

「効能・効果」追加及び「使用上の注意」等改訂のお知らせ

献血ノンスロン[®]500注射用
献血ノンスロン[®]1500注射用

2017年8月
日本製薬株式会社

この度、献血ノンスロンの「効能・効果」、「用法・用量」に「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」が追加承認され、これに伴い「使用上の注意」等を改訂しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、本「お知らせ」の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書の封入された製品がお手元に届くまでには、若干の日数が必要ですので、ご理解いただきますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

改訂内容

I. 【効能・効果】

改訂後（部追加・改訂箇所）	改訂前
<p>【効能・効果】</p> <p>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</p> <p>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）</p> <p>3. アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症</p> <p><u>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</u></p> <p><u>・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症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。（「臨床成績」の項参照）</u></p>	<p>【効能・効果】</p> <p>◇先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向</p> <p>◇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）</p> <p>新設</p>

II. 【用法・用量】

改訂後（部追加・改訂箇所）	改訂前（部削除・改訂箇所）
<p>【用法・用量】</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>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。〔溶解方法は末尾を参照してください。〕</p> <p>◇先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向</p> <p>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。</p>

（次ページに続く）

改訂後（ <u> </u> 部追加・改訂箇所）	改訂前（ <u> </u> 部削除・改訂箇所）
<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>2. <u>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）</u> 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、<u>成人</u>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。</p> <p>3. <u>アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症</u> 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。</p> <p style="text-align: center;">＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向</u> ・<u>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）</u> <p>(1)出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。</p> <p>(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。 <ul style="list-style-type: none"> ・<u>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）</u> <p>(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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症</u> <p>(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。</p> </p>	<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>◇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。</p> <p style="text-align: center;">＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1)出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3)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。</p>

Ⅲ. 【使用上の注意】重要な基本的注意

「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の効能追加に伴い記載整備しました。

改訂後（ <u> </u> 部追加・改訂箇所）	改訂前（ <u> </u> 部削除箇所）
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) 省略</p> <p>(4) <u>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。</u></p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) 省略</p> <p>(4) 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。</p>

IV. 【使用上の注意】相互作用

「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に係る臨床試験の結果に基づき、注意喚起のため薬剤名を追記しました。

改訂後（ ___部追加箇所）			改訂前		
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
3. 相互作用 [併用注意]（併用に注意すること）			3. 相互作用 [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	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。	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。

V. 【使用上の注意】副作用

「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に係る臨床試験の成績を追記するとともに、発現頻度の改訂をしました。

改訂後（ ___部追加・改訂箇所）			改訂前（ ___部削除・改訂箇所）		
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
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）。			4. 副作用 本剤は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。（再審査対象外）		
(1) 重大な副作用 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。			(1) 重大な副作用 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）： 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			(2) その他の副作用		
	0.1～5%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}		頻度不明	
過敏症 ^{注4)}	発疹	蕁麻疹等	過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹等	
皮膚	注射部位皮膚炎、 注射部位炎症		肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等	消化器	嘔気、嘔吐	
消化器	悪心	嘔気、嘔吐	その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多	
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			
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2) 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。		
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。					

VI. 【臨床成績】

「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に係る臨床試験成績を追記しました。

改訂後（ ___部追加箇所）	改訂前
<p style="text-align: center;">【臨床成績】</p> <p>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：$p=0.003$）。</p>	新設

VII. 【承認条件】

改訂後（ ___部追加箇所）	改訂前
<p style="text-align: center;">【承認条件】</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>	新設

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.263(2017年10月)に掲載される予定です。》

本剤の最新添付文書は独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)からご確認ください。