

献血ノンスロン 500 注射用/
献血ノンスロン 1500 注射用に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、日本製薬株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

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 注射用に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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
製造販売業者	日本製薬株式会社	薬効分類	876343
提出年月		平成29年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
ショック、アナフィラキシー	3	原材料に由来する感染症の伝播	4	なし	6
		他の抗凝固薬との相互作用	4		
1.2. 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	6				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	7
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査 (アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症)	7
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	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
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	9

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	9
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 12 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区明石町 8 番 1 号

氏 名 : 日本製薬株式会社

代表取締役社長 辻山 博之 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	1996年8月8日	薬効分類	876343
再審査期間	備考参照	承認番号	①21400AMZ00031000 ②21300AMZ00136000
国際誕生日	1996年8月8日		
販売名	①献血ノンスロン 500 注射用 ②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		
含量及び剤形	①人のアンチトロンビンⅢ (500 国際単位)、粉末注射剤 ②人のアンチトロンビンⅢ (1,500 国際単位)、粉末注射剤		
用法及び用量	<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 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>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。</p> <p>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</p>		

	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。
効能又は効果	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
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症 承認日：平成 29 年 8 月 25 日 再審査期間：平成 29 年 8 月 25 日～平成 33 年 8 月 24 日

変更の履歴	
前回提出日：平成 29 年 8 月 31 日	
変更内容の概要： 1. 追加の医薬品安全性監視活動：使用成績調査 調査期間、登録期間を記載。調査方法に EDC システムを用いた中央登録方式であることを記載 2. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧の使用成績調査の実施状況から「予定」を削除	
変更理由： 1. 実施期間、登録期間、実施方法（EDC システムを使用した調査）が確定したため 2. 記載整備	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症を対象とした国内第Ⅲ相試験（NPB-06-04/C-01）において、ショック、アナフィラキシーはみられていないが、既承認効能・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））の市販後の自発報告において因果関係の否定できないアナフィラキシーが報告されていることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>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 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>ショック及びアナフィラキシーの発現頻度が不明であることから、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者での使用実態下での発現割合等の安全性について、より詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」の項に「本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者」を、「重要な基本的注意」の項に「ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。」を、「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」を記載しており、今後も注意喚起していく。 <p>また、併せて患者向医薬品ガイドによる情報提供を行っていく。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
原材料に由来する感染症の伝播	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は、ヒト血液を原料として製剤化したものである。本剤による感染症伝播の報告はない。原料となる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。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動（感染症伝播に関する症例報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行）</p> <p>【選択理由】 本剤による製造販売後の感染症伝播の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 添付文書の「冒頭」、「重要な基本的注意」及び「取り扱い上の注意」の項に本剤によ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旨を記載しており、今後も注意喚起していく。 また、併せて患者向医薬品ガイドによる情報提供を行っていく。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、本剤はヒト血液を原料としており感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないことを情報提供し、適正使用を促進するため。 また、本剤は特定生物由来製品であることから、医療機関は本剤を使用する際に、患者（又はその家族）に対して本剤のリスクとベネフィットについて説明を行い、理解を得るよう努める必要があること、及び、使用した患者の記録を保管する必要があることを周知するため。</p>
他の抗凝固薬との相互作用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症を対象とした国内第Ⅲ相試験（NPB-06-04/C-01）において、抗凝固薬併用の有無別の有害事象は、本剤群で「無」69.0%（20/29例）、「有」100.0%（7/7例）、プラセボ群で「無」53.8%（14/26例）、「有」80.0%（8/10例）であった。また、抗凝固薬併用の有無別の副作用の発現頻度は、本剤群で「無」17.2%（5/29例）、「有」42.9%（3/7例）、プラセボ群で「無」23.1%（6/26例）、「有」10.0%（1/10例）であった。抗凝固薬併用「有」の本剤群のみで凝固因子異常、国際標準比増加の副作用が認められたこと、抗凝固薬との併用により抗凝固作用が相加的に増強し、出血等の事象が発現する可能性があるため、重要な潜在的リスクとして設定した。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験における他の抗凝固薬との相互作用に関する情報は限定的であり、使用実態下での他の抗凝固薬との併用による安全性を詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 リスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の〔併用注意〕の項に、本剤と抗凝固剤（トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）製剤、<u>ワルファリンカリウム</u>等）との併用について記載しており、今後も注意喚起していく。また、併せて患者向医薬品ガイドによる情報提供を行っていく。</p> <p>【選択理由】</p> <p>「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対して、本剤の単独投与により有効性が認められていること、本治験においてワルファリンカリウムとの併用で副作用が認められており、併用の安全性は明らかになっておらず、併用にあたっては、出血症状・凝血的検査値の変動に十分注意する必要があることを周知するため。</p>
--	---

重要な不足情報
該当なし

1. 2 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での本剤使用時の有効性を検討するため。 ・門脈血栓の発生部位別の有効性について、本剤の臨床試験では情報が限られていたため。
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用実態下における本剤の投与症例に関する情報を収集し、発生部位別の有効率の把握をするため。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： <ul style="list-style-type: none"> ・副作用に関する症例報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行） ・感染症伝播に関する症例報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行） 	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症）	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 報告 of 予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内
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	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、他の抗凝固薬との相互作用</p> <p>【目的】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重篤な肝機能障害 (Child-Pugh 分類 Grade C) を有する症例における有効性、安全性 of 確認 (2) 使用実態下における本剤と他の抗凝固薬 of 併用状況ならびに併用時 of 本剤 of 安全性、有効性 of 確認 (3) 「肝内門脈-門脈本幹以外 (脾静脈・上腸間膜静脈)」 of 門脈血栓症 of 症例における有効性、安全性 of 確認 <p>【実施計画】</p> <p>目標症例数：660 例</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重篤な肝機能障害症例：500 例 (2) 他の抗凝固薬を併用した症例：100 例 (3) 肝内門脈-門脈本幹以外 of 門脈血栓症：60 例 <p><u>調査期間：2018 年 2 月 25 日～2021 年 1 月 31 日（約 3 年）</u> （eCRF の入手期限は 2021 年 1 月迄を予定）</p> <p><u>登録期間：2018 年 2 月 25 日～2019 年 12 月 31 日（約 2 年）</u></p> <p><u>調査方法：全例調査方式（EDC システムを用いた中央登録方式）</u> 1 例あたり of 観察期間：1 年間（再投与 of 情報も収集する）</p> <p>【例数 of 設定根拠】</p> <p>(1) 重篤な肝機能障害症例</p> <p>本剤 of DIC の特定使用成績調査において、本剤 of 副作用発現頻度は、2.16% (31/1435 例) であった。「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症患者」に本剤を使用した際、副作用 of 発現率が 4.32% (2 倍) に上昇した場合、本疾患 of 使用において意味のある差 (適応疾患特有 of のもの) が発生している可能性があると考えた。その差を、有意水準 5%、検出力 80% で検出するために必要な症例数は 446 例であったことから、500 例と設定した。</p> <p>本邦における全国アンケート調査において、門脈血栓症患者 of のうち、75.3% (406/539 例) が肝硬変患者であったが、本剤 of 臨床試験においては、97.2% (70/72 例) が肝硬変を合併していた。「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」においては、大部分が肝硬変を合併する肝機能障害患者であると考えられた。</p>

本剤の臨床試験において、本剤群の Child-Pugh 分類別の内訳は、Grade A で 16.7% (6/36 例)、Grade B で 63.9% (23/36 例)、Grade C で 19.4% (7/36 例) であった。使用実態下においても、Child-Pugh 分類 C の門脈血栓症患者は、少なくとも 20% 程度収集可能であると考えられた。

(2) 他の抗凝固薬との相互作用

他の抗凝固薬との併用時の安全性において、特に出血に関する安全性情報が重要と考える。門脈血栓における他の抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）の使用での出血の発現率は、種々の臨床報告の合算より 12.4% (29/233 例) と推定される。本剤と他の抗凝固薬との併用により、出血の発現率が 25% (約 2 倍) に上昇した場合、本疾患の使用において意味のある差（適応疾患特有のもの）が発生している可能性があると考えた。その差を有意水準 5%、検出力 80% で検出するために必要な症例数は 65 例であったことから、100 例と設定した。

本邦における全国アンケート調査で、門脈血栓症に対する治療法について、複数の薬剤を投与されている例は、32.5% (132/406 例：抗凝固薬単独、経過観察例を除いた症例数) であったことから、門脈血栓症患者全体の約 30% で本剤と他の抗凝固薬との併用が考えられ、収集可能であると考えられた。

(3) 肝内門脈-門脈本幹以外の門脈血栓症

本剤の臨床試験において、対象とする血栓の発生部位別の有効率は、門脈本幹は本剤群で 35.7% (5/14 例)、プラセボ群で 20% (4/20 例)、肝内門脈は本剤群で 68.8% (11/16 例)、プラセボ群で 27.3% (3/11 例)、上腸間膜静脈は本剤群で 60% (3/5 例)、プラセボ群で 0% (0/5 例)、脾静脈は本剤群で 100% (1/1 例)、プラセボ群で 0% (0/0 例) であった。門脈本幹及び肝内門脈の本剤の有効率 53.3% (16/30 例) を、脾静脈、上腸間膜静脈のそれぞれの想定有効率とし、その 95% 信頼区間下限がプラセボ群の同割合 22.5% (7/31 例) を上回る条件で、検出力 80% を確保できる症例数を計算した結果は 28 例であったことから調査予定症例数を脾静脈、上腸間膜静脈のそれぞれ 30 例とし、本調査の合計調査予定症例数は 60 例と設定した。

本邦における全国アンケート調査において、門脈血栓症患者の発症部位は、門脈本幹が 70.5% であり、肝内門脈では右枝で 38.8%、左枝で 37.1%、脾静脈は 14.1%、上腸間膜静脈は 22.1% であったため、収集可能であると考えられた。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

最終報告書作成時：最終解析終了後に検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに該当する事象について、これまでに得られている発現プロファイルと大きく異なる場合には、「使用上の注意」の改訂要否を検討する。

・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 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	
	調査の概要については、「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の項の使用成績調査参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 報告の予定時期：市販直後調査終了から2ヵ月以内

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
<ul style="list-style-type: none"> 副作用に関する症例報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） 感染症伝播に関する症例報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） 				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月 後	実施中	市販直後調査 終了後2ヵ月 以内
使用成績調査	660例/660例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	市販直後調査 終了後より 実施	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	660例/660例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	市販直後調査 終了後より 実施	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による 情報提供	実施期間：追加効能又は効果承認時から6ヵ月間 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内	実施中