

2019年11月

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

ナイアート[®] 静注用 **500** 単位・**1500** 単位

特定使用成績調査

DIC [汎発性血管内凝固症候群]

最終集計のご報告

調査実施期間：2013年4月1日～2016年4月30日

調査票収集症例数：2,684例(成人2,619例)

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構

目 次

本調査の概要	1
1. 症例構成	2
1-1. 患者背景	3
1-2. 本剤以外のDIC治療の実施状況・本剤の投与状況	4
2. 安全性	5
2-1. 副作用の発現状況	5
2-2. 患者背景要因別の副作用の発現状況	6
2-3. 出血に関連する有害事象の発現状況	8
2-4. 薬物療法の併用の有無別による出血関連有害事象の発現状況	9
3. 有効性	
3-1. アンチトロンビン活性の推移	10
3-2. DICスコアの推移	11
3-3. SOFAスコアの推移	11
3-4. SOFAスコアの推移(各項目別)	12
3-5. DICからの離脱	13
3-6. 投与開始28日後の生命予後	13
3-7. SOFAスコア/急性期DICスコア、 APACHE IIスコア/急性期DICスコアと生命予後との関係	14

本調査の概要

目的

重症度(SIRSスコア、DICスコア、SOFAスコアなど)を把握した上で、使用実態下におけるノイアートの有効性及び安全性を調査する

対象患者

アンチトロンビン低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)の患者で本剤を投与した患者
ただし、以下の選択基準を満たし、除外基準に該当しない患者

[選択基準]

- 成人(15歳以上)：SIRS診断基準の2項目以上を満たす、急性期DIC診断基準によるDIC患者
- 小児(15歳未満)：小児SIRS診断基準の2項目以上を満たす、厚生省DIC診断基準によるDIC患者
- 投与開始前のアンチトロンビンが正常の70%以下の患者

[除外基準]

本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者／急性期DIC診断基準作成の根拠となった試験における除外患者

調査予定症例数

3,000例

調査期間

2013年4月1日～2016年4月30日

診療科別、基礎疾患別の収集症例数

診療科	計		感染症*		感染症以外		不明・未記載	
	症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
救命救急	1,207	45.0	1,054	47.2	137	36.9	16	20.0
集中治療	601	22.4	500	22.4	79	21.3	22	27.5
小児科	63	2.3	37	1.7	24	6.5	2	2.5
外科	540	20.1	422	18.9	90	24.3	28	35.0
内科	171	6.4	155	6.9	15	4.0	1	1.3
産婦人科	26	1.0	4	0.2	13	3.5	9	11.3
血液科	7	0.3	3	0.1	4	1.1	0	0.0
その他	69	2.6	58	2.6	9	2.4	2	2.5
計	2,684 (100%)		2,233 (83.2%)		371 (13.8%)		80 (3.0%)	

* 感染症以外の基礎疾患の合併例を含む

1. 症例構成

本調査の調査期間終了までに、登録期間中に登録された2,684例の調査票を収集しました。

成人(15歳以上)のDIC症例は2,619例でした。このうち、登録期限違反、有害事象の有無未記載の31例を除く2,588例を安全性解析対象症例とし、選択基準を満たさないか除外基準に該当する513例を除外した2,075例を有効性解析対象症例としました(図1)。

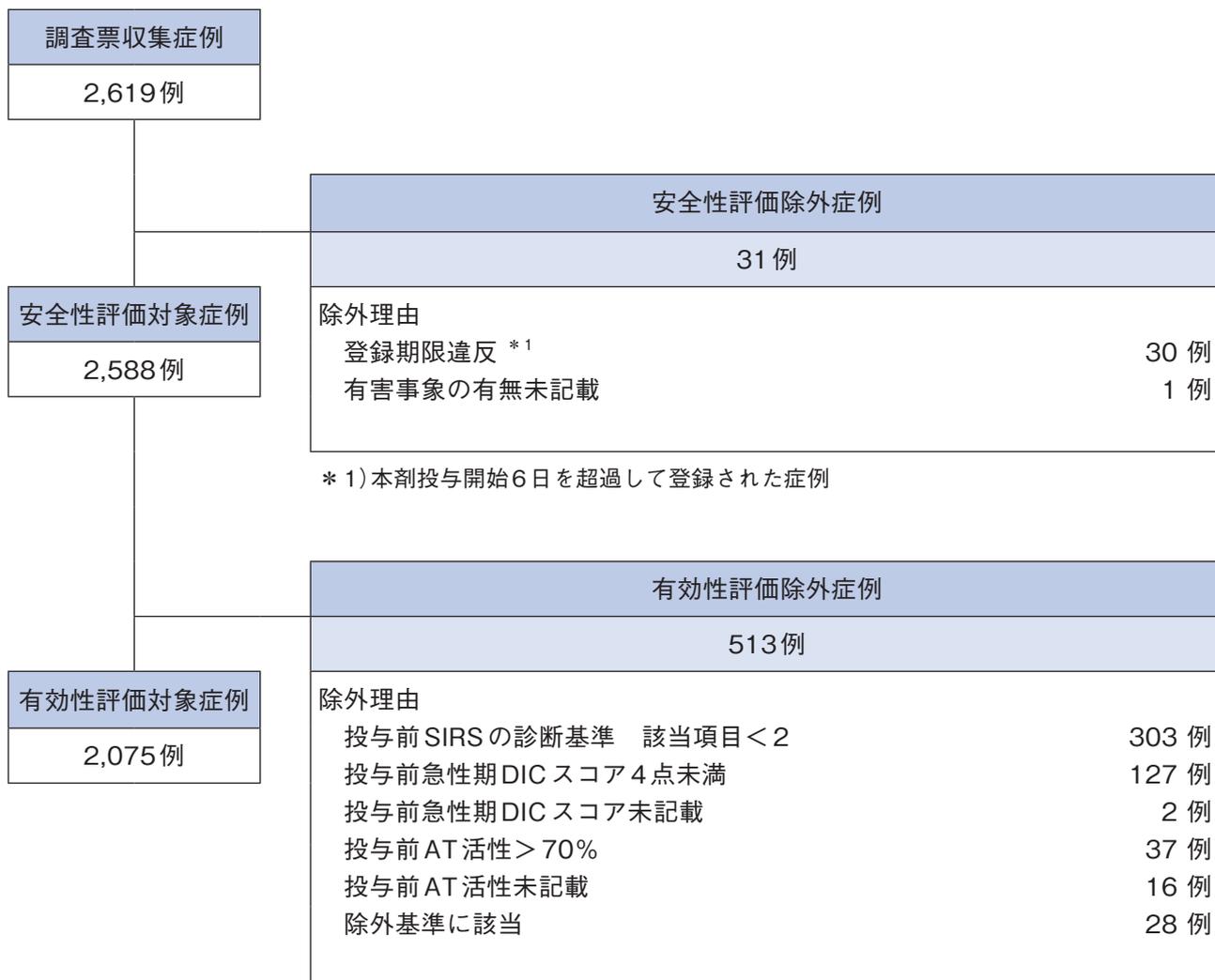


図1 症例構成図

1-1. 患者背景

安全性解析対象症例2,588例の患者背景を表1に示します。性別は、男性58.5%、女性41.5%で、年齢別では、「75歳以上85歳未満」32.2%、「65歳以上75歳未満」26.9%と高齢者が多く平均値±標準偏差は71.0±15.1歳でした。

ノイアート投与前の各スコアの平均値±標準偏差は、急性期DIC診断基準スコア5.4±1.5、SIRSスコア2.8±1.0、SOFAスコア9.2±4.0でした。APACHE IIスコアは792例で評価が行われ、平均値±標準偏差は23.6±8.6でした。投与前のAT活性は「≤50%」の占める割合が53.9%で平均値±標準偏差は48.2±13.4%でした。

表1 患者背景

安全性評価対象症例		症例数	構成比(%)	安全性評価対象症例		症例数	構成比(%)	
安全性評価対象症例		2,588		安全性評価対象症例		2,588		
性別	男	1,515	58.5	投与前AT活性(%)	≤30	247	9.5	
	女	1,073	41.5		30< ≤40	492	19.0	
妊娠	無	1,059	98.7		40< ≤50	657	25.4	
	有	14	1.3		50< ≤60	681	26.3	
年齢(歳)	15≤ <65	642	24.8		60< ≤70	437	16.9	
	65≤ <75	697	26.9		70< *1	54	2.1	
	75≤ <85	832	32.2		不明・未記載	20	0.8	
	85≤	416	16.1	症例数		2,568		
	不明・未記載	1	0.0	平均値±標準偏差		48.2±13.4		
				最小値、中央値、最大値		7.0、49.0、118.0		
体重(kg)	症例数		2,536	感染症	無		419	16.2
	平均値±標準偏差		55.0±13.4		有		2,169	83.8
	最小値、中央値、最大値		11.1、54.0、119.4		内訳 *2,3	肺炎	585	27.0
APACHE IIスコア	症例数		792			腹膜炎	631	29.1
	平均値±標準偏差		23.6±8.6			胆管炎	214	9.9
	最小値、中央値、最大値		3、23、60			腎盂腎炎	309	14.3
SIRSスコア	<2 *1	301	11.6			皮膚・軟部組織感染症	188	8.7
	2	535	20.7			尿路感染症	52	2.4
	3	1,030	39.8			血管内留置カテーテル感染症	72	3.3
	4	716	27.7			上記以外の感染症	155	7.2
	不明・未記載・部分実施	6	0.2	特定できないもの		355	16.4	
	症例数		2,582	感染部位	内訳 *2,3	呼吸器系	585	27.0
平均値±標準偏差		2.8±1.0	消化器系			827	38.1	
最小値、中央値、最大値		0、3、4	泌尿器系			356	16.4	
投与前SOFA合計点	<8	753	29.1			皮膚・軟部組織	188	8.7
	8≤ <11	602	23.3			その他	221	10.2
	11≤ <14	490	18.9	特定できないもの	355	16.4		
	14≤	333	12.9	合併症	肝障害	無	2,306	89.1
	不明・未記載・部分実施	410	15.8			有	282	10.9
	症例数		2,178	腎障害	無	1,978	76.4	
平均値±標準偏差		9.2±4.0	有		610	23.6		
最小値、中央値、最大値		0、9、21	投与前急性期DIC診断基準スコア	≤3 *1		152	5.9	
				4	591	22.8		
				5	695	26.9		
				6	501	19.4		
				7	254	9.8		
				8	340	13.1		
				不明・未記載・部分実施	55	2.1		
症例数		2,533		平均値±標準偏差		5.4±1.5		
最小値、中央値、最大値		0、5、8	最小値、中央値、最大値		0、5、8			

* 1) 登録基準逸脱

* 2) 重複集計

* 3) 分母「有」の例数

1-2. 本剤以外のDIC治療の実施状況・本剤の投与状況

安全性解析対象症例2,588例における本剤以外DIC治療の実施状況を、前治療と本剤投与開始後の併用療法に分けて集計した結果を表2に示します。

本剤投与前のDIC治療では、薬物療法35.9%、輸血療法27.1%、その他の療法46.0%でした。併用療法としては、薬物療法76.8%、輸血療法47.6%、その他の療法62.6%でした。

薬物療法では、トロンボモデュリンアルファが、前治療で21.6%、併用療法として56.6%に使用されていました。

表2 本剤以外のDIC治療の実施状況

		安全性解析対象症例				
		2,588				
		前治療		併用療法		
		症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)	
薬物療法	無	有	1,658	64.1	600	23.2
		有	930	35.9	1,988	76.8
	内訳*1	ヘパリン類	182	7.0	430	16.6
		合成プロテアーゼ阻害薬	274	10.6	504	19.5
		トロンボモデュリン アルファ	560	21.6	1,465	56.6
その他	61	2.4	120	4.6		
輸血療法	無	有	1,885	72.8	1,356	52.4
		有	702	27.1	1,231	47.6
	内訳*1	不明・未記載	1	0.0	1	0.0
		新鮮凍結血漿	613	23.7	982	37.9
血小板濃厚液	297	11.5	756	29.2		
不明・未記載	0	0.0	1	0.0		
その他の併用療法	無	有	1,398	54.0	969	37.4
		有	1,190	46.0	1,619	62.6
	内訳*1	血液浄化療法	598	23.1	1,015	39.2
		Renal Indication	357	13.8	663	25.6
		Non-Renal Indication	125	4.8	214	8.3
		血漿交換療法	15	0.6	44	1.7
		エンドトキシン吸着療法	234	9.0	355	13.7
		その他	22	0.9	37	1.4
		人工呼吸	973	37.6	1,278	49.4
		その他	37	1.4	52	2.0

* 1) 重複集計

本剤の投与状況

一日平均投与量は「1,500単位 ≤ < 2,000単位」が83.0%と大部分を占めており、平均値 ± 標準偏差は1,585.0 ± 468.3単位でした。また投与日数は「3日」の症例が56.9%で、3日以内の投与は79.8%でした(表3)。

表3 本剤の投与状況

安全性解析対象症例		症例数	構成比(%)	安全性解析対象症例		症例数	構成比(%)
		2,588				2,588	
投与方法①内訳*1	1日量を1回で投与	2,464	95.2	総投与量	< 1,500	9	0.3
	1日量を分割して投与	126	4.9		1,500 ≤ < 3,000	262	10.1
投与方法②内訳	自然滴下	1,616	62.4		3,000 ≤ < 4,500	344	13.3
	シリンジポンプ	590	22.8		4,500 ≤ < 6,000	1,346	52.0
	インフュージョンポンプ	378	14.6		6,000 ≤ < 7,500	197	7.6
	不明・未記載	4	0.2		7,500 ≤ < 9,000	296	11.4
1日平均投与量	< 500	18	0.7		9,000 ≤	134	5.2
	500 ≤ < 1,000	59	2.3		平均値 ± 標準偏差	4,734.0 ± 2,015.2	
	1,000 ≤ < 1,500	126	4.9		最小値、中央値、最大値	500、4,500、21,000	
	1,500 ≤ < 2,000	2,148	83.0		投与日数	1日	307
	2,000 ≤ < 2,500	40	1.5	2日		287	11.1
	2,500 ≤ < 3,000	18	0.7	3日		1,472	56.9
	3,000 ≤	177	6.8	4日		158	6.1
	不明・未記載	2	0.1	5日		247	9.5
症例数	2,586		6日 ≤	115		4.4	
平均値 ± 標準偏差	1,585.0 ± 468.3		不明・未記載	2		0.1	
最小値、中央値、最大値	103、1,500、6,000		症例数	2,586			
			平均値 ± 標準偏差	3.2 ± 2.1			
			最小値、中央値、最大値	1、3.0、39			

* 1) 重複集計

2. 安全性

2-1. 副作用の発現状況

副作用・感染症(以下副作用)の発現状況を表4に示します。

安全性解析対象症例2,651例(成人2,588例、小児63例)のうち、71例(2.68%)102件の副作用が報告されました。主な副作用は、AST増加7件、ALT増加6件、播種性血管内凝固、肝障害各5件、胃腸出血4件でした。

なお、小児では1例に、硬膜下血腫(1件)が認められました。

表4 副作用発現状況一覧

時 期	特定使用成績調査
①調査施設数	254
②調査症例数	2,651
③副作用等の発現症例数	71
④副作用等の発現件数	102
⑤副作用等の発現症例率(③/②×100)	2.68 %
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
感染症および寄生虫症	9 (0.34)
菌血症	1 (0.04)
肺炎	2 (0.08)
敗血症	2 (0.08)
敗血症性ショック	1 (0.04)
尿路感染	1 (0.04)
腹部膿瘍	1 (0.04)
真菌性腹膜炎	1 (0.04)
肺炎球菌感染	1 (0.04)
血液およびリンパ系障害	10 (0.38)
貧血	3 (0.11)
播種性血管内凝固	5 (0.19)
血小板減少症	1 (0.04)
出血性素因	1 (0.04)
代謝および栄養障害	2 (0.08)
脱水	1 (0.04)
高ナトリウム血症	1 (0.04)
神経系障害	6 (0.23)
小脳出血	1 (0.04)
脳出血	2 (0.08)
脳梗塞	1 (0.04)
構語障害	1 (0.04)
痙攣発作	1 (0.04)
心臓障害	5 (0.19)
不安定狭心症	1 (0.04)
心房細動	1 (0.04)
うっ血性心不全	1 (0.04)
心タンポナーデ	1 (0.04)
心筋梗塞	1 (0.04)
心室性頻脈	1 (0.04)
血管障害	5 (0.19)
血腫	1 (0.04)
末梢循環不全	1 (0.04)
静脈炎	1 (0.04)
ショック	1 (0.04)
静脈血栓症	1 (0.04)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.08)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.04)
肺胞出血	1 (0.04)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
胃腸障害	13 (0.49)
胃腸出血	4 (0.15)
消化管穿孔	1 (0.04)
腸管虚血	1 (0.04)
メレナ	1 (0.04)
直腸潰瘍	1 (0.04)
後腹膜出血	1 (0.04)
臍瘻	1 (0.04)
腹腔内出血	3 (0.11)
肝胆道系障害	7 (0.26)
肝臓うっ血	1 (0.04)
肝機能異常	2 (0.08)
肝障害	5 (0.19)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.11)
薬疹	1 (0.04)
発疹	1 (0.04)
中毒性皮疹	1 (0.04)
腎および尿路障害	1 (0.04)
急性腎障害	1 (0.04)
生殖系および乳房障害	2 (0.08)
性器出血	1 (0.04)
骨盤液貯留	1 (0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.08)
死亡	1 (0.04)
潰瘍性出血	1 (0.04)
臨床検査	12 (0.45)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.26)
血中ビリルビン増加	2 (0.08)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.08)
血中クレアチニン増加	1 (0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.04)
白血球数減少	1 (0.04)
白血球数増加	1 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.08)
傷害、中毒および処置合併症	7 (0.26)
動脈損傷	1 (0.04)
脳ヘルニア	1 (0.04)
硬膜下血腫	1 (0.04)
縫合部離開	1 (0.04)
処置後出血	2 (0.08)
切開部位出血	1 (0.04)
創傷出血	1 (0.04)

2-2. 患者背景要因別の副作用の発現状況

成人の安全性解析対象症例2,588例において、患者背景要因別の副作用発現状況について検討しました(表5)。なお、患者背景要因別の副作用発現率の比較検討には、 χ^2 検定またはCochran-Armitage検定を用い、有意水準は5%としました。

その結果、「SOFAスコア」、「AT活性」、「合併症(腎障害)」、「併用療法(人工呼吸)」において有意差が認められました。

(i) SOFAスコア

SOFAスコア別の副作用発現率は、スコアが高いほど高値でした。

(ii) AT活性

AT活性別の副作用発現率は、活性が低いほど高値でした。

(iii) 合併症(腎障害)

腎障害有無別の副作用発現率は、腎障害「有」が4.43% (27/610例)、「無」が2.12% (42/1,978例)で、「有」のほうが高値でした。

(iv) 併用療法

人工呼吸有無別の副作用発現率は、人工呼吸「有」が4.07% (52/1,278例)、「無」が1.30% (17/1,310例)で、「有」のほうが高値でした。

表5 患者背景要因別の副作用発現状況

患者背景要因		症例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)	検定	
		2,588	69	2.67		
性別	男	1,514	42	2.77	χ^2 検定 $p = 0.688$	
	女	1,073	27	2.52		
	不明・未記載	1	0	0		
年齢(歳)	15 ≤ < 65	642	24	3.74	Cochran-Armitage検定 $p = 0.181$	
	65 ≤ < 75	697	15	2.15		
	75 ≤ < 85	832	20	2.40		
	85 ≤	416	10	2.40		
	不明・未記載	1	0	0		
合併症	感染症	無	419	10	χ^2 検定 $p = 0.698$	
		有	2,169	59		2.72
	肝障害	無	2,306	59	χ^2 検定 $p = 0.331$	
		有	282	10		3.55
	腎障害	無	1,978	42	χ^2 検定 $p = 0.002$	
		有	610	27		4.43
SOFAスコア	< 8	753	12	1.59	Cochran-Armitage検定 $p = 0.014$	
	8 ≤ < 11	602	18	2.99		
	11 ≤ < 14	490	20	4.08		
	14 ≤	333	12	3.60		
	不明・未記載・部分実施	410	7	1.71		
急性期DIC診断基準スコア	≤ 3	152	4	2.63	Cochran-Armitage検定 $p = 0.894$	
	4	591	17	2.88		
	5	695	20	2.88		
	6	501	8	1.60		
	7	254	8	3.15		
	8	340	11	3.24		
不明・未記載・部分実施	55	1	1.82			
AT活性(%)	≤ 30	247	12	4.86	Cochran-Armitage検定 $p = 0.031$	
	30 < ≤ 40	492	17	3.46		
	40 < ≤ 50	657	11	1.67		
	50 < ≤ 60	681	19	2.79		
	60 < ≤ 70	437	8	1.83		
	70 <	54	1	1.85		
不明・未記載	20	1	5.00			
併用療法	ヘパリン類	無	2,158	58	χ^2 検定 $p = 0.879$	
		有	430	11		2.56
	合成プロテアーゼ阻害薬	無	2,084	56	χ^2 検定 $p = 0.893$	
		有	504	13		2.58
	トロンボモデュリンアルファ	無	1,123	26	χ^2 検定 $p = 0.332$	
		有	1,465	43		2.94
	輸血療法	無	1,356	29	χ^2 検定 $p = 0.080$	
		有	1,231	40		3.25
		不明・未記載	1	0		0
	血液浄化	無	1,573	35	χ^2 検定 $p = 0.083$	
有		1,015	34	3.35		
人工呼吸	無	1,310	17	χ^2 検定 $p < 0.001$		
	有	1,278	52		4.07	

2-3. 出血に関連する有害事象の発現状況

安全性解析対象症例2,651例(成人2,588例、小児63例)のうち、出血に関連する有害事象は181例(6.83%)に認められました。このうち重篤な出血は168例(6.34%)で本剤との因果関係が否定されなかった副作用は21例(0.79%)でした(表6)。

なお、小児では重篤な出血は1例に、硬膜下血腫(1件)が認められました。

表6 出血に関連する有害事象の発現状況

	出血(SMQ)*1計	重篤	
		計	因果関係あり
調査症例数		2,651	
有害事象等の発現症例数	181	168	21
有害事象等の発現症例率	6.83%	6.34%	0.79%
血液およびリンパ系障害	122 (4.60)	121 (4.56)	6 (0.23)
播種性血管内凝固	121 (4.56)	120 (4.53)	5 (0.19)
出血性素因	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.04)
神経系障害	9 (0.34)	8 (0.30)	3 (0.11)
脳幹出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
小脳出血	2 (0.08)	2 (0.08)	1 (0.04)
脳出血	4 (0.15)	4 (0.15)	2 (0.08)
脳室内出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
くも膜下出血	1 (0.04)	—	—
心臓障害	1 (0.04)	1 (0.04)	—
心室破裂	1 (0.04)	1 (0.04)	—
血管障害	8 (0.30)	7 (0.26)	1 (0.04)
血腫	2 (0.08)	1 (0.04)	1 (0.04)
動脈瘤破裂	2 (0.08)	2 (0.08)	—
出血性ショック	1 (0.04)	1 (0.04)	—
出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
大動脈破裂	2 (0.08)	2 (0.08)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (0.30)	4 (0.15)	1 (0.04)
鼻出血	1 (0.04)	—	—
喀血	1 (0.04)	—	—
血胸	2 (0.08)	1 (0.04)	—
肺胞出血	2 (0.08)	2 (0.08)	1 (0.04)
肺出血	1 (0.04)	—	—
気道出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
胃腸障害	29 (1.09)	24 (0.91)	7 (0.26)
出血性腸憩室	1 (0.04)	1 (0.04)	—
出血性胃潰瘍	1 (0.04)	—	—
胃腸出血	11 (0.41)	9 (0.34)	3 (0.11)
メレナ	2 (0.08)	2 (0.08)	1 (0.04)
食道潰瘍出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
食道静脈瘤出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
腹膜出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
直腸出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
出血性直腸潰瘍	1 (0.04)	—	—
後腹膜出血	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.04)
腹腔内血腫	1 (0.04)	1 (0.04)	—
後腹膜血腫	1 (0.04)	1 (0.04)	—
腹腔内出血	7 (0.26)	6 (0.23)	2 (0.08)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.08)	1 (0.04)	—
皮下出血	1 (0.04)	—	—
電撃性紫斑病	1 (0.04)	1 (0.04)	—
腎および尿路障害	2 (0.08)	2 (0.08)	—
血尿	1 (0.04)	1 (0.04)	—
腎出血	2 (0.08)	2 (0.08)	—
生殖系および乳房障害	2 (0.08)	2 (0.08)	1 (0.04)
子宮出血	1 (0.04)	1 (0.04)	—
性器出血	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.04)
潰瘍性出血	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.04)
傷害、中毒および処置合併症	7 (0.26)	6 (0.23)	3 (0.11)
硬膜下血腫	3 (0.11)	3 (0.11)	1 (0.04)
処置後出血	2 (0.08)	2 (0.08)	2 (0.08)
切開部位出血	1 (0.04)	—	—
創傷出血	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.04)
脳挫傷	1 (0.04)	1 (0.04)	—

* 1) 出血SMQは狭義の基本語(MedDRA PT)を用いる。
(MedDRA Ver.21.1によりコーディング)

2-4. 抗凝固薬の併用の有無別による出血関連有害事象の発現状況

成人の安全性解析対象症例2,588例における抗凝固薬併用の有無別の出血に関連する有害事象の発現状況を、抗凝固薬の種類ごとに比較しました(図2, 3, 4)。

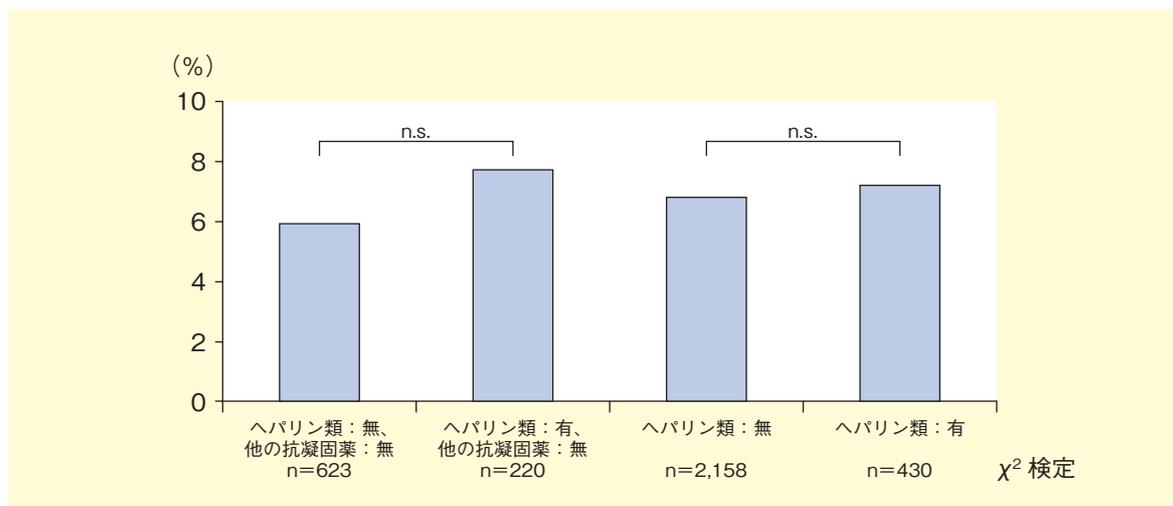


図2 ヘパリン類 出血関連有害事象発現率 (%)

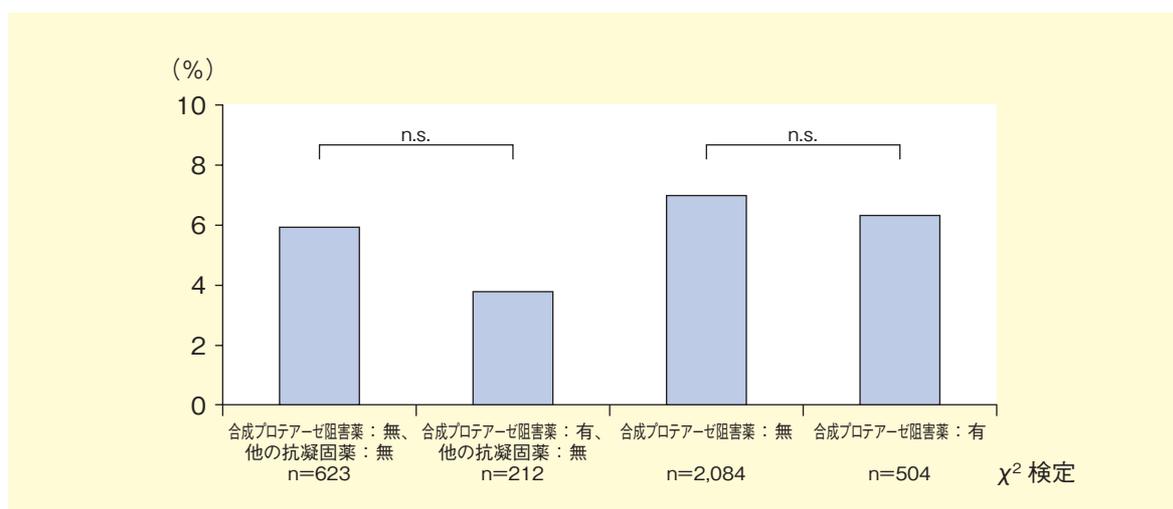


図3 合成プロテアーゼ阻害薬 出血関連有害事象発現率 (%)

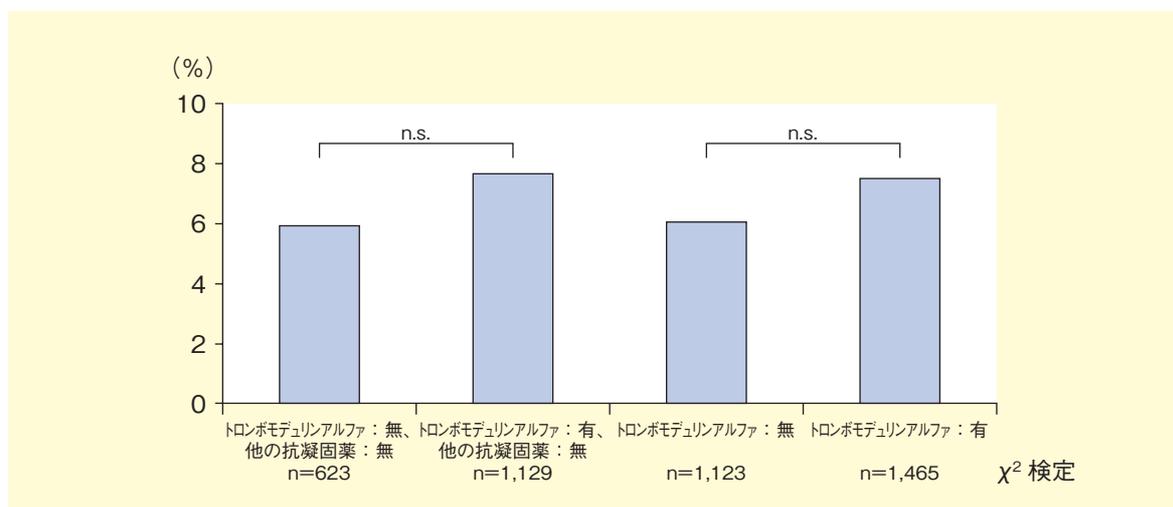


図4 トロンボモデュリンアルファ 出血関連有害事象発現率 (%) n.s.: 非有意

3. 有効性

有効性解析対象症例2,075例を対象に、アンチトロンビン活性の推移、DICスコアの推移、SOFAスコアの推移、DICからの離脱、投与開始28日後の生命予後、SOFAスコアおよびAPACHE IIスコア/DICスコアと生命予後との関係について検討しました。

3-1. アンチトロンビン活性の推移

有効性解析対象症例2,075例のうち、本剤投与開始前にアンチトロンビン(AT)活性が測定された1,959例を対象に、AT活性の推移を検討した結果を図5に示します。

本剤投与翌日から5日後までAT活性の有意な上昇が認められました。

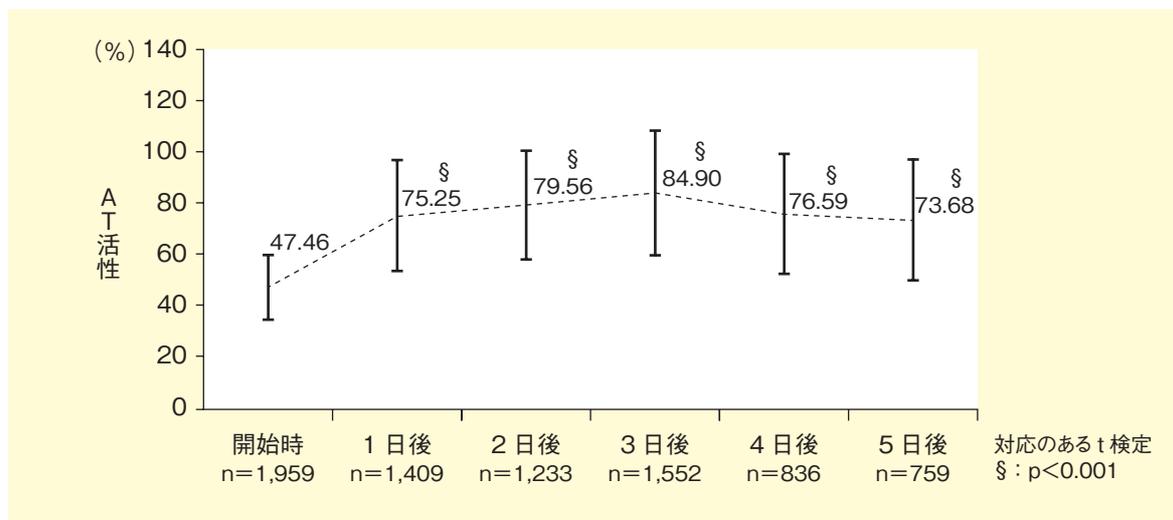


図5 アンチトロンビン活性の推移

3-2. DICスコアの推移

投与前の急性期DIC診断基準が全項目評価されている2,055例のDICスコアの推移を図6に示します。

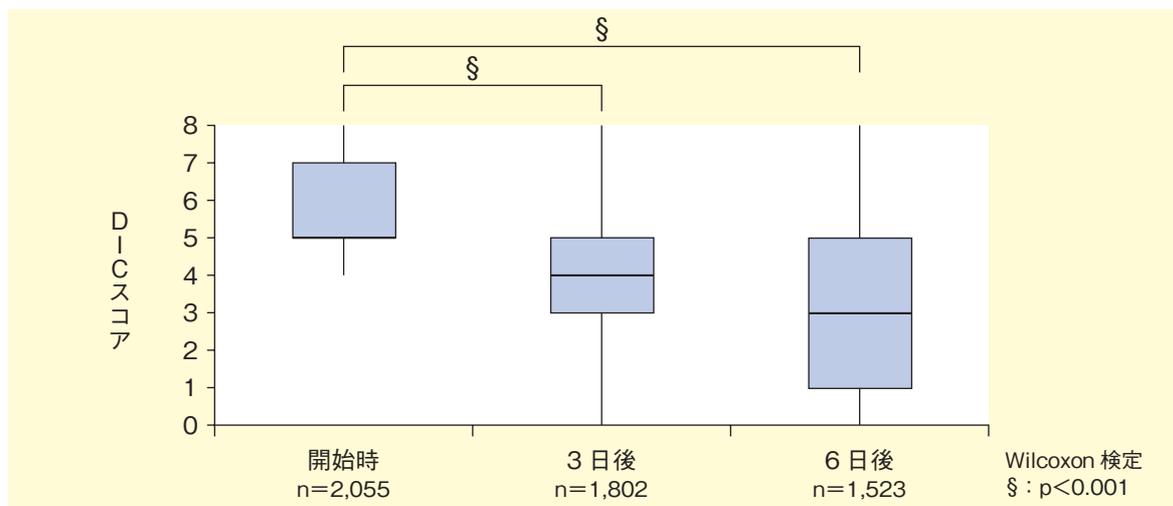


図6 DICスコアの推移

3-3. SOFAスコアの推移

SOFAスコア全項目が評価されている1,790例のSOFAスコアの推移を図7に示します。

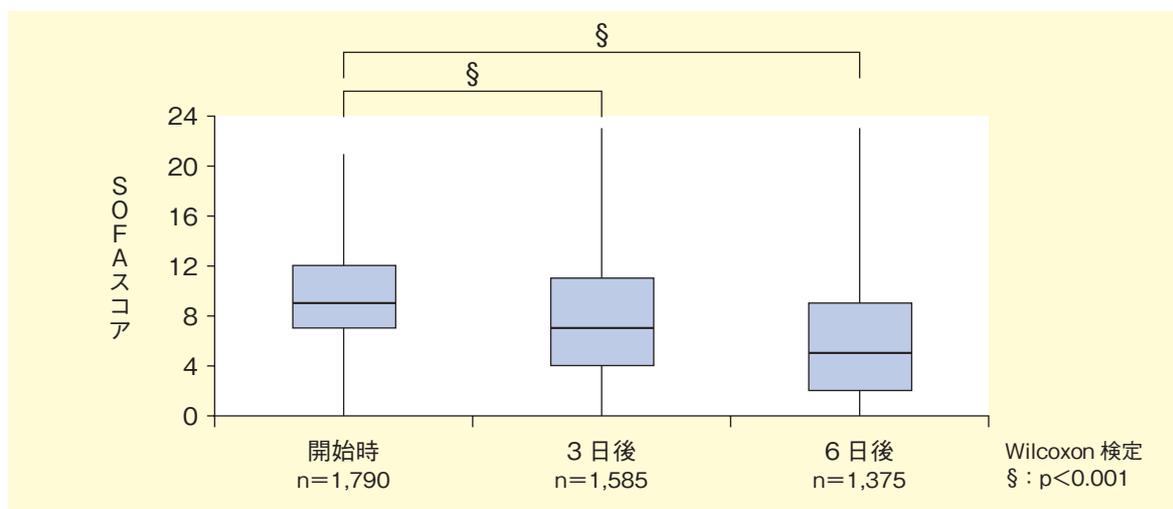


図7 SOFAスコアの推移

3-4. SOFAスコアの推移(各項目別)

SOFAスコアの各項目別の推移を示します(図8, 9, 10, 11, 12, 13)。

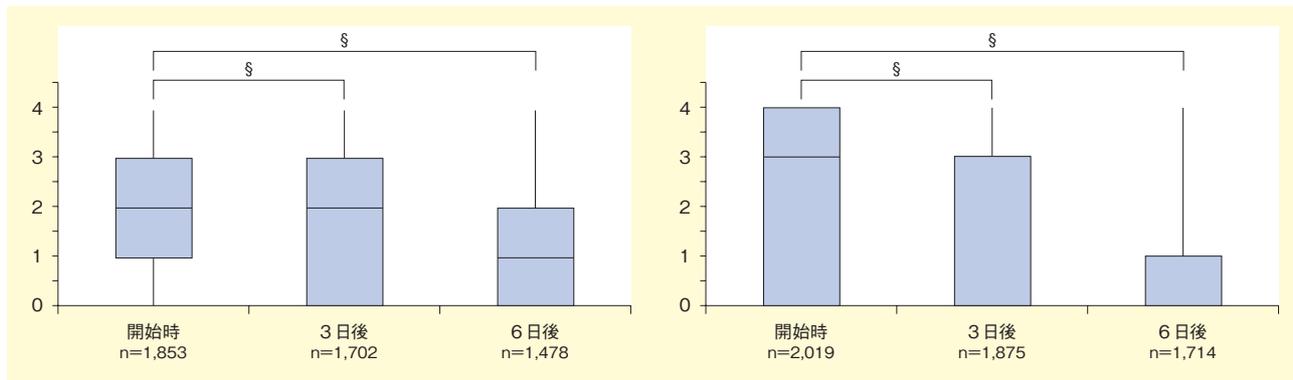


図8 呼吸器
PaO₂/FiO₂ (mmHg)

Wilcoxon検定
§ : p < 0.001

図11 心血管系
低血圧

Wilcoxon検定
§ : p < 0.001

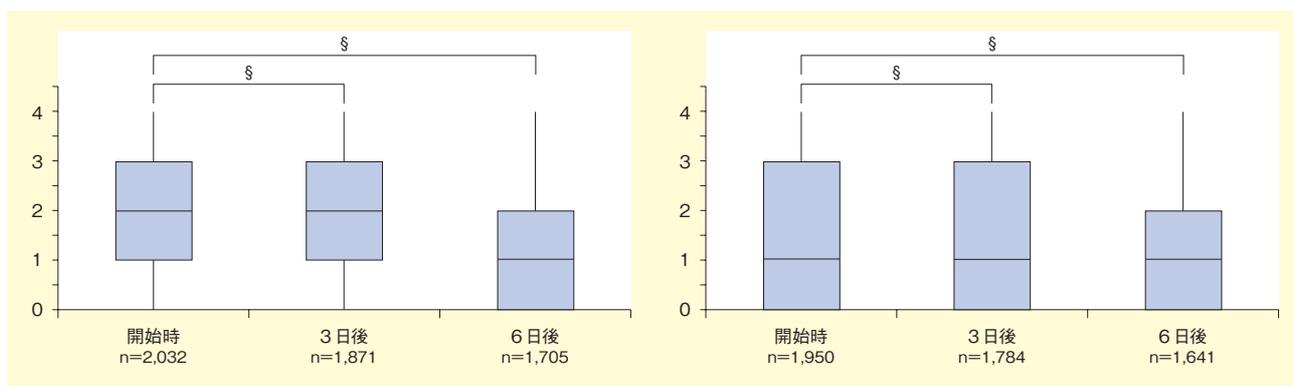


図9 凝固系
血小板数(× 10⁴/mm³)

Wilcoxon検定
§ : p < 0.001

図12 中枢神経系
Glasgow Coma Scale score

Wilcoxon検定
§ : p < 0.001

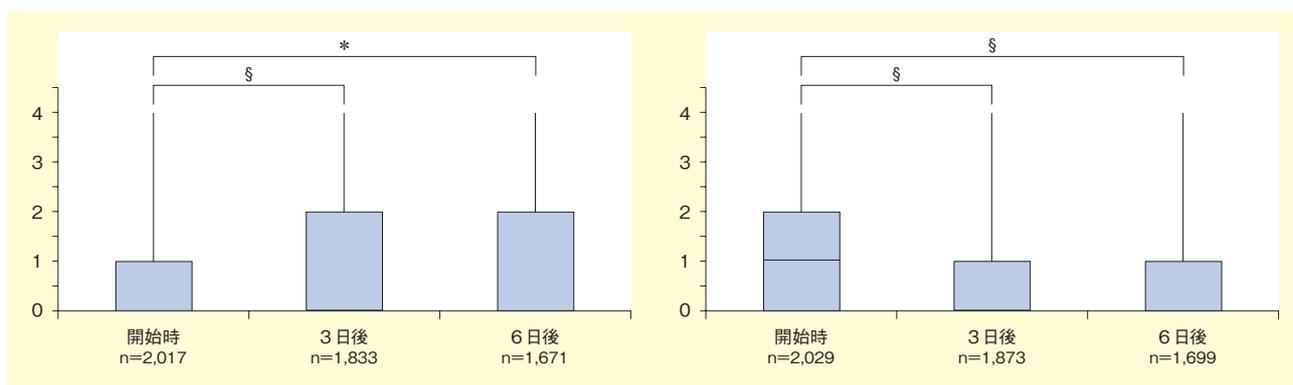


図10 肝臓
ビリルビン値(mg/dL)

Wilcoxon検定
* : p < 0.05
§ : p < 0.001

図13 腎臓
クレアチニン値(mg/dL) or 尿量

Wilcoxon検定
§ : p < 0.001

3-5. DICからの離脱

有効性解析対象症例2,075例のうち、本剤投与前と投与6日後の急性期DIC診断基準の全項目が評価されている1,519例を対象に、本剤投与開始6日後のDICからの離脱(スコアが4点以上から3点以下への低下)を検討しました。その結果、離脱率は56.7%で本剤投与前のAT活性が高いほど有意に高い離脱率を示しました($p < 0.001$) (図14)。

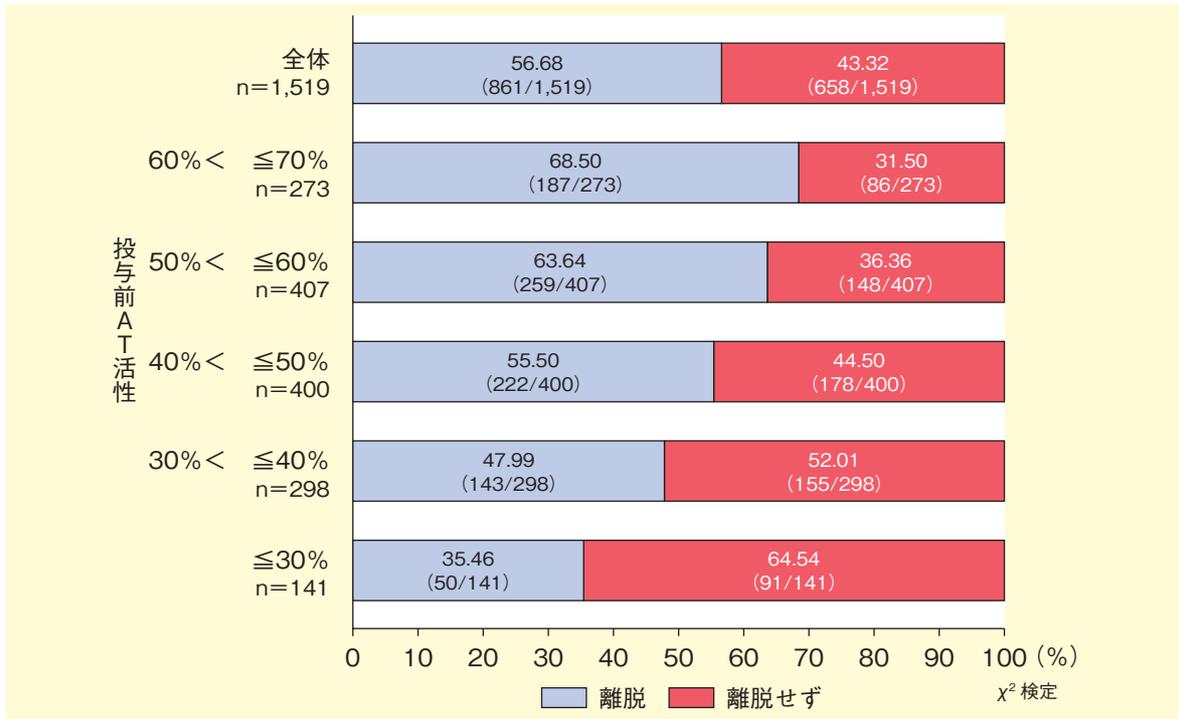


図14 投与前AT活性とDICからの離脱

3-6. 投与開始28日後の生命予後

有効性解析対象症例2,075例の本剤投与開始28日後の死亡率は、21.8%でした(生命予後が不明・未記載の3例を含む)。また、本剤投与前のAT活性が低いほど有意に高い死亡率を示しました($p < 0.001$) (図15)。

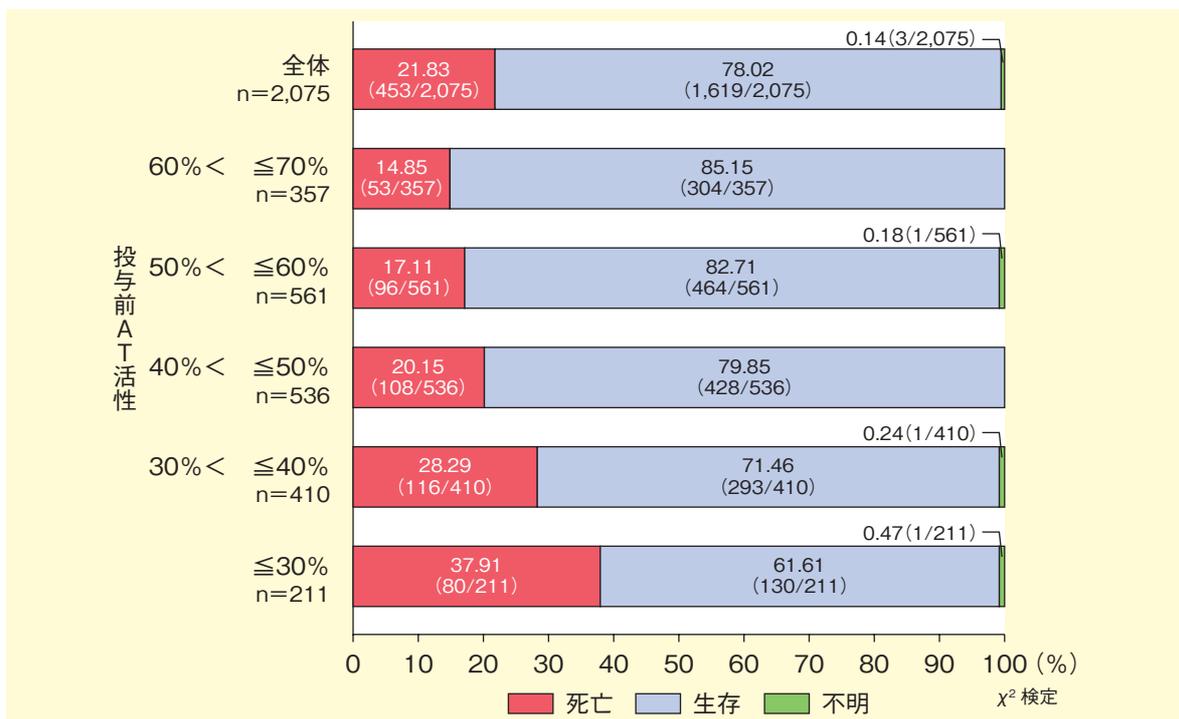


図15 投与前AT活性と28日後の生命予後

3-7. SOFAスコア/急性期DICスコア、APACHE IIスコア/急性期DICスコアと生命予後との関係

SOFAスコア、急性期DICスコアと死亡率

投与前の急性期DICスコアが全項目評価されている2,055例のスコア別の投与開始28日後死亡率、ならびにSOFAスコアが全項目評価されている1,790例のスコア別の投与開始28日後死亡率を表7に示します。

表7 投与前DIC、SOFAスコアと28日後の生命予後

要因		症例数	死亡	死亡率(%)	検定* ¹
DICスコア	評価対象症例	2,055	447	21.75	p = 0.033
	4点	490	86	17.55	
	5点	594	134	22.56	
	6点	451	107	23.73	
	7点	194	39	20.10	
	8点	326	81	24.85	
SOFAスコア	評価対象症例	1,790	382	21.34	p < 0.001
	< 8	581	58	9.98	
	8 ≦ < 11	503	84	16.70	
	11 ≦ < 14	408	99	24.26	
	14 ≦	298	141	47.32	

* 1 : Cochran-Armitage検定(死亡が不明の症例を除く)

有効性解析対象症例のうち、投与前のSOFAスコア及び急性期DICスコアがともに評価されている1,779例を対象に、SOFAスコア、DICスコアと28日後の生命予後との関係を検討しました。SOFAスコアの平均値±標準偏差は9.5±4.0、最小値、中央値、最大値はそれぞれ0、9、21でした。DICスコアにかかわらず、SOFAスコアが高いほど高い死亡率を示しました(表8)。

表8 SOFAスコア、急性期DICスコアと死亡率

		症例数	急性期DICスコア							
			4点および5点				6点以上			
			症例数	死亡	死亡率 (%)	検定 *1	症例数	死亡	死亡率 (%)	検定 *1
SOFAスコア	< 8	580	368	36	9.78	p < 0.001	212	22	10.38	p < 0.001
	8 ≤ < 11	500	269	43	15.99		231	41	17.75	
	11 ≤ < 14	402	182	56	30.77		220	42	19.09	
	14 ≤	297	109	50	45.87		188	91	48.40	
	合計	1,779	928	185	19.94		851	196	23.03	

* 1 : Cochran-Armitage検定(死亡が不明の症例を除く)

APACHE IIスコア、急性期DICスコアと死亡率

有効性解析対象症例のうち、APACHE IIスコアが評価されている664例を対象に、APACHE IIスコア、急性期DICスコアと28日後の生命予後との関係を検討しました。APACHE IIスコアの平均値±標準偏差は23.8±8.8、最小値、中央値、最大値はそれぞれ3、23、60でした。DICスコア6点以上では、APACHE IIスコアが高いほど高い死亡率を示しました(表9)。

表9 APACHE IIスコア、急性期DICスコアと死亡率

		症例数	急性期DICスコア							
			4点および5点				6点以上			
			症例数	死亡	死亡率 (%)	検定 *1	症例数	死亡	死亡率 (%)	検定 *1
APACHE IIスコア	< 20	230	124	16	12.90	p = 0.145	106	16	15.09	p < 0.001
	20 ≤ < 25	131	67	8	11.94		64	10	15.63	
	25 ≤ < 30	133	67	16	23.88		66	9	13.64	
	30 ≤ < 35	91	39	4	10.26		52	16	30.77	
	35 ≤	79	33	8	24.24		46	22	47.83	
	合計	664	330	52	15.76		334	73	21.86	

* 1 : Cochran-Armitage検定(死亡が不明の症例を除く)

MEMO

ノイアート® 静注用500単位, 1500単位

Neuart® I.V. 500units, 1500units **〔献血〕**（生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ）

特定生物由来製品 **〔処方箋医薬品〕**注）注意・医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 876343

	500国際単位	1,500国際単位	貯 法	室温保存（凍結を避け30℃以下に保存）
承認番号	22100AMX01050	21600AMZ00629		
薬価収載	2009年9月	2005年2月	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）
販売開始	1987年6月	2005年2月		

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

1. 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトバロウイルス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に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、経過を十分に観察すること。
- (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. 相互作用
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。

4. 副作用
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。

- (1) 重大な副作用
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。
- (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 ^(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。
5. 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。
 6. 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バロウイルス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。）
 7. 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。
 8. 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。

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・ロングエア針 添付

**** 組成・性状**

	500国際単位製剤	1,500国際単位製剤
有効成分〔1瓶中〕	500国際単位	1,500国際単位
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	48mg 50mg 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、1 mL中にアンチトロンビンⅢ500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。	
pH [※]	6.5～8.0	
浸透圧 [※]	約1（生理食塩液に対する比）	
添付溶剤	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1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液
本剤は、製造工程（不溶化へ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。

効能・効果

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）

用法・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などで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、かつ使用すること。
(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。

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〔ヒトバロウイルス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〔ヒトバロウイルス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、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。

「禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分留意すること。
詳細は添付文書等をご参照ください。

**2016年5月改訂（第25版）D20
*2016年5月改訂