

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤）

特定生物由来製品
指定医薬品
*処方せん医薬品[※]

アンスロビン[®]P **献血**

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」

バスターリゼーション（液状加熱）——60℃、10時間処理——

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存 人アンチトロンビンⅢ含量 50単位/mL
有効期間：国家検定合格の日から2年間
最終有効年月日は外箱に表示

（※）注書・目録等のご覧いただくより詳細をご覧ください。

Anthrobin[®]P

承認番号	16200EZY00545
薬価収載	1987年8月
販売開始	1987年12月
再審査結果	2004年3月

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、製造工程における一定の不活化・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）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しアナフィラキシー様ショックの既往歴のある患者

【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

【組成・性状】

1. 組成

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、1バイアル中に下記の成分を含有する凍結乾燥注射剤である。

成分	1バイアル中の分量	備 考
	10mL	
有効成分	500単位	ヒト血液由来成分 採血国：日本 採血の区分：献血
添加物	1,2-エタナジオール	100μg
	ヒト血清アルブミン	25mg
	塩化ナトリウム	30mg

本剤は製造工程でマウスの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を含有している。

本剤には溶解液として白濁注射用水10mLが添付されている。

2. 製剤の性状

本剤は凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（白濁注射用水10mL）を全量で溶解した場合、1mL中に人アンチトロンビンⅢ50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。

pH：6.5～8.0

（浸透圧比：0.9）（室体温場液に対する比）

【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）

【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単位（又は20～60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単位（又は30単位/kg）を投与する。 ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60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。

（用法及び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、1時間あたり500単位を超えないこと。

【使用上の注意】

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〔ヒトバネロウイルスB19の感染を起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すことがある〕
 - ② 免疫不全患者、免疫抑制状態の患者〔ヒトバネロウイルスB19の感染を起す可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起すことがある〕
2. 重要な基本的注意

〔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最小限の使用とともに、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よる感染症伝播のリスクを完全に排除す

ることができない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、プールした試験血漿については、HIV、HBV及びHCV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60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果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。

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ーイツフェルト・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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)アナフィラキシー様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。

(4)本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合に当たっては、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。

(5)本剤の使用に当たっては、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。

3. 副作用

延べ10,126例中、35例（0.35%）に49件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（再審査調査終了時）主な副作用は、胸部不快感5件（0.05%）、AST（GOT）上昇5件（0.05%）、ALT（GPT）上昇4件（0.04%）、悪寒2件（0.02%）、発熱2件（0.02%）、好酸球増多2件（0.02%）、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件（0.01%）であった。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック：アナフィラキシー様ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常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%未満
過敏症*	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	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注）このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 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。

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。]

6. 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。

7. 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：

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。

【薬物動態】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者11例に本剤2,000～6,000単位を1時間かけて点滴静脈内投与（単回投与）したときの血漿中アンチトロンビンⅢ動態を検討した¹⁾。

半減期T _{1/2} (n=7)	回収率 ²⁾	上昇率 ³⁾
61.1±23.0時間	95.4±33.3%	1.01±0.30%/単位/kg

注1) 投与後のアンチトロンビンⅢ上昇期待値に対する上昇率測値の百分率

注2) 投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者4例に計6回本剤を70.5～74.6単位/kg投与したとき、全例有効以上（1例1回の判定不能を除く）であった¹⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与されたDIC患者146例中、評価可能な123例に対する有効以上の有効率は69.1%（85/123例）であった。また本剤単独投与群の有効率は74.0%（57/77例）、他剤との併用群は60.9%（28/46例）であった²⁾。

領域	有効率
産科婦人科	78.3%（54/69）
感染症	52.8%（19/36）
外科	66.7%（10/15）
肝臓	66.7%（2/3）
合計	69.1%（85/123）

投与群	有効率	
本剤単独投与群	74.0%（57/77）	
併用投与群	60.9%（28/46）	
内訳	本剤＋ヘパリン	55.0%（11/20）
	本剤＋ヘパリン＋カルシウムグルコン酸ナトリウム注射液	58.3%（7/12）
	本剤＋ヘパリン＋カルシウムグルコン酸ナトリウム注射液＋アプロチニン	71.4%（10/14）
合計	69.1%（85/123）	

【薬効薬理】

1. セリンプロテアーゼ阻害作用（*in vitro*）

アンチトロンビンⅢは、分子量約59,000の一本鎖糖タンパク質であり、血液凝固系のトロンビンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ（トロンビン、第Xa因子、第IXa因子、第XIa因子、第XIIa因子、第VIIa因子、プラスミン）及びカリクレイン¹⁾と1対1のモリ比で複合体を形成することにより、その活性

を阻害する。また、アンチトロンビンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる¹⁴⁾¹⁵⁾。

2. DICモデルに対する効果

ウサギの急性DIC²⁰⁾、ラットの急性DIC²¹⁾さらに妊娠ウサギの急性DIC²²⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

500単位 1バイアル
（日局注射用水 10mL 1バイアル、溶解移注針付）

【主要文献】

- 1) 中川雅夫 他：診療と新薬，22(9)，2139，1985
- 2) 真木正博 他：産婦人科治療，52(5)，611，1986
- 3) 真木正博 他：産婦人科治療，53(4)，471，1986
- 4) 真木正博 他：診療と新薬，22(9)，2165，1985
- 5) 小林宏行 他：感染症学雑誌，59(11)，1121，1985
- 6) 杉島忠志 他：診療と新薬，22(9)，2155，1985
- 7) 水口明洋 他：診療と新薬，22(9)，2147，1985
- 8) Koide, T. : J. Biochem., 86(6)，1841，1979
- 9) Rosenberg, R.D. : New Engl. J. Med., 292(3)，146，1975
- 10) Biggs, R., et al. : Brit. J. Haematol., 19，263，1970
- 11) Seegers, W.H., et al. : Can. J. Biochem., 42，359，1964
- 12) Yin, E.T., et al. : J. Biol. Chem., 246(11)，3703，1971
- 13) Østerud, B., et al. : Thromb. Haemostas. (Stuttg.), 35, 295, 1976
- 14) Rosenberg, J.S., et al. : J. Biol. Chem., 250(23)，8883，1975
- 15) Damus, P.S., et al. : Nature, 246，355，1973
- 16) Stead, R., et al. : J. Biol. Chem., 251(21)，6481，1976
- 17) Godal, H.C., et al. : Thromb. Res., 5(6)，773，1974
- 18) Highsmith, R.F., et al. : J. Biol. Chem., 249(14)，4335，1974
- 19) Vennerød, A.M., et al. : Thromb. Res., 9(5)，457，1976
- 20) 磯部淳一 他：臨牀と研究，62(11)，3573，1985
- 21) 杉島忠志 他：臨牀と研究，62(11)，3688，1985
- 22) 松本 忍：応用薬理，30(4)，559，1985
- 23) 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
- 24) 真木正博 他：産婦人科治療，50(1)，119，1985
- 25) 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年度業績報告「汎発性血管内凝固症Ⅳ」」，61，1981
- 26) Shirahata, A., et al. : Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T., et al. ed.) : Tokai Univ. of Tokyo Press, 277，1983
- 27) 吉治太郎 他：日本衛生医学雑誌，23(3)，758，1987

【文献請求先】

CSJ(シーエスジー)株式会社
センターロビジナル部 100-0001 東京都中央区晴港一丁目1番1号
☎(20-531)557 FAX(20)534-586

【DIC診断基準】

DICの診断に当たっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- ・厚生省DIC研究班の診断基準（青木 他）²⁰⁾ 表1
- ・産婦人科DICの診断基準（真木 他）²¹⁾ 表2
- ・消化器外科における重症感染症のDICの診断基準（上林 他）²²⁾ 表3
- ・新生児DICの診断基準（白幡 他）²³⁾²⁴⁾ 表4

表1 厚生省DIC研究班の診断基準²⁰⁾

項目	内容	得点	
I. 基礎疾患	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(μg/mL)	40≧	3
		30≧ 40	2
		10≧ 20	1
	10	0	0
	2) 血小板数(10 ³ /μL)(注1)	50≧	3
		80≧ 50	2
		120≧ 30	1
	150	0	0
	3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)	100≧	2
		150≧ 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≧	2
1.25≧ 1.67		1	
1.25		0	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. DIC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キマーの高値		
	3) トロロンビン-フィブリノゲン複合体の高値		
	4) フラスミン・リネキサミン・ヒヒター複合体の高値		
	5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現(とくに数日以内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: 白血病および増殖性疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後発症、骨髄移植後減少が顕著な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の得点として判定はⅣ-2)に属す		
	注2: 基礎疾患が肝疾患の場合(以下の通りとする)		
	① 肝硬変および肝臓病に近い病態の慢性肝炎(組織上薬物誘発傾向を認める慢性肝炎)の場合には、得点から1点減点した上でⅣ-1)の判定基準に属す		
	② 急性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の疑いある患者で、診断のための補助的検査成績(所見)のいずれも項目以上満たし得点で判定する			
VII. 臨床判定	1) 本診断基準は病主現(産科領域のDIC)の診断には適用しない		
	2) 本診断基準は判定肝臓病の他の診断には適用しない		

表2 産婦人科DICの診断基準²⁴⁾

項目	点数
I. 基礎疾患	
a. 常位胎盤早期剝離	
・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(羊水栓塞症を除く)	
・人工換気または時々補助呼吸	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)または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清FDP ≧10μg/mL	1
・血小板数 ≧10~10 ⁷ /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、AFⅢ ≧18mg/dLまたは≧60%、 プレカリケレイン、α ₂ -PI、プラスミンゲン、 その他の凝固因子≧50%)	1

※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

表3 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準²⁵⁾

1. 血小板の減少 10~10 ⁷ /mm ³ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少(80%以上)
2. FDP増加 10μg/mL
3. Paracoagulation test陽性

この3つを満足するものをD1、2つを満足するものをD2と準備し、D1とD2を診断する

表4 新生児DICの診断基準^{26,27)}

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	スコア(点)
(1)血小板数(10 ³ /μL)	
(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, μg/mL)	
(a)≧10, <40	1
(b)≧40	2
(3) FDP(D-dimer, ng/mL)	
(a)≧500, <2,000	1
(b)≧2,000	2
4. 参考条項	
(1)pH≦7.2	
(2)PaO ₂ ≦40mmHg	
(3)直腸温≦34℃	
(4)収縮期血圧≦40mmHg	

1, 2, 必須項目
3, 3点DIC疑診 4点以上確診

〈添付溶解移注針の形状・構造〉
本剤に添付の溶解移注針は添付溶解液(日局注射用水)と凍結乾燥アンチトロンヒン製剤を混ぜ合わせる時に用いられる滅菌済み溶解液注入針です。
本溶解移注針には、合成樹脂の本体に金属製の移注針及びエアークラップが同時成形により組み込まれ、エアークラップの一端にエアークラップフィルターが装着されています。(図1)

〈アンズロビンPの溶解方法〉
本剤のバイアル内は陰圧となっております。
必ず下記の溶解方法に従って溶解してください。

1. 本剤バイアル及び添付溶解液(日局注射用水)バイアルを室温に戻す。
2. アンズロビンPおよび注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒する。(図2)
3. 溶解移注針(プラスチック製、水色)のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐさし込む。(図3)
4. 溶解移注針のキャップをはずす。(図4)
5. 注射用水を通さずアンズロビンPのゴム栓にまっすぐさし込む。(図5)
6. 溶解後、溶解移注針を注射用水の空筒と一緒に取り去る。(図6)
7. 泡が立たないように注意しながら本剤のバイアルをゆっくり回転して完全に溶解する。

この製品は献血血液から製造されています

血漿分画製剤（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤）

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

アンソロビン[®] P 1500 注射用 **献血**

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」

ハスツリゼーション（液状加熱）— 60℃、10時間処理 —

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から2年間
最終有効年月日は外箱に表示

人アンチトロンビンⅢ含量 50単位/mL

承認番号	21700AMZ00814
薬価収載	2005年12月
販売開始	2006年4月

Anthrobin[®] P 1500 for Injection

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、製造工程における一定の不活化・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）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しアナフィラキシー様ショックの既往歴のある患者

【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

【組成・性状】

1. 組成

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、1バイアル中に下記の成分を含有する凍結乾燥注射剤である。

成 分	1バイアル中の分量		備 考
	30mL		
有効成分	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	1,500単位	ヒト血液由来成分 採血国 日本 採血の区画 献血
添 加 物	ヒトヒアルロン酸	200mg	/
	塩化ナトリウム注射液	105mg	
	塩化ナトリウム	240mg	

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

本剤には溶解液として日局注射用水30mLが添付されている。

2. 製剤の性状

本剤は、凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水30mL）を量で溶解した場合、1mL中にヒトアンチトロンビンⅢ50単位を含有する無色ないし淡黄色の透明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH 5.6～6.0

（浸透圧は、約1.5倍生理食塩液に対する比）

【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）

【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単位（又は20～60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単位（又は30単位/kg）を投与する。 ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60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。

〈用法及び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、1時間あたり500単位を超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - ① 虚血性・失血性貧血の患者（ヒトバクテリオイデア素中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、発熱と悪寒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（ヒトバクテリオイデア素中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。）
2. 重要な基本的注意
 - ① 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時とともに、本剤の製造に伴う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よる感染症伝播のリスクを完全に排除が

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、プールした試験血漿については、HIV、HBV及びHCV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60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果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。

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ーンフェルト・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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)アナフィラキシー様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。

(4)本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合に当たっては、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。

(5)本剤の使用に当たっては、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。

3. 副作用

延べ10,126例中、35例 (0.35%) に49件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。(アンスロピンPの再審査調査終了時) 主な副作用は、胸部不快感5件 (0.05%)、AST (GOT) 上昇5件 (0.05%)、ALT (GPT) 上昇4件 (0.04%)、悪寒2件 (0.02%)、発熱2件 (0.02%)、好酸球増多2件 (0.02%)、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件 (0.01%) であった。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック：アナフィラキシー様ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常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%未満
過敏症 [※]	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	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 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。[※]妊婦中の投与に関する安全性は確立してない。

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。]

6. 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。

7. 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：

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。

【薬物動態】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者11例に本剤2,000~6,000単位を1時間かけて点滴静脈内投与 (単回投与) したときの血漿中アンチトロンビンⅢ動態を検討した¹⁾。

半減期 T _{1/2} (n=7)	回収率 ^{注1)}	上昇率 ^{注2)}
61.1±23.0時間	95.4±33.3%	1.01±0.30%/単位/ug

注1) 投与後のアンチトロンビンⅢ上昇期待値に対する上昇実測値の百分率

注2) 投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者4例に計6回本剤を70.5~74.6単位/回投与したとき、全例有効以上 (1例1回の判定不能を除く) であった¹⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与されたDIC患者146例中、評価可能な123例に対する有効以上の有効率は69.1% (85/123例) であった。また本剤単独投与群の有効率は74.0% (57/77例)、他剤との併用群は60.9% (28/46例) であった²⁾。

領域	有効率
産科婦人科	78.3% (54/69)
感染症	52.8% (19/36)
外科	66.7% (10/15)
肝臓	66.7% (2/3)
合計	69.1% (85/123)

投与群	有効率	
本剤単独投与群	74.0% (57/77)	
併用投与群	60.9% (28/46)	
内服	本剤 (ヘパリン)	55.0% (11/20)
	本剤 (ヘパリン) + 酸セサート又はプロロンビ	58.3% (7/12)
	本剤 (ヘパリン) + 酸セサート又はアプロチニン	71.4% (10/14)
合計	69.1% (85/123)	

【薬効薬理】

1. セリンプロテアーゼ阻害作用 (in vitro)

アンチトロンビンⅢは、分子量約59,000の一本鎖糖タンパク質であり、血液凝固系のトロンビンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ (トロンビン)、第XIa因子、第IXa因子、第Xa因子、第VIIa因子、プラスミン) 及びカリクレイン (α) と1対1のモル比で複合体を形成することにより、その活性

を阻害する。また、アンチトロンピンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる¹⁹⁾。

2. DICモデルに対する効果

ウサギの急性DIC²⁰⁾、ラットの急性DIC²¹⁾さらに妊娠ウサギの急性DIC²²⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

1,500単位 1バイアル
（日局注射用水 30mL 1バイアル、溶解移注針、通気針添付）

【主要文献】

- 1) 中川雅夫 他：診療と新薬、22(9)、2139、1985
- 2) 真木正博 他：産婦人科治療、52(5)、611、1986
- 3) 真木正博 他：産婦人科治療、53(4)、471、1986
- 4) 真木正博 他：診療と新薬、22(9)、2165、1985
- 5) 小林宏行 他：感染症学雑誌、59(11)、1121、1985
- 6) 小島忠志 他：診療と新薬、22(9)、2155、1985
- 7) 水口明洋 他：診療と新薬、22(9)、2147、1985
- 8) Koide, T. J. Biochem., 86(6)、1841、1979
- 9) Rosenberg, R.L. New Engl. J. Med., 292(3)、146、1975
- 10) Biggs, R., et al. Brit. J. Haematol., 19、263、1970
- 11) Seegers, W.H., et al. Can. J. Biochem., 42、359、1964
- 12) Yin, E.L., et al. J. Biol. Chem., 246(11)、3703、1971
- 13) Østerud, B., et al. Thromb. Haemostas. (Stuttg.), 35、295、1976
- 14) Rosenberg, I.S., et al. J. Biol. Chem., 250(23)、8883、1975
- 15) Damus, P.S., et al. Nature, 246、365、1973
- 16) Stead, N., et al. J. Biol. Chem., 251(21)、6481、1976
- 17) Godal, H.C., et al. Thromb. Res., 5(6)、773、1974
- 18) Highsmith, R.F., et al. J. Biol. Chem., 249(14)、4335、1974
- 19) Vennerød, A.M., et al. Thromb. Res., 9(5)、457、1976
- 20) 磯部淳一 他：臨床と研究、62(11)、3573、1985
- 21) 小島忠志 他：臨床と研究、62(11)、3638、1985
- 22) 松本 忍：応用薬理、30(4)、529、1985
- 23) 青木延雄 他：厚生省特定感染症（血行伝播型感染症）調査研究班 昭和62年度研究報告書、37、1986
- 24) 真木正博 他：産婦人科治療、50(1)、119、1985
- 25) 上林純一 他：厚生省特定感染症（汎発性血管内液凝固症）調査研究班 昭和55年度業績報告（汎発性血管内凝固症Ⅱ）、61、1981
- 26) Shibahata, A., et al. Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, E., et al., ed., Tokyo Univ. of Tokyo Press, 277、1983)
- 27) 水谷大輔 他：日本新生児学会雑誌、23(3)、756、1987

【文献請求先】

CSL ー 日本特許公社
フクヤマビルディング 株式会社 相談窓口
〒104-0054 東京都中央区区部とぎ一丁目13番1号
TEL 03-534-5337 FAX 03-534-5361

【DIC診断基準】

DICの診断に当たっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- ・厚生省DIC研究班の診断基準（青木 他）²³⁾ 表1
- ・産婦人科DICの診断基準（真木 他）²⁴⁾ 表2
- ・消化器外科における重症感染症のDICの診断基準（上林 他）²⁵⁾ 表3
- ・新生児DICの診断基準（白幡 他）²⁶⁾ 表4

表1 厚生省DIC研究班の診断基準²³⁾

項目	内容	得点	
I. 基礎疾患	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(μg/mL)	40≧	3
		20≧ 40	2
		10≧ 20	1
		10	0
	2) 血小板数(10 ³ /μL)(注1)	50≧	3
		30≧ 50	2
		10≧ 30	1
		10	0
	2) 血漿フィブリノーゲン濃度(g/dL)	100≧	2
		150≧ 100	1
150		0	
1) プロトロンビン時間 時間比(正常対照値で割った値)		1.67≧	2
	1.25≧ 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. DIC診断のための補助的検査成績(所見)	1) 可溶性フィブリノーゲン(陽性)		
		2) D-Dキマーの高値	
	3) 上リンヒトアンチトロンビン複合体の高値		
	4) クロモニン・プロトミン・ヒトヒラー複合体の高値		
	5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日間の血小板数あるいはフィブリノー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) 白血病および類癌疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後ならし骨髄移植後減少が顕著な高度の血小板減少となる場合は血小板数による出血症状の項は0点とし、判定はⅡに從う。		
		注2) 基礎疾患が肝疾患の場合以下の通りとなる。	
	※ 肝硬変および肝臓炎に近い病態の慢性肝炎(胆汁上分泌型)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、Ⅱの判定基準に從う。		
	※ 別定肝疾患を認めず肝疾患の場合には、本診断基準に從う多数適用する。		
注3) DICの疑い(注3)を認めて、診断のための補助的検査成績(所見)のうち2項目以上を満たせばDICと判定する。			
VII. 除菌検査	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) 本診断基準は感染症のDICの診断には適用しない。		

表2 産婦人科DICの診断基準²⁾

項目	点数
I. 基礎疾患	
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
・少尿(5~≦20mL/hr)	3
b. 急性呼吸不全(羊水栓塞症を除く)	
・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(ラ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)または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清FDP ≧10μg/mL	1
・血小板数 ≧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、A1-III ≧18mg/dLまたは≧60% フィブリノゲン α ₂ -PI、フィブリノゲン、 その他の凝固因子≧50%)	1

※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から1項目のみを選択する。
DIC判定：DIC診断基準により総得点か8点以上のもの

表3 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準³⁾

1. 血小板の減少 10 ⁴ ~10 ⁵ /mm ³ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少(30%以上)
2. FDP増加 10μg/mL
3. Para-coagulation test陽性

このうちの2つを満足するものをDIC、3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²⁾

項目	スコア(点)
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(10 ⁴ /μL)	
(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, μg/mL)	
(a) ≧10, <40	1
(b) ≧40	2
(3') FDP (D-dimer, ng/mL)	
(a) ≧500, >2,000	1
(b) ≧2,000	2
4. 参考条項	
(1)pH ≦7.2	
(2)PaO ₂ ≦40mmHg	
(3)直腸温 ≦34℃	
(4)収縮期血圧 ≦40mmHg	

1, 2. 必須項目
3. 3点DIC疑診、4点以上確診

〈添付溶解移注針の形状・構造〉
本剤に添付の溶解移注針は添付溶解液(日局注射用水)と凍結乾燥アンチトロンビン製剤を混ぜ合わせる時に用いられる滅菌済み溶解液注入針です。
本溶解移注針には、合成樹脂の本体に金属製の移注針及びエア針が同時成形により組み込まれ、エア針の一端にエアフィルターが搭載されています。(図1)

〈アンスロビンP1500注射用の溶解方法〉
本剤のバイアル内は陰圧となっております。必ず下記の溶解方法に従って溶解してください。

1. 本剤バイアル及び添付溶解液(日局注射用水)バイアルを室温に戻す。
2. アンスロビンP1500注射用および注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒する。(図2)
3. 溶解移注針(プラスチック製、水色)のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐさし込む。(図3)
4. 溶解移注針のキャップをはずす。(図4)
5. 注射用水を通さず、アンスロビンP1500注射用のゴム栓にさし込む。(図5)
6. 溶解後、溶解移注針を注射用水の空瓶と一緒に引き取る。(図6)
7. 泡が立たないように注意しながら本剤バイアルを穏やかに回転して完全に溶解させる。

通気針の使用方法
本剤に添付の通気針の使用は一回限りです。再使用はできません。
輸液セットの心元針または通気針を溶解移注針と同じ部位に刺し込み、液面からの原因と分りますので必ず別の部位に刺して下さい。

1. 溶解液を本剤バイアルに点滴セットの針を刺し、バイアルを逆さまにします。
2. 通気針のバイアル側の部分を指で固定した状態で、通気針を本剤バイアルに差し込み、先端が液面上に出たことを確認してから、バイアル部分の指先を抜き

この製品は献血血液から製造されています



日本標準商品分類番号
876343

※2007年10月改訂(第15版)D10
※2006年2月改訂

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

ニアート[®]

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

Neuart[®]

献血

承認番号	16200EZZ01439
薬価収載	1987年5月
販売開始	1987年6月
再審査結果	2004年3月

貯法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から2年(最終有効年月日は瓶ラベル及び外箱に表示)
注：注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシー様ショックの既往歴のある患者

【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

※【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、1時間当たり500単位を超えないこと。

※【組成・性状】

有効成分 (1瓶中)	人アンチトロンビンⅢ	500単位
添加物 (1瓶中)	塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム水和物 D-マンニトール	50mg 52mg 200mg
性状・剤形	白色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶剤で溶解するとき、1mL中にアンチトロンビン50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。	
pH	6.5～8.0	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	
添付溶剤	日局注射用水	10mL
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1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

本剤は、製造工程で不活化・ヘパリンによる吸着処理で、血小板粘着阻害成分ヘパリンを使用している。

【効能・効果】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づき、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皮凝固症候群)の予防

【用法・用量】

本剤を添付の注射用器で溶解し、静注または皮下静注する。

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏による血栓形成傾向	本剤1日1,000～3,000単位(又は20～60単位/kg)を投与する なお、年齢・症状により適宜減量する。
先天性アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下を伴う汎発性血管内皮凝固症候群(DIC)	低下した場合は、通常成人に対し、1日10,000単位持続点滴静注のもとに本剤1日1,500単位(又は30単位/kg)を投与すること。産科的・外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回10,000単位/kgを投与する なお、年齢・体重・症状により適宜減量する。

【使用上の注意】

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。〕
 - (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。〕
2. 重要な基本的注意

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-I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、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCV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の低濃度エタノール法等で得た画層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60℃、10時間の過膜処理(ナノフィルトレーション)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。
 - (2) 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・除去することを困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できない。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) アナフィラキシー様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) 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。

3. 副作用

総症例数4,499例中5例(0.11%)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。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様ショック(頻度不明): アナフィラキシー様ショックを起こすことがあるので観察を十分に行い、異常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

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*		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

注に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. 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。

5. 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。〕

6. 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。

7. 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ため使用しないこと。

(2) 投与時:

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。

【薬物動態】

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例にノイアート1,500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¹⁾。その結果

1. 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。
2. 増加したアンチトロンビンⅢ抗原量の経時的変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。
3. アンチトロンビンⅢの半減期 $t_{1/2\beta}$ は約60~70時間であった。

【臨床成績】

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²⁾
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、ノイアートが500~1,500単位/日静注され、全例にノイアート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³⁾

多施設臨床試験において、先行したヘパリン単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、ノイアート1,500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。

このノイアート・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ノイアート1,500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。

(2) 単独投与の臨床効果

- 1) 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⁴⁾。
- 2) 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⁵⁾。

【薬効薬理】

1. トロンビン活性に対する阻害作用 (*in vitro*)⁶⁾

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。

2. DICモデル病変(ウサギ)に対する効果 (*in vivo*)⁷⁾

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、ヘパリンとの併用により、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。

【取扱い上の注意】

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。

*【包装】

ノイアート 500単位 1瓶
溶剤 日薬注射用ナ10mL 溶解液注入針 添付

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1 青木延雄 他『医学のあゆみ』1979:109-970-975
- 2 小林記夫 他『臨床医薬』1985:1-773-800
- 3 竹原好文 他『ICUとCCU』1989:13:321-327
- 4 遠藤重厚 他『Prog. Med.』1987:7-2725-2727
- 5 藤付諭太郎 他『DMW』1988:10-299-301
- 6 Vinazer, H.『Vox Sang.』1987:53-193-198
- 7 真本正博『産婦人科治療』1986:52-611-619
- 8 安部 興 他『医学のあゆみ』1982:120-1147-1150
- 9 田畑好之郎 他『管内資料』

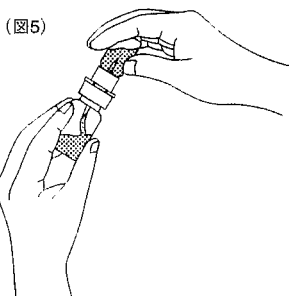
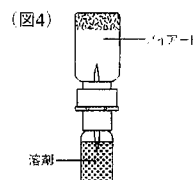
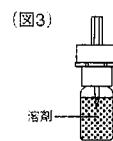
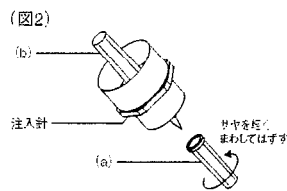
表3. 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準

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 ($10^4/\mu\text{L}$)	
(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, $\mu\text{g/mL}$)	
(a) ≥ 500 , $> 2,000$	1
(b) $\geq 2,000$	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	

*ノイアートの溶解法及び溶解液注入針の使い方



1. 溶剤瓶を室温程度に戻してください。
2. ノイアート瓶及び溶剤瓶のゴム栓表面を消毒してください(図1)。
3. 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しまず(図2)。
4. 溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央に真っすぐ深く刺し込んでください(図3)。
5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤ(b)を軽くまわしてはしまず、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し込んでください(図4)。
6. ついで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続された両方の瓶を斜めにして液がで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5)。
7. 溶剤の移行が終わったら、溶解液注入針を溶剤瓶(空)ととぎに抜き取り、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. この溶解液注入針はディスプレイサフル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。

この製品は献血血液から製造されています。

販売
田辺三菱製薬株式会社
 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
株式会社ベネシス
 大阪市中央区平野町2-6-9