

I F利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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、I Fと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
I-1 開発の経緯	1	VIII-1 警告内容とその理由	19
I-2 製品の特徴及び有用性	2	VIII-2 禁忌内容とその理由	19
II. 名称に関する項目	3	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
II-1 販売名	3	VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
II-2 一般名	3	VIII-5 慎重投与内容とその理由	20
II-3 構造式又は示性式	3	VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
II-4 分子式及び分子量	3	VIII-7 相互作用	22
II-5 化学名(命名法)	3	VIII-8 副作用	22
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VIII-9 高齢者への投与	23
II-7 CAS登録番号	3	VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
III. 有効成分に関する項目	4	VIII-11 小児等への投与	24
III-1 有効成分の規制区分	4	VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	24
III-2 物理化学的性質	4	VIII-13 過量投与	24
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	24
III-4 有効成分の確認試験法	4	VIII-15 その他の注意	24
III-5 有効成分の定量法	4	VIII-16 その他	25
IV. 製剤に関する項目	6	IX. 非臨床試験に関する項目	30
IV-1 剤形	6	IX-1 一般薬理	30
IV-2 製剤の組成	6	IX-2 毒性	30
IV-3 注射剤の調製法	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	31
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X-1 有効期間又は使用期限	31
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	7	X-2 貯法・保存条件	31
IV-6 溶解後の安定性	8	X-3 薬剤取扱い上の注意点	31
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	X-4 承認条件	31
IV-8 電解質の濃度	9	X-5 包装	31
IV-9 混入する可能性のある夾雑物	9	X-6 同一成分・同効薬	31
IV-10 生物学的試験法	9	X-7 国際誕生年月日	31
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	10	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	31
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	10	X-9 薬価基準収載年月日	32
IV-13 力 価	10	X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日 及びその内容	32
IV-14 容器の材質	10	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	32
IV-15 その他	10	X-12 再審査期間	32
V. 治療に関する項目	11	X-13 長期投与の可否	32
V-1 効能又は効果	11	X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	32
V-2 用法及び用量	11	X-15 保険給付上の注意	32
V-3 臨床成績	11	XI. 文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	14	XI-1 引用文献	33
VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14	XI-2 その他の参考文献	33
VI-2 薬理作用	14	XII. 参考資料	33
VII. 薬物動態に関する項目	17	XIII. 備考	33
VII-1 血中濃度の推移、測定法	17		
VII-2 薬物速度論的パラメータ	17		
VII-3 吸収	17		
VII-4 分布	17		
VII-5 代謝	17		
VII-6 排泄	18		
VII-7 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

I-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。DICの治療には通常1,500単位を使用することから、2001年2月にDIC治療に適した1,500単位製剤を開発した。

また、アンチトロンビンⅢは肝臓で合成されることから肝硬変等の肝疾患によりアンチトロンビンⅢの産生が低下すると、血液凝固線溶系のインバランスにより凝固亢進状態となり門脈血栓を生じると考えられ、本剤の投与により凝固亢進状態を抑制することで二次的な線溶系の作用により門脈血栓を消失されることが期待できると考えたことから「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対する臨床試験を行い、2017年8月に効能追加承認を取得した。

なお、2013年7月には安定性試験結果に基づき、有効期間を従来の「2年」から「3年」に延長した。

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。

I - 2 製品の特徴及び有用性

- 本剤は、国内献血血漿由来の製剤である。

国内で日本赤十字社が採血し、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、かつヒトパルボウイルスB19抗原、ALT (GPT) 値でスクリーニングし、さらにHIV、HBV及びHCVについての核酸増幅検査 (NAT) を行った献血者の血漿のみを使用している。

- 本剤は、変性したアンチトロンビンⅢ (ヘパリンとの結合能がないか、弱いアンチトロンビンⅢ) を殆ど含まない製剤である。
- 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。
- 本剤は、ウイルス不活化を目的として加熱処理(65°C96時間乾燥加熱処理)、ウイルス除去を目的としてウイルス除去膜処理(平均孔径:15nm)の2つの工程を取り入れた厚生省のガイドライン「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて(平成11年8月30日付、医薬発第1047号)」に則った製剤である。
- 最終製品についてはHIV、HBV、HCV、HAV、ヒトパルボウイルスB19についての核酸増幅検査(NAT)を実施している。
- 貯法が「30°C以下に凍結を避けて保存」であるので、冷蔵庫に入れる必要がない。
- 利便性と廃棄物の軽減を図るため、吊り具一体型のラベル(ハンガーラベル)を採用している。
- 「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の適応症を始めて取得したアンチトロンビンⅢ製剤である(2017年8月承認)。
- 「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、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)。

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-8. 副作用」参照)

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。(「使用上の注意」の項参照)

II. 名称に関する項目

II-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

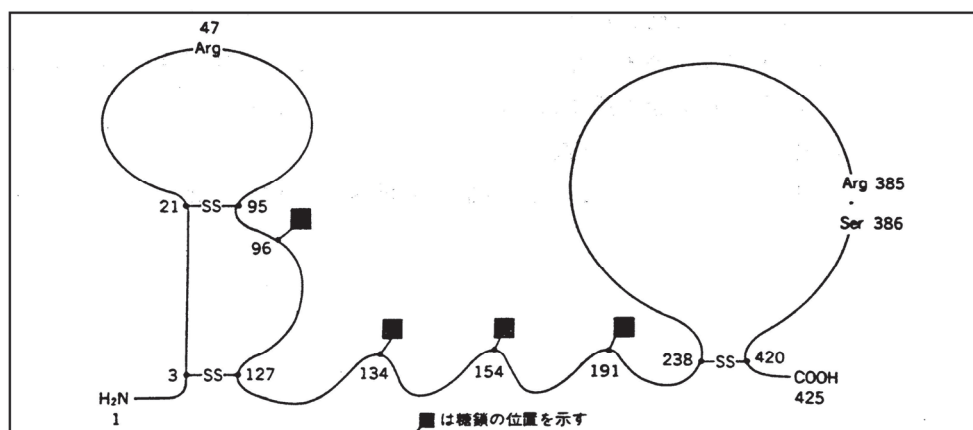
③名称の由来：献血由来であることを明確にするため、頭に「献血」を冠し、トロンビンの活性を阻害することから“否定”を表す「NON(ノン)」とトロンビンの英語表記「THROMBIN」から「THRON(スロン)」をとって命名した。

II-2 一般名

和名：乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ(生物学的製剤基準)

洋名：LYOPHILIZED HUMAN ANTITHROMBIN Ⅲ CONCENTRATE

II-3 構造式又は示性式



図³⁾

II-4 分子式及び分子量

分子量：約59,000³⁾

II-5 化学名(命名法)

該当しない

II-6 慣用名、別名、略号、記号番号

ATⅢ

II-7 CAS登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ－1 有効成分の規制区分

なし

Ⅲ－2 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⁴⁾

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

Ⅲ－3 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

Ⅲ－4 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)

Ⅲ－5 有効成分の定量法

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 1 mL 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

IV-1 剤形

① 剤形の区別、規格及び性状

剤形：粉末注射剤

規格：献血ノンスロン500注射用 500国際単位 1瓶

(溶解液：日本薬局方注射用水10mL添付)

献血ノンスロン1500注射用 1,500国際単位 1瓶

(溶解液：日本薬局方注射用水30mL添付)

性状：白色の凍結乾燥注射剤。添付の日本薬局方注射用水(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)で溶解したとき、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。

② 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.5～8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

③ 酸価、ヨウ素価等

該当しない

④ 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

IV-2 製剤の組成

① 有効成分(活性成分)の含量

成分	献血ノンスロン500注射用	献血ノンスロン1500注射用
人アンチトロンビンⅢ	500国際単位	1,500国際単位

② 添加物

添加物	献血ノンスロン500注射用	献血ノンスロン1500注射用
安定化剤：局外規 L-グルタミン酸ナトリウム	100mg	300mg
緩衝剤：日局 クエン酸ナトリウム水和物	59mg	177mg
等張化剤：日局 塩化ナトリウム	41mg	123mg

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。

③ 添付溶解液の組成及び容量

日本薬局方注射用水	10mL	30mL
-----------	------	------

IV-3 注射剤の調製法

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。)

IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5 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

IV-6 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。

IV-7 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500 1000mg/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
クラフォラン注射用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。〕

IV-8 電解質の濃度

該当資料なし

IV-9 混入する可能性のある夾雑物

他の血漿たん白

IV-10 生物学的試験法

該当しない

IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法

同定試験

Ⅲ-4 有効成分の確認試験法 参照

IV-12 製剤中の有効成分の定量法

Ⅲ-5 有効成分の定量法 参照

IV-13 力 価

Ⅲ-5 有効成分の定量法 参照

IV-14 容器の材質

無色透明のガラス

IV-15 その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1 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

V-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、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。

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。

V-3 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 国内第Ⅲ相臨床試験(NPB-06-04試験)⁵⁾

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)。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

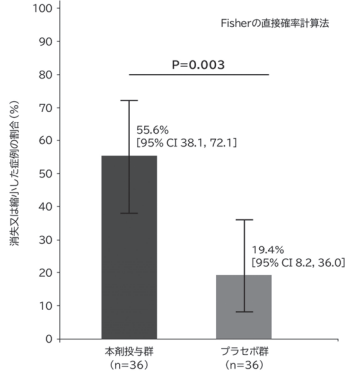
該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

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、他施設共同比較
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) AT-Ⅲ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：</p> <p>主要評価項目</p> <p>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>  <p style="text-align: center;">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：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>副作用の詳細については「Ⅷ－8副作用」参照</p>
--	---

(5)治療的使用

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-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

VI-2 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血液凝固・線溶に関わる血中蛋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種の蛋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蛋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蛋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, 固定腎標本を鏡検し、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)

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1 血中濃度の推移、測定法

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⁵⁾。

VII-2 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(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) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII-3 吸収

該当しない

VII-4 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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

VII-5 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(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) 活性代謝物質の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

VIII-1 警告内容とその理由

該当しない

VIII-2 禁忌内容とその理由

【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

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。

【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

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。

VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・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)

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。

VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・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)

(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。

- ・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)

(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。

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。

・アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

(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。

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。

VIII－5 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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。]

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。

(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。]

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。

VIII－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。

「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に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。

(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抗体及び抗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。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。

- 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。

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は不活化・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⁷⁾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⁷⁾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⁸⁾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⁹⁾。

(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。

本剤の投与により、ショック等が発現することがあるので、本剤投与開始後の患者の経過を十分観察するよう注意を喚起している。

(3) 本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合にあたっては、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) 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。

VIII-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

① 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。

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。

VIII-8 副作用

(1) 副作用の概要

◇ 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)。

① 重大な副作用と初期症状

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)^{注1)} :

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

	0.1～5%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注3)}	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
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

注1) 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) 発現頻度は国内の臨床試験より算出した。

注3) 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。

(2) 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)

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

Ⅷ－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。

VIII-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。]

VIII-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。

VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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。

VIII-13 過量投与

該当しない

VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(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。

VIII-15 その他の注意

特になし

VIII-16 その他

D I Cの診断基準

D I Cの診断にあたっては、次のような診断基準があるので参考としてください。

・厚生省D I C研究班の診断基準¹⁾

I. 基礎疾患		得点
	あり	1
	なし	0
II. 臨床症状		
1) 出血症状(注1)		
	あり	1
	なし	0
2) 臓器症状		
	あり	1
	なし	0
III. 検査成績		
1) 血清FDP値($\mu\text{g/mL}$)		
	$40 \leq$	3
	$20 \leq < 40$	2
	$10 \leq < 20$	1
	$10 >$	0
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
3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)		
	$100 \geq$	2
	$150 \geq > 100$	1
	$150 <$	0
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
IV. 判定(注2)		
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	
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	
V. 診断のための補助的検査成績、所見		
1) 可溶性フィブリノゲン陽性		
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。		

VI. 注1:白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓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および出血症状の項は0点とし、判定はIV-2)に従う。

注2:基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。

a. 肝硬変およ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. 劇症肝炎およ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。

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。

VII. 除外規定

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。

・産婦人科におけるDICの診断基準¹²⁾

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
・超音波断層所見およびCTG所見による早剥の診断	4
b. 羊水塞栓症	
・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また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(羊水塞栓症を除く)	
・人工換気または時々の補助呼吸	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(音または泡沫性の喀痰など)	4
・肝(可視黄疸など)	4
・脳(意識障害および痙攣など)	4
・消化管(壊死性腸炎など)	4
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿および肌、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)または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1

III. 検査項目	点数
・血清FDP ≥10 μg/mL	1
・血小板数 ≤10×10 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%) またはヘパラスチンテスト ≤50%	1
・赤沈 ≤4mm/15minまたは≤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または≤60%、プレカリクレイン、α ₂ -PI、プラスミノーゲン、その他の凝固因子≤50%)	1

注. 基礎疾患については該当するものを1つだけ選び、臨床症状および検査成績については該当するものすべてを選んで、スコアを総和する。8点以上がDICと判定される。

・消化器外科における重症感染症のDICの診断基準¹³⁾

1. 血小板の減少 <10×10 ⁴ /mm ³ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少(30%以上)
2. FDP増加 >20 μg/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。

・新生児急性DICの診断基準^{14, 15)}

1. 基礎疾患の存在	
2. 出血傾向あるいは(および)参考条項の存在	
3. 検査所見	
(1) 血小板数($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	スコア(点)
a) ≤ 15 >10	1
b) ≤ 10	2
(2) フィブリノゲン(mg/dL)	
a) ≤ 150 >100	1
b) ≤ 100	2
(3) FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$)	
a) ≥ 10 <40	1
b) ≥ 40	2
(3') FDP (D-dimer, ng/mL)	
a) ≥ 500 <2,000	1
b) $\geq 2,000$	2
4. 参考条項	
(1) pH	≤ 7.2
(2) 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. (1)、(2)及びFDP [(3)又は(3')] の総和で診断する。
3点:DIC疑診
4点以上:DIC確診

・急性期D I C診断基準¹⁶⁾

1. 基礎疾患

(すべての生体侵襲はDICを引き起こすことを念頭におく)

1. 感染症 (すべての微生物による)	
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S I R S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	

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) I T P	
2) T T P / H U S	
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) H E L L P 症候群	
8) S L E	
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 (V i t B ₁₂ 、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 (H P S)	他
ニ) 偽性血小板減少	
1) E D T A 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. P T 延長	
1) 抗凝固療法、抗凝固剤混入	
2) V i t K 欠乏	
3) 肝不全、肝硬変	
4) 大量出血、大量輸血	他
3. F D P 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

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%

4. 診断基準

	S I R S	血小板(/mm ³)	P T比	F D P (μg/mL)
0	2項目以下	12万≦	<1.2 <秒 %≦	<10
1	3項目以上	8万≦ <12万 あるいは24時間以内に 30%以上の減少	1.2≦ 秒≦ <%	10≦ <25
2	—	—	—	—
3	—	<8万 あるいは24時間以内に 50%以上の減少	—	25≦
D I C 4点以上				

注意

- 1) 血小板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) P T比(検体P T秒/正常対照値) I S I =1.0の場合はINRに等しい。
各施設においてP T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) F D Pの代替としてDダイマーを使用してよい。各施設の測定キットにより以下の換算表を使用する。

5. Dダイマー/FDP換算表

測定キット名	F D P 10 μg/mL	F D P 25 μg/mL
	Dダイマー(μg/mL)	Dダイマー(μg/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

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1 一般薬理

該当資料なし

IX-2 毒性

(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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1 有効期間又は使用期限

有効期間 製造日から3年

(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

X-2 貯法・保存条件

貯法 30℃以下に凍結を避けて保存すること

X-3 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。

X-4 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。

X-5 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

X-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

X-7 国際誕生年月日

献血ノンスロン500注射用：2002年(平成14年) 1月22日

献血ノンスロン1500注射用：2001年(平成13年) 2月15日

X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：

献血ノンスロン500注射用 2002年(平成14年) 1月22日(医療事故防止のための名称変更)
[旧製品名 献血ノンスロン 1996年(平成 8年) 8月 8日]

献血ノンスロン1500注射用 2001年(平成13年) 2月15日

[「30℃以下 禁・凍結」貯法変更承認取得：2004年(平成16年) 2月25日(両剤とも)]

[有効期間変更(2年→3年)承認取得：2013年(平成25年) 7月8日(両剤とも)]

承認番号：

献血ノンスロン500注射用 21400AMZ00031

献血ノンスロン1500注射用 21300AMZ00136

X-9 薬価基準収載年月日

献血ノンスロン500注射用 1996年(平成8年)8月8日(献血ノンスロンとして)

献血ノンスロン1500注射用 2001年(平成13年)7月6日

X-10 効能・効果追加、用法・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

X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-12 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

X-13 長期投与の可否

該当しない

X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

献血ノンスロン500注射用 6343424D2012(乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 500単位 1瓶)

献血ノンスロン1500注射用 6343424D3019(乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 1500単位 1瓶)

X-15 保険給付上の注意

なし

XI. 文献

XI-1 引用文献

- 1) 小出武比古：「止血・血栓・線溶」松田道生，鈴木宏治，編，pp192～208，1994，中外医学社
- 2) 岡嶋研二：バイオメディカル，4，107，1994
- 3) 鈴木宏治：Med. Pract.，2(9)，1411，1985
- 4) 倉地幸徳：「凝固・線溶・キニン」青木延雄，岩永貞昭，編，pp343～353，1979，中外医学社
- 5) 岡嶋研二：日本臨牀，53(増・中)，43，1995
- 6) Lee D. C.，et al：Transfusion，41，449-455，2001.
- 7) Houston F.，et al：Lancet，356，999-1000，2000.
- 8) Hunter N.，et al：J. Gen. Virol.，83，2897-2905，2002.
- 9) Mosquet B.，et al.：Therapie，49，471，1994
- 10) 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，37，1988
- 11) 真木正博，他：産婦人科治療，50(1)，119，1985
- 12) 上林純一，他：厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査研究班
昭和55年度業績集報告「汎発性血管内凝固症IV」，61，1981
- 13) Shirahata A.，et al.：Disseminated Intravascular Coagulation
(Abe T.，et al. ed.)，Tokyo：Univ. of Tokyo Press，277，1983
- 14) 大治太郎，他：日本新生児学会雑誌，23(3)，758，1987
- 15) 丸藤 哲， 他：日本救急医学会雑誌，24，105，2013.

XI-2 その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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。

XIII. 備考

[各種コード]

	500単位製剤	1,500単位製剤
薬価基準収載医薬品コード	6343424D2012	6343424D3019
YJコード	6343424D2063	6343424D3027
レセプト電算コード	620001350	620001351
HOT(9桁)番号	111592501	114504501

