

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。(ノイアートの再審査終了時)

(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 ²⁾ | 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。

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】

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、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), 10)}

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1500単位 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

【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: 社内資料
- 10) 川畑好之康 他: 社内資料
- 11) 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
- 12) 真木正博 他: 産婦人科治療 1985; 50: 119-124
- 13) 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
- 14) Shirahata, A. et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T. et al.), Tokyo: Univ. of Tokyo Press 1983: 277-291
- 15) 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

株式会社ベネシス 営業部 営業推進室 製品情報グループ
〒541-0046 大阪市中央区平野町2-6-9
電話 0120-133-189

[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)¹³⁾(表1)
- 産婦人科におけるDICの診断基準(真木 他)¹⁴⁾(表2)
- 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準¹⁵⁾(表3)
- 新生児DICの診断基準^{14, 15)}(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・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、とくに数日以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: 白血病及び類癌疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髄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(組織上小葉改良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項目以上を満たせば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. 羊水検査症 | |
| ・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 癩 | |
| ・子癩発作 | (4) |
| e. その他の基礎疾患 | (1) |
| II. 臨床症状 | |
| a. 急性腎不全 | |
| ・無尿(≦5 mL/hr) | (4) |
| ・乏尿(5 < ≦20 mL/hr) | (3) |
| b. 急性呼吸不全(羊水検査症を除く) | |
| ・人工換気又は時々補助呼吸 | (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≦90mmHg(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 ≧10μg/mL | (1) |
| ・血小板数 ≦10・10 ³ /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%)又はヘパリナスタシテスト≦50% | (1) |
| ・赤沈≦4 mm/15min又は≦15mm/hr | (1) |
| ・出血時間 ≧5分 | (1) |
| ・その他の凝固・線溶・キニン系因子(例、AT-Ⅲ≦18ng/dL又は≦60%、プレカリクレイン、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

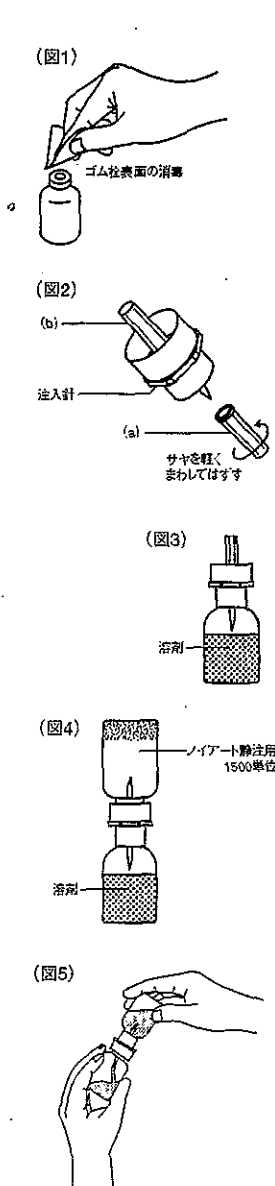
| |
|---|
| 1. 血小板の減少 ・ $10 \cdot 10^3/mm^3$ ・hypersplenismなどを除く; 又は、急激な減少(30%以上) |
| 2. FDP増加 ・20μg/mL |
| 3. Paracoagulation test陽性 |
| この3つを満足するものをDIC、2つを満足するものをDIC準臨床態と診断する。 |



表4. 新生児DICの診断基準

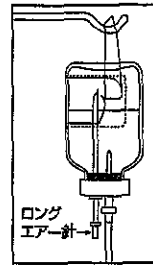
| 検査所見 | スコア (点) |
|---|---------|
| 1. 基礎疾患の存在 | |
| 2. 出血傾向あるいは(及び) 参考条項の存在 | |
| 3. 検査所見 | |
| (1) 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | |
| (a) $\leq 15, > 10$ | 1 |
| (b) ≤ 10 | 2 |
| (2) フィブリノゲン (mg/dL) | |
| (a) $\leq 150, > 100$ | 1 |
| (b) ≤ 100 | 2 |
| (3) FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$) | |
| (a) $\geq 10, < 40$ | 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1500単位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. ノイアート静注用1500単位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はずします(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入してください(図3)。
5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤ(b)を軽くまわしてははずし、ノイアート静注用1500単位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4)。
6. ついで溶剤瓶が上になるように回転してください。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静注用1500単位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)とともに抜き取り、ノイアート静注用1500単位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ザ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輸液する場合：
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。

*ベネシス製品用 ロングエア-針の使用法



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つるしておく。
2. ロングエア-針のフィルター部(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-針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-針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-針のご使用をおすすめします。
- ・ロングエア-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。
- ・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。

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