500mL	ソリタックス-H	500mL
ラクテック G 注	250mL	ヴィーン D 注	500mL
ポタコール R	500mL	アクチット注	500mL
フィジオゾール 3 号	500mL	ヘマセル	500mL
ソリタ「シミズ」	500mL		

- ②本剤 1,500 単位 (30mL) と 5%ブドウ糖液で溶解した配合剤とを混合し、配合変化試験に用いた薬剤

注射用エフオーワイ 5001000mg/グルノン 5% (5%ブドウ糖液)	1000mL
注射用フサン 10mg/グルノン 5% (5%ブドウ糖液)	1000mL
ミラクリッド注射液 5 万単位/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
クラフォラン注射液 1g/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	1000mL
ヘパリンナトリウム注「シミズ」 1 万単位/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
ヘパリンカルシウム注射液「シミズ」 1 万単位/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
トラジロール注 5 万単位/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
シオマリン静注用 1g/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
モダシン静注用 0.5g/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
カルベニン点滴用 0.5g/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
チエナム点滴用 500mg/大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL
タケスリン静注用 1g「タケダ」/大塚糖液 5%	100mL
アマスリン静注用 1g「タケダ」/大塚糖液 5%	100mL
パンスポリン静注用 1g (キット品) /キット G 溶解液 (5%ブドウ糖液)	100mL
ファーストシン キット G1g/キット G 溶解液 (5%ブドウ糖液)	100mL

- ③本剤 1,500 単位の直接溶解に用いた薬剤

大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	100mL (本剤を直接溶解)
大塚生食注 (生理食塩液)	100mL (本剤を直接溶解)

(4) 配合変化試験結果

- ①性状に変化の認められた製剤

カルベニン (淡黄色から黄色)、チエナム (無色から淡黄色)、パンスポリン (淡黄色から黄色)、ファーストシン (黄色から淡黄色) で変化が見られ、これは献血ノンスロンとの配合に起因するものではなく、配合製剤自身の分解等による影響と推測される。

- ②残存力価測定において変化 (90%未満に低下) の認められた製剤

- ・配合後 6 時間以内に力価が 90%未満となった製剤

ラクテック D 注、ポタコール R、フィジオゾール 3 号、ソリタ T3 号、エフオーワイ、カルベニン、チエナム、ファーストシン

- ・ 配合後 6～24 時間以内に力価が 90%未満となった製剤
ヴィーン D 注、アクチット注、フサン、クラフォラン注、シオマリン、タケスリン、アマスリン、パンスポリン
- ・ 配合後 24～48 時間以内に力価が 90%未満となった製剤
ラクテック G 注、ソリタ T3 号 G、モダシン
大塚糖液 5%（直接溶解）、大塚生食注（直接溶解）
（大塚糖液 5%、大塚生食注で直接溶解した場合は、配合後 48 時間で残存率が 90%以下となったが、その測定値は各々 88.1%、89.8%であった。）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ラベル上部のアーチ部分を吊り具として使用できる。（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」＜溶解方法＞の項参照）

(2) 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

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

無色透明のガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 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）
- アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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）〉

- 5.1 本剤を、緊急措置以外の治療に使用する場合にあっては、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。

〈アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症〉

- 5.2 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。[17.1.1 参照]

<解説>

- 5.2 アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症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」については、有効性を検討していないため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

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。

〈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、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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向>

該当資料なし

<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) >

該当資料なし

<アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症>

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「ATⅢ低下を伴う門脈血栓症」は、ATⅢ補充を目的としており、既承認効能と同様に「ATⅢ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。

用量について

門脈圧亢進症取扱い規約⁵⁾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⁵⁾にて推奨されている ATⅢ製剤の用法及び用量の根拠は、北里大学東病院での臨床研究結果⁶⁻⁸⁾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⁹⁻¹⁶⁾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及び用量である。これらの報告は、後ろ向き検討や症例報告のみであるが、ATⅢ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

ATⅢ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 ATⅢの必要投与量は以下の計算式から求められる¹⁷⁾。

$$\text{必要投与量 (国際単位)} = (\text{目標値 (80~120\%)} - \text{実際の ATⅢ活性 (\%)}) \times \text{体重 (kg)} / 1.4$$

肝硬変患者の ATⅢ活性は、約50~60%と報告されており¹⁸⁾、目標値を100%、肝硬変患者の平均 ATⅢ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¹⁹⁾。本剤の対象となる肝硬変等の肝疾患を背景とする ATⅢ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、ATⅢ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」⁵⁾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。本剤の投与量は「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、ATⅢ製剤が投与され有効であった門脈血栓症例の ATⅢ投与回数は、「ATⅢ 1,500 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^{7,20)}。

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、本剤群 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、本剤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本剤の優れた有効性が示され、本剤の申請効能又は効果に対する臨床的有効性を支持するものであった。

安全性

有害事象発現率 (95%信頼区間) は、本剤群 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、本剤群 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、本剤群では 13.9% (5/36 例)、プラセボ群では 8.3% (3/36 例) であった。本剤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 (本剤又はプラセボ) との因果関係はなく、重篤な副作用は認めなかった。

血中動態

本剤群の初回投与 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 ATⅢ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 ATⅢ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 試験の用法及び用量により ATⅢは基準値内を維持することが示された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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)〉

- 7.1 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
- 7.2 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。
- 7.3 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。

〈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)〉

- 7.4 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〉

- 7.5 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。

<解説>

7.1、7.2、7.4 本剤はトロンビン等の活性化された凝固因子を阻害するので、出血傾向を呈する可能性が考えられる。そのため、出血検査等の出血管理を十分行うよう注意を喚起している。本剤の作用はヘパリンにより増強され、出血傾向を助長するので、注意を喚起している。

7.5 本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、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回まで行うことができるが、本剤投与による効果が認められない場合は、他の治療法を考慮することがあることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症>

相	試験番号	試験の目的	デザイン	投与量・投与方法	症例数※1	投与期間※2
Ⅲ	NPB-06-04/C-01	有効性の検証 安全性の確認	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	人アンチトロンビン（1,500国際単位/日）又はプラセボを5日間連続で静脈内点滴投与した。 投与後の画像診断（超音波ドプラ検査）において改善傾向を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合、治験薬の追加投与（5日間）を行う。追加投与は最大2回までとした。	1群36例 計72例	5日間 連日投与

※1 治験薬投与例数

※2 血栓縮小傾向が認められた場合には、追加投与を最大2回実施する

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症>

国内第Ⅲ相臨床試験 (NPB-06-04/C-01 試験)²¹⁾

対象	アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者									
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同比較									
試験方法	本剤 1 日 1,500 国際単位を 5 日間静脈内投与した。 投与後の画像診断 (超音波ドプラ検査) において改善傾向を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合、追加投与 (1 日 1,500 国際単位 5 日間) を行うこととした。追加投与は最大 2 回までとした。									
選択基準	主な選択基準 (1) ATⅢ活性が 70%以下の患者 (2) 門脈系の血管 (門脈本幹、肝内門脈、脾静脈、上腸間膜静脈) に血栓が認められ、超音波ドプラ検査にて対象の血栓が描出可能な患者 (3) 超音波ドプラ検査にて血管内腔面積 (断面積) の 50%以上を占める血栓がある患者 (ただし、完全閉塞の場合、陳旧性及び慢性門脈血栓症の患者は除外する)									
評価項目	有効性の評価 ○主要評価項目 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) ※ ※CT 画像評価委員による評価									
結果	<p>【有効性】の結果： 主要評価項目 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、本剤投与群 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、本剤投与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: $p=0.003$)。以上の結果から、主要評価項目に関して本剤投与群のプラセボ群に対する優越性が確認された。</p> <table border="1"><caption>対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合</caption><thead><tr><th>群</th><th>割合 (%)</th><th>95% 信頼区間 (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>本剤投与群 (n=36)</td><td>55.6</td><td>38.1 - 72.1</td></tr><tr><td>プラセボ群 (n=36)</td><td>19.4</td><td>8.2 - 36.0</td></tr></tbody></table> <p>対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合</p> <p>【安全性】の結果： 本剤投与による副作用は、36 症例中 8 例 (22.2%) に認められ、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。本試験において重篤な副作用、死亡例は認められなかった。投与中止にいたった副作用として悪心が 1 例に認められた。 副作用の詳細については「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照</p>	群	割合 (%)	95% 信頼区間 (%)	本剤投与群 (n=36)	55.6	38.1 - 72.1	プラセボ群 (n=36)	19.4	8.2 - 36.0
群	割合 (%)	95% 信頼区間 (%)								
本剤投与群 (n=36)	55.6	38.1 - 72.1								
プラセボ群 (n=36)	19.4	8.2 - 36.0								

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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

本剤 1 日平均投与量（国際単位（IU）/日）

1 日平均投与量は「1,500 IU/日」の症例が 99.0%（673/680 例）であった。残り 7 例は「3000 IU/日」が 3 例、「2000 IU/日」が 2 例、「1333 IU/日」が 1 例、「500 IU/日」が 1 例であった。投与量が最低の 500 IU/日の症例は 1 歳の小児であった。また、最大投与量は 3000 IU/日であった。また、体重不明の 29 例を除く 651 例の体重当たりの投与量は、「<30 IU/kg/日」が 78.8%（513/651 例）、「30 IU/kg/日 ≤」が 21.2%（138/651 例）であった。

本剤総投与量（国際単位（IU））

本剤は 1500 IU、5 日間の投与を 1 クールとして、計 3 クールの投与が可能であるため、通常 7500IU～22500 IU が総投与量の範囲となる。「≤7500 IU」は 52.5%（357/680 例）、「7500 IU < ≤15000 IU」は 27.4%（186/680 例）、「15000 IU < ≤22500 IU」は 19.1%（130/680 例）、「22500 IU <」は 1.0%（7/680 例）であった。最小投与量は小児の 1500 IU の症例であり、最大投与量は 52500IU で 1500 IU/日が 35 日間投与された症例であった。また、体重不明の 29 例を除く 651 例の体重当たりの総投与量は「≤150IU/kg」が 43.8%（285/651 例）、「150 IU/kg < ≤300 IU/kg」が 36.3%（236/651 例）と多くを占めていた。

本剤実投与日数

「≤5 日」の症例が 52.6%（358/680 例）[うち 316 例が 5 日]、「6 日 ≤ ≤10 日」が 27.4%（186/680 例）[うち 162 例が 10 日]、「11 日 ≤ ≤15 日」が 19.3%（131/680 例）[うち 117 例が 15 日]、「16 日 ≤」*が 0.7%（5/680 例）であった。なお、最短は 1 日、最長は 35 日であった。

*「16 日 ≤」は本用法及び用量の承認範囲外

本剤の治療回数

「1 回（初回投与のみ）」が 53.2%（362/680 例）、「2 回（追加投与 1 回）」が 27.8%（189/680 例）、「3 回（追加投与 2 回）」が 19.0%（129/680 例）であった。

注意：本剤の「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対して承認された用法及び用量は「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。」である。

医薬品リスク管理計画書に基づき実施した使用成績調査において収集された本剤の安全性及び有効性に関するデータが規制当局により評価され、医薬品リスク管理計画実施の承認条件が解除された。当該調査では本剤の国内承認外の用法及び用量にて使用された一部の症例データを含むが、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

安全性の結果

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。重篤な副作用等の発現率は 3.4%（23/680 例）であり、その種類は血腫が 3 例、胃腸出血、食道静脈瘤出血、下部消化管出血が各 2 例、虫垂炎、脳膿瘍、肝細胞癌、一過性脳虚血発作、静脈瘤破裂、血胸、胃出血、食道潰瘍出血、腹腔内出血、肝不全、血性胆汁、筋肉内出血、皮下血腫、処置後出血、吻合部出血が各 1 例であった [重複集計]。承認時までの国内第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^{注1)}。この発現割合は、承認時までの国内

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。

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）・血腫 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下表のとおりであった。

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作用であった。

注 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

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）に包含される 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

有効性の結果

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^{注2)}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。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。

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。

注2) 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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

使用成績調査を実施した。上記「1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」に概要を記載した。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヘパリン
ダナパロイドナトリウム
メシル酸ガベキサート
メシル酸ナファモスタット
トロンボモデュリンアルファ
アンチトロンビンガンマ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アンチトロンビン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、トロンビン、活性化血液凝固第X因子（Xa）等の活性を阻害する¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血液凝固・線溶に関わる血中たん白分解酵素に対する阻害効果

血液の凝固・線溶に関わる代表的な3種のたん白分解酵素に対する本剤の阻害作用をヘパリン存在下（+）、非存在下（-）で、合成基質を用いた測定法により検討した。なお、それぞれの酵素に対する本剤の阻害作用の強度は、各酵素1モルの活性を50%阻害する本剤のモル数（I/E₅₀, mol/mol）で示した。

本剤は血液凝固において重要なたん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たん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。

酵素	基質	I/E ₅₀		ヘパリン (-/+) 比
		ヘパリン 非存在下 (-)	ヘパリン* 存在下 (+)	
トロンビン (ヒト)	S-2238	4.25	0.35	12.1
Xa (ウシ)	S-2222	0.42	0.0062	67.7
プラスミン (ヒト)	S-2251	103.0	18.5	5.6

* ヘパリン終濃度 トロンビン：0.8U/mL、Xa：0.5U/mL、プラスミン：0.5U/mL

2) 実験的ラットDICに対する効果

①組織トロンボプラスチン（T.Tpl）投与によるDICモデルに対する効果

Wistar系雄性ラットにT.Tpl 50mg/kgと共に本剤を投与し、その凝血学的検査成績より本剤の効果を検討した。

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と本剤を同時に投与した群では、本剤の用量に依存してT.Tpl投与効果の抑制傾向がうかがわれ、本剤90U/mL投与群では、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ATⅢ活性の有意な増加が認められた。

項目	群	正常群 (生理食塩液)	陽性対照群 (T.Tplのみ)	本剤投与群	
				30U/kg	90U/kg
血小板数×10 ⁴ /μL		85.8±3.0	48.1±4.9 ⁺⁺	57.0±5.3	68.2±2.7 ^{**}
フィブリノゲン mg/dL		184±3	122±12 ⁺⁺	139±12	153±4 [*]
FDP μg/mL		0±0	0.8±0.3	0.5±0	0.5±0
PT 秒		20.3±0.6	23.6±0.7 ⁺⁺	22.4±0.6	22.0±0.7
GFDR %		0±0	72.6±9.7	40.9±13.8	14.8±3.7 ^{**}
ATⅢ活性 %		83±3	81±2	130±5 ^{**}	211±12

平均±標準誤差

++ : 正常群に比較し有意 p<0.01

* : 陽性対照群に比較し有意 p<0.05

** : 陽性対照群に比較し有意 p<0.01

FDP : ヒトフィブリノゲン換算値 (FDLP テスト ; 帝国臓器製薬による)

GFDR : 腎糸球体フィブリン沈着率 (Glomerular fibrin deposit rate, 固定腎標本を検鏡し、100 個の糸球体のうちフィブリン沈着を認めたものの個数)

②エンドトキシン (LPS) 投与による DIC モデルに対するヘパリン併用効果

本剤又はヘパリンを中心静脈より前投与した CD 系雄性ラットにエンドトキシン (LPS ; 24mg/40mL/kg) を 4 時間かけて持続投与し、その凝血学的検査成績より本剤のヘパリン併用効果を検討した。

LPS 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、FDP の有意な増加、PT の有意な延長及び GFDR の明らかな増加が認められた。ヘパリン単独群では各検査項目において陽性対照群との間に有意な差はみられなかったが、本剤・ヘパリン併用群では、本剤の用量に依存して LPS 投与効果の抑制傾向がうかがわれ、血小板減少、フィブリノゲン減少、FDP 及び GFDR 増加の有意な抑制が認められるとともに、ATⅢ活性の有意な増加が認められた。

項目	群	正常群 (生理食塩液)	陽性対照群 (LPSのみ)	ヘパリン 単独群 (200U/kg)	本剤+ヘパリン (200U/kg) 併用群	
					本剤 200U/kg	本剤 500U/kg
血小板数×10 ⁴ /μL		104.7±6.6	35.8±3.8 ⁺⁺	37.7±3.2	53.0±6.3 [*]	55.8±5.8 [*]
フィブリノゲン mg/dL		273±7	112±22 ⁺⁺	105±16	197±15 [*]	236±13 ^{**}
FDP μg/mL		0.6±0.4	7.1±2.6 ⁺	7.1±2.1	2.9±0.4 [*]	2.1±0.8 [*]
PT 秒		17.3±0.4	22.5±1.6 ⁺	23.5±1.6	20.3±0.3	19.0±0.3
GFDR %		0±0	41.5±14.3	62.7±6.9	8.3±2.9 [*]	2.1±2.0 [*]
ATⅢ活性 %		87±6	73±7	73±7	136±6 ^{**}	234±14 ^{**}

平均±標準誤差

+ : 正常群に比較し有意 p<0.05

++ : 正常群に比較し有意 p<0.01

* : 陽性対照群に比較し有意 p<0.05

** : 陽性対照群に比較し有意 p<0.01

FDP : ヒトフィブリノゲン換算値 (FDLP テスト ; 帝国臓器製薬による)

GFDR : 腎糸球体フィブリン沈着率 (Glomerular fibrin deposit rate, 固定腎標本を検鏡し、100 個の糸球体のうちフィブリン沈着を認めたものの個数)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

[参考]

一般にアンチトロンビンⅢの生体内半減期は、健康人で約 65 時間であるが、DIC では短縮する²¹⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) **血液－脳関門通過性**

該当資料なし

(2) **血液－胎盤関門通過性**

該当資料なし

(3) **乳汁への移行性**

該当資料なし

(4) **髄液への移行性**

該当資料なし

(5) **その他の組織への移行性**

該当資料なし

(6) **血漿蛋白結合率**

該当資料なし

6. 代謝

(1) **代謝部位及び代謝経路**

該当資料なし

(2) **代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率**

該当資料なし

(3) **初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

(4) **代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

<解説>

本剤の再投与により再度ショックが誘発されるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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 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。
- 8.2.1 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。[9.1.2、9.1.3、9.5 参照]
- 8.2.2 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。

<解説>

- 8.1 「薬機法第 68 条の 21」において、「特定生物由来製品」を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者又はその家族に説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められている。本製剤の具体的なスクリーニング項目、不活化又は除去工程等については、次項をご参照ください。
- 8.2 製造に用いる原料血漿については、HBV、HCV 及び HIV についての核酸増幅検査 (NAT) を実施しているが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のでその旨を記載している。また、ヒトパルボウイルス B19 は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理、加熱処理等で完全に不活化・除去することが困難であるため、注意を喚起している。但し、現時点で調査した範囲で、本剤ではヒトパルボウイルス B19 感染の報告はない。しかしながら、感染の可能性が否定できないため、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載し、注意を喚起している。また、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) については、これまでの疫学データ及びその他の研究では、血液及び血液製剤 (血漿分画製剤) の投与により CJD (孤発性、家族性、医原性) 及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) が伝播するという証拠はない。しかし、vCJD については比較的新しい疾患であり症例数も少なく、vCJD 患者及び感染者の血液から異常プリオンは検出されていないが、伝播の可能性を確かめるための動物感染実験やプリオンの高感度検出系の開発が引き続き行われている状況である。
- 一方、現段階では異常プリオンのスクリーニング法が存在せず、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオンを除去し得るとの研究報告²²⁾が公表されているものの、最終製剤が異常プリオンを全く含まないと結論できるまでには至っていない。
- 平成 12 年 9 月 Houston ら²²⁾が公表した報告“ヒツジの輸血による BSE 伝播”の続報として、平成 14 年 7 月に Hunter ら²³⁾の“輸血によるプリオン病の伝播”と題するヒツジの実験結果が報告された。この報告の中で、著者らは、血液を介しての vCJD 感染の可能性が考えられる旨の見解を示している。

以上の報告等を参考に、記載した。

なお、外国にて人アンチトロンビンⅢ製剤投与によるヒトパルボウイルス B19 の感染例が 1 例報告されている²⁴⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 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。[8.2.1 参照]

9.1.3 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。[8.2.1 参照]

<解説>

9.1.1 本剤の再投与により再度過敏症が誘発されるおそれがあるが、過去に発現した過敏症が重篤でない場合、治療上の有益性が危険性を上まわると考えられた場合には慎重に投与する。

9.1.2 ヒトパルボウイルス B19 が溶血性貧血、失血性貧血の患者に感染すると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報告されていることから、厚生労働省薬務局安全課事務連絡（平成 8 年 11 月 11 日付）に基づき注意を喚起している。

9.1.3 ヒトパルボウイルス B19 が免疫不全症、免疫抑制状態の患者に感染すると持続性の貧血を起こすことが報告されていることから、厚生労働省薬務局安全課事務連絡（平成 8 年 11 月 11 日付）に基づき注意を喚起している。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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。[8.2.1 参照]

<解説>

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。

- (6) 授乳婦
設定されていない

- (7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

- (8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

- (2) 併用注意とその理由

10.2 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 (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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

- (1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	じん麻疹等
皮膚	注射部位皮膚炎、注射部位炎症	
肝臓		AST、ALT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

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[国内第Ⅲ相臨床試験]（効能追加承認時）

解析対象症例数	36
副作用発現症例数	8
副作用発現率	22.2%
副作用の種類	発現症例数（%）
血液およびリンパ系障害	1（2.8）
凝固因子異常	1（2.8）
神経系障害	1（2.8）
頭痛	1（2.8）
胃腸障害	1（2.8）
悪心	1（2.8）
皮膚および皮下組織障害	1（2.8）
発疹	1（2.8）
腎および尿路障害	1（2.8）
血尿	1（2.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	3（8.3）
注射部位皮膚炎	1（2.8）
注射部位炎症	1（2.8）
発熱	1（2.8）
臨床検査	3（8.3）
好酸球数増加	2（5.6）
国際標準比増加	1（2.8）

MedDRA/J（ver.19.0）

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

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－

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	680
副作用等の発現症例数	40
副作用等の発現割合	5.88%
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例数（発現割合）
感染症および寄生虫症	3 (0.44%)
虫垂炎	1 (0.15%)
菌血症	1 (0.15%)
脳膿瘍	1 (0.15%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.15%)
肝細胞癌	1 (0.15%)
代謝および栄養障害	1 (0.15%)
低アルブミン血症	1 (0.15%)
神経系障害	2 (0.29%)
頭痛	1 (0.15%)
一過性脳虚血発作	1 (0.15%)
眼障害	1 (0.15%)
結膜出血	1 (0.15%)
心臓障害	1 (0.15%)
頻脈	1 (0.15%)
血管障害	6 (0.88%)
潮紅	1 (0.15%)
血腫	3 (0.44%)
静脈瘤破裂	1 (0.15%)
出血	1 (0.15%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.15%)
血胸	1 (0.15%)
胃腸障害	15 (2.21%)
腹水	1 (0.15%)
胃出血	2 (0.29%)
胃腸出血	4 (0.59%)
歯肉出血	1 (0.15%)
血便排泄	1 (0.15%)
食道潰瘍出血	1 (0.15%)
食道静脈瘤出血	2 (0.29%)
下部消化管出血	2 (0.29%)
痔出血	1 (0.15%)
腹腔内出血	2 (0.29%)
肝胆道系障害	3 (0.44%)
肝不全	1 (0.15%)
肝障害	1 (0.15%)
血性胆汁	1 (0.15%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.15%)
筋肉内出血	1 (0.15%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.59%)
胸部不快感	1 (0.15%)
熱感	1 (0.15%)
発熱	1 (0.15%)
出血性嚢胞	1 (0.15%)
臨床検査	2 (0.29%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.15%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.15%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.15%)
国際標準比増加	1 (0.15%)
血小板数減少	1 (0.15%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.74%)
皮下血腫	1 (0.15%)
処置後出血	3 (0.44%)
吻合部出血	1 (0.15%)

MedDRA/J version (24.0)

注意：本剤の「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対して承認された用法及び用量は「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。」である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

なお、本剤の β -D-グルカン（真菌感染症の診断に用いられる指標）含量は低値である。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 「溶解方法」を参考に溶解すること。

14.1.2 他剤との混合注射は避けることが望ましい。

14.1.3 本剤は、溶解後ただちに使用すること。

14.1.4 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。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

<解説>

14.1.1 「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」<溶解方法>の項参照。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

	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

本剤を添付の溶解液で溶解し、マウス雌雄各 6 匹を 1 群として、1,000 単位 (20mL) /kg、2,000 単位 (40mL) /kg、3,000 単位 (60mL) /kg の単回投与を行い、一般状態、体重の推移、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査、死亡状況について 7 日間観察を行った。

その結果、死亡はいずれの投与群でも認められず、一般状態の観察で 2,000 単位 (40mL) /kg 及び 3,000 単位 (60mL) /kg 投与群において投与中より呼吸緩徐、排尿の増加がみられたが、これは投与液量が大量であることに起因する一過性の物理的な影響と考えられ、投与 15 分後までにはいずれも消失した。

なお、その他の観察項目においては特記すべき異常は観察されなかった。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：なし

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

30℃以下

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・ 献血ノンスロンをご使用いただく前に
- ・ アンチトロンビンⅢ製剤を用いた門脈血栓症の治療

6. 同一成分・同効薬

[同一成分薬]

ノイアート静注用 500 単位、1500 単位（日本血液製剤機構）

[同効薬]

ヘパリン

ダナパロイドナトリウム

メシル酸ガベキサート

メシル酸ナファモスタット

トロンボモデュリン アルファ

アンチトロンビン ガンマ

7. 国際誕生年月日

献血ノンスロン 500 注射用：2002 年 1 月 22 日

献血ノンスロン 1500 注射用：2001 年 2 月 15 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

献血ノンスロン 500 注射用

履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
旧製品名 献血ノンスロン	1996年8月8日※	20800AMZ00796	1996年8月8日	1997年3月18日
販売名変更 献血ノンスロン 500 注射用	2002年1月22日※ (代替新規承認)	21400AMZ00031	〃	
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2022年10月1日

※製造承認年月日

献血ノンスロン 1500 注射用

履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
献血ノンスロン 1500 注射用	2001年2月15日※	21300AMZ00136	2001年7月6日	2001年10月10日
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2022年10月1日

※製造承認年月日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

2017年8月25日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

再審査結果通知年月日：2023年3月24日

薬機法第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

再審査期間：2017年8月25日～2021年8月24日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
献血ノンスロン 500 注射用	6343424D2012	6343424D2063	111592501	620001350
献血ノンスロン 1500 注射用	6343424D3019	6343424D3027	114504501	620001351

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 小出武比古：止血・血栓・線溶. 1994 ; 192-208
- 2) 岡嶋研二：バイオメディカル. 1994 ; 4 : 107
- 3) 鈴木宏治：Med. Pract. 1985 ; 2 (9) : 1411
- 4) 倉地幸徳：凝固・線溶・キニン. 1979 ; 343-353
- 5) 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 ; 70-71
- 6) 高田雅博, 他：J Therap. 1999 ; 81 : 235-242
- 7) 奥脇裕介, 他：日本門脈圧亢進症学会雑誌. 2005 ; 11
- 8) 奥脇裕介, 他：日本肝臓学会誌. 2006 ; A93
- 9) 加藤元彦, 他：日本内科学会雑誌 (臨時増刊号). 2009 ; 98 : 118
- 10) 多田和弘, 他：日本肝臓学会. 2001 ; 42 suppl. : A544
- 11) 脇谷勇夫, 他：日本消化器病学会雑誌. 1993 ; 90 : 1437-1444
- 12) 原信彦, 他：日本消化器病学会雑誌. 1991, 88 臨時増刊号 : 2524
- 13) 今井寿, 他：日本移植学会. 2007 ; p.390
- 14) Kawanaka H, et al. : Ann Surg. 2010 ; 251 : 76-83 (PMID : 19864937)
- 15) 浜辺功一, 他：日本門脈圧亢進症学会. 2011 ; 111
- 16) 浜辺功一, 他：日本肝臓学会. 2009 ; 50 suppl. : A718
- 17) GUIDELINES FOR ANTITHROMBIN USE AT UCDCMC. 2013
- 18) Gürsoy S, et al. : Turk J Gastroenterol. 2005 ; 16 : 129-133 (PMID : 16245221)
- 19) 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)
- 20) 村上秩, 他：日本肝臓学会. 2000 ; A131
- 21) 岡嶋研二：日本臨牀. 1995 ; 53 (増・中) : 43
- 22) Houston F., et al. : Lancet. 2000 ; 356 : 999-1000 (PMID : 11041403)
- 23) Hunter N., et al. : J.Gen.Virol. 2002 ; 83 : 2897-2905 (PMID : 12388826)
- 24) Mosquet B., et al. : Therapie. 1994 ; 49 : 471 (PMID : 7855776)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国では発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

