

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	6 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
	販売名	アンスロビンP
	会社名	CSL ベーリング株式会社
	国内関連学会	日本産婦人科新生児血液学会 (選定理由) 当該領域の医学的専門学会
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症 (Gestosis Index 6 以上の妊娠高血圧症候群に限る) の治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	本剤 1 日 3 0 0 0 単位 (又は、60 単位 / k g) を投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 本疾患による妊産婦死亡率[14.3% ; 厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業平成 18 年度総括・分担研究報告書(平成 19 年 3 月)「産科領域における医療事故の解析と予防対策」p. 24 (主任研究者: 中林正雄)。また、「母子保健の主なる統計」(平成 20 年度刊行、2008 年、p. 80)によれば、1995 年が 22.4%、2000 年が 10.3%、2005 年が 8.1%、2006 年が 14.8%、2007 年が 17.1%と依然として高い]が高いこと。</p> <p>2) 本疾患は、周産期死亡率が高いこと。</p> <p>3) 本疾患では、胎児発育不全による低出生体重児出生の割合が高く、未熟性に起因する新生児合併症による新生児死亡が周産期死亡率を押し上げていること。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>母体ならびに胎児の両方に有効な療法が、国内にはないこと。</p> <p>本剤の臨床試験において有効性・安全性が既存の療法と比べて明らかに優れており、本剤の投与により、妊産婦死亡率の改善、胎児発育不全の改善、低出生体重児出生率の低減、及び低出生体重児の発育予後の改善が期待できること。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1798 1383 2031"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)												
米国	販売名 (企業名)	承認なし											
	効能・効果												
	用法・用量												
	備考												

	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Kybernin P (CSL Behring 社)
		効能・効果	先天性および後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症の予防および治療 <sup>1)</sup>
		用法・用量	ATIII 活性を測定し ATIII 活性が 100% に上昇するように初回用量を投与し、その後治療経過を通じて ATIII 活性が 80% を維持するように投与する。患者が安定するまでは、1 日 2 回投与すべきであり、安定後は 1 日 1 回投与する。 <sup>1)</sup>
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 特に記載なし		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)			

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国	ガイドライ ン名		
	効能・効果		

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	2)
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed を用いて要望適応に対してアンチトロンビンⅢ製剤(AT)を投与した文献を Antithrombin, Preeclampsia で検索したところ、60件ヒットした。その中から無作為化比較試験文献4本を抽出した。

<海外における臨床試験等>

1) Paternoster DM, et al: Efficacy of AT in pre-eclampsia: a case-control

prospective trial; *Thromb Haemost* 2004; 91:283-289<sup>2)</sup>

- ① 対象：妊娠 24 週から 33 週の妊娠高血圧症候群の患者で血圧 140/90mmHg 以上で、尿たんぱく量 0.3 g/L 以上で AT 活性が 75% 以下の患者
- ② 試験デザインおよび用法・用量：標準治療 AT 群（投与後 AT 活性 80% を維持するよう投与する群）を対照とする高用量治療 AT 群（初回投与は、標準 AT 治療群のレジメにしたがい、その後 1 日 1 回 3,000 単位を投与する群）との並行非盲検群間比較試験。投与期間は、5 日間または分娩日までであった。
- ③ 症例数：標準治療 AT 群：13 例、高用量治療 AT 群：10 例
- ④ 主要評価項目：投与から分娩までの妊娠継続期間（日）、分娩時および分娩後出血の頻度および出血量
- ⑤ 有効性評価結果：両群の背景因子に有意な差異はなかった。高用量治療 AT 群は、標準治療 AT 群に比べて有意に ( $p=0.03$ ; Mann-whitney test) 妊娠期間を 2.5 日延長した。分娩時の臨床的な出血に関して高用量治療 AT 群は、対照群に比べて出血頻度および出血量も少なかった。AT 活性は、高用量治療 AT 群への平均総投与量（12,600 単位）が標準治療 AT 群の平均総投与量（3,370 単位）の約 3.7 倍あったことにも起因して、投与終了時の AT 活性は、高用量治療 AT 群(平均値：131%)が有意 ( $p<0.0001$ , t-test) に標準治療 AT 群（平均値:78.3%）より高値であった。
- ⑥ 安全性評価結果：有害事象は、両群において認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) Kobayashi T, et al.: Treatment of severe preeclampsia with antithrombin concentrate: results of a prospective feasibility study 2003; 29:645-652.<sup>3)</sup>

- ① 対象：妊娠 24 週から 36 周までの GI 6 以上の妊娠高血圧症候群の患者
- ② 試験デザイン：中央割り付け方式による AT 非投与群と AT 投与群を無作為に割り付ける並行非盲検群間比較試験
- ③ 用法・用量：割り付け後、両群ともアプレゾリン 30 mg/日と標準ヘパリン 5000 単位/日を 7 日間投与し、AT 投与群のみ、本剤 1500 単位/日を 7 日間投与する。
- ④ 症例数：AT 投与群：14 例、AT 非投与群：15 例
- ⑤ 主要評価項目：GI の改善度評価  
著明改善：4 点以上改善、中等度改善：2~3 点の改善、軽度改善：1 点の改善、不変：±0、悪化：1 点以上の増加
- ⑥ 副次的評価項目：Biophysical Profile Score の改善、凝血学的所見

の改善、妊娠期間の延長

- ⑦ 有効性評価結果：両群の患者背景に有意な差異はなかった。AT 投与群は、GI スコアが改善（中等度改善以上）した症例の割合は、AT 非投与群に比べて有意（ $p=0.046$ , chi-square test）に多かった。胎児の状態を示す **Biophysical Profile Score** の投与前後の変動は、AT 投与群が AT 非投与群凝血学的所見においては、PIC、D-dimer および血小板数の中央値での比較において、AT 非投与群に比較して AT 投与群に改善が認められた。また、凝固所見の複合スコアの **Coagulation Index<sup>1</sup>** は、AT 投与群が投与前後で有意に（ $p=0.008$ , Mann-Whitney test）改善し、AT 非投与群は、改善が認められなかった。妊娠週数は、AT 投与群が AT 非投与群に比べて延長した。
- ⑧ 安全性評価結果：両群における有害事象は、少なかった。試験薬剤に関係のない灼熱感が AT 投与群に観察された。また、早剥と腎機能低下がそれぞれ 1 例非投与群に観察された、AT 投与群では観察されなかった。これらの患者は、その後の経過は、問題なかった。投与後の臨床検査で AT 投与群に 1 例血清カルシウム値の低下が観察されたが因果関係は不明であった。その他、治療に関係される臨床検査値異常は、観察されなかった。

2) Maki M, et al.: Antithrombin therapy for severe preeclampsia: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 2000; 84:583-590.<sup>4)</sup>

- ① 対象：妊娠 24 週から 35 週までの GI 6 以上の妊娠高血圧症候群の患者
- ② 試験デザイン：電話法による最小化法（2 剤間のバランスを取る）を用いたプラセボを対照とする二重盲検無作為化並行群間比較試験。
- ③ 用法・用量：割り付け後、AT 群は、1 日 1 回 3000 単位（6 バイアル）を投与し、プラセボ群は、6 バイアルを溶解し投与した。投与期間は、両群とも 7 日間であった。
- ④ 症例数：AT 群：66 例、プラセボ群：67 例
- ⑤ 主要評価項目：  
GI の改善度評価  
著明改善：4 点以上改善、中等度改善：2～3 点の改善、軽度改善：1 点の改善、不変：±0、悪化：1 点以上の増加
- ⑥ 副次的評価項目：**Biophysical Profile Score** の改善、胎児推定体重の増加、凝血学的所見の改善、妊娠期間の延長、新生児出生体重の増加
- ⑦ 有効性評価結果：両群の患者背景に有意な差異はなかった。AT 群

は、プラセボ群に比べて GI スコアが改善した症例が多く観察され群間に有意な差 ( $p=0.020$ , Mann-Whitney test) が認められた。Biological Profile Score の改善度は、AT 群がプラセボ群に比べて改善例が多く認められ群間に差 ( $p=0.079$ , Mann-Whitney test) が認められた。胎児推定体重の増加に関しては、プラセボ群に比べて AT 群で 20 g /日以上増加が認められた症例の頻度が多く群間に有意な差 ( $p=0.0029$ , Mann-Whitney Test) が認められた。凝血学的所見においては、AT 活性、D-dimer において群間でそれぞれ有意な差 ( $p=0.000$  および  $p=0.026$ , Mann-Whitney test) を示し AT 群がプラセボ群に比べていずれも改善が得られた。胎児仮死の分娩時までの累積発現率は、プラセボ群に比べて AT 群がより少なかった ( $p=0.1237$ , Generalized Wilcoxon test)。妊娠週数は、AT 群がプラセボ群に比べて有意に延長 ( $p=0.007$ , Mann-Whitney test) した。妊娠継続期間に対する Kaplan-Meier 法による解析の結果は、AT 群がプラセボ群に比べて有意に ( $p=0.007$ , Generalized Wilcoxon Test) 妊娠を継続した。また、新生児体重は、AT 群がプラセボ群と比較して有意に ( $p=0.004$ , Mann-Whitney test) 増加し、低出生体重児の割合も AT 群がプラセボ群に比べて有意に ( $p=0.020$ , Mann-Whitney test) 少なかった。出生体重分布の比較において、1500 g 未満の児の頻度は、プラセボ群に比べて AT 群で少なく、群間比較において有意な差異 ( $p=0.011$ , Mann-Whitney Test) が認められた。

以上、本剤は、抗凝固作用の作用機序に基づき対象疾患の母体症状を改善し、同時に胎児の状態も改善し、妊娠期間の延長を促すことが確認された。ゆえに、AT 製剤の投与は、母体ならびに胎児の両方に有効な療法であることが検証された。

- ⑧ 安全性評価結果：有害事象は、両群とも少なく有意な差異はなかった。検査値異常は、両群とも肝酵素 (GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP) の上昇が認められたが両群間で有意な差異はなかった。また、プラセボ群において 1 例に HELLP 症候群が投与終了後 3 日目に発生した。

3) Sameshima, H, et al.: Antithrombin improves fetal condition in women with severe pre-eclampsia before 32 weeks of gestation; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Obstet and Gynecol Res 2008; 34:34-39.<sup>5)</sup>

- ① 目的：アンチトロンビン製剤投与が、早期発症型 (32 週未満) の妊娠高血圧症候群の胎児の結果を改善するかどうかを見ること。  
 ② 方法：24 週から 35 週の妊娠高血圧症候群患者における AT のオリジナル無作為化比較試験のサブグループ再解析を行った。AT(3000



単位/日、n=42)またはプラセボ (アルブミン 582mg/日, n=42) は、7日間投与された。胎児体重増加、Biophysical profile score および胎児心拍数モニタリングが、投与期間および分娩まで評価された。比較は、ITT でなされ、相対リスク (RR) と 95%信頼限界(CI)が得られた。

- ③ 結果:各群において 27 例が割り付けられた治療を完結した。AT は、有意に胎児 Biophysical Profile Score と胎児心拍数モニタリングの悪化を減少させ (RR0.24, 95%CI0.07-0.8)、投与期間において 15g/日を超える胎児推定体重増加頻度を増した (3.1, 1.0-9.9) そして 34 週以上への妊娠週数を延長した (3.6, 1.05-12.6)。しかしながら、胎児死亡率は、両群で差異がなかった。AT に関係する有害事象は、観察されなかった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) Paternoster DM, et al.: Recent progress in the therapeutic management of pre-eclampsia. Expert Opin Pharmacother 2004; 5:2233-2239.<sup>6)</sup>

- ① 結論:妊娠高血圧症候群は、疫学がよくわからない妊娠特異的症候群であり、凝固系の活性化にともなって多臓器における血管収縮と病理学的血管障害を伴っている。いつも妊娠第三期に起こる高血圧、タンパク尿および浮腫の漸進的な発症によって特徴づけられ、母体と胎児の合併症と関係している。
- 経口降圧剤 (例:メチルドーパ、ヒドララジ)、メトプロロールのようなβブロッカーやラベタロールのようなα<sub>1</sub>βブロッカーは、妊娠高血圧症候群に対する従来の薬学的治療である。重度の高血圧を有する女性は、静脈内投与のヒドララジンかラベタロールでの非経口療法を要求するかもしれない。
- しかしながら、薬学的治療は、子宮胎盤不全による胎児発育不全に対して効果はない。妊娠高血圧症候群の絶対的治療は、相変わらず胎児の娩出である。
- コルチコステロイドの分娩前および分娩後の使用は、利益があるかもしれないし、分娩を遅らすことができる。しかしながら、ACOG 紀要は、HELLP 症候群の患者に起こるかもしれない重度の合併症による迅速分娩を招くかもしれないことを示唆している。妊娠高血圧症候群を防止するための魚油のサプリメントや抗酸化剤やカルシウム摂取やアスピリンの使用を支持する明確な証拠は、ない。最近、異なる研究が、アンチトロンビン濃縮製剤での妊娠高血圧症候群の治療が、臨床症状を改善し、凝固亢進状態と相関し、胎児状態や周産期結果を改善すること示してきた。また、妊娠高血圧症候群に対するヘパリンの使用を支持する明確

な証拠はない。高用量でのアンチトロンビン濃縮製剤の投与に基づく中等度から重度の妊娠高血圧症候群の予防的で保守的形式の治療は、有意な妊娠期間の延長と少ない術中術後の母体の合併症とともにより良い胎児結果を許すであろう。

- 2) D'Angelo A and Valsecchi L on behalf of the ATIII-EPAS study group.: The microangiopathy of pregnancy. Haematologica reports 2005; 1:34-37.<sup>7)</sup>

アンチトロンビンは、正常濃度上限が白血球活性化の阻害とプロスタサイクリンの増加的放出を通して抗炎症活性が持続的に働くかもしれない自然な抗凝固剤である。アンチトロンビンの抗炎症特性は、絶対的に欠くことのできないものとしての血管内皮細胞や白血球細胞のグリコサミノグリカンへの結合を認識する。アンチトロンビンの明白な血中半減期は、正常妊婦の 29.4 時間から妊娠高血圧症候群の 8.5 時間まで減少される。無作為化二重盲検プラセボ比較試験において、1 週間のアンチトロンビン濃縮製剤の高用量投与は、24 週から 34 週の妊娠高血圧症候群女性の有意な 6.6 日の妊娠期間延長を生んだ。

- 3) Sibai BM.: Caring for women with hypertension in pregnancy. JAMA 2007; 298:1566-1569.<sup>8)</sup>

妊娠において高血圧を有する女性のケアにおける研究下の新規療法のいくつかには、アンチトロンビンのような凝固や炎症反応を阻害する薬剤が含まれている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) 特になし

<日本における教科書等>

- 1) 池ノ上克、鈴木秋悦、高山雅臣、豊田長康、廣井正彦、八重樫伸生 篇  
「NEW エssenシャル産科学・婦人科学」 医歯薬出版株式会社  
2004 年<sup>9)</sup>

① IIIB 産科学各論(異常編) 2. 妊娠疾患 B-妊娠中毒症 治療 3  
薬物療法 ④抗凝固療法: アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)やヘパリン  
療法などの抗凝固療法も病態により有効である。pp. 396

- 2) 矢嶋聰、中野仁雄、武谷雄二 編 「NEW 産婦人科学(改訂第2版)」  
南江堂 2004 年<sup>10)</sup>

- ① 第2章 周産期医学 III 妊娠中・後期の異常 1 妊娠中毒症  
[治療] 表III・11 妊娠中毒症の薬物療法 4. 抗凝固薬 (早発型重症例で考慮) アンチトロンビン (1500~3000 単位/日) pp.180
- 3) 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集 「今日の治療指針 私はこう治療している」 妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症) (HELLP 症候群を含む) Px 処方例 アンスロビン P 注 1 回 1500 単位 1 日 1-2 回 (ATIII 低下が認められるとき) pp.954.<sup>11)</sup>

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) SOGC Clinical Practice Guideline: Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, JOGC 2008; 30:S6.<sup>12)</sup>

Recommendations: Other therapies for treatment of preeclampsia

4. There is insufficient evidence to make recommendations about the usefulness of treatment with the following: activated protein C, (III-I) antithrombin, (I-I) heparin, (III-I) L-arginine, (I-I) long-term epidural anaesthesia, (I-I) N-acetylcysteine, (I-I) probenecid, (I-I) orsildenafil nitrate. (III-I)

Key to evidence statements and grading of recommendations, using the ranking of the Canadian Task Force on Preventive Health Care I-I means as follows:

Quality of Evidence Assessment

I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial

Classification of Recommendations

I. There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision-making

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本産科婦人科学会誌 58 巻 5 号、2006 年 5 月、日本産科婦人科学会研修コーナー N-69 診療の基本 妊娠高血圧症候群 治療 3. 薬物療法 3) アンチトロンビン (ATIII) <sup>13)</sup>

妊娠高血圧症候群は血液凝固亢進状態であり、微小血栓形成の抑制と血小板凝集抑制を目的に ATIII を投与することがある。

- 2) 日本産科婦人科学会誌 59 巻 12 号、2007 年 12 月、日本産科婦人科学会研修コーナー N-705 D. 産科疾患の診断・治療・管理 6. 異常妊娠 7) 妊娠高血圧症候群 治療 3. 薬物療法 3) アンチトロンビン (AT

III) 14)

妊娠高血圧症候群は血液凝固亢進状態であり、微小血栓形成の抑制と血小板凝集抑制を目的に ATIII を投与することがある。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) Terao T, et al: Pathological state of the coagulation and fibrinolytic system in preeclampsia and the possibility of its treatment with AT III concentrate, Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1989; 15:23-32.<sup>15)</sup>

- ① 対象：妊娠 20 週から 39 週で Gestosis Index (GI) 4 以上の妊娠高血圧症候群の患者
- ② 試験デザイン：各施設で奇数症例を AT 未治療群とし偶数症例を AT 治療群とした並行非盲検群間比較試験
- ③ 症例数：AT 治療群：25 例、AT 未治療群：10 例
- ④ 用法・用量：1 日量として 1000～2000 単位の範囲で担当医が選択し、1 日 1 回静注または点滴静注
- ⑤ 主要評価項目：GI 改善度判定基準にもとづく有効性判定結果
  1. GI 改善度評価基準：
  2. 著効：4 点以上改善、有効：2～3 点改善、やや有効：1 点改善、不変：±0、悪化：1 点以上増加
- ⑥ 有効性評価結果：結果的に症例の偏りが認められたが両群の背景因子に有意な差異はなかった。GI 改善度判定基準にもとづく有効性判定結果は、AT 治療群が、AT 未治療群に比べて有意に ( $p<0.05$ ; Wilcoxon test) すぐれていた。AT 治療群の投与前後の平均値は、投与前 79% および 99.5% であった。
- ⑦ 安全性評価結果：有害事象は、AT 投与に起因する有害事象は認められなかったが、ヘパリンを併用された 2 例に極めて軽度の歯肉出血が認められた。その後の経過は良好で自然消失した。この 2 例へのヘパリンの 1 日投与量は、1 万単位であった。

2) 真木正博、寺尾俊彦、池ノ上 克、佐藤和雄、中林正雄、一条元彦、相良祐輔、小川暢也 「乾燥濃縮人アンチトロンビン III 製剤の純粹重症妊娠中毒症に対する臨床評価 (用量検索試験)」診療と新薬 1996 ; 33 : 27-55.

16)

- ① 対象：妊娠 24 週から 35 週までの GI 6 以上の純粹重症妊娠中毒症 (妊娠高血圧症候群) の患者
- ② 試験デザイン：電話法による最小化法 (3 用量間のバランスを取る) を用いた 3 用量非盲検無作為化並行群間比較試験。
- ③ 用法・用量：3 用量群：500 単位/日、1500 単位/日、3000 単位/日

割付け後、3用量の内のいずれかを1日1回投与し、投与期間は、7日間であった。

④ 症例数：500単位/日群：29例、1500単位/日群：37例、3000単位/日群：33例

⑤ 主要評価項目：

GIの改善度評価

著明改善：4点以上改善、中等度改善：2～3点の改善、軽度改善：1点の改善、不変：±0、悪化：1点以上の増加

⑥ 副次的評価項目：Biophysical Profile Scoreの改善、胎児推定体重の増加、凝血学的所見の改善、妊娠期間の延長、新生児出生体重の増加

⑦ 有効性評価結果：3群の患者背景に有意な差異はなかった。GIスコア改善度評価では、中等度改善以上の改善率は、高用量になるにしたがって上昇し、用量反応関係は、有意 ( $p=0.010$ , Jonckheere Test) であった。胎児所見においては、胎児 BPD および胎児推定体重において用量反応関係に有意差 (それぞれ  $p=0.016$  および  $p=0.003$ , Jonckheere test) が認められた。胎児推定体重増加速度においても用量反応関係は有意 ( $p=0.040$ , Jonckheere Test) であった。また3000単位/日投与群で29.01g/日と最も良い増加が観察された。

本剤は、在胎週数を用量依存的に有意に ( $p=0.040$ , Jonckheere Test) 延長させ、平均延長日数±SDは、500単位/日群12.0日±12.0、1500単位/日群15.6±13.8、3000単位/日群19.9±16.6であり3000単位/日群が最も平均延長日数が長かった。

凝血学的所見においては、AT活性の有意な用量依存的上昇

( $p<0.001$ , Jonckheere Test) にしたがってD-dimerと血小板数の中央値の前後差で用量依存的改善が観察された。

以上、本剤は、抗凝固作用の作用機序に基づき対象疾患の母体症状を用量依存的に改善し、同時に胎児の状態も改善し、妊娠期間の延長を促すことが確認された。ゆえに、AT製剤の投与は、母体ならびに胎児の両方に用量依存的に有効な療法であることが検証された。

⑧ 安全性評価結果：安全性所見において、用量依存的反応は認められなかった。副作用は、3000単位/日群で投与中1例に軽度の徐脈および頭痛が観察された。治験薬投与は継続され対照療法なしで自然消失した。合併症・偶発症の発現件数は、500単位/日群6件、1500単位/日群8件、3000単位/日群2件であり、500単位/日群に5件の常位胎盤早期剥離が観察された。臨床検査値異常に関しては、本剤に起因する異常は、500単位/日群0例に比べて、1500単位/日群3例および3000単位/日群4例に肝酵素が上昇した。いずれもその後

の経過に問題はなかった。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本剤の要望効能・効果に対する有効性は、いずれの比較試験成績からも立証されており、またそれらの有効性の結果に一貫性が認められることから、妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

本剤の要望用法・用量は、用量反応が検討された比較試験成績を踏まえて、3000単位/日の用量で実施されたプラセボ対照の二重盲検並行群間比較試験成績が示すように要望効能・効果に対する至適用量と考えられ、用法も適切であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

妊娠高血圧症候群は、罹患率が高いこと、妊産婦死亡率が高いこと、及び胎盤機能不全による胎児発育不全(IUGR)や周産期死亡に密接に関係し、早産による未熟児出生が多くなることから、周産期医療において極めて重要な疾患であります。妊娠高血圧症候群重症となるとこれらの頻度は数倍に上昇し、一度重症化すると妊娠の経過とともにさらに重症化し、もはや自然に治癒することはありません。一方、疾患の進行につれて、胎児の発育環境は悪化し、IUGRや胎児仮死が高頻度に認められるようになります。その結果、母体の危険性と胎児の危険性により、正期産に対してより早期に妊娠のターミネーションを施行せざるをえなくなり、未熟児出生を余儀なくされます。未熟児で出生した児は、その未熟性に起因してさまざまな合併症や感染症などの外的要因による影響を受け、周産期死亡率を押し上げる原因となっていますし、神経学的後遺障害の発生など、予後における問題も存在しております。

妊娠高血圧症候群の根本的治療は、妊娠を終了させることではありますが、妊娠高血圧症候群における周産期死亡の主因が早産であるため、できるだけ妊娠を継続させ児が成熟するまでは母体への薬剤投与による待機的治療が現在行われております。薬物療法は、母体の表面的な症状改善を目標に行われておりまして依然として対症療法の域を脱して降りませんが、本症では胎児・胎盤系の機能低下すなわち胎盤機能不全が必発でありますので、現在の対照療法の代表格であります降圧・利尿薬などの薬物はこれに対して無力であるばかりでなく、むしろ好ましくない影響の方が大きいとされています。すなわち、降圧剤を投与すると、血圧の上昇は抑制することができますが、現在使用されている降圧剤による治療が、尿蛋白をとともなう妊娠高血圧症候群やIUGR、周産期死亡などあるいは合併症の予防や減少に寄与するという十分な証明はありません。また、降圧剤などが、特に児の発育という観点から安全かつ有用であるという証拠もありません。最近の報告(Lancet 2000;

355:87) におきましても降圧剤による治療は胎児発育に逆効果である結果が出ており、先の事実を支持する結果が得られております。一方、降圧療法をやむおえなく施行する場合は、妊娠時は胎盤形成とともに、母体循環動態が変化（末梢血管抵抗の低下、心拍出量や心拍数の増加、圧受容器反射の低下など）するとともに胎児を内蔵するため各種薬剤の胎児への影響を考慮した妊娠時独自の降圧療法などが必要と考えられ、単純に内科領域の治療法をそのまま妊娠時に適応できない背景があります。また、妊娠高血圧症候群の管理の難しさは、母児の予後を考える上で一方を重視することが、他方の悪化につながりやすいというジレンマにあります。妊娠高血圧症候群の母体の臨床症状は、妊娠経過とともに増悪しますので、一般的に薬物治療に対して治療抵抗性を示すと考えられます。また、劇的効果を求めて強力な薬物治療を施行すれば、母体の症状（特に高血圧）はそれなりに改善する可能性はありますが、胎児環境の悪化、すなわち胎児・胎盤機能に悪影響を及ぼし、IUGRや胎児状態を悪化させ、早期にターミネーションを余儀なくされ周産期死亡率の上昇へと連動してまいります。

このように、妊娠高血圧症候群の薬物療法を考える上で、母体・胎盤・胎児系というユニットとして総合的な立場の効果的薬物療法、すなわち母体症状を改善するばかりでなく、胎児状態の改善や IUGR の進行防止、及び早産、低出生体重児出生の防止が計れる薬物療法が現時点で最も適した薬物療法と考えられております。

したがって、薬物治療に期待される点は、①母体の臨床症状（浮腫、蛋白尿、高血圧）を改善し、症状の進展を防止すること、②母体臨床症状の改善による母体循環の変動が胎児胎盤機能に悪影響を及ぼさず、胎児状態の悪化や IUGR や胎児仮死の進展を防止すること、③治療効果として可能ならば胎児の成熟が得られるまで在胎週数（日数）を延長することができ、児の発育の促進に寄与すること④低出生体重児出生を防止すること、などです。

#### 早発型妊娠高血圧症候群重症に対する医療の問題点

現在少産少死の時代となっておりますが、逆に初産年齢の高齢化は確実に進行しており、高齢妊娠における妊娠高血圧症候群重症発症率は高くなることや、不妊治療による多胎妊娠の増加などから低出生体重児の頻度は近年増加傾向を示しております。多胎妊娠は妊娠高血圧症候群の好発因子でありますから、妊娠 32 週までの妊娠高血圧症候群における母児管理の重要性はますます高くなる事が予想されております。現在でも、特に妊娠 32 週までの早期発症型の妊娠高血圧症候群重症は、胎児側のリスクが高く、妊娠 32 週未満で生まれた児は、全体的な知能の低下を示す可能性がかなり有ると結論されております。また、このあたりまでの妊娠週数では、分娩を優先させる積極的治療よりも薬物療法などの待機的療法の方が児の予後が良いとの報告とともに広く認知されております。一方、現在、ハード面で分娩を優先させる積極的体制が母体搬送という面も含めて全国共通して同じレベルで実施されているわけではないことから、待機的療法で有効

性が証明された治療薬は、母児管理の安全性を考えると極めて高いニーズを持っております。さらにその管理は、特に NICU 施設との連携で行わなければなりません。しかしながら、現在、低出生体重児に対する NICU での医療コストは膨大であります。このようなことから、NICU での医療コストを何らかの形で節約する方法も考えられますが、未熟性が故に発症する新生児疾患に対する予防医学の投資の方が経済的にメリットが大きいと試算がありより一層の予防医学的見地にたった治療薬の開発が望まれております。

このような疾患背景を鑑みると乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤は、その有効性、有用性、ならびに安全性は、公知の文献等から専門医ならびに本学会においても認知されており、先に述べた妊娠高血圧症候群の薬物療法に期待される事項をすべて満足しており既存の薬剤にない効能を有する本剤の治療適応は、医療現場の強く希望するところであります。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし。

#### 5. 備考

<その他>  
特になし

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 独国添付文書 Kybernin® 500
- 2) Paternoster DM, Fantinato S, Manganeli F, Milani M, Nicolini U, Girolami A: Efficacy of AT in pre-eclampsia: a case-control prospective trial; Thromb Haemost 2004; 91:283-289
- 3) Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Sameshima H, Nakabayashi M, Kajiwara Y, Maki M and the BI51.017 study group.: Treatment of severe preeclampsia with antithrombin concentrate: results of a prospective feasibility study 2003; 29:645-652.
- 4) Maki M, Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Satoh K, Nakabayashi M, Sagara Y, Kajiwara Y, Urata M.: Antithrombin therapy for severe preeclampsia: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Thromb Haemost 2000; 84:583-590.
- 5) Sameshima H, Kodama Y, Ikenoue T, Kajiwara Y.: Antithrombin improves fetal condition in women with severe pre-eclampsia before 32 weeks of gestation; a randomized, double-blind, placebo-controlled



- trial. J Obstet and Gynecol Res 2008; 34:34-39.
- 6) Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F, Milani M, Nicolini U, Girolami A: Recent progress in the therapeutic management of pre-eclampsia. Expert Opin Pharmacother 2004; 5:2233-2239
  - 7) D'Angelo A and Valsecchi L on behalf of the ATIII-EPAS study group.: The microangiopathy of pregnancy. Haematologica reports 2005; 1:34-37.
  - 8) Sibai BM.: Caring for women with hypertension in pregnancy. JAMA 2007; 298:1566-1569.
  - 9) 池ノ上克、鈴木秋悦、高山雅臣、豊田長康、廣井正彦、八重樫伸生 篇「NEW エッセンシャル産科学・婦人科学」 医歯薬出版株式会社 2004年
  - 10) 矢嶋聰、中野仁雄、武谷雄二 編 「NEW 産婦人科学 (改訂第2版)」 南江堂 2004年
  - 11) 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集 「今日の治療指針 私はこう治療している」 妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症) (HELLP 症候群を含む)
  - 12) SOGC Clinical Practice Guideline: Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, JOGC 2008; 30:S6
  - 13) 日本産科婦人科学会誌 58巻5号、2006年5月、日本産科婦人科学会研修コーナー N-69 診療の基本 妊娠高血圧症候群 治療 3. 薬物療法 3) アンチトロンビン (ATIII)
  - 14) 日本産科婦人科学会誌 59巻12号、2007年12月、日本産科婦人科学会研修コーナー N-705 D. 産科疾患の診断・治療・管理 6. 異常妊娠 7) 妊娠高血圧症候群 治療 3. 薬物療法 3) アンチトロンビン (ATIII)
  - 15) Terao T, et al: Pathological state of the coagulation and fibrinolytic system in preeclampsia and the possibility of its treatment with AT III concentrate, Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1989; 15:23-32
  - 16) 真木正博、寺尾俊彦、池ノ上 克、佐藤和雄、中林正雄、一条元彦、相良祐輔、小川暢也 「乾燥濃縮人アンチトロンビンIII製剤の純粹重症妊娠中毒症に対する臨床評価 (用量検索試験)」診療と新薬 1996; 33:27-55