

総合製品情報概要

血漿分画製剤（血液凝固阻止剤）

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) 注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

2. 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

CONTENTS

■ 開発の経緯、特徴(特性)	1
■ 製品情報(ドラッグインフォメーション)	2
禁忌、組成・性状	2
効能又は効果、用法及び用量	3
重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意	4
相互作用、副作用、適用上の注意	5
■ 臨床試験成績	6
■ 薬物動態	13
■ 薬効薬理	14
■ 一般薬理及び毒性試験	26
一般薬理	26
毒性試験	27
■ 製剤学的事項	28
■ 補足	30
■ 取扱い上の注意、包装、関連情報	38
■ 主要文献	39
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	39

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濃縮製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500単位製剤を1992年に発売した。

500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1500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、室温での保存が可能となった。

特徴(特性)

1. 人アンチトロンビンⅢを高純度に含有する製剤である。(29ページ参照)
2. 各種病原ウイルスの不活化・除去を目的とし、60℃、10時間の液状加熱処理ならびにウイルス除去膜[15nm]による過処理を施している。ただし、ウイルス等の感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。
3. 室温での保存(凍結を避け30℃以下)が可能である。
4. 次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。
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)
主な副作用(頻度不明)：過敏症(発疹、蕁麻疹等)、肝臓(AST、ALTの上昇等)、消化器(悪心、嘔吐)、その他(発熱、悪寒、頭痛、好酸球増加、胸部不快感)
(詳細については最新の電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。)

開発の経緯、
特徴(特性)
製品情報
(ドラッグイン
フォメーション)
臨床試験成績
薬物動態
薬効薬理
一般薬理及び
毒性試験
製剤学的事項
補足
取扱上の注意
包装、関連情報
主要文献、
製造販売業者等

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2023年4月改訂 (第1版)

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

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。

2. 禁忌

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ノイアート静注用	
		500単位	1500単位
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。

3.2 製剤の性状

販売名	ノイアート静注用	
	500単位	1500単位
性状	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Ⅲ 50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 ^{注)}	6.5～8.0	
浸透圧比 ^{注)}	0.90～1.20 (生理食塩液に対する比)	

注) 本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

4. 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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)〉

5.1 本剤を、緊急措置以外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。

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

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。

〈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。

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。

7.2 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。

7.3 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。

〈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)〉

7.4 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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、理解を得よう努めること。
- 8.2 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 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。
- 8.2.1 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。[9.1.2、9.1.3、9.5 参照]
- 8.2.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 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。[8.2.1 参照]

9.1.3 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。[8.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[8.2.1 参照]

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）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。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹等
肝 臓	AST、ALTの上昇等
消化器	悪心、嘔吐
その他	発熱、悪寒、頭痛、好酸球増加、胸部不快感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤との混合注射は避けることが望ましい。

14.1.2 本剤は、溶解後ただちに使用すること。

14.1.3 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

臨床試験成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等は2～5ページをご参照ください。

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。

先天性ATⅢ欠乏症に対するATⅢ濃縮製剤投与の成績¹⁾ (承認時評価資料)

1) 小林紀夫ほか：臨床医薬 1985；1(6)：773－800

〔試験概要〕

〈対 象〉 3症例の先天性ATⅢ欠乏症患者の6回の入院に際してATⅢ濃縮製剤を投与した。

〔評価方法〕

・主治医による有効性の判定

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。

・主治医による有用性の判定

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。

〔投与方法・結果〕

患者の一覧表を表に示した。No.1～4は同一症例である。本症例は下肢静脈血栓症のため初回入院した。総量3500国際単位 of ATⅢ濃縮製剤を投与し、下肢の腫脹疼痛は軽快した。副作用はみられなかった。500国際単位 of 静注で、12.5mg/dLの血漿ATⅢ抗原量は2時間後の検査で20.4mg/dLに上昇した。第2回目の入院は出産のためで、出産に伴う血栓症予防の目的で500国際単位 of ATⅢ濃縮製剤を1日1回計11回と1000国際単位を1日1回投与し、血栓症の発現はみられなかった。第3回目の入院は下肢静脈血栓症のため、ATⅢ濃縮製剤投与後症例は軽快した。第4回目の入院はやはり下肢痛と胸痛があり、下肢静脈血栓症と肺栓塞を疑われて入院した。ATⅢ濃縮製剤投与後下肢痛と胸部痛は軽快した。No.5の症例は小手術の際の血栓発現を予防する目的で使用された。血栓症は発症しなかった。No.6は下血をくり返し、精査の目的で入院した患者である。1300国際単位を1回投与し、その後の血漿ATⅢ抗原量と活性値の経時的変化を検討した。抗原量はATⅢ濃縮製剤投与前50%であったが、注入15分後には194%まで上昇し、24時間後でも97%であった。活性値は投与前42%であり、投与15分後には123%に上昇し、48時間後も85%であった。

表 先天性ATⅢ欠乏症例

No.	年齢	性	血漿ATⅢ活性、 抗原量	入院の原因となった病態	ATⅢ濃縮製剤、 投与量(国際単位) ×投与回数	ヘパリン 投与量× 投与回数	効果	有用性	副作用
1	31	F	12.5mg/dl	下肢静脈血栓	500 × 3 1000 × 2	6000 × 5	有効	有用	なし
2	31	F	13.4mg/dl	出産のため(予防投与)	500 × 11 1000 × 1	1000 × 1 2000 × 3 3000 × 7	有効	有用	なし
3	31	F		下肢静脈血栓	1500 × 1 500 × 3	2000 × 4	有効	有用	なし
4	32	F		下肢静脈血栓+肺栓塞	500 × 2	1000 × 2	有効	有用	なし
5	52	F	70%	右手示指腱鞘切開術 腱腫瘍切除術(予防投与)	500 × 1	—	有効	有用	なし
6	28	M	42%	下血の精査(試験投与)	1300 × 1	—	有効	有用	なし

〈安全性〉

本試験では、ノイアートの投与に関連する副作用は認められなかった。

DICに対するアンチトロンビンⅢ濃縮製剤の治療効果に関する多施設臨床試験成績¹⁾(承認時評価資料)

1) 小林紀夫ほか：臨床医薬 1985；1(6)：773－800

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、ATⅢ濃縮製剤(以下、本剤)1,500国際単位/日静注をヘパリンに併用したところ、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。解析対象症例142例に本剤投与と関連する明らかな副作用を示した症例は認められなかった。

〔試験概要〕

目的	DIC患者に対する本剤とヘパリン併用療法による臨床効果ならびにDIC治療法としての有用性を評価する。
対象患者	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ATⅢ活性が70%以下の患者142例。 DIC診断基準におけるスコアが白血病以外の基礎疾患の場合には6点、白血病の場合には3点が疑いで、それぞれ7点以上又は4点以上がDICとした。ただし、肝硬変を基礎疾患とする症例では、DIC診断基準の総得点から3点減点してもなお上記以上の得点であった場合にDICとして対象と含めることにした。なお、DICの最終的診断は世話人委員会で行った。
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/日の割合で点滴静注し、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。
患者分類	全対象患者142例を以下の3群に大別した。 A群：ヘパリン投与の行われなかった症例群。 B群：ヘパリンと本剤投与の間隔が2時間以内の症例群。 C群：本剤投与に少なくとも3時間以上先立ってヘパリンの持続点滴が開始された症例群(103例)。 さらに、C群の内投与方法を満たしている群をC1群(21例)とした。
評価項目	①主治医による判定 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。 ②DIC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。 ③本剤投与後の血漿ATⅢ活性および抗原量の変化
統計解析	平均値の差はStudentのt検定、割合の差は χ^2 検定を用いた。

〈結果〉

①主治医による判定

●全症例における臨床成績

全症例における有効率53.5% (有効率：主治医の判断による有効以上の割合)

全症例における有用率54.2% (有用率：主治医の判断による有用以上の割合)

●本剤とヘパリン併用療法(C群)における臨床成績

有効率：主治医の判断による有効以上の割合

	非白血病	白血病	計
C群 (103例)	54.7%	31.6%	50.5%
C1群 (21例)	83.4%	66.7%	81.0%

有用率：主治医の判断による有用以上の割合

	非白血病	白血病	計
C群 (103例)	54.8%	31.6%	50.5%
C1群 (21例)	83.3%	66.7%	81.0%

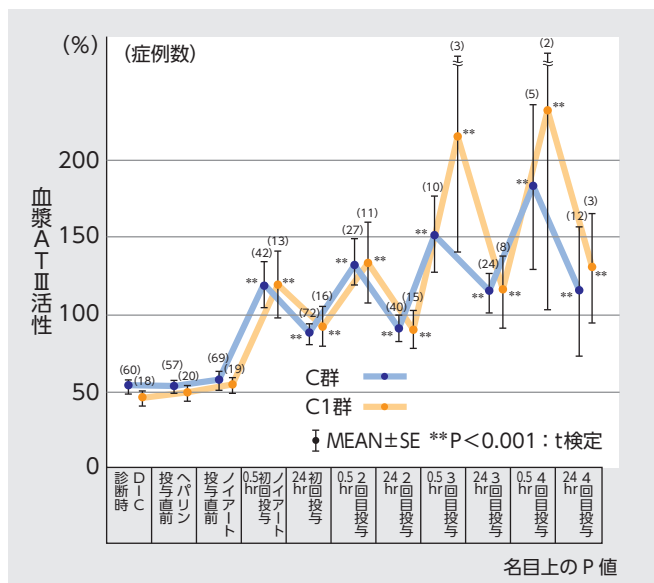
②DIC診断基準のスコアの変化による評価

全142例を対象として検討すると、DICの診断基準におけるスコアは本剤投与前には明らかな変化を示さなかったが、白血病の場合を除いて本剤の2回目投与後から有意に低下した ($P < 0.01$: t検定 名目上のP値)。

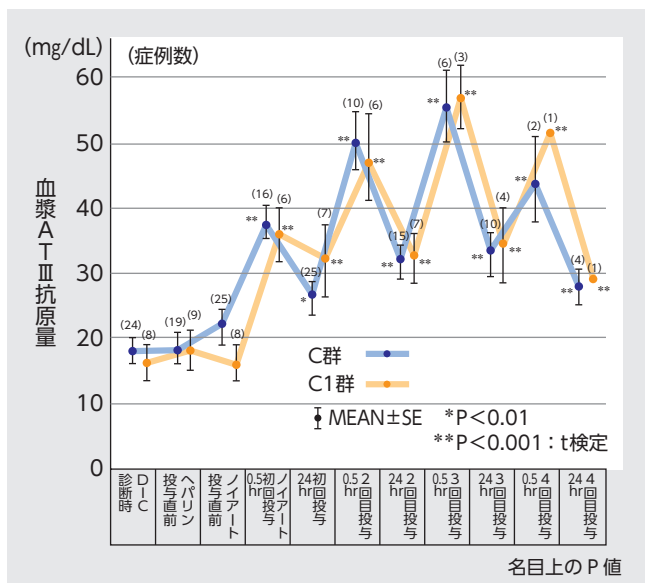
③本剤投与後の血漿ATⅢ活性および抗原量の変化

先行のヘパリン単独投与前後では、血漿ATⅢ活性も抗原量もほとんど変化しなかったが、ノイアート投与後では、C、C1両群ともにいずれの時点でも有意にATⅢ活性あるいはATⅢ抗原量の上昇がみられた ($P < 0.001$: t検定 名目上のP値)。

ノイアート投与後の血漿ATⅢ活性の変化



ノイアート投与後の血漿ATⅢ抗原量の変化



〈評価対象患者の背景〉

C群：厚生省DIC調査研究班のDIC診断基準により、DICまたは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、ノイアートを投与した群(103例)

C1群：C群の内、治験における取り決め(試験概要の投与方法)を満たした症例群(21例)

〈安全性〉

本試験では、ノイアートの投与に関連する副作用は認められなかった。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 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。

産科的DICに対するアンチトロンビンⅢ濃縮製剤の治療効果 —多施設共同研究成績²⁾—

2) 真木正博ほか：日本産婦人科・新生児血液学会誌 1994；4（1）：37－49

〔試験概要〕

目的	ノイアート単独療法の産科DICに対する臨床効果並びに分子マーカーについて検討すること。
対象症例	平成4年5月から平成5年3月までの間に、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、後産期出血、重症妊娠中毒症、HELLP症候群などを基礎疾患として発症したATⅢ活性値低下（原則として正常の70%以下）を伴うDIC患者を対象とした。
試験方法	多施設共同研究
試験薬	ノイアート：1瓶中アンチトロンビンⅢ500国際単位含有
使用方法	ノイアートの使用量は原則として1日量1500単位又は30単位/kgを、緊急処置として使用する場合は、1日1回40～60単位/kgを緩徐に静注もしくは点滴静注し、症状により適宜変更した。 また、使用日数は症状の消失するまで2日またはそれ以上使用するが、5日間使用しても改善が見られない場合は使用を中止することとした。
併用薬剤	ヘパリンは使用しないこととした。
評価項目	①最終使用翌日に担当医が臨床症状改善度、凝血学的検査改善度およびこれらを合わせた最終全般改善度を著名改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階で判定した。 ②さらに、最終全般改善度と副作用を総合して有用度を極めて有用、有用、やや有用、どちらとも言えない、有用でない、判定不能の6段階で判定した。
凝血学的検査	FDP、ATⅢ活性値、Dダイマー、PIC 等
副作用	新たな自他覚症状、臨床検査値異常
統計解析	統計解析手法について本論文に記載はなかった。

有効性解析対象症例の基礎疾患

基礎疾患	HELLP 症候群	DIC 型 後産期出血	常位胎盤 早期剥離	妊娠中毒症	子癇	子宮外妊娠	計
対象患者	5	4	3	1	1	1	15

〈結果〉

①最終全般改善度

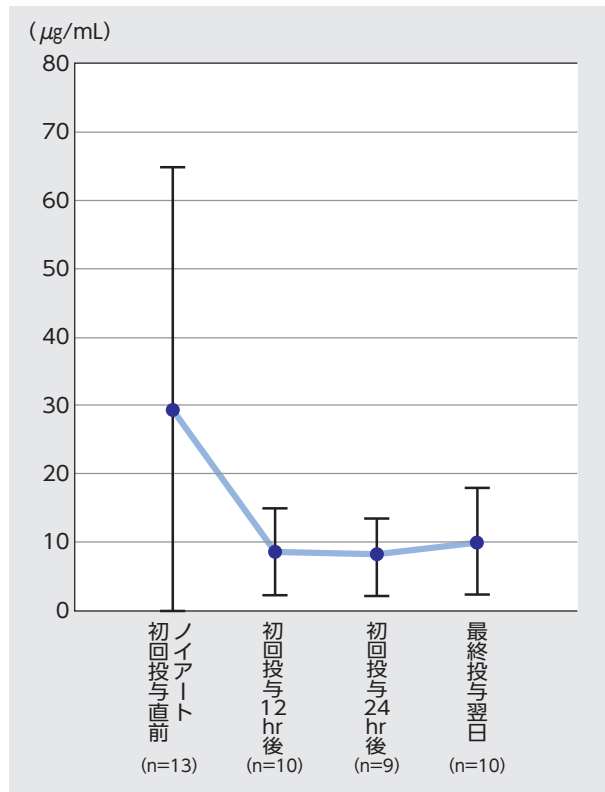
著名改善が6例、改善が9例で、改善以上の有効率は100%であった。

②有用度

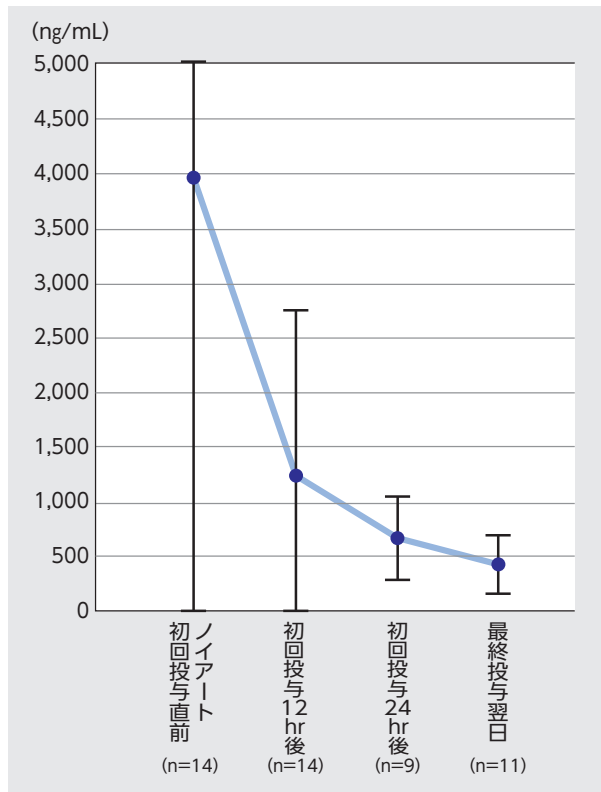
極めて有用が3例、有用が10例、どちらともいえないが2例であった。なお、有用以上の有用率は86.7%であった。

〈凝血学的検査の結果〉

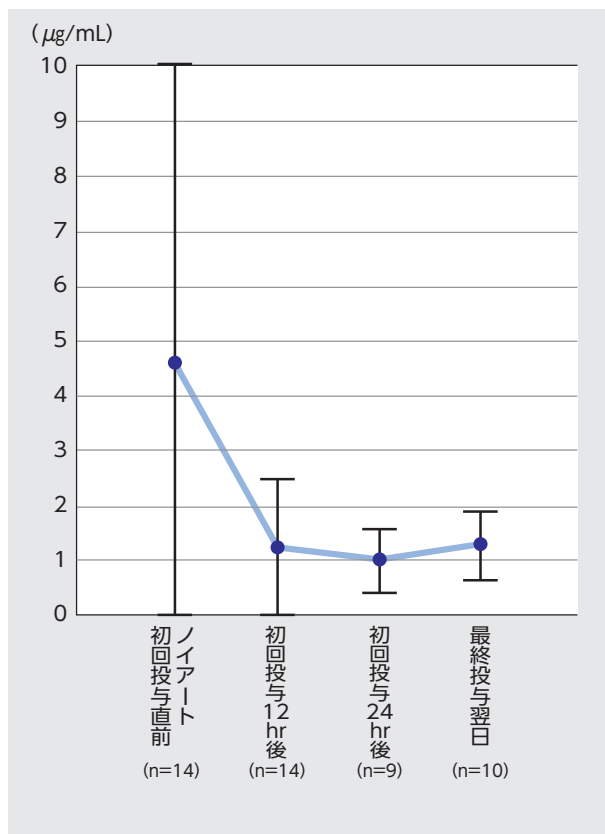
FDPの変化



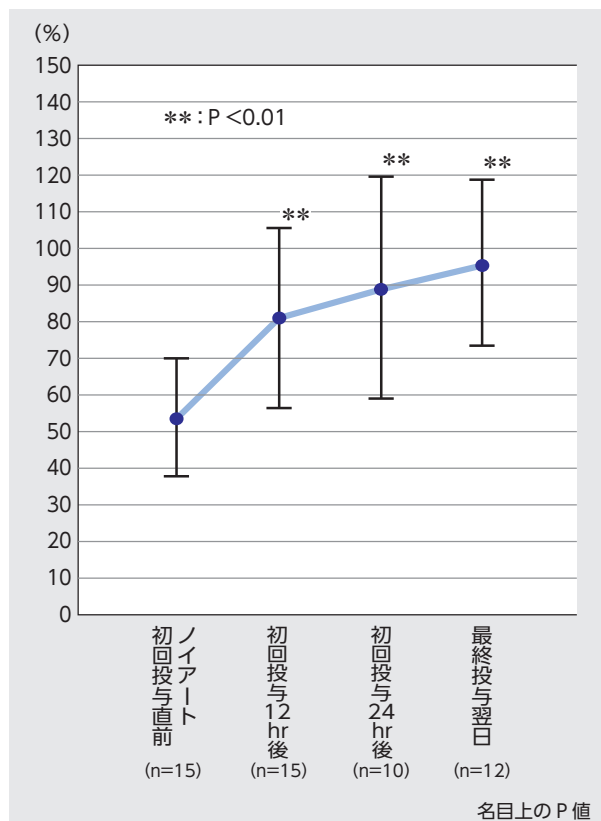
D-ダイマーの変化



PICの変化



AT活性値の変化



〈安全性〉

本試験では、ノイアートの投与に関連する副作用は認められなかった。

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％）に6件の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）。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

時 期 対 象	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	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	0	1（0.02）	1（0.02）
発疹	0	1（0.02）	1（0.02）
消化管障害	0	1（0.02）	1（0.02）
嘔気	0	1（0.02）	1（0.02）
肝臓・胆管系障害	0	1（0.02）	1（0.02）
肝機能異常	0	1（0.02）	1（0.02）
白血球・網内系障害	0	1（0.02）	1（0.02）
好酸球増多	0	1（0.02）	1（0.02）
一般的全身障害	0	2（0.05）	2（0.04）
頭痛	0	1（0.02）	1（0.02）
発熱	0	1（0.02）	1（0.02）

薬物動態 —非DIC (肝硬変患者)³⁾—

3) 青木延雄ほか：医学のあゆみ 1979；109（13）：970－975

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

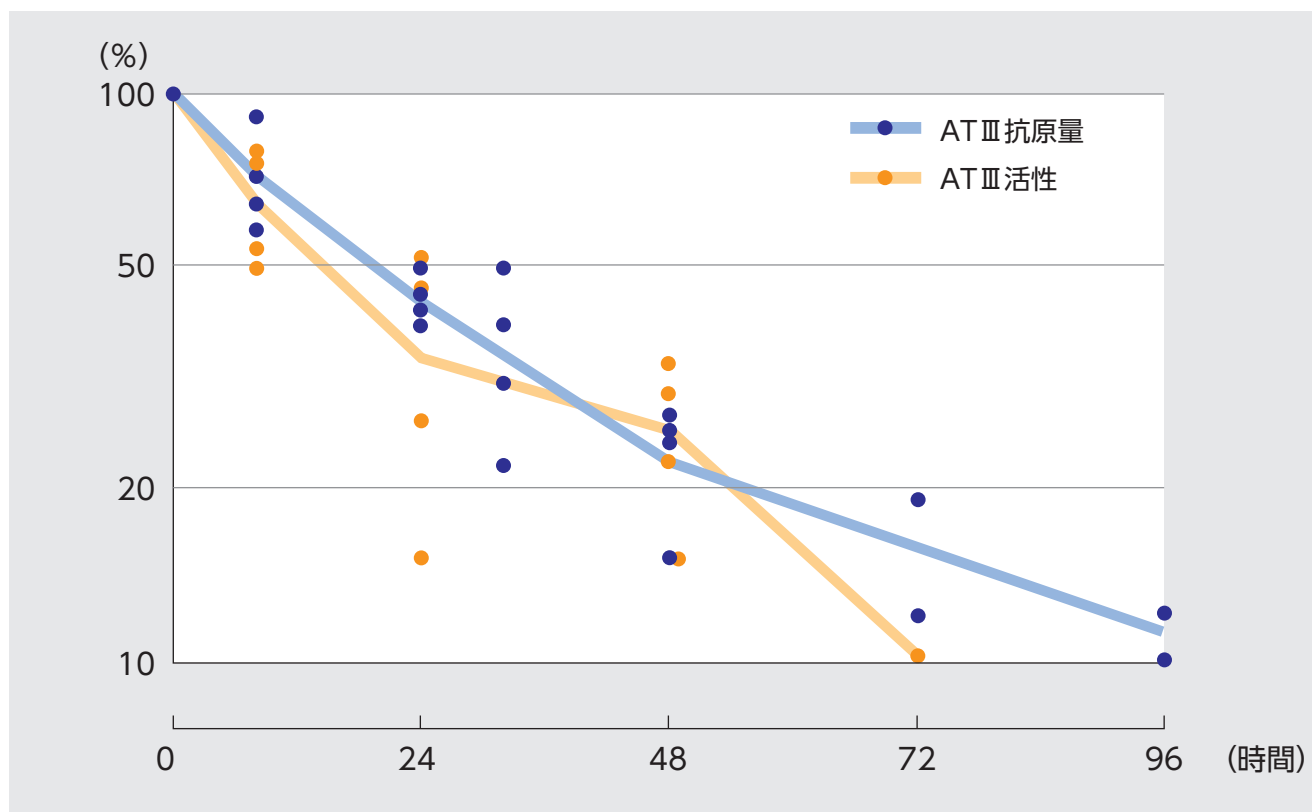
1. アンチトロンビンⅢは活性及び抗原量ともに増加期待値と実測値がほぼ一致した。
2. 増加したアンチトロンビンⅢ抗原量の経時的変化は二相性の減衰曲線を示し48時間程度で血管内外で平衡に達した。
3. アンチトロンビンⅢの半減期 $t_{1/2}(\beta)$ は約60～70時間であった。

*効能・効果外疾患

4. 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)

ノイアート1,500国際単位単回投与後の増加血漿ATⅢ値の経時的変化



ノイアート投与前と投与直後の血漿中ATⅢ値の差を100%とし、縦軸にlogで表してある。

〈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⁴⁾。

4) Thaler, E. et al. : DMW 翻訳版 4 1982；4：147－149

薬効薬理

抗凝固作用

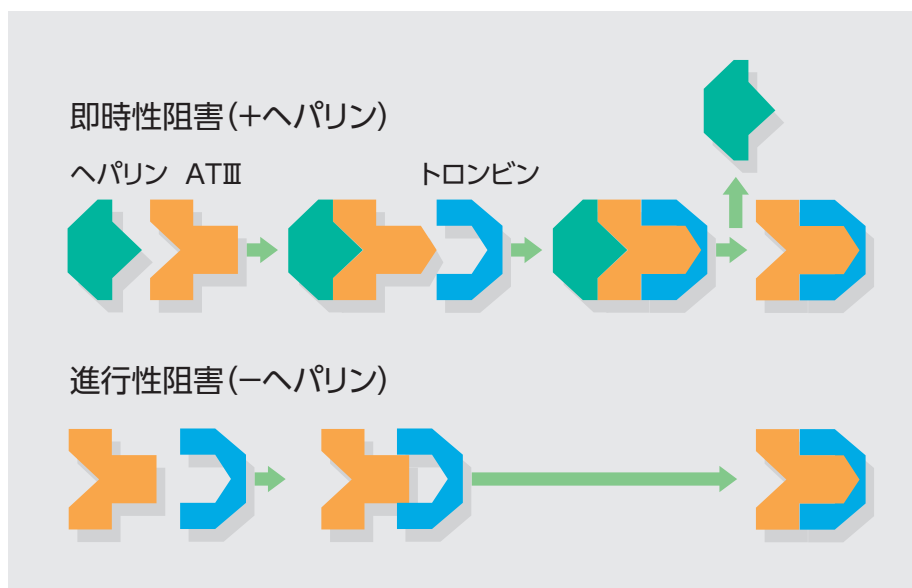
1. 作用機序

● ATⅢの抗トロンビン作用⁵⁾

5) 上村八尋ほか：基礎と臨床 1987；21（13）：5241－5250

ATⅢは単独でも徐々にトロンビンを阻害するが、ヘパリン存在下ではヘパリンと結合することにより立体構造が変化し、その阻害は迅速に進む。

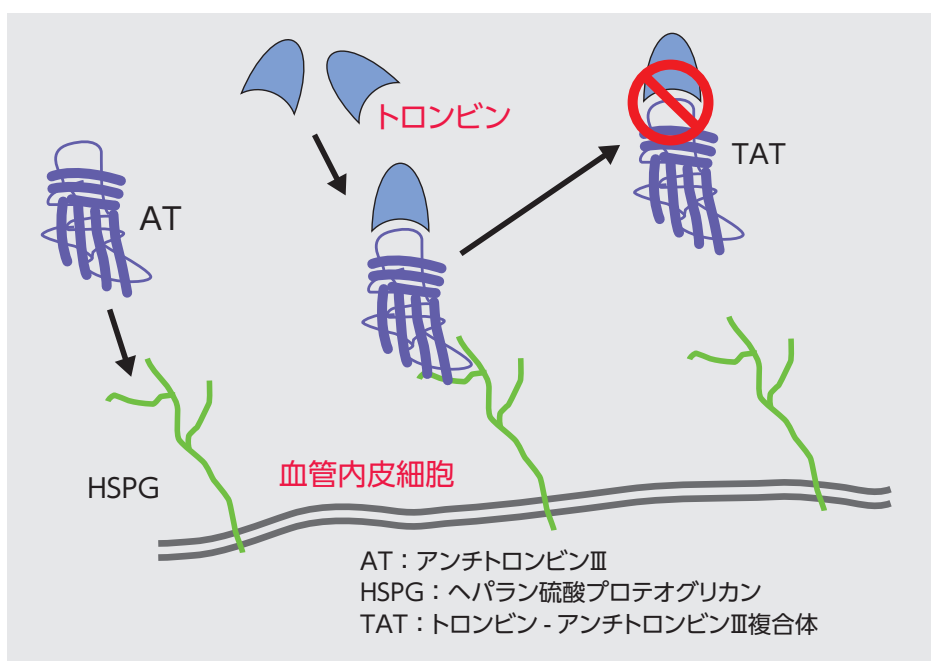
アンチトロンビンⅢによるトロンビン阻害の作用機序



● ATⅢの生体内における血管内皮細胞との相互作用⁶⁾

6) Wiedermann CJ：Critical Care 2006；10（1）：209

ATⅢは、生体内では、血管内皮細胞表面のヘパリン様物質（ヘパラン硫酸プロテオグリカン：HSPG）と結合し、それに伴う立体構造の変化により、効率よくトロンビンなどの凝固因子を阻害している。



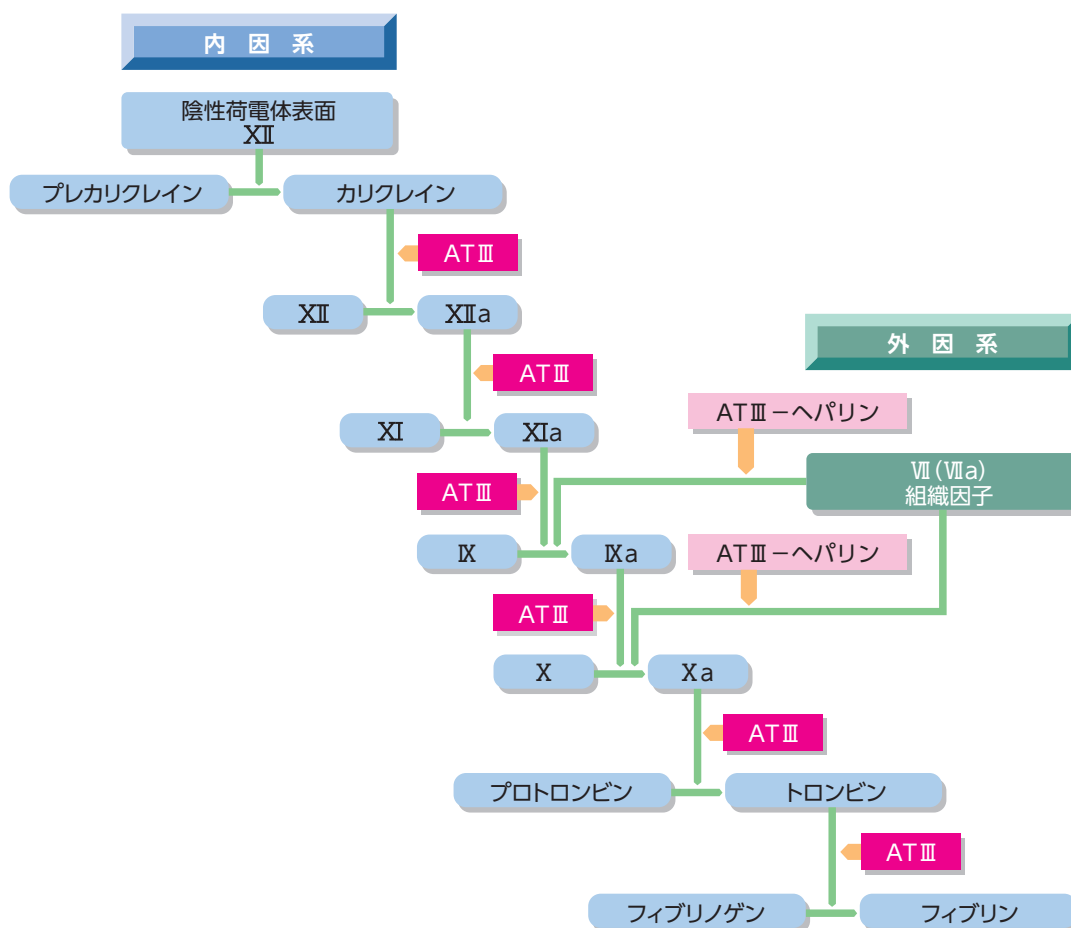
●ATⅢの作用点

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促進され、阻害作用を示す⁵⁾。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⁷⁾。

5) 上村八尋ほか：基礎と臨床 1987；21(13)：5241-5250

7) Rosenberg,R.D. and Damus,P.S.：J.Biol.Chem. 1973；248(18)：6490-6505

アンチトロンビンⅢの作用点

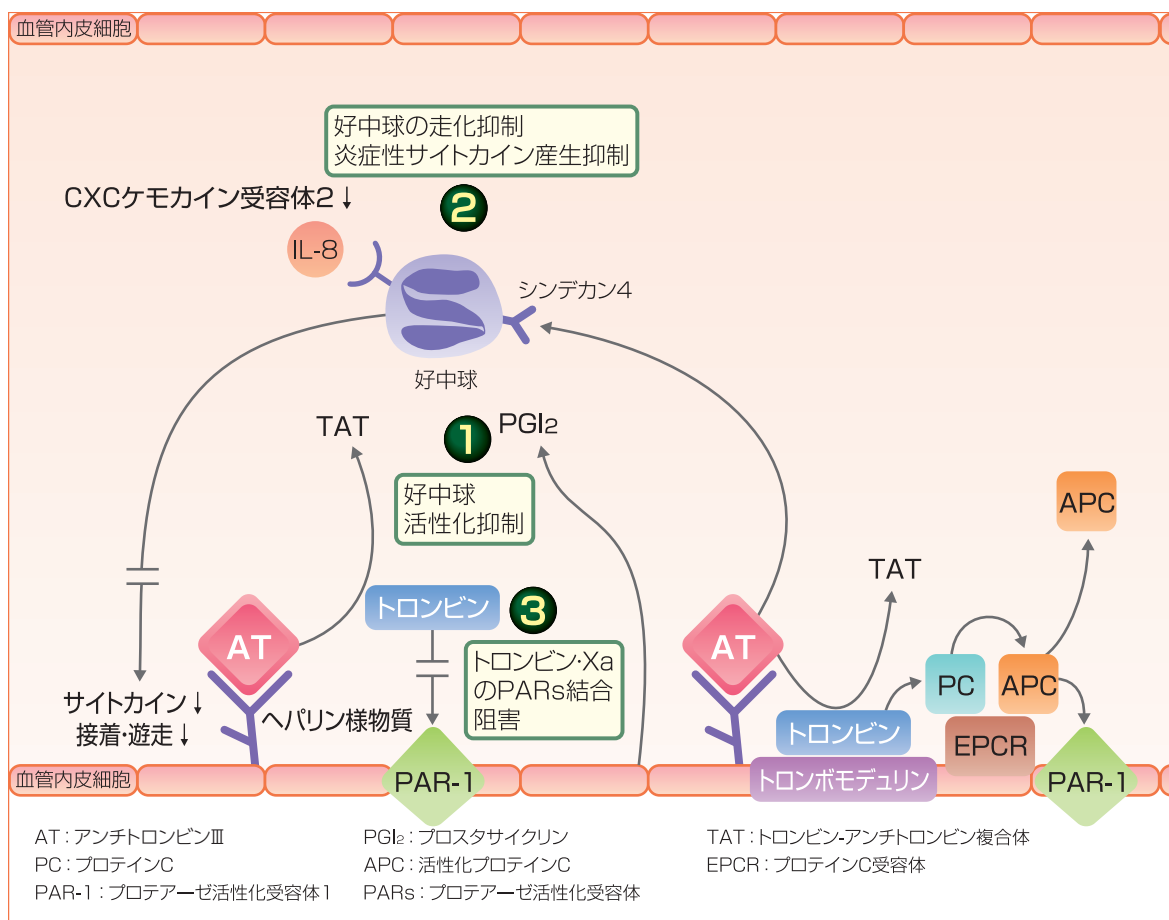


【参考情報】

抗炎症に及ぼす影響

- ①ATⅢは血管内皮のプロスタサイクリン (PGI₂) の産生亢進を介して、好中球活性化を減弱する。
- ②好中球にはシンデカン4と呼ばれるATⅢの受容体が存在し、ATⅢはシンデカン4に結合して好中球の走化や炎症性サイトカインの産生などを減少させる。
- ③トロンビンやXaは白血球や内皮細胞に存在するPARsを介して細胞を活性化させ、炎症反応を増幅する。ATⅢは血管内皮細胞のヘパリン硫酸と結合して、炎症メディエーターでもあるトロンビンやXaを生理的に制御することで、抗炎症作用を発現する。

(図) アンチトロンビンⅢの抗炎症に及ぼす影響⁸⁾



8) 江口 豊：血液フロンティア 21 (7) : 1024-1035, 2011

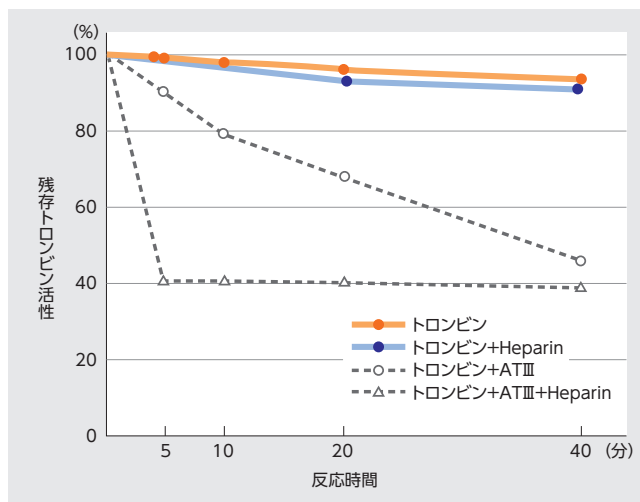
2. 非臨床試験

●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－*in vitro*－ (一部改変)⁵⁾

5) 上村八尋ほか：基礎と臨床 1987；21 (13)：5241－5250

ヘパリンは単独ではトロンビンに対する阻害作用を示さないが、このものがATⅢのtryptophanまたはlysine残基と結合し、更にこの複合体がATⅢのarginine残基を介してトロンビンと結合することによりトロンビンの活性を阻害する。

他方ATⅢはヘパリンが存在しなくても、5分後には約90%までトロンビン活性を阻害したが、ヘパリンが存在すると5分後にはトロンビン活性を約40%まで阻害した。

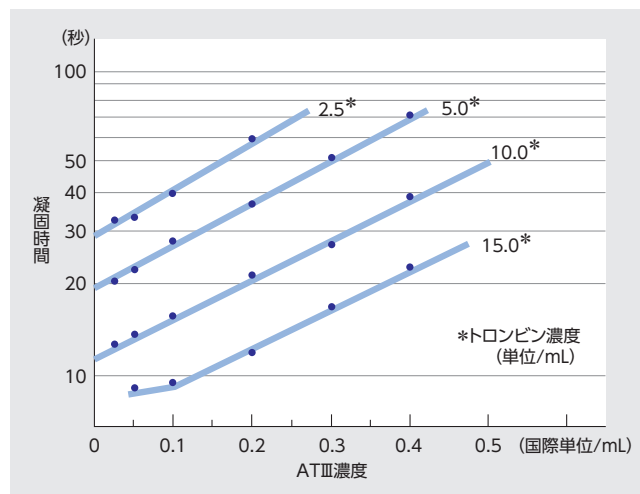


●トロンビン活性に対する阻害作用－*in vitro*－⁹⁾

9) 安部 英ほか：医学のあゆみ 1982；120 (12)：1147－1150

ヒトトロンビン (2.5～15U/mL、0.2mL) と本剤 (0.02～0.4U/mL、0.2mL) とを等量で混合し、28℃で5分間反応後、その混合液の0.2mLをフィブリノゲン (1%、0.2mL) と混合し、残存トロンビン活性を凝固時間法で測定した。その結果、いずれの濃度のトロンビンに対しても、本剤の濃度が増加するに従いトロンビン活性の低下 (凝固時間の延長) が認められ、本剤はヒト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



●DICモデル病変(ウサギ)に対する作用¹⁰⁾

10) 川畑好之康ほか：血液と脈管 1987；18（6）：557－563

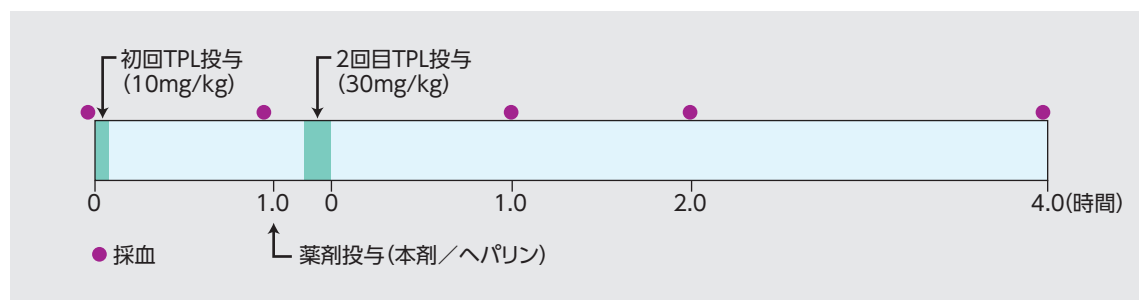
① 組織トロンボプラスチン惹起凝固亢進状態に対する本剤の効果〔内因系〕

日本白色種雌性家兔を用いて組織トロンボプラスチン(TPL)惹起凝固亢進状態を作成し、本剤の抗凝固作用を検討した。動物数は各投与群5匹とした。

10mg/kgのTPLを静脈内投与して凝固亢進状態を惹起し、さらにこの亢進状態を増長させる目的で30mg/kgのTPLを再度投与した。薬剤は、初回TPL投与1時間後に耳静脈投与し、その10分後に2回目のTPL投与を実施した。本剤の投与量は、臨床常用量に相当する30国際単位/kgを少量投与量とし、3.3倍量に相当する100国際単位/kgを大量投与量とした。また、本剤投与と同時にヘパリン500単位/匹を投与した。なお、ヘパリン単独投与群(500単位/匹)および本剤単独投与群(100国際単位/kg)を同時に設けた。

薬剤無投与群を対照群とした。

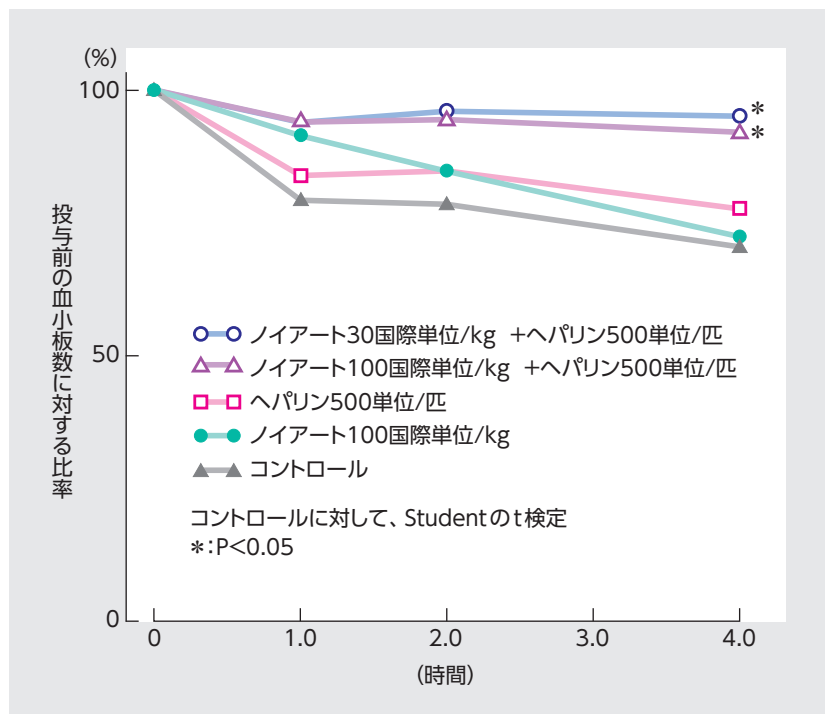
組織トロンボプラスチンおよび薬剤の投与



1) 血小板数

対照群において、血小板数の減少が認められたのに対して、本剤+ヘパリン投与群においては、少量および大量投与群とも血小板数の減少は認められなかった。本剤またはヘパリン単独投与群においては、2回目TPL投与後に血小板数の減少が両投与群とも対照群と同様に認められた。

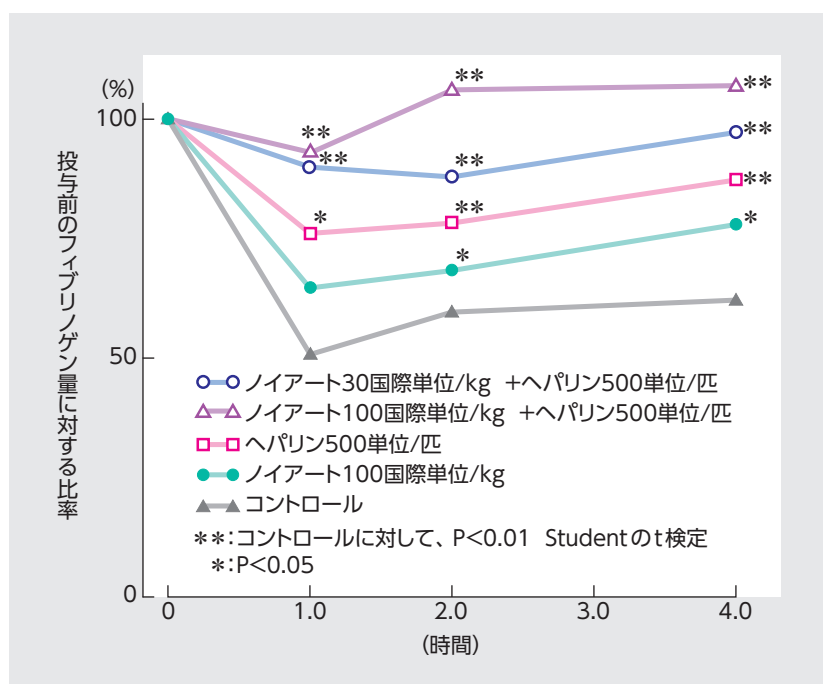
TPL投与後における血小板数の変化(n=5)



2) フィブリノゲン量

2回目TPL投与後の各測定時間において、本剤+ヘパリン投与群と比較して対照群でフィブリノゲン量に有意な減少が認められた。本剤+ヘパリン投与群は投与後4時間にはフィブリノゲン量が回復した。本剤またはヘパリン単独投与群においては、フィブリノゲン量の減少が対照群と同様に認められたが、対照群と比較して経時的に回復する傾向が認められた。

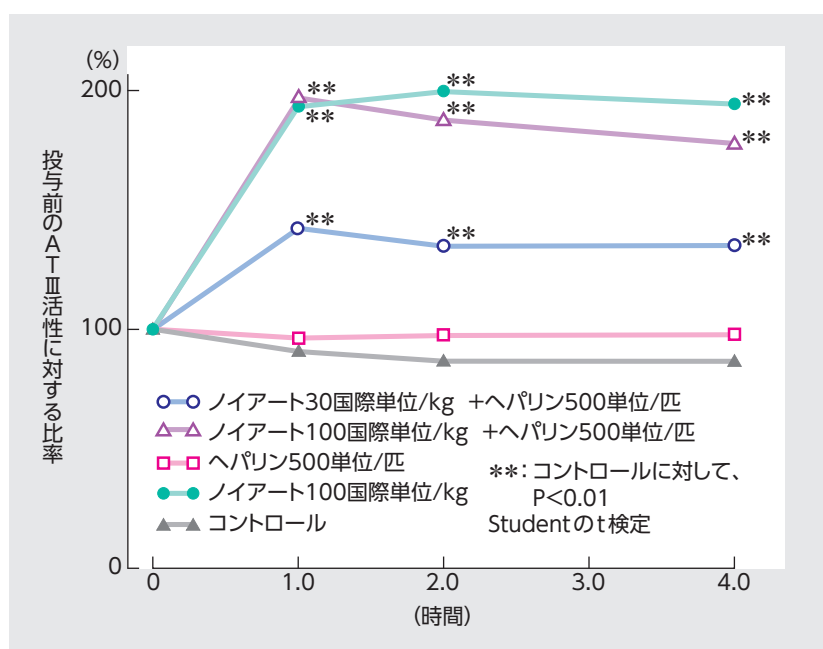
TPL投与後におけるフィブリノゲン量の変化 (n=5)



3) AT III活性

本剤各投与群においては、投与後、AT III活性の上昇が認められた。ヘパリン単独投与群においては、TPL投与前と比較してAT III活性に変動は認められなかった。また、対照群においては、AT III活性の上昇は認められなかった。

AT III活性の変化 (n=5)



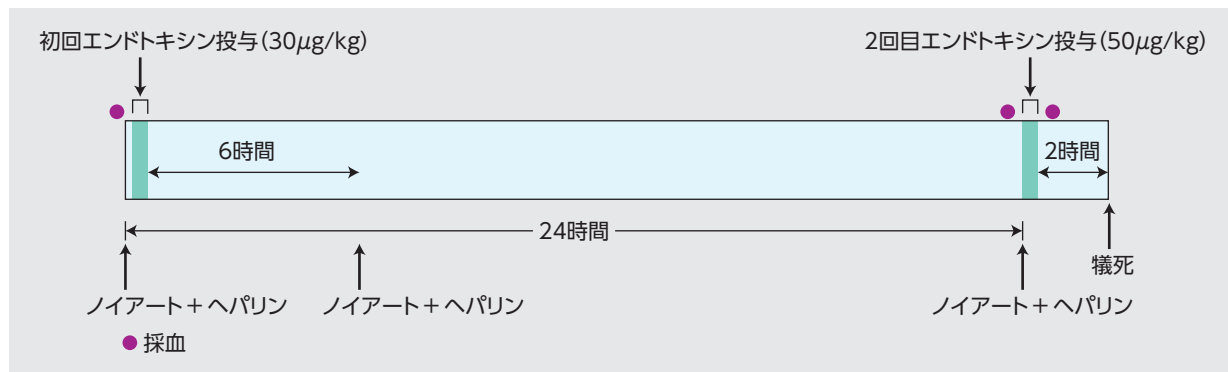
② エンドトキシン惹起凝固亢進状態に対する本剤の効果〔外因系〕¹⁰⁾

10) 川畑好之康ほか：血液と脈管 1987；18（6）：557－563

日本白色種雌性家兔を用いてエンドトキシン惹起凝固亢進状態を作成し、本剤の抗凝固作用を検討した。動物数は各投与群15匹とした。

エンドトキシン (Lipopolysaccharide B、E. coli 026：B6) を24時間間隔で2回 (初回投与量30 μ g/kg、2回目投与量50 μ g/kg) 耳静脈内投与して、凝固亢進状態を惹起した。

エンドトキシンおよび薬剤の投与



本剤100国際単位/kgを初回エンドトキシン投与開始前、投与終了6時間後および2回目エンドトキシン投与開始前の3回耳静脈内投与した。本剤投与と同時に500単位/匹のヘパリンを投与した。薬剤無投与群を対照群とした。

1) 血液検査

2回目エンドトキシン投与前までに、エンドトキシンショック死と考えられる死亡例が本剤とヘパリン併用群2匹、対照群3匹に認められた。血小板数は、本剤投与群および対照群とも1回目エンドトキシン投与翌日に血小板数の減少が認められたが、2回目投与終了後、2回目投与前の測定値に対する投与後の測定値の百分率には、両群の間に有意差が認められた。フィブリノゲンは、本剤投与群および対照群とも1回目エンドトキシン投与翌日において投与前と比較してフィブリノゲン量に増加が認められたが、2回目投与終了後においては、本剤投与群ではフィブリノゲン量に変化が認められなかったのに対して対照群では減少した。ATⅢ活性は、本剤投与に伴い活性の増加が認められたのに対して、対照群においては、1回目エンドトキシン投与翌日および2回目投与終了後に活性の減少が認められた。

エンドトキシン投与前後における凝血学的パラメーターの変化

Parameter	Group	初回投与前	初回投与終了後 (a)	2回目投与終了後 (b)	b/a × 100 (%)
血小板数 (× 10 ³ /mm ³)	ATⅢ	400 ± 127	173 ± 85	126 ± 55	88.1 ± 54.1**
	コントロール	428 ± 90	186 ± 49	48 ± 15	27.5 ± 9.7
フィブリノゲン (mg/dL)	ATⅢ	180 ± 22	481 ± 123	506 ± 139	106.6 ± 23.9**
	コントロール	183 ± 34	501 ± 96	284 ± 77	57.1 ± 13.6
ATⅢ活性 (%)	ATⅢ	99.3 ± 5.5	134.0 ± 9.6	202.2 ± 15.7	151.6 ± 15.9**
	コントロール	99.0 ± 4.0	93.7 ± 5.4	84.6 ± 7.4	90.3 ± 6.1

ATⅢ群：n=13、コントロール群：n=12 **：コントロールに対して、p<0.01 Studentのt検定

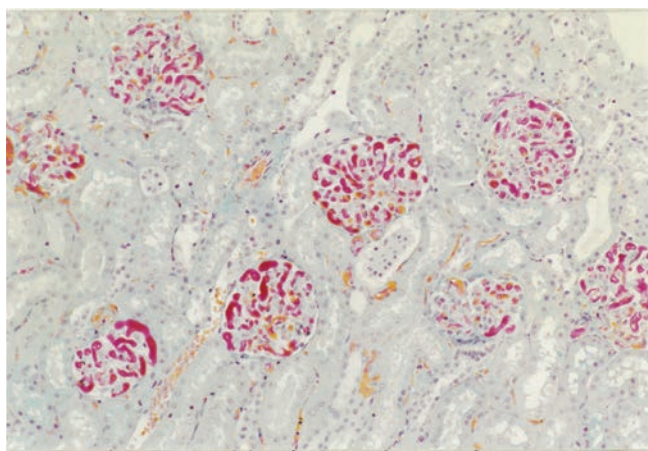
2) 病理組織学的検査¹⁰⁾

10) 川畑好之康ほか：血液と脈管 1987；18 (6)：557-563

ヘマトキシリン—エオジン (H.E.) 染色による病理組織学的検査の結果では、本剤投与群においては糸球体内血栓形成は全例認められなかった。一方、対照群においては糸球体内に血栓が全例に認められた。対照群において認められた糸球体血栓はフィブリン染色で陽性であり、この血栓は主としてフィブリン血栓であるものと判断された(写真1、2)。

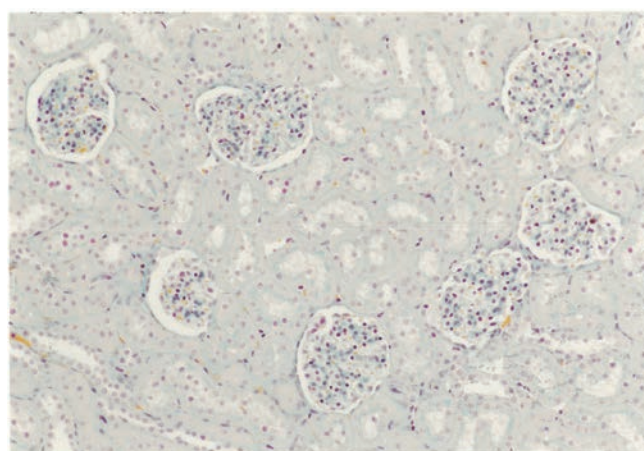
透過型電子顕微鏡による糸球体観察においては、本剤投与群では光学顕微鏡所見と同様に糸球体血管内にフィブリン血栓の形成は認められなかった。一方、対照群においては糸球体血管がフィブリン血栓で満たされる像が観察された(写真3、4)。

写真1 (腎：光学顕微鏡：フィブリン染色)



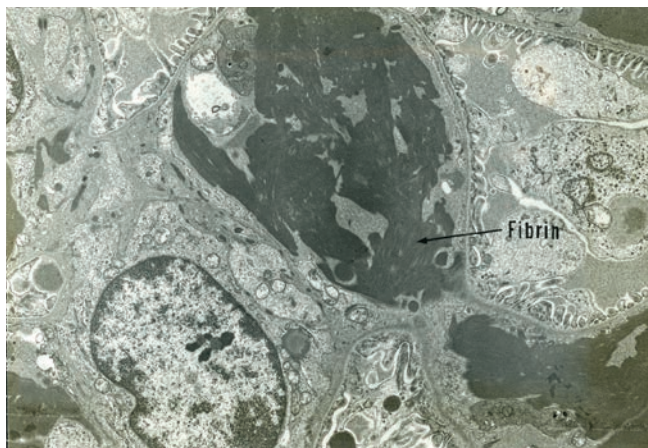
糸球体にフィブリン血栓(赤色部分)が認められた
対照群 × 90

写真2 (腎：光学顕微鏡：フィブリン染色)



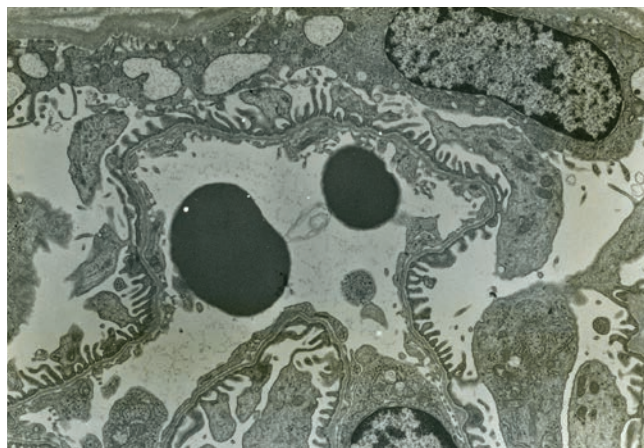
糸球体に血栓形成は認められない
ノイアート+ヘパリン投与群 × 90

写真3 (腎：透過型電子顕微鏡)



糸球体血管内はフィブリン血栓で満たされている(矢印)
対照群 × 5200

写真4 (腎：透過型電子顕微鏡)



糸球体血管にフィブリン血栓は認められない
ノイアート+ヘパリン投与群 × 5200

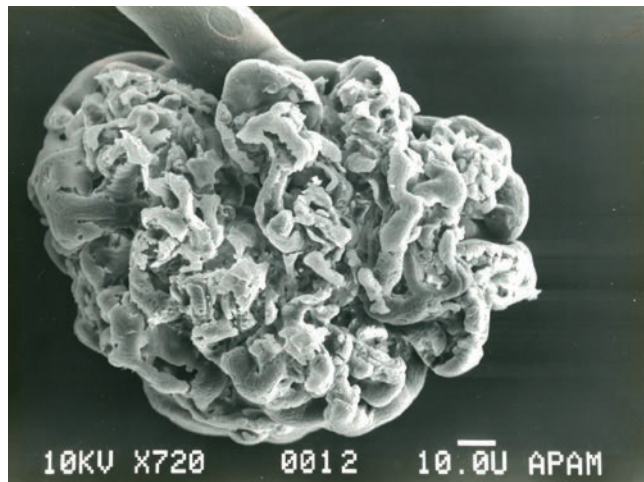
糸球体血管鋳型標本の走査型電顕による観察においては、本剤投与群の糸球体血管は密に保たれた血管構築像を示し、フィブリン血栓等の異物による血管栓塞像は認められなかった。一方、対照群の糸球体血管鋳型標本においては、糸球体血管は粗糙であり、フィブリン血栓による栓塞を示唆する不完全な血管構築像が認められた(写真5、6)。

写真5 (腎：走査型電子顕微鏡)



糸球体毛細血管の構造は、保たれていた。
ノイアート+ヘパリン投与群

写真6 (腎：走査型電子顕微鏡)



対照群

【参考情報】

●血管内皮細胞のPGI₂産生に及ぼす影響 —ラット^{11,12)}—

11) Uchiba M. et al. : Am. J. Physiol. (Lung Cell. Mol. Physiol.) 1996 ; 270 (6P + 1) , L921-L930

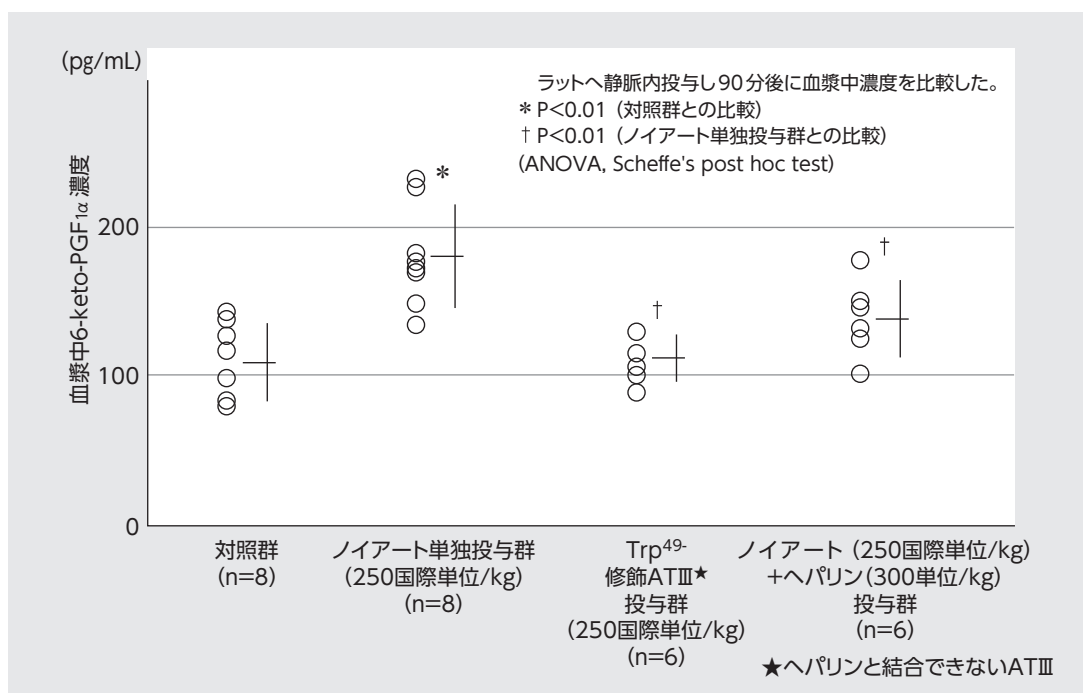
12) Uchiba M. et al. : Thromb Res. 1995 ; 80 (3) : 201-208

本剤はラットへの単独投与により、血管内皮細胞に存在するヘパリン様物質と相互作用することによって、血管内皮細胞のPGI₂* (プロスタサイクリン) の産生を促進した。

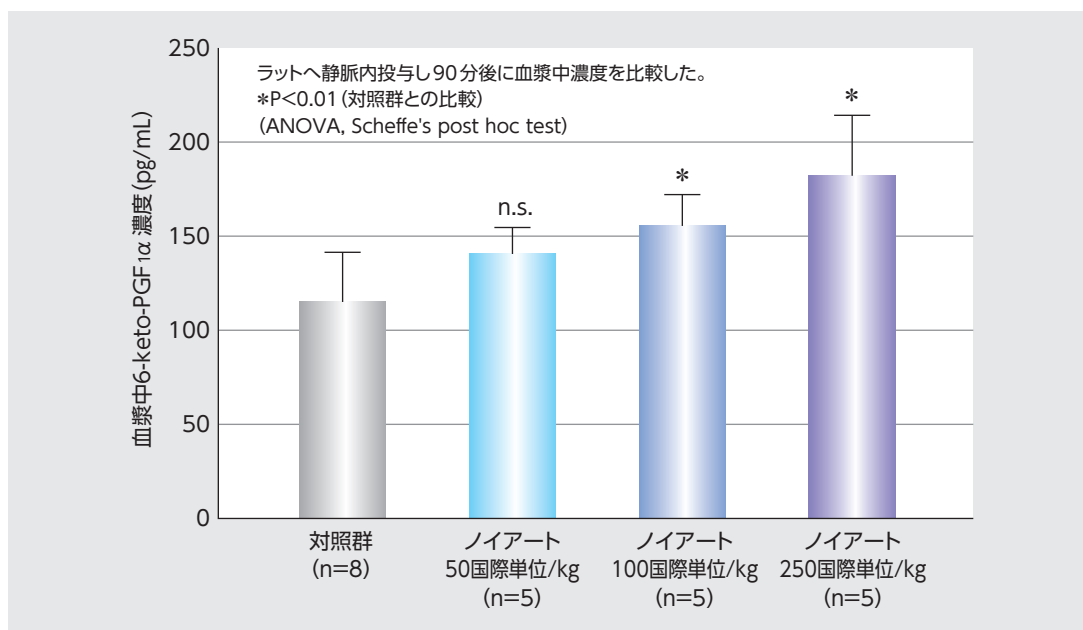
※ PGI₂ : 血小板凝集抑制、血管拡張、組織因子の発現阻害や単球のTNF- α 産生阻害、活性化白血球からのプロテアーゼや活性酸素種放出阻害、活性化白血球の内皮細胞への粘着阻害などの作用を有することが報告されている。

※※ 6-keto-PGF_{1 α} : PGI₂の代謝産物。PGI₂濃度を直接測定することができないため、その代謝産物である6-keto-PGF_{1 α} 濃度を測定した。

血漿中6-keto-PGF_{1 α} ※※濃度に対するノイアートの影響 (ラット)



血漿中6-keto-PGF_{1 α} 濃度に対する各種用量のノイアートの影響 (ラット)



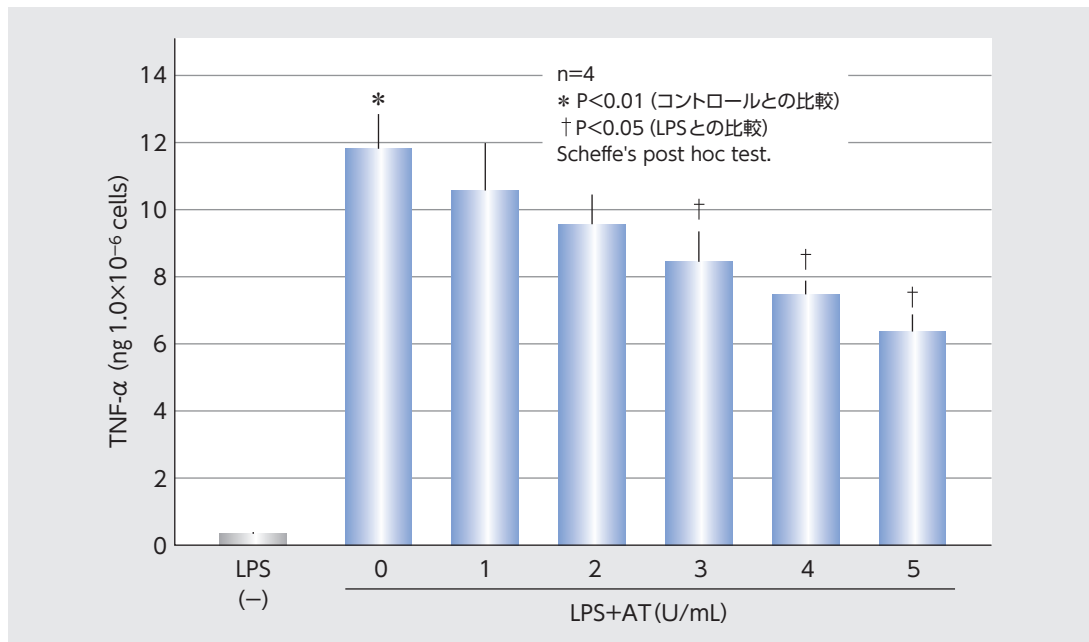
【参考情報】

●単球の腫瘍壊死因子 (TNF- α) 産生に及ぼす影響－*in vitro*－¹³⁾

13) Komura H. et al. : J Thromb Haemost. 2008 ; 6 (3) : 499-507

健常人の末梢血より分離したヒト単球をリポ多糖体 (LPS) で刺激した。各種濃度の本剤を LPS 刺激 30 分前に加え、LPS 刺激 4 時間後の培養上清中の TNF- α 濃度を ELISA 法で測定した。その結果、本剤は LPS 刺激後に認められる単球からの TNF- α 産生を用量依存的に抑制した。

リポ多糖体 (LPS) で刺激される単球からの TNF- α 放出に及ぼす影響



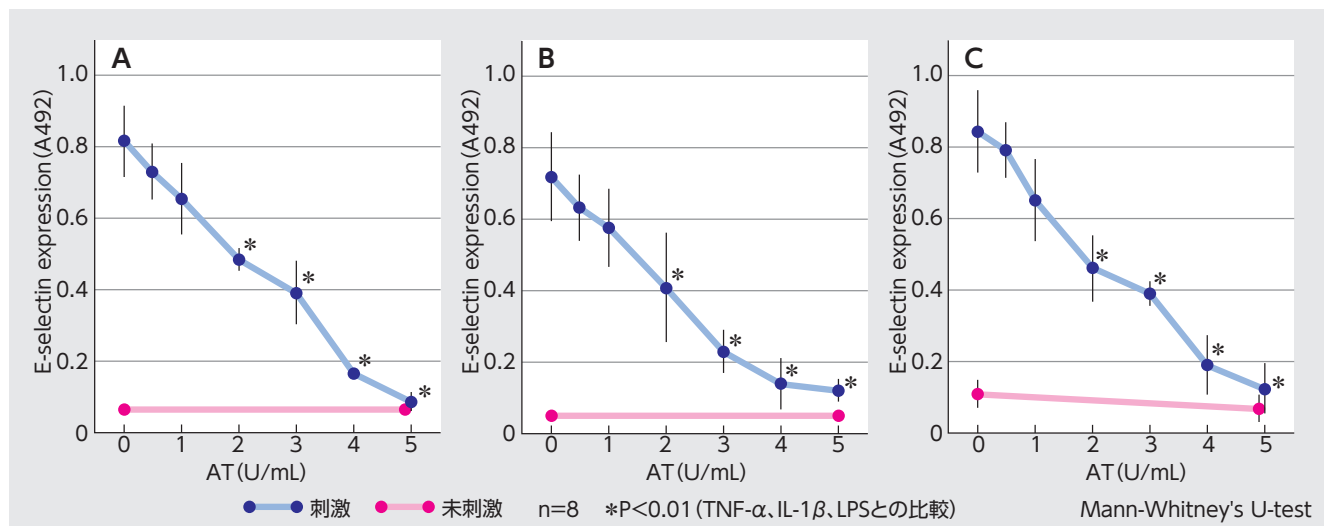
【参考情報】

●血管内皮細胞の活性化に及ぼす影響－*in vitro*－¹⁴⁾

14) Uchiba M. et al. : Thromb Haemost. 2004 ; 92 (6) : 1420-1427

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells : HUVEC) を TNF- α (A)、IL-1 β (B)、リポ多糖体 (LPS) (C) で刺激した。各種濃度の本剤を刺激 30 分前に加え、刺激 4 時間後の細胞表面の E-セレクトリン発現を Cell ELISA 法で測定した。その結果、本剤は TNF- α 、IL-1 β 、LPS 刺激後に認められる HUVEC の E-セレクトリン発現を用量依存的に抑制した。

TNF- α 、IL-1 β 、リポ多糖体 (LPS) で刺激した血管内皮細胞の E-セレクトリン発現に及ぼす影響



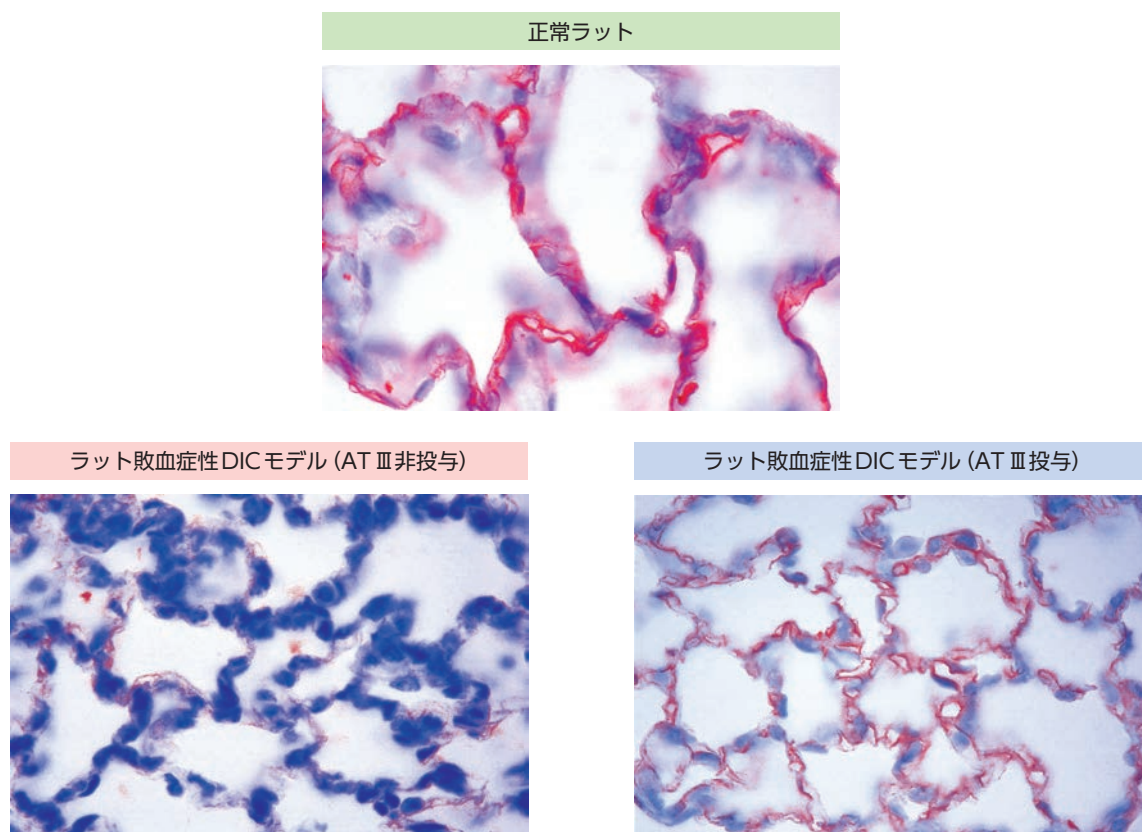
【参考情報】

●ラット敗血症性DICモデルを用いた、ATⅢによる血管内皮細胞への影響⁸⁾

8) 江口 豊：血液フロンティア 21 (7) : 1024-1035, 2011

リポポリサッカライド (LPS) 少量持続投与によるラット敗血症性DIC モデルを作成し、ATⅢ製剤の血管内皮細胞障害に対する保護作用について検討した。臨床に準じた用量 (2.5U/kg/時を3時間持続投与) のATⅢ製剤の効果を、血管内皮細胞のマーカーであるトロンボモジュリン (TM) の肺の血管内皮細胞における局在を免疫染色的に観察することで評価した。その結果、LPS単独投与群では肺胞の間質に炎症細胞が浸潤し、TM染色の明らかな減弱、つまり血管内皮細胞障害が認められたのに対して、LPS+ATⅢ投与群では炎症性細胞の浸潤と肺胞のコンプライアンスの低下がわずかにみられるものの、TM染色は保持されていた。

(図) ラット敗血症性DICモデルを用いた、ATⅢによる血管内皮細胞への影響



一般薬理及び毒性試験

一般薬理

本剤は、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 15)。

15) 阿部俊一ほか：基礎と臨床 1986；20 (2)：765－780

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 ・脳波 ・睡眠時間 ・抗誘発麻痺作用 ・体温(直腸温測定)	マウス ウサギ マウス マウス ウサギ	静脈内 静脈内 腹腔内 静脈内 腹腔内 静脈内	30, 90, 300 30, 90, 300 30, 90, 300 30, 90, 300 30, 90, 300	影響は認められなかった。 影響は認められなかった。 影響は認められなかった。 影響は認められなかった。 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 ・摘出腸管 ・生体位腸管 ・摘出子宮 ・生体位子宮 ・瞳孔径	マウス モルモット ウサギ 非妊娠ラット、妊娠ラット 非妊娠ウサギ、妊娠ラット ウサギ	静脈内 — 静脈内 — 静脈内 静脈内	30, 90, 300 0.4, 1.2, 4.0 国際単位/mL 30, 90, 300 0.4, 1.2, 4.0 国際単位/mL 30, 90, 300 30, 90, 300	影響は認められなかった。 影響は認められなかった。 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。 影響は認められなかった。 影響は認められなかった。 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 ・摘出心臓 ・耳介灌流	イヌ モルモット ウサギ	静脈内 — —	30, 90, 300 0.4, 1.2, 4.0 国際単位/mL 0.4, 1.2, 4.0 国際単位/mL	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。 影響は認められなかった。 影響は認められなかった。
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 ウサギ、モルモット	— —	0.4, 1.2, 4.0 国際単位/mL 0.4, 1.2, 4.0 国際単位/mL	影響は認められなかった。 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。
6. 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

毒性試験

1. 急性毒性^{16,17)}

16) 中村勝信ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：677-687

17) 川畑好之康ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：688-694

LD₅₀はマウス、ラットの雌雄に差はなく、静脈内、経口とも15,000国際単位/kg以上、皮下では20,000国際単位/kg以上であった。また、サル(雄)では静脈内投与で6,000国際単位/kg以上であった。

2. 亜急性毒性、慢性毒性^{18,19)}

18) 川畑好之康ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：695-709

19) 西澤弘幸ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：710-734

ラットを用いた亜急性毒性試験(30日間投与)における無影響量は、250国際単位/kg/日と推定された。また、ラットを用いた慢性毒性試験(180日間投与)における無影響量は、100国際単位/kg/日と推定された。

3. 生殖に及ぼす影響^{20,21)}

20) 今井正彦ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：735-755

21) 今井正彦ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：757-764

ラット及びウサギを用いて器官形成期投与試験を実施した結果、ラットでは、2,000国際単位/kg/日まで投与しても、胎児致死性及び催奇形性は認められなかった。ウサギにおいては、1,000国際単位/kg/日投与により吸収胚数の増加が認められるものの、催奇形性は認められず無影響量は、333国際単位/kg/日と推定された。

4. 抗原性²²⁾

22) 日本血液製剤機構：内部資料(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を実施したところ、4/5例でショック症状が認められた。また、ウサギのIgG抗体検出試験では、全例IgG抗体産生能を認めた。ノイアート投与患者血清を用いて、モルモットPCA反応を実施した結果、全例アンチトロンビンⅢに対する抗体は認められなかった。

5. 変異原性²³⁾

23) 日本血液製剤機構：内部資料(変異原性試験)

細菌を用いる復帰変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験とも陰性であり、変異原性は認められなかった。

開発の経緯、特徴(特性)

製品情報
(ドラッグ・イン・フォーメーション)

臨床試験成績

薬物動態

薬効薬理

一般薬理及び毒性試験

製剤学的事項

補足

取扱上の注意
包装、関連情報

主要文献、製造販売業者等

製剤学的事項

① 製剤の安定性²⁴⁾

24) 日本血液製剤機構：内部資料 (製剤の安定性)

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。

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。

② 電解質の濃度²⁵⁾

25) 日本血液製剤機構：内部資料 (電解質の濃度)

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

③ 製剤の純度²⁶⁾

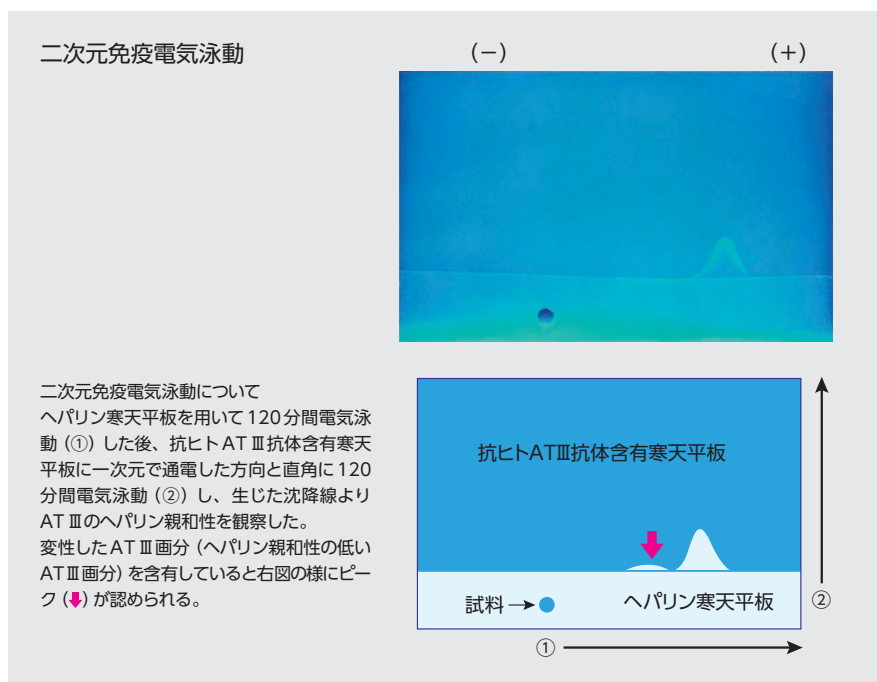
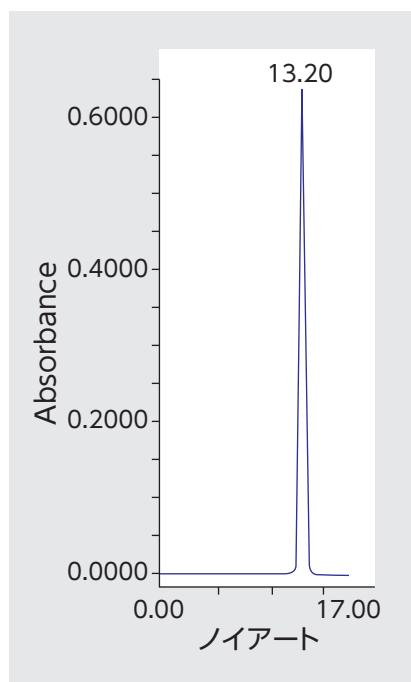
26) 瓜生勝寛ほか：医学と薬学 1998；40（4）：701－707

ゲル濾過分析では、本剤はほぼ単一のピークを示し、ATⅢ画分は99.9%以上であった。

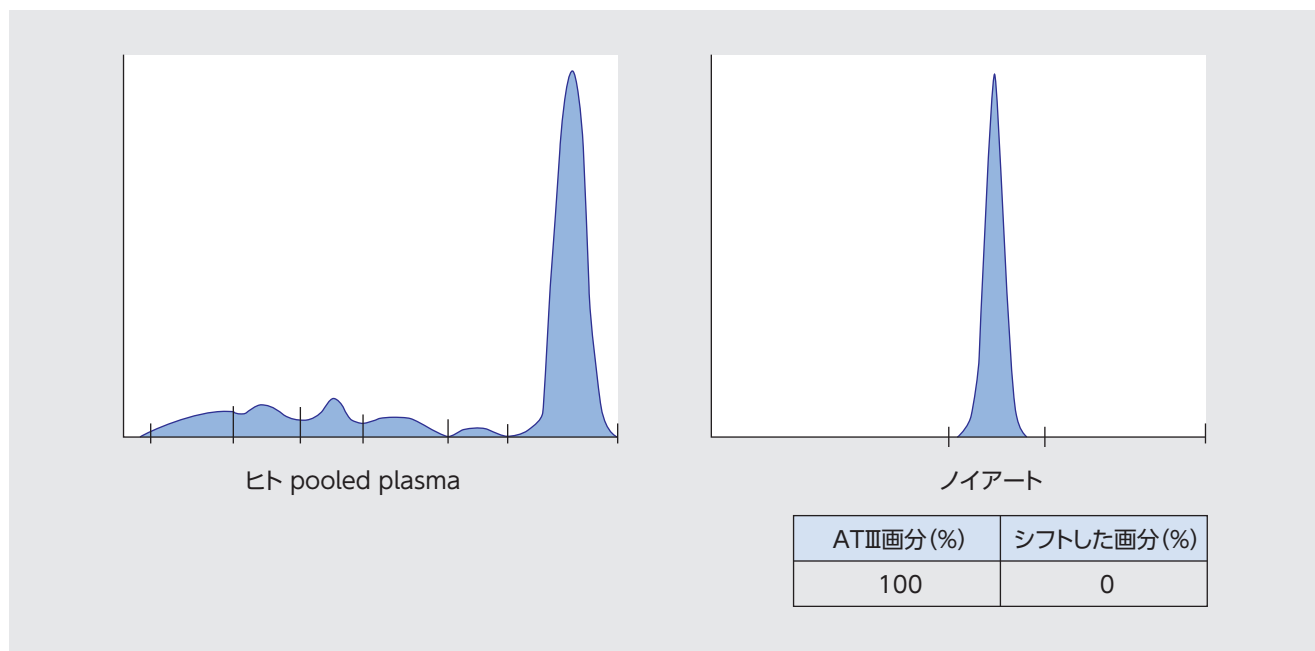
セルロースアセテート膜電気泳動では、本剤はATⅢの泳動部位である α_2 グロブリン部位に単一のピークを示した。

二次元免疫電気泳動では、本剤はヘパリン親和性の低いATⅢ画分が認められなかった。

ゲル濾過（高速液体クロマトグラフィー）



セルロースアセテート膜電気泳動



補 足

●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、「用法及び用量」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ANTITHROMBIN 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

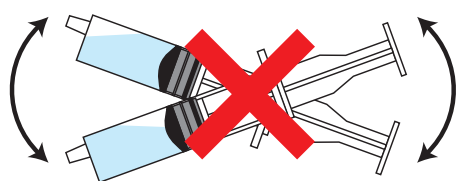
●シリンジを用いて投与する場合

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（適用上の注意14.2.2）。

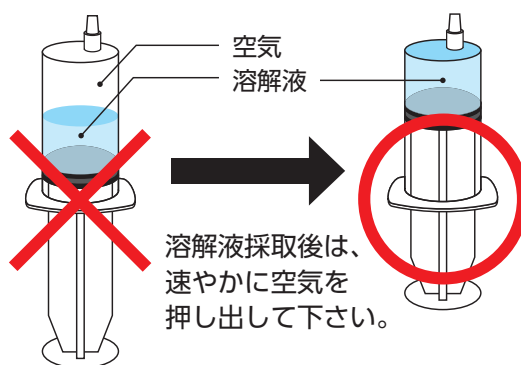
これは特定の条件下において発生する事象であるが、シリンジを用いて投与する際には、次の事項に注意する。

※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。
- ◎ 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。
- ◎ 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。



溶解液採取後は、振動を与えないで下さい。



溶解液採取後は、速やかに空気を押し出して下さい。

●溶解法及び溶解液注入針の使い方

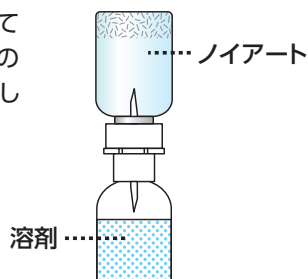
- ① ノイアート静注用 500 単位又はノイアート静注用 1500 単位 (以下ノイアートと略す) 瓶及び溶剤瓶のゴム栓表面を消毒してください。



- ③ 溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央にまっすぐ深く刺入してください。



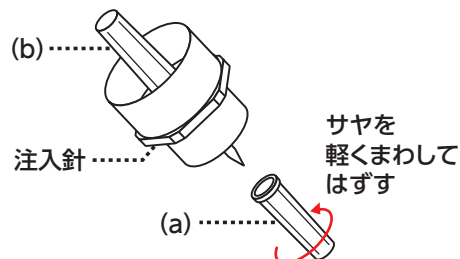
- ⑤ ノイアート瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央にまっすぐ深く刺入してください。



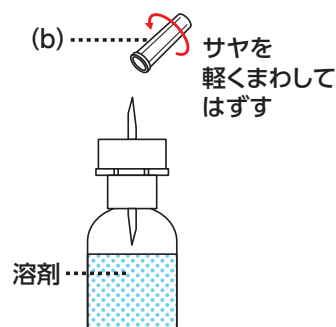
- ⑦ 溶剤の移行が終わったら、溶解液注入針を溶剤瓶 (空) とともに抜き取り、ノイアート瓶をなるべく泡立っていないようゆるやかに揺り動かして溶解してください。

- 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。

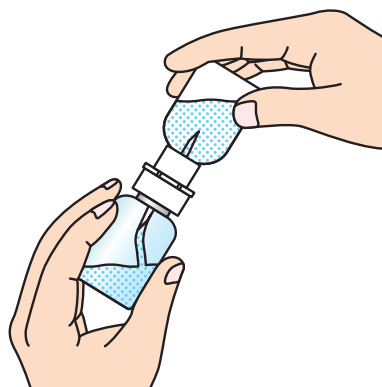
- ② 溶解液注入針の保護サヤをまず片方 [キャップホルダーの小さい方 (a)] だけ軽くまわしてははずします。



- ④ 溶解液注入針の反対側の保護サヤ (b) を軽くまわしてははずします。

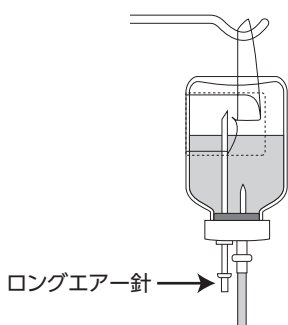


- ⑥ 溶剤瓶が上になるように逆転してください。液が流れ始めたら連結された両方の瓶を斜めにして液ができるだけノイアート瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください。



- ⑧ 溶解液注入針はディスポーザブルなので再使用しないでください。

●ノイアート静注用1500単位に添付のロングエアークの使用方法



ノイアート静注用1500単位

- 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するしておく。
- ② ロングエアークのフィルター部(通気部)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、ロングエアーク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、ロングエアーク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。(左図参照)

- 〈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、添付のロングエアークのご使用をおすすめします。
- ・ロングエアーク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。

●DIC診断基準

急性期DIC診断基準

日救急医学会誌 2013: 24 (2): 114-5.

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) | 4. トキシン/免疫学的反応 | 7. 左記以外にSIRSを引き起こす病態 |
| 2. 組織損傷 | 蛇毒 | 急性肺炎 |
| 外傷 | 薬物 | 劇症肝炎 (急性肝不全、劇症肝不全) |
| 熱傷 | 輸血反応 (溶血性輸血反応、大量輸血) | ショック/低酸素 |
| 手術 | 移植拒絶反応 | 熱中症/悪性症候群 |
| 3. 血管性病変 | 5. 悪性腫瘍 (骨髄抑制症例を除く) | 脂肪塞栓 |
| 大動脈瘤 | 6. 産科疾患 | 横紋筋融解 |
| 巨大血管腫 | | 他 |
| 血管炎 | | 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 | 2. PT延長 |
| イ) 希釈・分布異常 | 1) 抗凝固療法、抗凝固剤混入、 |
| 1) 大量出血、大量輸血・輸液、他 | 2) Vit K 欠乏、 |
| ロ) 血小板破壊の亢進 | 3) 肝不全、肝硬変、 |
| 1) ITP、2) TTP/HUS、3) 薬剤性 (ヘパリン、バルプロ酸等)、 | 4) 大量出血、大量輸血、他 |
| 4) 感染 (CMV、EBV、HIV 等)、5) 自己免疫による破壊 (輸血後、移植後等)、 | 3. FDP 上昇 |
| 6) 抗リン脂質抗体症候群、7) HELLP 症候群、8) SLE、9) 体外循環、他 | 1) 各種血栓症、 |
| 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 | 2) 創傷治癒過程、 |
| 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) 胸水、腹水、血腫、 |
| 3) 低栄養 (Vit B12、葉酸)、4) 先天性/後天性造血障害、5) 肝疾患、 | 4) 抗凝固剤混入、 |
| 6) 血球貪食症候群 (HPS)、他 | 5) 線溶療法、他 |
| ニ) 偽性血小板減少 | 4. その他 |
| 1) EDTA によるもの、2) 検体中抗凝固剤不足、他 | 1) 異常フィブリノゲン血症、他 |
| ホ) その他 | |
| 1) 血管内人工物、2) 低体温、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PaCO₂ < 32mmHg
白血球数 > 12,000/mm³あるいは< 4,000/mm³
あるいは幼若球数 > 10%

4. 診断基準

	SIRS	血小板 (mm ³)	PT 比	FDP (μg/mL)
0	0-2	12万 ≤	1.2 > 秒 > % ≤	10 >
1	3 ≤	12万 > ≥ 8万 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 ≤

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良い。
- 3) FDPの代替としてD-ダイマーを使用して良い。各施設の測定キットにより以下の換算表を使用する。

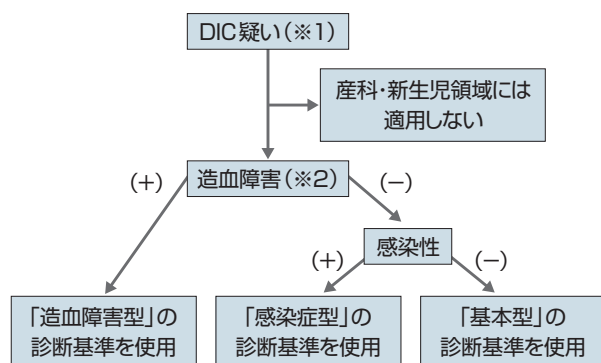
5. D-ダイマー／FDP換算表

測定キット名	FDP 10 μg/mL	FDP 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
パイオビュー	6.5	8.82
LSIメディエンス	6.63	16.31
ロシュ・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

日本血栓止血学会DIC診断基準2017

血栓止血誌 2017; 28 (3): 369-391

【図II-1 DIC診断基準適用のアルゴリズム】



- ・ DIC疑い(※1)：DICの基礎疾患を有する場合(表II-1)、説明の付かない血小板数減少・フィブリノゲン低下・FDP上昇などの検査値異常がある場合、静脈血栓塞栓症などの血栓性疾患がある場合など。
- ・ 造血障害(※2)：骨髄抑制・骨髄不全・末梢循環における血小板破壊や凝集など、DIC以外にも血小板数低下の原因が存在すると判断される場合に(+)と判断。寛解状態の造血器腫瘍は(-)と判断。
- ・ 基礎病態を特定できない(または複数ある)あるいは「造血障害」「感染症」のいずれにも相当しない場合は基本型を使用する。例えば、固形癌に感染症を併し基礎病態が特定できない場合には「基本型」を用いる。
- ・ 肝不全では3点減じる(表II-3の注を参照)。

【表II-1 DICの基礎疾患】

1. 感染症
 - ・ 敗血症
 - ・ その他の重症感染症(呼吸器、尿路、胆道系など)
2. 造血器悪性腫瘍
 - ・ 急性前骨髄球性白血病(APL)
 - ・ その他の急性白血病
 - ・ 悪性リンパ腫
 - ・ その他の造血器悪性腫瘍
3. 固形癌(通常は転移を伴った進行癌)
4. 組織損傷：外傷、熱傷、熱中症、横紋筋融解症
5. 手術後
6. 血管関連疾患
 - ・ 胸部および腹部大動脈瘤
 - ・ 巨大血管腫
 - ・ 血管関連腫瘍
 - ・ 膠原病(血管炎合併例)
 - ・ その他の血管関連疾患
7. 肝障害：劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変
8. 急性肺炎
9. ショック
10. 溶血、血液型不適合輸血
11. 蛇咬傷
12. 低体温
13. その他

注) 産科領域、新生児領域において、それぞれ特徴的なDICの基礎疾患があるが、両者とも本診断基準を適用しないので、ここには示していない。

【表II-2 鑑別すべき代表的疾患・病態】

血小板数低下 1. 血小板破壊や凝集の亢進 - 血栓性微小血管障害症 (TMA)：血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、HELLP 症候群、造血幹細胞移植後 TMA - ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) - 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、全身性エリテマトーデス (SLE)、抗リン脂質抗体症候群 (APS) - 体外循環 など 2. 骨髄抑制 / 骨髄不全をきたす病態 - 造血器悪性腫瘍 (急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫の骨髄浸潤など) - 血球貪食症候群 - 固形癌 (骨髄浸潤あり) - 骨髄抑制を伴う化学療法あるいは放射線療法中 - 薬物に伴う骨髄抑制 - 一部のウイルス感染症 - 造血器悪性腫瘍以外の一部の血液疾患 (再生不良性貧血、発作性夜間血色素尿症、巨赤芽球性貧血など) 3. 肝不全、肝硬変、脾機能亢進症	FDP 上昇 1. 血栓症：深部静脈血栓症、肺塞栓症など 2. 大量胸水、大量腹水 3. 大血腫 4. 線溶療法
4. 敗血症	フィブリノゲン低下 1. 先天性無フィブリノゲン血症、先天性低フィブリノゲン血症、フィブリノゲン異常症 2. 肝不全、低栄養状態 3. 薬物性：L-アスパラギナーゼ、副腎皮質ステロイド、線溶療法 4. 偽低下：抗トロンビン作用のある薬剤 (ダビガトランなど) 投与時
5. Bernard-Soulier 症候群、MYH9 異常症 (May-Hegglin 異常症など)、Wiskott-Aldrich 症候群	プロトロンビン時間延長 1. ビタミン K 欠乏症、ワルファリン内服 2. 肝不全、低栄養状態 3. 外因系凝固因子の欠乏症またはインヒビター 4. 直接経口抗凝固薬内服 5. 偽延長：採血量不十分、抗凝固剤混入
6. 希釈 - 大量出血 - 大量輸血、大量輸液 - 妊娠性血小板減少症 など	アンチトロンビン活性低下 1. 肝不全、低栄養状態 2. 炎症による血管外漏出 (敗血症など) 3. 顆粒球エラスターゼによる分解 (敗血症など) 4. 先天性アンチトロンビン欠乏症 5. 薬物性：L-アスパラギナーゼなど
7. 偽性血小板減少症	TAT、SF または F1+2 上昇 1. 血栓症：深部静脈血栓症、肺塞栓症など 2. 心房細動の一部

注) ただし、上記疾患に DIC を合併することもある。

【表II-3 DIC 診断基準】

項目		基本型		造血障害型		感染症型	
一般止血検査	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	12< 0点 8< ≤12 1点 5< ≤8 2点 ≤5 3点 24時間以内に 30%以上の減少+1点 (※1)				12< 0点 8< ≤12 1点 5< ≤8 2点 ≤5 3点 24時間以内に 30%以上の減少+1点 (※1)	
	FDP ($\mu\text{g/mL}$)	<10 0点 10≤ <20 1点 20≤ <40 2点 40≤ 3点	<10 0点 10≤ <20 1点 20≤ <40 2点 40≤ 3点	<10 0点 10≤ <20 1点 20≤ <40 2点 40≤ 3点	<10 0点 10≤ <20 1点 20≤ <40 2点 40≤ 3点	<10 0点 10≤ <20 1点 20≤ <40 2点 40≤ 3点	
	フィブリノゲン (mg/dL)	150< 0点 100< ≤150 1点 ≤100 2点	150< 0点 100< ≤150 1点 ≤100 2点	150< 0点 100< ≤150 1点 ≤100 2点	150< 0点 100< ≤150 1点 ≤100 2点		
	プロトロンビン時間比	<1.25 0点 1.25≤ <1.67 1点 1.67≤ 2点	<1.25 0点 1.25≤ <1.67 1点 1.67≤ 2点	<1.25 0点 1.25≤ <1.67 1点 1.67≤ 2点	<1.25 0点 1.25≤ <1.67 1点 1.67≤ 2点	<1.25 0点 1.25≤ <1.67 1点 1.67≤ 2点	
分子マーカー	アンチトロンビン (%)	70< 0点 ≤70 1点	70< 0点 ≤70 1点	70< 0点 ≤70 1点	70< 0点 ≤70 1点	70< 0点 ≤70 1点	
	TAT、SF または F1+2	基準範囲上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点	基準範囲上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点	基準範囲上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点	基準範囲上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点	基準範囲上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点	
肝不全 (※2)		なし 0点 あり -3点	なし 0点 あり -3点	なし 0点 あり -3点	なし 0点 あり -3点	なし 0点 あり -3点	
DIC 診断		6点以上	4点以上	4点以上	5点以上		

注)
・(※1)：血小板数 >5 万 / μL では経時的低下条件を満たせば加点する (血小板数 ≤ 5 万では加点しない)。血小板数の最高スコアは 3 点までとする。
・FDP を測定していない施設 (D-ダイマーのみ測定の施設) では、D-ダイマー基準値上限 2 倍以上への上昇があれば 1 点を加える。ただし、FDP も測定して結

果到着後に再評価することを原則とする。

- ・FDPまたはD-ダイマーが正常であれば、上記基準を満たした場合であってもDICの可能性は低いと考えられる。
- ・プロトロンビン時間比：ISIが1.0に近ければ、INRでも良い(ただしDICの診断にPT-INRの使用が推奨されるというエビデンスはない)。
- ・プロトロンビン時間比の上昇が、ビタミンK欠乏症によると考えられる場合には、上記基準を満たした場合であってもDICとは限らない。
- ・トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)、可溶性フィブリン(SF)、プロトロンビンフラグメント1+2(F1+2)：採血困難例やルート採血などでは偽高値で上昇することがあるため、FDPやD-ダイマーの上昇度に比較して、TATやSFが著増している場合は再検する。即日の結果が間に合わない場合でも確認する。
- ・手術直後はDICの有無とは関係なく、TAT、SF、FDP、D-ダイマーの上昇、ATの低下などDIC類似のマーカー変動がみられるため、慎重に判断する。
- ・(※2)肝不全：ウイルス性、自己免疫性、薬物性、循環障害などが原因となり「正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間活性が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの」(急性肝不全)および慢性肝不全「肝硬変のChild-Pugh分類BまたはC(7点以上)」が相当する。
- ・DICが強く疑われるが本診断基準を満たさない症例であっても、医師の判断による抗凝固療法を妨げるものではないが、繰り返しての評価を必要とする。

厚生省DIC研究班の診断基準(1988年改訂)

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. P37-41, 1988.

項 目			得点
基礎疾患	あり		1
	なし		0
臨床症状	出血症状 ^{注1}	あり	1
		なし	0
	臓器症状	あり	1
		なし	0
検査成績	血清FDP値(μg/mL)	40以上	3
		20以上 40未満	2
		10以上 20未満	1
		10未満	0
	血小板数 ^{注1} ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	50以下	3
		50超 80以下	2
		80超 120以下	1
		120超	0
	血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)	100以下	2
		100超 150以下	1
		150超	0
	プロトロンビン時間 時間比(正常対照値で割った値)	1.67以上	2
		1.25以上 1.67未満	1
		1.25未満	0

判定 ^{注2}	7点以上 (4点以上)*	DIC
	6点 (3点)*	診断のための 補助的検査成績、所見 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
	5点以下 (2点以下)*	DICの可能性少ない

2項目以上満たすとき

* () は白血病、その他注1に該当する疾患のスコア

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及び出血症状の項は0点とし、判定は得点下段()内の点数に従う。

注2：肝硬変及び肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改変傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点する。

除外規定：本診断基準は新生児、産科領域及び劇症肝炎のDICの診断には適用しない。

新生児DICの診断基準(改訂版)

Jpn. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Hematol., 25(2) 3-34 2015

項 目		出生体重	
		1,500g以上	1,500g未満
血小板数 ¹⁾	$70 \times 10^3/\mu\text{L} \leq$ かつ24時間以内に50%以上減少	1点	1点
	$50 \times 10^3/\mu\text{L} \leq < 70 \times 10^3/\mu\text{L}$	1点	1点
	$< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$	2点	2点
フィブリノゲン量 ²⁾	$50\text{mg/dL} \leq < 100\text{mg/dL}$	1点	—
	$< 50\text{mg/dL}$	2点	1点
凝固能 (PT-INR)	$1.6 \leq < 1.8$	1点	—
	$1.8 \leq$	2点	1点
線溶能 ³⁾ (FDP/Dダイマー)	$<$ 基準値の2.5倍	—1点	—1点
	基準値の2.5倍 $\leq <$ 10倍	1点	2点
	基準値の10倍 $\leq$	2点	3点

付記事項

1) 基礎疾患が骨髄抑制疾患など血小板減少を伴う疾患の場合には加算しない。

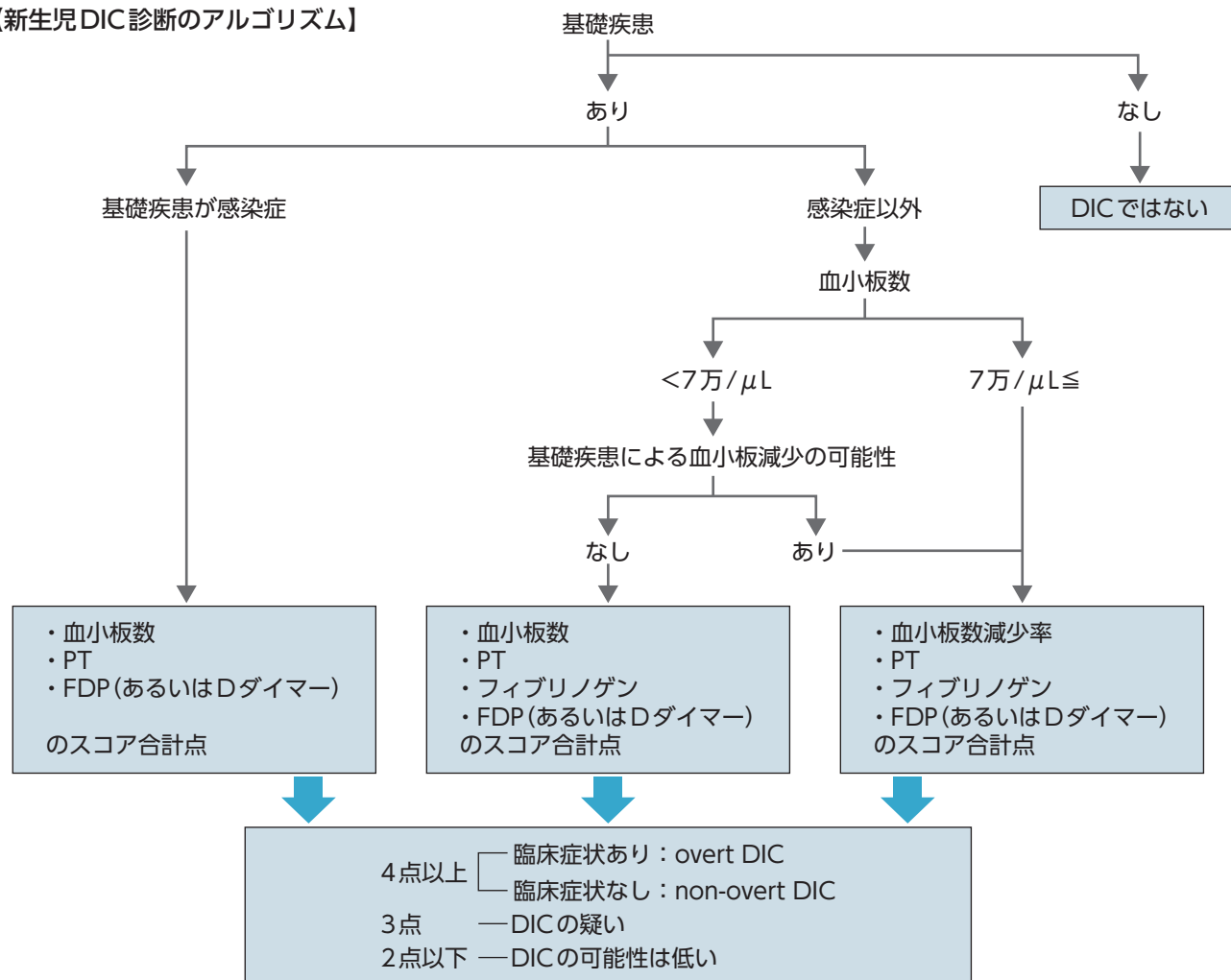
2) 基礎疾患が感染症の場合には加算しない。感染症の診断は小児・新生児SIRS基準による。

3) TAT/FM/SFMCは、トロンビン形成の分子マーカーとして、凝固亢進の早期診断に有用な指標である。しかし、採血手技の影響をきわめて受けやすいことから、血小板数やDダイマーなどほかの凝固学的検査結果とあわせて評価する。

血管内留置カテーテルからの採血など採血時の組織因子の混入を否定できる検体では、TAT/FM/SFMCの一つ以上が異常高値の場合は1点加算する。

なお、採血方法によらず、これらの測定値が基準値以内のときはDICである可能性は低い。

【新生児DIC診断のアルゴリズム】



DIC : disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固症候群)、PT-INR : prothrombin time-international normalized ratio (プロトロンビン時間国際標準比)、FDP : fibrinogen/fibrin degradation products (フィブリノゲン/フィブリン分解産物)、SIRS : systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)、TAT : thrombin antithrombin complex (トロンビン・アンチトロンビン複合体)、FM : fibrin monomer (フィブリンモノマー)、SFMC : soluble fibrin monomer complex (可溶性フィブリンモノマー複合体)、PT : prothrombin time (プロトロンビン時間)

開発の経緯、
特徴(特性)
製品情報
(ドラッグ・
フォーメーション)
臨床試験成績
薬物動態
薬効薬理
一般薬理及び
毒性試験
製剤学的事項
補足
取扱上の注意
製造販売業者等

取扱い上の注意

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。

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）

貯 法：室温保存

有効期間：2年

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、ロングエアー針 添付〕

関連情報

	500 単位	1500 単位
承認番号	22100AMX01050000	21600AMZ00629000
承認年月	2009 年 6 月 (販売名変更に係る代替新規承認)	2004 年 12 月
薬価収載年月	2009 年 9 月	2005 年 2 月
販売開始	1987 年 6 月	2005 年 2 月
再審査結果	2004 年 3 月	—

主要文献

- 1) 小林紀夫ほか：臨床医薬 1985；1(6)：773-800(承認時評価資料)
- 2) 真木正博ほか：日本産婦人科・新生児血液学会誌；1994；4(1)：37-49
- 3) 青木延雄ほか：医学のあゆみ 1979；109(13)：970-975
- 4) Thaler, E. et al.：DMW 翻訳版 4 1982；4：147-149
- 5) 上村八尋ほか：基礎と臨床 1987；21(13)：5241-5250
- 6) Wiedermann CJ.：Critical Care 2006；10(1)：209
- 7) Rosenberg, R.D. and Damus, P.S.：J. Biol. Chem. 1973；248(18)：6490-6505
- 8) 江口 豊：血液フロンティア 21(7) 1024-1035, 2011
- 9) 安部 英ほか：医学のあゆみ 1982；120(12)：1147-1150
- 10) 川畑好之康ほか：血液と脈管 1987；18(6)：557-563
- 11) Uchiba M. et al.：Am. J. Physiol. (Lung Cell. Mol. Physiol.) 1996；270(6P+1), L921-L930
- 12) Uchiba M. et al.：Thromb Res. 1995；80(3)：201-208
- 13) Komura H. et al.：J Thromb Haemost. 2008；6(3)：499-507
- 14) Uchiba M. et al.：Thromb Haemost. 2004；92(6)：1420-1427
- 15) 阿部俊一ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：765-780
- 16) 中村勝信ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：677-687
- 17) 川畑好之康ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：688-694
- 18) 川畑好之康ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：695-709
- 19) 西澤弘幸ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：710-734
- 20) 今井正彦ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：735-755
- 21) 今井正彦ほか：基礎と臨床 1986；20(2)：757-764
- 22) 日本血液製剤機構：内部資料(抗原性試験)
- 23) 日本血液製剤機構：内部資料(変異原性試験)
- 24) 日本血液製剤機構：内部資料(製剤の安定性)
- 25) 日本血液製剤機構：内部資料(電解質の濃度)
- 26) 瓜生勝寛ほか：医学と薬学 1998；40(4)：701-707

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦 3-1-1

文献請求先及び問い合わせ先：

一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦 3-1-1
電話 0120-853-560

