



**2021年1月改訂(第26版)D21
*2016年5月改訂

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤) **献血**

特定生物由来製品
処方箋医薬品^注

ニアート® 静注用500単位 ニアート® 静注用1500単位

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

Neuart[®] i.v. 500units, 1500units

	500国際単位	1,500国際単位
承認番号	22100AMX01050	21600AMZ00629
薬価収載	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	—

貯法：室温保存(凍結を避け30℃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—医師等の処方箋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、ヘパリンの投与は1時間当たり500単位を超えないこと。

*【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〕	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 クエン酸ナトリウム水和物 D-マンニトール	48mg 50mg 200mg	145mg 150mg 600mg
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Ⅲ50国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。		
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	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。

【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。

【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由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人アンチトロンビンⅢを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜による過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

- 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。
- (3) 本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合にあたっては、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。〕

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。

【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、本剤が500~1,500国際単位/日静注され、全例に本剤の補充療法における有用性が認められた。

2. 汎発性血管内凝固症候群(DIC)の治療

(1) ヘパリン併用投与の臨床効果²⁾

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

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

(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^{3~6)}。
- 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⁷⁾。

【薬効薬理】

1. トロンビン活性に対する阻害作用 —in vitro—⁸⁾

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—⁹⁾

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

【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

【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) 小林紀夫 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) 篠村徹太郎 他：DMW 1988；10：299-301
- 6) Vinazzer, H.：Vox Sang. 1987；53：193-198
- 7) 真木正博：産婦人科治療 1986；52：611-619
- 8) 安部 英 他：医学のあゆみ 1982；120：1147-1150
- 9) 川畑好之康 他：血液と脈管 1987；18：557-563
- 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 1988；37-41
- 11) 真木正博 他：産婦人科治療 1985；50：119-124
- 12) 上林純一 他：厚生省特定疾患・汎発性血管内血液凝固症研究班 昭和55年度業績報告 1981；61-66
- 13) Shirahata, A. et al.：Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T. et al.) , Tokyo；Univ. of Tokyo Press 1983；277-291
- 14) 大治太郎 他：日本新生児学会雑誌 1987；23(3)：758-762

**** 2. 文献請求先**

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

【DIC診断基準】

DICの診断にあたっては、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)¹⁰⁾(表1)
- 産婦人科におけるDICの診断基準(真木 他)¹¹⁾(表2)
- 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準¹²⁾(表3)
- 新生児DICの診断基準^{13, 14)}(表4)

表1. 厚生省DIC研究班の診断基準(1988年改訂)

項目	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
80≧ >50	2
120≧ >80	1
120<	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

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・α₂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IV-2)に従う。

注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする。

- a. 肝硬変及び肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、IV-1)の判定基準に従う。
- b. 劇症肝炎及び上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。

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。

表2. 産婦人科におけるDICの診断基準

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]
・超音波断層所見及びCTG所見による早剥の診断	[4]
b. 羊水栓塞症	
・急性肺性心	[4]
・人工換気	[3]
・補助呼吸	[2]
・酸素放流のみ	[1]
c. DIC型後産期出血	
・子宮から出血した血液又は採血血液が低凝固性の場合	[4]
・2,000mL以上の出血(出血開始から24時間以内)	[3]
・1,000mL以上2,000mL未満の出血(出血開始から24時間以内)	[1]
d. 子癇	
・子癇発作	[4]
e. その他の基礎疾患	[1]
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・無尿(≦5mL/hr)	[4]
・乏尿(5<≦20mL/hr)	[3]
b. 急性呼吸不全(羊水栓塞症を除く)	
・人工換気又は時々の補助呼吸	[4]
・酸素放流のみ	[1]

c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える。	
・心（ラ音又は泡沫性の喀痰など）	(4)
・肝（可視黄疸など）	(4)
・脳（意識障害及び痙攣など）	(4)
・消化管（壊死性腸炎など）	(4)
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿及びメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	(4)
e. ショック症状	
・脈拍 ≥ 100 /分	(1)
・血圧 ≤ 90 mmHg（収縮期）又は40%以上の低下	(1)
・冷汗	(1)
・蒼白	(1)
Ⅲ. 検査項目	
・血清FDP $\geq 10 \mu\text{g/mL}$	(1)
・血小板数 $\leq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$	(1)
・フィブリノゲン $\leq 150\text{mg/dL}$	(1)
・プロトロンビン時間（PT） ≥ 15 秒（ $\leq 50\%$ ）又はヘパプラスチンテスト $\leq 50\%$	(1)
・赤沈 $\leq 4 \text{ mm/15min}$ 又は $\leq 15\text{mm/hr}$	(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 $\leq 18\text{mg/dL}$ 又は $\leq 60\%$ 、プレカリクレイン、 α_2 -PI、プラスミノゲン、その他の凝固因子 $\leq 50\%$ ）	(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。

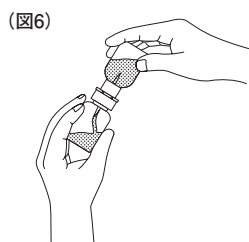
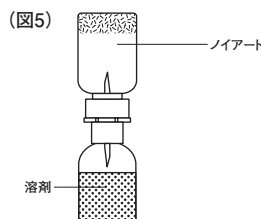
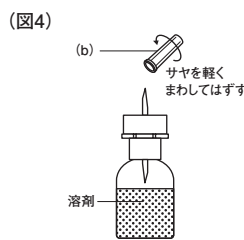
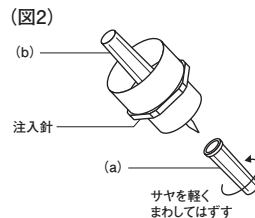
表3. 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準

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

表4. 新生児DICの診断基準

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

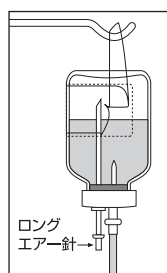
ノイアート静注用500単位、ノイアート静注用1500単位の溶解法及び溶解液注入針の使い方



1. ノイアート静注用500単位又はノイアート静注用1500単位（以下ノイアートと略す）瓶及び溶剤瓶のゴム栓表面を消毒してください（図1）。
2. 溶解液注入針の保護サヤをまず片方〔キャップホルダーの小さい方（a）〕だけ軽くまわしてはまず（図2）。
3. 溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央に真っすぐ深く刺入してください（図3）。
4. 溶解液注入針の反対側の保護サヤ（b）を軽くまわしてはまず（図4）。
5. ノイアート瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央に真っすぐ深く刺入してください（図5）。
6. 溶剤瓶が上になるように逆転してください。液が流れ始めたら連結された両方の瓶を斜めにして液ができるだけノイアート瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください（図6）。
7. 溶剤の移行が終わったら、溶解液注入針を溶剤瓶（空）とともに抜き取り、ノイアート瓶をなるべく泡立てないようにゆるやかに揺動動かして溶解してください。
8. 溶解液注入針はディスプレイポータブ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すことがありますので離れた位置に刺入してください。



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



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。（上図参照）

<注>

- ・市販の輸液セットなどに組み込まれた通気針は、針が短く先端が液面上に出ないため、点滴の際気泡を生じますので、添付のロングエア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。

この製品は献血血液から製造されています。

**

製造販売元

一般社団法人

JB 日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1

