

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2013に準拠して作成

血漿分画製剤（血液凝固阻止剤） **献血**

特定生物由来製品
処方箋医薬品

ニアート[®] 静注用500単位

ニアート[®] 静注用1500単位

Neuart[®] i.v. 500units

Neuart[®] i.v. 1500units

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	特定生物由来製品 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	1 瓶中 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 500 国際単位 1 瓶中 乾燥濃縮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：Freeze-dried Concentrated Human Antithrombin Ⅲ			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	規格	承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	500 国際単位製剤	2009年6月23日 (販売名変更に係る代替新規承認)	2009年9月25日	1987年6月15日
	1,500 国際単位製剤	2004年12月10日	2005年2月14日	2005年2月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室 TEL：0120-853-560 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、弊機構休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di/			

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA 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>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，PMDA ホーム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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	7	2. 用法及び用量	16
		3. 臨床成績	17
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	8	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名	8	2. 薬理作用	22
3. 構造式又は示性式	8		
4. 分子式及び分子量	9	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	9	1. 血中濃度の推移・測定法	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	2. 薬物速度論的パラメータ	26
7. CAS 登録番号	9	3. 吸収	26
		4. 分布	26
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	27
1. 物理化学的性質	10	6. 排泄	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	7. トランスポーターに関する情報	28
3. 有効成分の確認試験法	10	8. 透析等による除去率	28
4. 有効成分の定量法	11		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	29
1. 剤形	12	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29
2. 製剤の組成	12	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
3. 注射剤の調製法	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13	5. 慎重投与内容とその理由	29
5. 製剤の各種条件下における安定性	14	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
6. 溶解後の安定性	14	7. 相互作用	32
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14	8. 副作用	32
8. 生物学的試験法	14	9. 高齢者への投与	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	11. 小児等への投与	34
11. 力価	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	13. 過量投与	35
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	14. 適用上の注意	35
14. その他	15		

15. その他の注意	37
16. その他	37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	44
12. 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	44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44

X I. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47

X III. 備考

その他の関連資料	48
----------	----

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

生体内には血液の凝固系と線溶系及びこれらを阻害する系（阻害系）がそれぞれ存在しており、正常な生体内ではこれら“凝固系－線溶系－阻害系”の三者の平衡が保たれている。しかし、何らかの原因でこれらの平衡が崩れると血栓形成や出血を来し、これを是正するための処置として線溶亢進状態の場合には凝固系因子の補充や線溶阻害剤などの投与が、凝固系亢進の場合には線溶系因子の補充や凝固阻害剤などの投与が行われる。

生体内における主要な阻害因子の一つとしてアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）がある。アンチトロンビンⅢは、 α_2 グロブリン分画中に存在するセリンプロテアーゼインヒビターであり、生体内において活性化血液凝固因子（IXa 因子、Xa 因子、XIIa 因子、トロンビン等）と結合することにより、これらプロテアーゼ活性を阻害する血液凝固阻害因子である。

アンチトロンビンⅢが減少する疾患として、先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症のほか、白血病や悪性腫瘍、敗血症などで合併する汎発性血管内凝固症候群（DIC）があり、これらの患者に対して、循環動態への過剰負荷を少なくしたアンチトロンビンⅢ濃縮剤の有用性が提唱され、1974年頃よりドイツにおいて研究開発が進められていた。

当機構では、1977年より製剤化研究に着手し、1982年よりヒト血漿より分離・精製したアンチトロンビンⅢを高濃度に含有する本剤の第Ⅲ相試験を開始した。その結果、DIC及び先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症の患者を対象とした多施設臨床試験¹⁾において本剤の有用性が認められたことから、1985年6月製造承認申請を行い、1987年3月31日に承認を取得し発売に至った。また、国内自給への貢献を目的として献血由来の本剤（500国際単位製剤）を1992年に発売した。

本剤（500国際単位製剤）については、発売後4,301例の使用成績調査を実施し、1993年6月に再審査申請を行った結果、2004年3月に薬事法第14条2（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された（2004年3月23日付厚生労働省医薬食品局長通知）。また、この使用成績調査集計の結果、本剤全使用例の68%において1日1,500国際単位が投与されていた。1,500国際単位を投与する場合、複数バイアルの薬剤の調製、投与操作が必要となる。そこで、医療現場での負担の軽減を目的として1,500国際単位製剤の製造承認申請を2003年6月に行い、2004年12月10日に承認され発売に至った。

さらに、2008年9月に貯法変更の一部変更承認を取得し、貯法を「凍結を避け10℃以下」から「室温保存（禁・凍結）」へ変更した。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 人アンチトロンビンⅢを高純度に含有する DIC 治療剤である。
- (2) トロンビンをはじめ幅広くセリンプロテアーゼ活性を生理的かつ強力に阻害する (*in vitro*)。 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の「2.薬理作用」を参照)
- (3) 本剤は 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 (GPT) 値でスクリーニングし、更に HBV、HCV 及び HIV についての核酸増幅検査を行った献血者の血漿を原料としている。また、各種病原ウイルスの不活化・除去を目的として、60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜 (平均孔径 : 15nm) によるろ過処理を施している。更に最終製剤についても HBV、HCV、HIV、ヒトパルボウイルス B19、HAV 及び HEV について核酸増幅検査を実施し、ウイルスの核酸が検出されないことを確認している。ただし、以上のような安全対策を講じても、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照)
- (4) 室温での保存 (凍結を避け 30℃以下) が可能である。
- (5) 副作用発現率は 0.11% (5 例/4,499 例)
総症例数 4,499 例中 5 例 (0.11%) 6 件 (承認時 198 例中 0 例、市販後 4,301 例中 5 例) に副作用が認められた。その内訳は、発疹、嘔気、肝機能異常、好酸球増多、頭痛、発熱が各 1 件 (0.02%) であった。(ノイアート静注用 500 単位再審査終了時)
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8.副作用」を参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

ノイアート静注用 500 単位
ノイアート静注用 1500 単位

(2) 洋名：

Neuart I.V.500 units
Neuart I.V.1500 units

(3) 名称の由来：

Neu（独語の新しい）＋art（アンチトロンビンⅢの at の間に語感を調える r を挿入）に由来。

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）：

Freeze-dried Concentrated Human Antithrombin Ⅲ

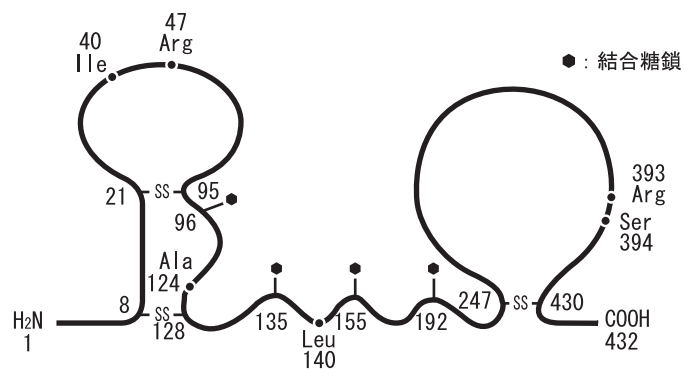
(3) ステム：

該当しない

3.構造式又は示性式

該当しない

<参考>アンチトロンビンⅢの分子模型²⁾



4.分子式及び分子量

分子式：該当しない

分子量：約 54,000～67,000³⁾

5.化学名（命名法）

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

正式な略名はないが一般的に ATⅢ（アンチトロンビンⅢ）、AT（アンチトロンビン）と略される。

7.CAS 登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

該当資料なし

(2) 溶解性：

該当資料なし

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(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⁴⁾：

沈降定数 (S_{20w}) 4.2

ストークス半径 (nm) 3.70

拡散係数 (D_{20w}) 58

摩擦係数比 (f/f_0) 1.34

固有粘度 (η) 4.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験結果

試験条件	保存形態	試験期間	試験結果
-25℃	ポリエチレン製 気密容器	9 ヶ月 (0,2,4,6,9 ヶ月)	全ての試験*は規格に適合

* 試験項目：性状、pH 試験、たん白質含量試験、発熱試験、力価試験

3. 有効成分の確認試験法

◎ 同定試験

生物学的製剤基準「乾燥濃縮アンチトロンビンⅢ」の同定試験による。

4.有効成分の定量法

◎ 力価試験

生物学的製剤基準「乾燥濃縮アンチトロンビンⅢ」の力価試験による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

区別：注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

規格・性状：

		500 国際単位製剤	1,500 国際単位製剤
有効成分 〔1 瓶中〕	人アンチ トロンビンⅢ	500 国際単位	1,500 国際単位
性 状		白色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶剤（10mL）で溶解するとき、1mL 中にアンチトロンビンⅢ50 国際単位を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。	白色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶剤（30mL）で溶解するとき、1mL 中にアンチトロンビンⅢ50 国際単位を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。

（ガラス瓶入り）

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

	500 国際単位製剤	1,500 国際単位製剤
pH*	6.5～8.0	6.5～8.0
浸透圧比* （生理食塩液に対する比）	約 1	約 1

※ 本剤 1 瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤で、下記の成分を含有する。

		500 国際単位製剤	1,500 国際単位製剤
有効成分 〔1 瓶中〕	人アンチトロンビンⅢ	500 国際単位	1,500 国際単位
添加物 〔1 瓶中〕	塩化ナトリウム	48mg	145mg
	クエン酸ナトリウム水和物	50mg	150mg
	D-マンニトール	200mg	600mg
添付溶剤	日局 注射用水	10mL	30mL
備考	人アンチトロンビンⅢは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）		

本剤は、製造工程（不溶化ヘパリンによる吸着処理）で、ブタ小腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

(2) 添加物 :

上記 (1) 項参照

(3) 電解質の濃度 :

<参考>

ノイアート静注用 500 単位 : (単位 : mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
131.4	0.0	77.8

- ・ 3 ロットの实测データ (平均値)
- ・ 实测値はロット間で変動する。

ノイアート静注用 1500 単位 : (単位 : mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
132.7	0.0	78.5

- ・ 3 ロットの实测データ (平均値)
- ・ 实测値はロット間で変動する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

上記 (1) 項参照

(5) その他 :

該当しない

3.注射剤の調製法

添付の溶剤瓶〔日局 注射用水 10mL (500 国際単位製剤) 又は 30mL (1,500 国際単位製剤) 入り〕とノイアート静注用 500 単位瓶又はノイアート静注用 1500 単位瓶のゴム栓表面を消毒し、添付の溶解液注入針を用いて溶剤をノイアート瓶に移行し、なるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

(「XⅢ. 備考」欄の「ノイアート静注用 500 単位、ノイアート静注用 1500 単位の溶解法及び溶解液注入針の使い方」を参照)

4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果

	試験条件	保存期間	試験結果
500 国際単位製剤	31±1℃	27 ヶ月 (0、3、6、9、12、 13、18、24、27 ヶ月)	全ての試験項目*1の規格に適合し、経時的な変化は認められなかった。
	45±1℃	6 ヶ月 (0、2、4、6 ヶ月)	全ての試験項目*2の規格に適合し、経時的な変化は認められなかった。
1,500 国際単位製剤	31±1℃	27 ヶ月 (0、3、6、9、12、 13、18、24、27 ヶ月)	全ての試験項目*1の規格に適合し、経時的な変化は認められなかった。
	45±1℃	6 ヶ月 (0、2、4、6 ヶ月)	全ての試験項目*2の規格に適合し、経時的な変化は認められなかった。

*1 試験項目：性状、浸透圧比、pH 試験、含湿度試験、不溶性異物検査、たん白質含量試験、同定試験、異常毒性否定試験、力価試験、不溶性微粒子試験。なお、たん白質含量試験、同定試験、異常毒性否定試験、浸透圧比は、0、13、27 ヶ月に実施した。

*2 試験項目：性状、浸透圧比、pH 試験、含湿度試験、不溶性異物検査、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、力価試験、不溶性微粒子試験。なお、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、浸透圧比は、0、6 ヶ月に実施した。

6.溶解後の安定性

	溶解後の保存条件	結果
500 国際単位製剤 (10mL の注射用水に溶解)	室温 (25℃)、24 時間恒温 室で静置	外観、不溶性異物、pH、力価に変化は認められなかった。
1,500 国際単位製剤 (30mL の注射用水に溶解)	室温 (25℃)、24 時間恒温 室で静置	外観、不溶性異物、pH、力価に変化は認められなかった。

(注意) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。

7.他剤との配合変化 (物理化学的变化)

- ・他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- ・アンチトロンビンⅢは弱アルカリ性 (pH7~8) 溶液中では安定であるが、酸性溶液中 (例えば pH5 以下) では不安定であること、また、安定な pH 条件下でもイオン強度が低下すると不安定となることが知られているので、配合後に pH が酸性に傾くものや、イオン強度が低下するもの等との配合は避けること。

8.生物学的試験法

生物学的製剤基準 一般試験法の無菌試験法、異常毒性否定試験法、発熱試験法を準用して試験する。

9.製剤中の有効成分の確認試験法

◎ 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（生物学的製剤基準）。

10.製剤中の有効成分の定量法

◎ 力価試験

生物学的製剤基準「乾燥濃縮アンチトロンビンⅢ」の力価試験による。

<参考>ノイアート静注用 500 単位、ノイアート静注用 1500 単位の力価（アンチトロンビンⅢ活性値）、比活性

	力価	比活性
500 国際単位製剤	539 国際単位/瓶	7.4 国際単位/たん白 mg
1,500 国際単位製剤	1616 国際単位/瓶	7.4 国際単位/たん白 mg

- ・ 10 ロットの実測データ（平均値）
- ・ 実測値はロット間で変動する。

11.力価

アンチトロンビンⅢの力価は IU（国際単位）で表示される。

12.混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿蛋白

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

- ・ コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。（「XⅢ.備考」の「2.ノイアート静注用 500 単位、ノイアート静注用 1500 単位の溶解法及び溶解液注入針の使い方」を参照）
- ・ シリコンオイルが内壁に塗布されているシリンジを用いてノイアート静注用製剤を溶解した液を投与する場合、浮遊物を生成することがある。（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14.使用上の注意」を参照）

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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）

2. 用法及び用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
- (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。
- (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 時間当たり 500 単位を超えないこと。

<解説>

- (1) 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ことから、出血傾向を来すおそれがあるため、投与にあたっては出血検査等の出血管理を十分行うことが必要であることから設定した。
- (2) アンチトロンビンⅢ単独投与の場合、凝固因子の不活化は比較的緩徐であるのに対して、ヘパリンの存在下では不活化速度が著しく加速される。したがって、アンチトロンビンⅢのみならず凝固因子も著減している DIC 症例のような場合、アンチトロンビンⅢとヘパリンを併用すると血液凝固能が著しく低下し、出血を来す危険性があることから設定した。また、血管内皮細胞表面にはヘパリンと同様のアンチトロンビンⅢ活性増強作用を有するヘパラン硫酸があるため、内皮細胞の障害が比較的少ないと考えられる急性 DIC ではアンチトロンビンⅢ単独投与でも十分な抗凝固作用が発現すると考えられる⁹⁾。
- (3) アンチトロンビンⅢ製剤と併用するヘパリンの用法はヘパリン製剤で定められた用法・用量、使用上の注意によるものであるが、本剤の臨床試験ではヘパリン 10,000 単位/日を併用投与した。出血傾向を助長するおそれがあることから、ヘパリンの投与量は 1 時間当たり 500 単位を超えないよう留意する。

<参考>投与速度

- ・有効性・安全性を検証した開発治験時の臨床試験において具体的な投与方法を規定して実施していないため、「用法・用量」に具体的な投与速度を明記せず、一般的な「緩徐に静注もしくは点滴静注する」との表現にとどめている。
- ・なお、DRUGDEX[®]（1997年に米国議会で医薬品情報の基準として公定書に認定されたデータベース）2011年版におけるアンチトロンビンⅢの推奨投与速度は「50IU/分（1mL/分）で、100IU/分を超えない」となっている。
- ・これを参考に以下の投与速度を本剤の推奨投与速度としている。
 - 成人の場合 100 国際単位/分を超えない
 - 小児の場合 2 国際単位/kg/分を超えない（小児は成人を参考に体重換算して設定した）

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

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の治療¹⁾

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏の患者で下肢静脈血栓症の治療のために、本剤が500～1,500 国際単位/日静注され、全例に本剤の補充療法における有用性が認められた。

2) 汎発性血管内凝固症候群（DIC）の治療

① ヘパリン併用投与の臨床効果¹⁾

多施設臨床試験において、先行したヘパリン単独点滴静注下では血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇はなく、DICの改善はみられなかったが、本剤1,500 国際単位/日静注をヘパリンに併用したところ、明らかな血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇と抗原量の増加が認められ、諸検査成績もDICの臨床症状も明らかな改善が認められた。

この本剤・ヘパリン併用療法の有用率は全症例で54.2%であり、特に、ヘパリン10,000 単位/日先行投与のもとに、本剤1,500 国際単位/日の2日以上連用例では有効率、有用率ともに81%を示した。

目的	DIC 患者に対する本剤とヘパリン併用投与の有用性を検証する。																
対象者	厚生労働省 DIC 調査研究班の DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者で、血漿アンチトロンビンⅢ活性が 70%以下の者 (DIC 患者 142 例)。																
試験方法	多施設臨床試験																
試験薬	本剤：1 瓶中アンチトロンビンⅢ500 国際単位含有																
投与方法	原則として血漿アンチトロンビンⅢ濃度が 70%以下の状態において、まずヘパリン単独で 10,000 単位/日の割で点滴静注し、次いで、ヘパリンの血中濃度が安定した頃 (点滴開始から原則 12 時間後)、成人では 1 日 1 回本剤 1,500 国際単位 (3 瓶) を静注若しくは点滴静注した。(小児の場合は適宜減量) 本剤の投与期間は、原則として 2 日以上とし、本剤投与の 2 日間は同一条件によってヘパリン点滴を持続した。																
評価項目	① 主治医の判定 有効性：出血症状、臓器症状及び凝血学的検査成績の変動より本剤の効果を「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 5 段階で評価。 有用性：有効性と副作用を勘案して「極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能」の 5 段階で評価。 ② DIC 診断基準のスコアの変化による評価 治療効果判定の客観性を高める目的で、DIC 診断基準におけるスコアの経時変化的変動を検討した。																
結果	① ヘパリン併用療法の臨床効果 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="4">有用率 (%) [極めて有用+有用]</th> </tr> <tr> <th></th> <th>非白血病</th> <th>白血病</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A群 (103例)</td> <td>54.8%</td> <td>31.6%</td> <td>50.5%</td> </tr> <tr> <td>B群 (21例)</td> <td>83.3%</td> <td>66.7%</td> <td>81.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>A 群：厚生労働省 DIC 調査研究班の DIC 診断基準により、DIC 又は DIC の疑いと診断され、かつヘパリン点滴静注開始後、原則として 12 時間 (少なくとも 3 時間) 以降に本剤を投与した群 (103 例) B 群：A 群のうち、ヘパリン 1 日 10,000 単位の点滴静注開始後、本剤を 1 日 1,500 国際単位投与した群 (21 例)</p> ② 先行したヘパリン単独点滴静注下では血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇なく、プロトロンビン時間、血漿フィブリノゲン量、血清 FDP 値も不変で血小板数は低下傾向を示し DIC の改善もみられなかったが、本剤 1,500 国際単位/日静注を少なくとも 2 日間以上加えたところ、明らかな血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇と抗原量の増加が認められ、諸検査成績、DIC の臨床症状も改善傾向が認められた。 ③ 本剤投与による副作用は認められなかった。	有用率 (%) [極めて有用+有用]					非白血病	白血病	計	A群 (103例)	54.8%	31.6%	50.5%	B群 (21例)	83.3%	66.7%	81.0%
有用率 (%) [極めて有用+有用]																	
	非白血病	白血病	計														
A群 (103例)	54.8%	31.6%	50.5%														
B群 (21例)	83.3%	66.7%	81.0%														

② 単独投与の臨床効果

- ・ 外科的 DIC では多発外傷患者、術後患者などヘパリンの使用が困難な場合にアンチトロンビンⅢ製剤単独投与が試みられ、有効であった^{6~9)}。

<参考>

外傷後の DIC 患者 3 例に対して、本剤 1,500 国際単位を 4 日にわたって単独投与したところ、血小板の増加、FDP 値の低下が認められ、出血傾向も改善した⁷⁾。

外傷後 DIC 患者における本剤単独投与例

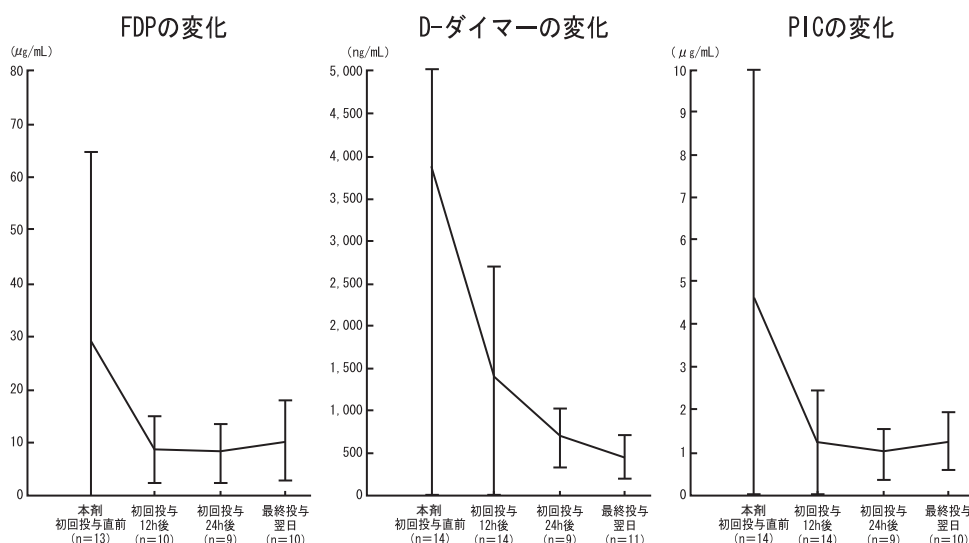
年齢	性	診断名	治療開始時の臨床検査値			治療終了時の臨床検査値		
			血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	FDP 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	アンチトロンビンⅢ 活性 (%)	血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	FDP 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	アンチトロンビンⅢ 活性 (%)
65	M	熱傷 (30%) (Ⅱ~Ⅲ度)	21	10	61	73	40	77
35	M	右下腿剥脱損傷 出血性ショック	78	20	52	210	10	93
17	M	左上腕切断 出血性ショック	76	20	71	176	10	102

- ・ 産科的 DIC ではアンチトロンビンⅢ製剤単独投与は常位胎盤早期剥離、後産期出血などで有効性が報告されている¹⁰⁾。

<参考>¹¹⁾

産婦人科における DIC の診断基準により DIC と診断され、アンチトロンビンⅢ活性が正常の 70%以下であった産科 DIC 患者 15 例を対象とし、本剤を原則として 1 日量 1,500 国際単位又は 30 国際単位/kg を 2 日以上にわたって単独投与したところ、特に FDP、D-ダイマー、PIC (プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体) の速やかな減少が認められた。

また、最終全般改善度と副作用を総合し、有用度を「極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない、判定不能」の 6 段階で評価した結果、有用以上であったものは 86.7% (13 例/15 例) であった。



(3) 臨床薬理試験：

対象者	健康成人男子 3 例
試験薬	本剤：1 瓶中アンチトロンビンⅢ500 国際単位含有
投与方法	本剤 1 瓶を注射用水 20mL に溶解した後、1 名には 10mL (250 国際単位) を 5 分間で静注し、2 名には 20mL (500 国際単位) を 10 分間で静注した。
検査項目	下記の臨床症状につき、投与前、投与中、投与終了直後、投与終了 1 時間後、2 時間後に観察した。 血圧、脈拍、呼吸数、体温、一般症状、注射部位の異常
結果	各観察時期において、全例とも自・他覚異常は認められなかった。

(日本血液製剤機構内部資料)

(4) 探索的試験¹²⁾：

対象者	DIC 患者：12 例 アンチトロンビンⅢ減少症患者 (DIC を伴わない肝硬変症*など)：7 例 ほか計 25 例
試験方法	オープン試験
試験薬	本剤：1 瓶中アンチトロンビンⅢ500 国際単位含有
投与方法	本剤 1 瓶当たり 20mL の注射用水に溶解し、1 回 500～1,500 国際単位を単回又は 1 日 1 回連日～間歇に静脈内に投与。
結果	① アンチトロンビンⅢ濃度の推移の検討 アンチトロンビンⅢが著減しているが DIC を伴わない肝硬変患者 7 例に本剤 1,500 国際単位を単回静注した。その結果、アンチトロンビンⅢ増加の期待値と実際に増加したアンチトロンビンⅢは活性及び抗原ともほぼ一致した。また、アンチトロンビンⅢは二相性の減衰曲線を示し、48 時間程度で血管内外で平衡に達したと考えられた。投与された、アンチトロンビンⅢの第二相の半減期は約 60～70 時間と推測された。 ② DIC 症例でのヘパリンとの併用 DIC 患者において、ヘパリンを持続点滴したがアンチトロンビンⅢ活性がほとんど上昇しなかった症例に対して、本剤 1,500 国際単位を連日併用投与したところ、アンチトロンビンⅢ活性、抗原量とも十分な上昇が認められた。 ③ 25 例に対して本剤を延べ 80 回投与したが副作用は認められなかった。

* 効能・効果外疾患を含む

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

- ・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
- ・汎発性血管内凝固症候群（DIC）
- ・外科的 DIC
- ・産科的 DIC

については「(2) 臨床効果」の項参照。

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

《使用成績調査〔500 国際単位製剤で実施〕》

① 調査方法

○調査実施期間：

1987 年 3 月 31 日（承認日）～1993 年 3 月 30 日（6 年間）

○調査対象：

使用成績調査により、全国 1,187 施設から収集された調査症例は 4,301 症例であり、これを調査対象とした。

○有効性判定項目：

有効性の判定は主治医判定による全般改善度を指標とし、「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で行い、「改善」以上を有効とした。

② 調査結果

○先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向

有効性解析対象症例は予防投与症例 1 例を除く 5 例で、主治医判定全般改善率（改善以上）は 40.0%（2/5 例）であった。

○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）

有効性解析対象症例は、承認の効能効果に合致した本剤投与前のアンチトロンビンⅢ活性が 70%以下の DIC 症例 3,203 例のうち、予防投与症例 22 例を除く 3,181 例とし、全般改善度の評価は、3,181 例のうち判定不能及び未記載症例を除く 3,022 例で、全般改善率（改善以上）は 56.62%（1,711/3,022 例）であった。

○安全性

安全性解析対象症例 4,301 例における副作用発現症例率は 0.12%（5/4,301 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

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

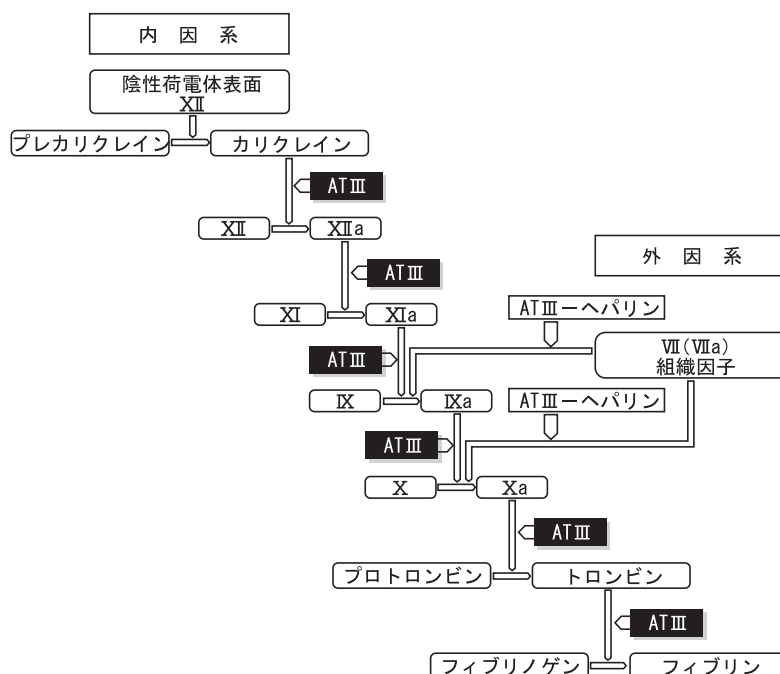
ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム、
ダナパロイドナトリウム、アルガトロバン、メシル酸ガベキサート、
メシル酸ナファモスタット、トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

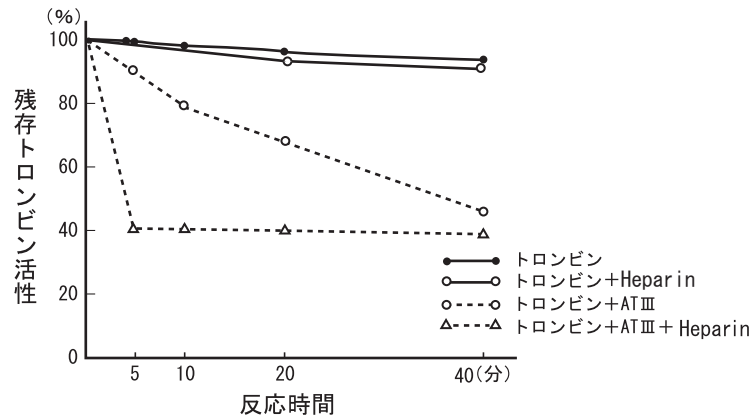
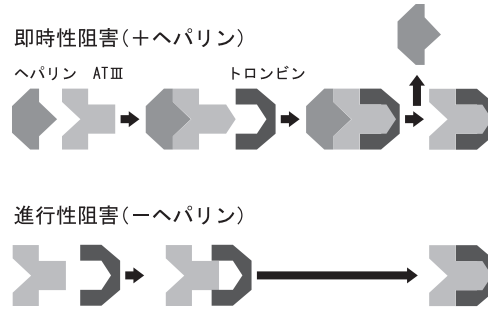
(1) 作用部位・作用機序：

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、XIIa 因子、XIa 因子、Xa 因子、IXa 因子、トロンビン、カリクレイン、プラスミンなどほとんどのセリンプロテアーゼの活性を阻害する。アンチトロンビンⅢは、ヘパリンが存在すると、アンチトロンビンⅢ・ヘパリン複合体を形成し、前述の各種セリンプロテアーゼとの反応速度が著しく促進され、即時的に阻害作用を示す¹³⁾。また、アンチトロンビンⅢとセリンプロテアーゼとの反応は、ヘパリンの存在にかかわらず 1：1 のモル比で進行し、アンチトロンビンⅢのアルギニン（Arg）残基が、プロテアーゼの活性中心セリン（Ser）残基とエステル結合して複合体を形成し、活性を抑制すると説明されている¹⁴⁾。

アンチトロンビンⅢの作用点



アンチトロンビンⅢによるトロンビン阻害の作用機序

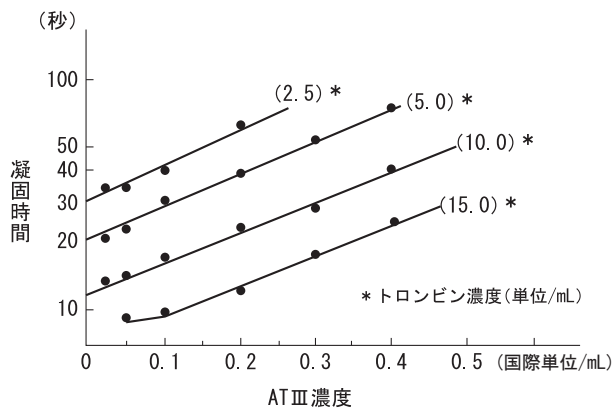


トロンビンのアンチトロンビンⅢによる阻害とヘパリンの影響¹³⁾ 一部改変

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

1) トロンビン活性に対する阻害作用 (*in vitro*)³⁾

本剤は人トロンビン活性に対して、濃度依存的な阻害作用を示した。



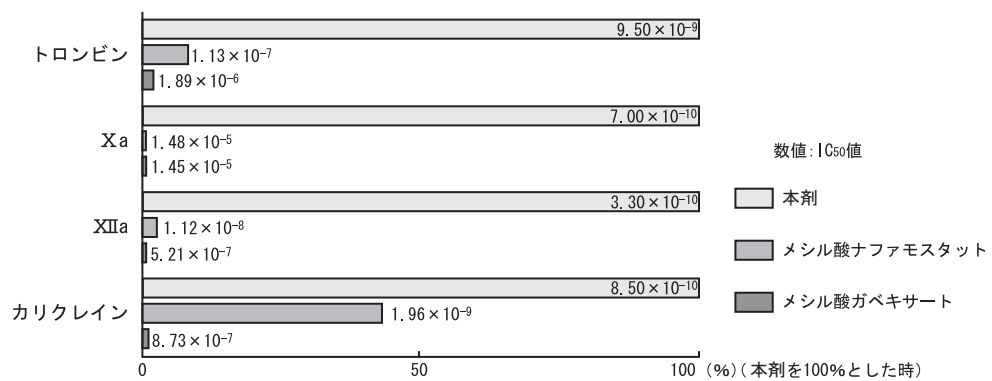
トロンビン活性に対する濃度依存的阻害作用

2) DIC モデル病変（ウサギ）に対する効果（*in vivo*）¹⁵⁾

外因性凝固機序の活性化に基づいて発症する DIC のモデル病変である組織トロンボプラスチン惹起凝固亢進に対して、本剤は、ヘパリンとの併用により、凝固阻害作用を示した。また内因性凝固機序の活性化に基づいて発症する DIC のモデル病変であるエンドトキシン惹起凝固亢進に対しても、ヘパリンの併用により、顕著な阻害作用を示し、糸球体内血栓形成を完全に防止した。

3) セリンプロテアーゼに対する阻害効率（*in vitro*）¹⁶⁾

本剤は内因系凝固経路の上流で作用するカリクレインや活性化 XII 因子及び凝固経路の下流で作用する活性化 X 因子やトロンビンなど、各種セリンプロテアーゼを幅広く阻害することが認められた。特に活性化 X 因子においては他の合成蛋白酵素阻害剤と比較して強く作用した。



各種プロテアーゼ血漿前駆体レベルの1%活性化に対する各種阻害作用効率*
の比較¹⁶⁾ 一部改変

(*作用効率: IC₅₀ 値に対して実際に酵素を阻害している量)

(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

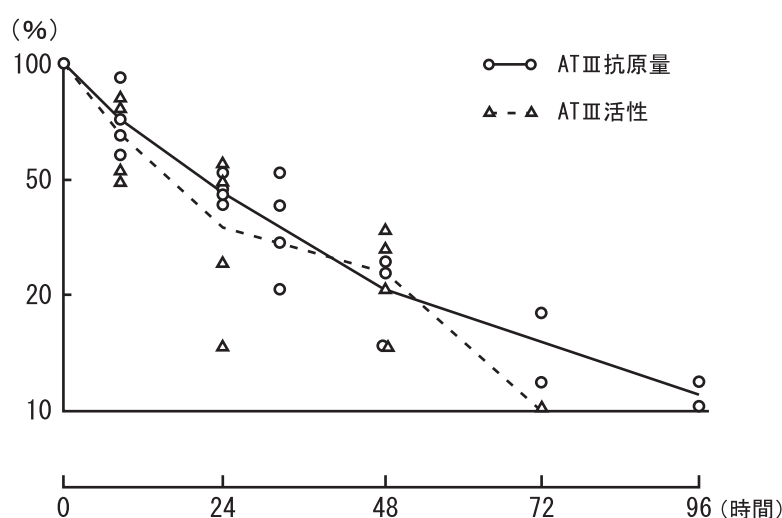
1. 血中濃度の推移・測定法

アンチトロンビンⅢが著減しているがDICを伴っていない肝硬変患者*7例に本剤1,500国際単位(単回)を静注し、アンチトロンビンⅢの血中動態を検討した。

その結果、

- ・アンチトロンビンⅢは活性及び抗原量ともに増加期待値と実測値がほぼ一致した。
- ・増加したアンチトロンビンⅢ抗原量の経時的变化は二相性の減衰曲線を示し48時間程度で血管内外で平衡に達した。
- ・アンチトロンビンⅢの半減期 $t_{1/2}$ (β) は約60~70時間であった¹²⁾。

* 効能・効果外疾患



本剤1,500国際単位単回投与後の増加血漿アンチトロンビンⅢ値の経時的变化

(本剤投与前と投与直後の血漿中アンチトロンビンⅢ値の差を100%とし、縦軸を対数で表した。)

(1) 治療上有効な血中濃度 :

該当資料なし

<参考>

通常、健常人におけるアンチトロンビンⅢの正常値は80~130%とされている。目標値を100%とするとアンチトロンビンⅢの必要投与量は以下の計算式から求められる。

$$\text{必要投与量 (国際単位)} = \text{体重 (kg)} \times [100\% - \text{実際のアンチトロンビンⅢ活性 (\%)}]$$

体重1kgあたりアンチトロンビンⅢ1国際単位投与した場合のアンチトロンビンⅢ活性は、先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者では1.6%/国際単位・kg、DIC患者では1%/国際単位・kg上昇する¹⁷⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間 :

直接静脈内に投与するため、投与直後に最高血中濃度に達する。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

該当資料なし

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

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 :

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ :

該当しない

(4) 消失速度定数 :

半減期 (β 相) は約 60~70 時間であった¹²⁾。

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

3.吸収

該当しない (本剤は静注用製剤である)

4.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

<参考>妊娠ラットにおける胎児への移行性¹⁸⁾

妊娠 13 日目及び 20 日目の雌ラットに ¹²⁵I-アンチトロンビンⅢを 30 国際単位/kg 単回静脈内投与した。その結果、母体 1 腹の全胎児に対する放射活性分布率は妊娠 13 日目のラットでは 0.07%と低く、妊娠 20 日目のラットでは 21.90%であった。しかし、これら胎児に移行した放射活性のほとんどが代謝分解物であった。

(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

<参考>動物での体内動態

1) ラットにおける単回投与試験¹⁸⁾

¹²⁵I-アンチトロンビンⅢをラットに 30 国際単位/kg 静脈内投与し体内動態について検討した。各組織とも投与後 6 時間以内に最高濃度に達し、以後、放射活性濃度は皮膚の他は血漿中放射活性濃度と同様かそれ以上の速さで減少した。投与後 6 時間まで、脾、肝、腎、副腎、大動脈、膀胱等に比較的高い濃度が認められたが、いずれも血漿中濃度と同様か又はそれ以下の濃度であった。

2) ラットにおける連続投与試験¹⁸⁾

¹²⁵I-アンチトロンビンⅢをラットに 30 国際単位/kg、1 日 1 回 5 日連続静脈内投与しても、その体内動態は単回投与の場合と同様であり、特定臓器への放射活性の蓄積性は認められなかった。

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>

アンチトロンビンⅢは主として肝臓の網内系で処理されるといわれている¹⁹⁾。

Pizzo は、アンチトロンビンⅢがトロンビンと反応すると、その複合体は肝細胞上のレセプターと結合し血液循環から排除されると報告している²⁰⁾。また、Savion らは、¹²⁵I で標識したアンチトロンビンⅢ・プロテアーゼ複合体は HSF 細胞 (human skin fibroblast cell ; 人皮膚線維芽細胞) に取り込まれ失活することを報告しており、人において肝細胞以外でもアンチトロンビンⅢが取り込まれる可能性が推察される²¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

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比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>動物での体内動態

1) ラットにおける単回投与試験¹⁸⁾

¹²⁵I-アンチトロンビンⅢをラットに 30 国際単位/kg 静脈内投与したとき、主排泄経路は尿中であり、投与 1 日後で尿中に 81%が排泄された。糞中への排泄は少なく投与 8 日後までに 3%が排泄された。尿中には低分子の代謝分解物のみが検出された。

2) ラットにおける連続投与試験¹⁸⁾

¹²⁵I-アンチトロンビンⅢをラットに 30 国際単位/kg、1 日 1 回 5 日連続静脈内投与したとき、投与終了後 1 日で尿中に 86%、糞中に 3%が排泄された。排泄パターンは単回投与の場合と同様であり、連続静脈内投与による排泄の遅延は認められなかった。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8.透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤は、貴重な人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、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人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。（「使用上の注意」の項参照）

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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ショックを来すおそれがあることから設定した。

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に、本剤を再投与した場合過敏症を来すおそれがあることから、原則禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 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。〕

(2) 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。〕

<解説>

- (1) (2) アンチトロンビンⅢ、血液凝固因子製剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある^{22~24)}。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある²⁵⁾。

本剤の製造工程には、ウイルスの不活化・除去に効果のある複数の工程を導入しているが、本剤からのヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を起す可能性が否定できない。

このことから平成 8 年 11 月 11 日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき全ての血漿分画製剤の使用上の注意にヒトパルボウイルス B19 の記載を追加した²⁶⁾。

6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

患者への説明：本剤の使用にあたっては、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、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。

- (1) 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、抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、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。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分から人アンチトロンビンⅢを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 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。
- 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は排除できないので、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。

- (2) 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。

- (3) 本剤を、緊急措置以外に DIC 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。

(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。

<解説>

患者への説明：特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族等に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている（平成15年5月15日付、厚生労働省医薬局長通知）。

(1) 1) 本剤は、原料血漿のスクリーニング、製造工程でのウイルス不活化・除去処理等を行っているが、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り、感染の可能性を否定できないことから、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。

<参考>

製造工程のウイルス不活化・除去能を評価するために、GLP 適合施設である第三者研究機関において、ウイルスクリアランス試験を実施している。また、本剤についての感染症関連検査の実施状況は次のとおり。

本剤の感染症関連検査の実施状況（2021年2月現在）

検査項目		日本赤十字社にて実施	当機構にて実施	
		原料血漿 (献血血液)	原料プール血漿	最終製品
肝機能	ALT	○		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○		
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○	○	
HBV	HBs 抗原	○	○	
	抗 HBc 抗体	○ ^{注2)}		
	HBV-DNA ^{注1)}	○	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○	○	
	HCV-RNA ^{注1)}	○	○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○	○	
	HIV-RNA ^{注1)}	○	○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19 抗原	○		
	B19-DNA ^{注1)}			○
HAV	HAV-RNA ^{注1)}			○
HEV	HEV-RNA ^{注1)}			○

注1) 核酸増幅検査 (NAT) により実施

注2) 抗 HBc 抗体 1.0 未満または抗 HBs 抗体 200mIU/mL 以上のとき「適合」

- 2) 血漿分画製剤の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 等の伝播リスクを完全には排除できないことから、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。
- (2) 市販後調査によりアンチトロンビンⅢ製剤投与との関連性が否定できないショック、アナフィラキシー等が発現したとする症例が報告されていることから、本剤の投与開始後は経過を十分観察するよう注意喚起している。
- (3) 承認時の指導に基づき、アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下した場合であっても、投与が必要な場合以外には使用しない旨記載した。
- (4) 承認時の指導に基づき、適正使用の観点から、本剤を少なくとも 2 日以上使用してその効果を判定し、その後の使用の継続を判断する旨記載した。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

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。

<解説>

トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）は、本剤とは作用機序が異なるものの、本剤と同じ血液凝固阻止作用を有する。従って、両剤の併用により作用が増強し相加作用により出血傾向が増強するおそれがあることから設定した。

ヘパリンの併用により出血を助長する危険性がある場合は本剤の単独投与を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

8.副作用

(1) 副作用の概要：

承認までの臨床試験（例数 198 例）では、副作用は認められなかった。
市販後の使用成績調査では、4,301 例中 5 例（0.12%）6 件に副作用が認められた。副作用の内訳は、発疹、嘔気、肝機能異常、好酸球増多、頭痛、発熱が各 1 件（0.02%）であった。（ノイアート静注用 500 単位の再審査終了時）。
以下の副作用は、上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(2) 重大な副作用と初期症状：

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：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。

(3) その他の副作用：

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹	蕁麻疹等
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	
消化器		嘔気	嘔吐
その他		発熱、頭痛、好酸球増多	悪寒、胸部不快感

注) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

○ 項目別副作用発現頻度：

ノイアート静注用 500 単位

対象	時期	承認時までの状況	使用成績調査	計
調査症例数		198	4,301	4,499
副作用発現症例数		0	5	5
副作用発現件数		0	6	6
副作用発現症例率		—	0.12%	0.11%
副作用の種類		副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器官障害		—	1 (0.02)	1 (0.02)
発疹		—	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害		—	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔気		—	1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害		—	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常		—	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害		—	1 (0.02)	1 (0.02)
好酸球増多		—	1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害		—	2 (0.05)	2 (0.04)
頭痛		—	1 (0.02)	1 (0.02)
発熱		—	1 (0.02)	1 (0.02)

○ 臨床検査値異常：

承認時までの臨床試験において、クレアチニンのわずかな上昇がみられた。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者は禁忌。
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は原則禁忌。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

高齢者に対する一般的注意として設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔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。〕

<解説>

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には次のような重篤な症状を招く可能性があることから、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載している。（「慎重投与」(1) (2) の解説を参照）

・妊婦	流産、胎児水腫、胎児死亡を起こすことがある。
・溶血性・失血性貧血の患者	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。
・免疫不全患者、免疫抑制状態の患者	持続性の貧血を起こすことがある。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

<解説>

アンチトロンビンⅢ製剤の低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

該当しない

14.適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時：

- 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。
- 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。

<参考>

シリコンオイルが内壁に塗布されているシリンジを用いてノイアート静注用製剤を溶解した液（以下、溶解液）を投与する場合、浮遊物*を生成することがある。

これは特定の条件下において発生する事象であるが、シリンジを用いて投与する際には、次の留意事項に注意する。

※この浮遊物は、赤外吸収スペクトルによりシリコンオイルとアンチトロンビンⅢの反応物であることを確認している。

◎溶解液をシリンジに採取する際は、内径の大きな注射針を用いて穏やかに吸引する。

注射針の内径が小さい場合、同じ時間で吸引すると流速が速くなるため、シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、浮遊物が生成しやすくなると考えられる。内径の大きな注射針を用いるなどして穏やかに吸引する。（再現試験1の結果参照）

◎溶解液をシリンジに吸引する際は、できるだけ空気層を作らないようにする。

シリンジ内に空気層が多いほど浮遊物が生成しやすくなる。できるだけ空気層を作らないようにシリンジに採取する。（再現試験2の結果参照）

◎溶解液をシリンジ内に採取した後は、できるだけ振動を与えないようにして、空気層を除くとともに、速やかに投与する。

振動によりシリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、浮遊物が生成されやすくなると考えられるので、吸引後は、振動を与えないようにする。また、空気層を除かず放置すると時間の経過とともに浮遊物が生成することがあるので、シリンジへ採取後は、速やかに空気層を取り除き、投与する。（再現試験2、3の結果参照）

《ノイアート静注用製剤（アンチトロンビンⅢ）とシリコンオイルの浮遊物再現試験結果》

（日本血液製剤機構内部資料）

再現試験での浮遊物の生成度合いは、以下の5段階で評価した。

- (-) 認められない (±) 極くわずかに認められた (+) 若干認められた
 (++) 認められた (+++) 明らかに認められた

【再現試験 1】 吸引に用いる注射針の太さの影響

本剤溶解液 10mL を 18G 又は 22G の注射針を装着した 20mL 容量のシリンジに吸引後、空気層を抜いて静置し、浮遊物の生成状態を確認したところ、18G の注射針を用いた場合は浮遊物が認められなかったが、22G の注射針を用いた場合には吸引直後から浮遊物が認められた。

表 1 注射針による浮遊物生成試験結果

経過時間 (min)	浮遊物の有無	
	18G 針 (内径 1.20mm)	22G 針 (内径 0.70mm)
0	(-)	(±)
5	(-)	(±)
10	(-)	(±)
30	(-)	(±)
60	(-)	(±)
吸引時間*	17 秒	17 秒

* 溶解液をシリンジに吸引するのに要した時間

【再現試験 2】 シリンジ内の空気層の影響

本剤溶解液 10mL を 20mL 容量のシリンジに 18G の注射針を用いて吸引し、空気容積を 0、5、10mL とし攪拌することなく静置したところ、空気容積が少ないほど浮遊物が生成しにくく、空気容積 0mL では浮遊物を認めなかった。また、空気容積 5、10mL では放置時間の経過と共に、浮遊物が増加した。

表 2 空気容積による浮遊物生成試験結果

経過時間 (min)	浮遊物の有無		
	①空気容積 0mL	②空気容積 5mL	③空気容積 10mL
0	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(+)	(+)
10	(-)	(+)	(+++)
30	(-)	(+)	(+++)
60	(-)	(+)	(+++)

【再現試験 3】 攪拌の影響

本剤溶解液 10mL を 20mL 容量のシリンジに 18G の注射針を用いて吸引し、空気容積を 10mL とし、一方は溶解液を攪拌せずに空気層を抜いて静置し、もう一方は数回シリンジを回転させて軽く溶解液を攪拌した後に空気層を抜いて静置したところ、攪拌しないシリンジ内には浮遊物の生成は認められなかったが、攪拌したシリンジ内には浮遊物の生成が認められた。

表 3 攪拌による浮遊物生成試験結果

経過時間 (min)	浮遊物の有無	
	①攪拌なし	②攪拌あり
0	(-)	(++)
5	(-)	(+++)
10	(-)	(+++)
30	(-)	(+++)
60	(-)	(+++)

15.その他の注意

該当しない

16.その他

該当しない

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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

本剤は、臨床常用量の10～30倍に相当する300国際単位/kgまで、主作用である抗凝固作用が認められた以外の薬理作用は認められなかった²⁷⁾。

一般薬理試験のまとめ

試験項目	使用動物	投与経路	投与量 (国際単位/kg)	試験結果
1. 中枢神経系に対する作用				
・自発運動量	マウス	静脈内	30、90、300	影響は認められなかった。
・脳波	ウサギ	静脈内	30、90、300	影響は認められなかった。
・睡眠時間	マウス	腹腔内	30、90、300	影響は認められなかった。
・抗誘発麻痺作用	マウス	静脈内、 腹腔内	30、90、300	影響は認められなかった。
・体温（直腸温測定）	ウサギ	静脈内	30、90、300	影響は認められなかった。
2. 自律神経系に対する作用				
・小腸炭末輸送能	マウス	静脈内	30、90、300	影響は認められなかった。
・摘出腸管	モルモット	—	0.4、1.2、4.0 国際単位/mL	影響は認められなかった。
・生体位腸管	ウサギ	静脈内	30、90、300	300国際単位/kgで若干の筋の緊張傾向がみられたが、腸管の自発運動の周期や振幅にはほとんど影響は認められなかった。
・摘出子宮	非妊娠ラット、 妊娠ラット	—	0.4、1.2、4.0 国際単位/mL	影響は認められなかった。
・生体位子宮	非妊娠ウサギ、 妊娠ラット	静脈内	30、90、300	影響は認められなかった。
・瞳孔径	ウサギ	静脈内	30、90、300	影響は認められなかった。
3. 呼吸及び循環器系に対する作用				
・呼吸、血圧、血流及び心電図	イヌ	静脈内	30、90、300	300国際単位/kgで投与容量及び投与溶液の浸透圧等に起因すると思われる変化（脈圧増大、血流量増加、呼吸頻度減少等）が認められた。
・摘出心臓	モルモット	—	0.4、1.2、4.0 国際単位/mL	影響は認められなかった。
・耳介灌流	ウサギ	—	0.4、1.2、4.0 国際単位/mL	影響は認められなかった。

試験項目	使用動物	投与経路	投与量 (国際単位/kg)	試験結果
4. 末梢神経系に対する作用 ・ 神経接合部 (横隔膜神経筋標本、短形波電気刺激) ・ 局所麻酔作用 (表面麻酔作用、浸潤麻酔作用)	ラット	—	0.4、1.2、4.0 国際単位/mL	影響は認められなかった。
	ウサギ、 モルモット	—	0.4、1.2、4.0 国際単位/mL	影響は認められなかった。
5. 腎機能に対する作用 (尿量、pH、Na ⁺ 、K ⁺ 、 Cl ⁻ 濃度、クレアチニン クリアランス)	ラット	静脈内	30、90、300	影響は認められなかった。
4. 凝固線溶系に対する 作用* (PT、PTT、ELT、トロ ンボエラストグラム)	ウサギ	静脈内	30、90、300	PTでは300国際単位/kgまで影響は認められなかった。PTTでは30国際単位/kg以上で、ELTでは300国際単位/kgで、トロンボエラストグラムでは300国際単位/kgで時間延長作用が認められた。

* PT：プロトロンビン時間、PTT：部分トロンボプラスチン時間、ELT：ユーグロブリン溶解時間

(4) 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^{28, 29)}：

マウス、ラット及びサルを用いた急性毒性試験を実施した。本剤を投与可能な最大液量（マウス及びラットの静脈内投与及び経口投与：15,000 国際単位/75mL/kg、マウス及びラットの皮下投与：20,000 国際単位/100mL/kg、サルの静脈内投与：6,000 国際単位/60mL/kg）まで投与した結果、いずれも死亡例は認められず、LD₅₀ 値は以下のとおりであった。一般症状の変化としては、マウス及びラットとも静脈内投与では呼吸促進、鎮静、軽度立毛が、経口投与では自発運動量の減少、皮下投与で立毛が認められたが、いずれも回復した。サルでは6,000 国際単位/kg 投与群において、投与中呼吸促進が観察された以外、観察期間中に症状の変化は認められなかった。剖検所見及び病理組織学的検査（静脈内投与のみ）においては、いずれも本剤に起因すると考えられた異常は認められなかった。

急性毒性試験における LD₅₀ 値

(国際単位/kg)

動物	性	静脈内	経口	皮下
マウス	雄	> 15,000	> 15,000	> 20,000
	雌	> 15,000	> 15,000	> 20,000
ラット	雄	> 15,000	> 15,000	> 20,000
	雌	> 15,000	> 15,000	> 20,000
サル	雄	> 6,000	—	—

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性試験³⁰⁾：

ラットを用いた亜急性毒性試験（125、250、500、1,000 国際単位/kg、静脈内投与、30 日間）を実施した。1,000 国際単位/kg 及び 500 国際単位/kg 投与群に、主として異種蛋白大量投与に起因すると考えられる変化（軽度な体重増加抑制、軽度な貧血、脾重量の増加及び BUN の増加並びに剖検所見における胸腺の軽度な発赤）が認められた。病理組織学的検査においては心、肝、腎及び脾に細胞湿潤等の軽度な変化が認められたが、対照群にも認められたことから、本剤に起因するとは考えられなかった。なお、250 国際単位/kg 投与群において臨床検査値に軽度な変化が認められたが、用量相関性を伴わなかったことから偶発的変化と判断された。以上より無影響量は雌雄とも 250 国際単位/kg/日と推定された。

2) 慢性毒性試験³¹⁾：

ラットを用いた慢性毒性試験（100、300、1,000 国際単位/kg、静脈内投与、180 日間）を実施した。主として 1,000 国際単位/kg 投与群に異種蛋白大量投与に起因すると考えられる変化（体重増加抑制傾向、飼料摂取量の減少傾向並びに肝及び脾重量の増加）が認められ、一部は 300 国際単位/kg 投与群にも認められた。上記の変化は 30 日間の休薬により回復傾向が認められた。剖検所見及び病理組織学的検査においては本剤に起因すると考えられた異常は認められなかった。なお、100 国際単位/kg 投与群において臨床検査値に軽度な変化が認められたが、用量相関性を伴わなかったことから偶発的変化と判断された。以上より無影響量は雌雄とも 100 国際単位/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) ラットにおける器官形成期投与試験³²⁾

ラットを用いた器官形成期投与試験（125、500、2,000 国際単位/kg、静脈内投与、妊娠 7 日から 17 日までの 11 日間）を実施した。母体の一般症状に影響は認められなかったが、2,000 国際単位/kg 投与群で摂餌量の減少及び脾重量の増加を認めた。胎児に対する胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった。出生児の発育、行動学習及び生殖能力に影響はみられなかった。以上より無影響量は母体に対しては 500 国際単位/kg/日、胎児及び出生児に対しては 2,000 国際単位/kg/日であると推定された。

2) ウサギにおける器官形成期投与試験³³⁾

ウサギを用いた器官形成期投与試験（111、333、1,000 国際単位/kg、静脈内投与、妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間）を実施した。母体に対する影響として、1,000 国際単位/kg 投与群で体重増加抑制傾向、摂餌量の減少傾向、流産の増加傾向及び脾重量及び肝重量の増加が認められ、333 国際単位/kg 以上の投与群での膈からの出血及び子宮内における血液貯留が認められた。胎児に対する影響として 1,000 国際単位/kg 投与群で吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められたものの、催奇形性は認められなかった。以上より無影響量は母体に対しては 111 国際単位/kg/日、胎児に対しては 333 国際単位/kg/日と推定された。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験

モルモットの全身アナフィラキシーショック試験	ショック症状（4/5例）
ウサギの IgG 抗体検出試験	全例 IgG 抗体産生能を認めた
ラットの IgE 抗体検出試験	異常なし
本剤投与患者血清を用いたモルモット PCA 反応	異常なし

2) 変異原性試験

① 細菌を用いた復帰変異試験

サルモネラ菌、大腸菌を使用した復帰変異試験において突然変異誘発性は認められなかった。

② 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺組織由来線維芽細胞株を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 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

(2) 有効成分：人アンチトロンビンⅢ 生物由来成分

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定合格の日から 2 年

(生物学的製剤基準及び安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存（凍結を避け 30℃以下に保存）

4. 薬剤取扱い上の注意点

記録の保存：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、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与した日、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。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

未使用の血漿分画製剤は通常、非感染性廃棄物として扱うが、使用済みの製剤については形状、排出場所、感染症の種類によって感染性廃棄物扱いになるので、環境省作成の「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」に従い取り扱うこと。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

「XⅢ. 備考」の「3. ノイアート静注用 1500 単位に添付のロングエアール針の使用方法」を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ノイアート静注用 500 単位

1 瓶

溶剤（日局 注射用水 10mL）・溶解液注入針 添付

ノイアート静注用 1500 単位 1 瓶
溶剤（日局 注射用水 30mL）・溶解液注入針・ロングエア一針 添付

7. 容器の材質

バイアル：無色透明の硬質ガラス（日局 一般試験法の注射剤用ガラス容器試験に適合）
ゴム栓：塩素化ブチル系ラバー（日局 一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合）
アルミキャップ部：アルミ
キャップ：ポリプロピレン
ラベル：ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

アンソロビン P500 注射用
アンソロビン P1500 注射用
献血ノンスロン 500 注射用
献血ノンスロン 1500 注射用

同効薬：

アルガトロバン
ヘパリンナトリウム
ヘパリンカルシウム
メシル酸ガベキサート
メシル酸ナファモスタット
ダルテパリンナトリウム
ダナパロイドナトリウム
トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）
アンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

1987 年 3 月 31 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ノイアート静注用 500 単位 ^{注)}	2009 年 6 月 23 日 (販売名変更に係る代替新規承認)	22100AMX01050000
ノイアート静注用 1500 単位	2004 年 12 月 10 日	21600AMZ00629000

注) 旧販売名：ノイアート 承認年月日 1987 年 3 月 31 日
承認番号 16200EZZ01440000

11.薬価基準収載年月日

販売名		薬価基準収載年月日
ノイアート静注用 500 単位	1 瓶	2009 年 9 月 25 日
ノイアート静注用 1500 単位	1 瓶	2005 年 2 月 14 日

12.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

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ノイアート静注用 500 単位

再審査結果通知年月日：2004 年 3 月 23 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

14.再審査期間

ノイアート静注用 500 単位

1987 年 3 月 31 日～1993 年 3 月 30 日（終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ノイアート静注用 500 単位 1 瓶	1115925090101	6343424D2080	621159207
ノイアート静注用 1500 単位 1 瓶	1145045050101	6343424D3035	620003071

17.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 小林紀夫 他：臨床医薬 1985;1(6):773-800
- 2) 櫻川信男 他編：臨床血栓止血学,医歯薬出版 1994;29-31
- 3) 安部 英 他：医学のあゆみ 1982;120(12):1147-1150
- 4) 青木延雄 他編：凝固・線溶・キニン,中外医学社 1980;343-353
- 5) 白幡 聡 他：小児内科 1988;20 (増):291-295
- 6) 竹原好文 他：ICU と CCU 1989;13(4):321-327
- 7) 遠藤重厚 他：Prog.Med. 1987;7:2725-2729
- 8) 篠村徹太郎 他：DMW (翻訳版) 1988;10(4):299-301
- 9) Vinazzer, H. : Vox Sang. 1987;53:193-198
- 10) 真木正博 他：産婦人科治療 1986;52(5):611-619
- 11) 真木正博 他：日本産婦人科・新生児血液学会誌 1994;4(1):37-49
- 12) 青木延雄 他：医学のあゆみ 1979;109(13):970-975
- 13) 上村八尋 他：基礎と臨床 1987;21(13):5241-5250
- 14) Rosenberg,R.D. and Damus,P.S. : J.Biol.Chem. 1973;248(18):6490-6505
- 15) 川畑好之康 他：血液と脈管 1987;18(6):557-563
- 16) 福山 肇：診療と新薬 1993;30(7):1447-1454
- 17) Thaler,E. et al. : DMW (翻訳版) 1982;4:147-149
- 18) 矢野賢一 他：基礎と臨床 1986;20(2):781-805
- 19) Nakagawa,M. et al. : Acta Haematol.Jpn. 1981;44(7):1479-1487
- 20) Pizzo,S.V. : Am.J.Med. 1989;87(S3B):10-14
- 21) Savion,N. et al. : Thromb.Res. 1986;41(4):459-470
- 22) Santagostino,E. et al. : Lancet. 1994;343:798
- 23) Yee,T.T. et al. : Br.J.Haematol. 1996;93:457-459
- 24) Mosquet,B. et al. : Therapie. 1994;49:471-472
- 25) Saldanha,J. et al. : Br.J.Haematol. 1996;93:714-719
- 26) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.141 1997;7-9
- 27) 阿部俊一 他：基礎と臨床 1986;20(2):765-780
- 28) 中村勝信 他：基礎と臨床 1986;20(2):677-687
- 29) 川畑好之康 他：基礎と臨床 1986;20(2):688-694
- 30) 川畑好之康 他：基礎と臨床 1986;20(2):695-709
- 31) 西澤弘幸 他：基礎と臨床 1986;20(2):710-734
- 32) 今井正彦 他：基礎と臨床 1986;20(2):735-755
- 33) 今井正彦 他：基礎と臨床 1986;20(2):757-764
- 34) 青木延雄 他：厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書 1988;37-41
- 35) 真木正博 他：産婦人科治療 1985;50:119-124
- 36) 上林純一 他：厚生省特定疾患・汎発性血管内血液凝固症研究班 昭和 55 年度業績報告 1981;61-66

- 37) Shirahata, A. et al. : Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T. et al.), Tokyo ;
Univ. of Tokyo Press 1983;277-291
- 38) 大治太郎 他 : 日本新生児学会雑誌 1987;23(3):758-762
- 39) 丸藤 哲 他 : 日本救急医学会雑誌 2013;24:114-115

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

輸出は行っていない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等への投与に関する情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

1. DIC の診断基準

DIC の診断にあたっては、下記の診断基準があるので参考とされたい。

- 1) 厚生省 DIC 研究班の診断基準³⁴⁾：表 1
- 2) 産婦人科における DIC 診断基準³⁵⁾：表 2
- 3) 消化器外科における重症感染症の DIC 診断基準³⁶⁾：表 3
- 4) 新生児 DIC の診断基準^{37, 38)}：表 4
- 5) 急性期 DIC 診断基準³⁹⁾：表 5

表 1. 厚生省 DIC 研究班の診断基準（1988 年改訂）

<p>I. 基礎疾患</p> <p>あり 1 なし 0</p> <p>II. 臨床症状</p> <p>1) 出血症状（注 1） あり 1 なし 0</p> <p>2) 臓器症状 あり 1 なし 0</p> <p>III. 検査成績</p> <p>1) 血清 FDP 値（$\mu\text{g/mL}$） 40\leq 3 20\leq < 40 2 10\leq < 20 1 10 > 0</p> <p>2) 血小板数（$\times 10^3/\mu\text{L}$）（注 1） 50\geq 3 80\geq > 50 2 120\geq > 80 1 120 < 0</p> <p>3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL) 100\geq 2 150\geq > 100 1 150 < 0</p> <p>4) プロトロンビン時間 時間比（正常対照値で割った値） 1.67\leq 2 1.25\leq < 1.67 1 1.25 > 0</p> <p>IV. 判定（注 2）</p> <p>1) 7 点以上 DIC 6 点 DIC の疑い（注 3） 5 点以下 DIC の可能性少ない</p> <p>2) 白血病その他注 1 に該当する疾患 4 点以上 DIC 3 点 DIC の疑い（注 3） 2 点以下 DIC の可能性少ない</p>	<p>V. 診断のための補助的検査成績、所見</p> <p>1) 可溶性フィブリンモノマー陽性 2) D-D ダイマーの高値 3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値 4) プラスミン・α_2 プラスミンインヒビター複合体の高値 5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現。 6) 抗凝固療法による改善</p> <p>VI.</p> <p>注 1：白血病及び類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数及び出血症状の項は 0 点とし、判定は IV-2) に従う。</p> <p>注 2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする。 a. 肝硬変及び肝硬変に近い病態の慢性肝炎（組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎）の場合には、総得点から 3 点減点した上で、IV-1) の判定基準に従う。 b. 劇症肝炎及び上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。</p> <p>注 3：DIC の疑われる患者で V. 診断のための補助的検査成績、所見のうち 2 項目以上満たせば DIC と判定する。</p> <p>VII. 除外規定</p> <p>1) 本診断基準は新生児、産科領域の DIC の診断には適用しない。 2) 本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない。</p>
---	--

表 2. 産婦人科における DIC の診断基準

I.基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剥離	
・ 子宮硬直、児死亡	[5]
・ 子宮硬直、児生存	[4]
・ 超音波断層所見及び CTG 所見による早剥の診断	[4]
b. 羊水栓塞症	
・ 急性肺性心	[4]
・ 人工換気	[3]
・ 補助呼吸	[2]
・ 酸素放流のみ	[1]
c. DIC 型後産期出血	
・ 子宮から出血した血液又は採血血液が低凝固性の場合	[4]
・ 2,000mL 以上の出血 (出血開始から 24 時間以内)	[3]
・ 1,000mL 以上 2,000mL 未満の出血 (出血開始から 24 時間以内)	[1]
d. 子癇	
・ 子癇発作	[4]
e. その他の基礎疾患	[1]
II.臨床症状	
a. 急性腎不全	
・ 無尿 (≦5mL/hr)	[4]
・ 乏尿 (5 < ~ ≦20mL/hr)	[3]
b. 急性呼吸不全 (羊水栓塞症を除く)	
・ 人工換気又は時々の補助呼吸	[4]
・ 酸素放流のみ	[1]
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ 4 点を加える	
・ 心 (ラ音又は泡沫性の喀痰など)	[4]
・ 肝 (可視黄疸など)	[4]
・ 脳 (意識障害及び痙攣など)	[4]
・ 消化管 (壊死性腸炎など)	[4]
d. 出血傾向	
・ 肉眼的血尿及びメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	[4]
e. ショック症状	
・ 脈拍≧100/分	[1]
・ 血圧≦90mmHg (収縮期) 又は 40%以上の低下	[1]
・ 冷汗	[1]
・ 蒼白	[1]
III.検査項目	
・ 血清 FDP ≧10 μ g/mL	[1]
・ 血小板数 ≦10 \times 10 ⁴ /mm ³	[1]
・ フィブリノゲン ≦150mg/dL	[1]
・ プロトロンビン時間 (PT)	
≧15 秒 (≦50%) 又はヘパプラスチンテスト≦50%	[1]
・ 赤沈 ≦4mm/15min 又は≦15mm/hr	[1]
・ 出血時間 ≧5 分	[1]
・ その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例、AT-III≦18mg/dL 又は≦60%、プレカリクレイン、 α_2 -PI、プラスミノゲン、その他の凝固因子≦50%)	[1]
<p>※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から、1 項目のみ選択する。 DIC 判定：DIC 診断基準により総得点が 8 点以上のもの。</p>	

表 3. 消化器外科における重症感染症の DIC の診断基準

1. 血小板の減少 $< 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ (hypersplenism などを除く) 又は、急激な減少 (30%以上) 2. FDP 増加 $> 20 \mu\text{g/mL}$ 3. Paracoagulation test 陽性
この 3 つを満足するものを DIC、2 つを満足するものを DIC 準備状態と診断する。

表 4. 新生児 DIC の診断基準

1 基礎疾患の存在 2 出血傾向あるいは (及び) 参考条項の存在 3. 検査所見	スコア (点)
(1) 血小板数 ($\times 10^4 / \mu\text{L}$) (a) ≤ 15 , > 10 (b) ≤ 10	1 2
(2) フィブリノゲン (mg/dL) (a) ≤ 150 , > 100 (b) ≤ 100	1 2
(3) FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$) (a) ≥ 10 , < 40 (b) ≥ 40	1 2
(3) FDP (D-dimer, ng/mL) (a) ≥ 500 , $< 2,000$ (b) $\geq 2,000$	1 2
4. 参考条項 (1) $\text{pH} \leq 7.2$ (2) $\text{PaO}_2 \leq 40 \text{mmHg}$ (3) 直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$ (4) 収縮期血圧 $\leq 40 \text{mmHg}$	
1. 必須項目 2. 必須項目 3. 3点 DIC 疑診 4点以上 DIC 確診	

表 5. 急性期 DIC 診断基準

5-1. 基礎疾患（全ての生体侵襲は DIC を引き起こすことを念頭におく）

1. 感染症（全ての微生物による）
2. 組織損傷
 - 外傷
 - 熱傷
 - 手術
3. 血管性病変
 - 大動脈瘤
 - 巨大血管腫
 - 血管炎
4. トキシン/免疫学的反応
 - 蛇毒
 - 薬物
 - 輸血反応（溶血性輸血反応、大量輸血）
 - 移植拒絶反応
5. 悪性腫瘍（骨髄抑制症例を除く）
6. 産科疾患
7. 上記以外に SIRS を引き起こす病態
 - 急性膵炎
 - 劇症肝炎（急性肝不全、劇症肝不全）
 - ショック/低酸素
 - 熱中症/悪性症候群
 - 脂肪塞栓
 - 横紋筋融解
 - 他
8. その他

5-2. 鑑別すべき疾患および病態 診断に際して DIC に似た検査所見・症状を呈する以下の疾患および病態を注意深く鑑別する

1. 血小板減少
 - イ) 希釈・分布異常
 - 1) 大量出血、大量輸血・輸液、他
 - ロ) 血小板破壊の亢進
 - 1) ITP
 - 2) TTP/HUS
 - 3) 薬剤性（ヘパリン、バルプロ酸等）
 - 4) 感染（CMV,EBV,HIV 等）
 - 5) 自己免疫による破壊（輸血後、移植後等）
 - 6) 抗リン脂質抗体症候群
 - 7) HELLP 症候群
 - 8) SLE
 - 9) 体外循環、他
 - ハ) 骨髄抑制、トロンボポイエチン産生低下による血小板産生低下
 - 1) ウイルス感染症
 - 2) 薬物など（アルコール、化学療法、放射線療法等）
 - 3) 低栄養（Vit B₁₂、葉酸）
 - 4) 先天性/後天性造血障害
 - 5) 肝疾患
 - 6) 血球貪食症候群（HPS）、他
 - ニ) 偽性血小板減少
 - 1) EDTA によるもの
 - 2) 検体中抗凝固剤不足、他
 - ホ) その他
 - 1) 血管内人工物
 - 2) 低体温、他
2. PT 延長
 - 1) 抗凝固療法、抗凝固剤混入
 - 2) Vit K 欠乏
 - 3) 肝不全、肝硬変
 - 4) 大量出血、大量輸血、他
3. FDP 上昇
 - 1) 各種血栓症
 - 2) 創傷治癒過程
 - 3) 胸水、腹水、血腫
 - 4) 抗凝固剤混入
 - 5) 線溶療法、他
4. その他
 - 1) 異常フィブリノゲン血症、他

5-3. SIRS の診断基準

体温	> 38℃あるいは< 36℃
心拍数	> 90/分
呼吸数	> 20 回/分あるいは PaCO ₂ < 32 mmHg
白血球数	> 12,000/mm ³ あるいは < 4,000/mm ³ あるいは幼若球数 > 10%

5-4. 診断基準

点数	SIRS	血小板 ($/\text{mm}^3$)	PT 比	FDP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
0	2 項目以下	12 万 \leq	< 1.2 < 秒 % \leq	< 10
1	3 項目以上	8 万 \leq < 12 万 あるいは 24 時間以内に 30%以上の減少	1.2 \leq 秒 \leq < %	10 \leq < 25
2	—	—	—	—
3	—	< 8 万 あるいは 24 時間以内に 50%以上の減少	—	25 \leq
判定	4 点以上 DIC			

注意

- 1) 血小板数減少はスコア算定の前後いずれの 24 時間以内でも可能。
- 2) PT 比 (検体 PT 秒/正常対照値) ISI=1.0 の場合は INR に等しい。各施設において PT 比 1.2 に相当する秒数の延長または活性値の低下を使用してもよい。
- 3) FDP の代替として D ダイマーを使用してもよい。各施設の測定キットにより以下の換算表を使用する。

5-5. D ダイマー/FDP 換算表

測定キット名	FDP 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	FDP 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$
	D ダイマー ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	D ダイマー ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
シスメックス	5.4	13.2
日水製薬	10.4	27.0
バイオビュー	6.5	8.82
三菱化学メディエンス	6.63	16.31
ロッシュ・ダイアグノ スティックス	4.1	10.1
積水メディカル	6.18	13.26
ラジオメーター	4.9	8.4

2. ノイアート静注用 500 単位、ノイアート静注用 1500 単位の溶解法及び溶解液注入針の使い方

(図1) ゴム栓表面の消毒

(図2) 注入針

(図3) 溶剤

(図4) 溶剤

(図5) ノイアート

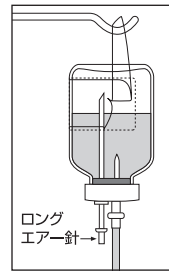
(図6) 溶剤

サヤを軽くまわしてはまず

サヤを軽くまわしてはまず

1. ノイアート静注用 500 単位又はノイアート静注用 1500 単位（以下ノイアートと略す）瓶及び溶剤瓶のゴム栓表面を消毒してください（図 1）。
2. 溶解液注入針の保護サヤをまず片方〔キャップホルダーの小さい方 (a)〕だけ軽くまわしてはまずします（図 2）。
3. 溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央に真っすぐ深く刺入してください（図 3）。
4. 溶解液注入針の反対側の保護サヤ (b) を軽くまわしてはまずします（図 4）。
5. ノイアート瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央に真っすぐ深く刺入してください（図 5）。
6. 溶剤瓶が上になるように逆転してください。液が流れ始めたら連結された両方の瓶を斜めにして液ができるだけノイアート瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください（図 6）。
7. 溶剤の移行が終わったら、溶解液注入針を溶剤瓶（空）とともに抜き取り、ノイアート瓶をなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解してください。
8. 溶解液注入針は Disposable なので再使用しないでください。
9. 輸液セットを用いて点滴注輸する場合：
瓶針は溶解液注入針と同じ位置及びその付近に刺入すると液もれを起こすことがありますので離れた位置に刺入してください。

3. ノイアート静注用 1500 単位に添付のロングエア針の使用方法



1. ノイアート静注用 1500 単位瓶に輸液セットの瓶針を刺し、バイアルをさかさまにつるしておく。
2. ロングエア針のフィルター部（通气部）を指で蓋をした状態のまま、ノイアート静注用 1500 単位瓶にまっすぐ差し込み、ロングエア針の先端が液面上に出たことを確認してから、指をはなす。

点滴静注する際に、ロングエア針の先端が液面上に出るように突き刺してご使用ください。（上図参照）

〈注〉

- ・市販の輸液セットなどに組み込まれた通気針は、針が短く先端が液面上に出ないため、点滴の際気泡を生じますので、添付のロングエア針のご使用をおすすめします。
- ・ロングエア針は溶解液注入針と同じ位置及びその付近に刺入すると液もれを起こすことがありますので離れた位置に刺入してください。
- ・包装袋が破損している場合は使用しないでください。
- ・ご使用は一回限りです。