

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

# 添付文書改訂のお知らせ

血漿分画製剤

**ノイアート<sup>®</sup> 静注用500単位**

**ノイアート<sup>®</sup> 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

2011年11月

田辺三菱製薬株式会社

株式会社ベネシス

このたび、標記製剤につきまして「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。

今後のご使用に際しましてご留意下さいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡下さいますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い致します。

また、ここでお知らせしました内容は、弊社ホームページ (<http://di.mt-pharma.co.jp/di/>) 「医療関係者向け情報」でもご覧いただけます。

さらに、「使用上の注意」改訂内容は、「医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update)」No.205号 (12月中旬発行) にも掲載されます。

■「使用上の注意」の改訂内容 (6頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。)

改訂後 ( <u>追記箇所</u> )	改訂前
<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 調製時：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。</li><li>2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。</li><li>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。</li></ol> <p>(2) 投与時：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>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、<u>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。</u></li></ol>	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 調製時：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。</li><li>2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。</li><li>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。</li></ol> <p>(2) 投与時：</p> <p>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。</p>

## 〈改訂理由〉(薬食安通知によらない改訂)

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ため、このような場合には投与しない旨の注意喚起を追記しました。

これは特定の条件下において発生する事象ですが、シリンジを用いて溶解液を投与される際には、次頁の留意事項にご注意頂きますようお願い致します。

※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ます。

～シリンジを用いて投与される場合は、以下の点に十分ご注意ください。～

◎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して下さい。

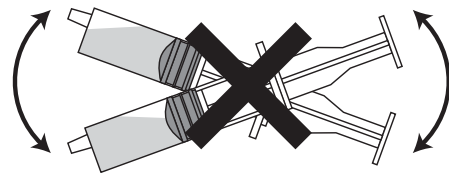
注射針の内径が小さい場合、同じ時間で吸引すると流速が速くなるため、シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、浮遊物が生成しやすくなると考えられます。内径の大きな注射針を用いるなどして穏やかに吸引して下さい。(再現試験1の結果参照)

◎溶解液をシリンジに採取する際は、できるだけ空気層を作らないようにして下さい。

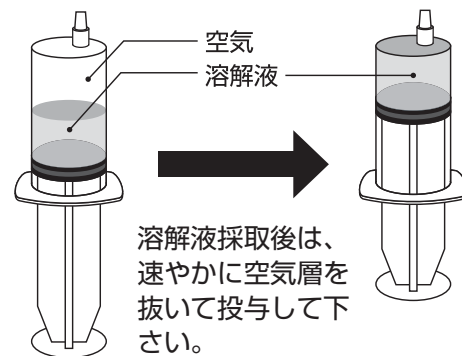
シリンジ内に空気層が多いほど浮遊物が生成しやすくなります。できるだけ空気層を作らないようにシリンジに採取して下さい。(再現試験2の結果参照)

◎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、速やかに投与して下さい。

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ますので、吸引後は、振動を与えないようにして下さい。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されることがありますので、シリンジへ採取後は、速やかに空気層を取り除き、投与して下さい。(再現試験2、3の結果参照)



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、速やかに空気層を抜いて投与して下さい。

(ベネシス社内資料)

## 《ノイアート静注用製剤（アンチトロンビンⅢ）とシリコンオイルの浮遊物再現試験結果》

再現試験での浮遊物の生成度合いは、次の5段階で評価しています。

(-) 認められない (±) 極くわずかに認められた (+) 若干認められた  
(++) 認められた (+++) 明らかに認められた

### 【再現試験1】〈吸引に用いる注射針の太さの影響〉

本剤溶解液10mLを18G又は22Gの注射針を装着した20mL容量のシリンジに吸引後、空気層を抜いて静置し、浮遊物の生成状態を確認したところ、18Gの注射針を用いた場合は浮遊物が認められませんでした。22Gの注射針を用いた場合には吸引直後から浮遊物が認められました。

表1 注射針による浮遊物生成試験結果

経過時間 (min)	浮遊物の有無	
	18G針 (内径1.20mm)	22G針 (内径0.70mm)
0	(-)	(±)
5	(-)	(±)
10	(-)	(±)
30	(-)	(±)
60	(-)	(±)
吸引時間*	17秒	17秒

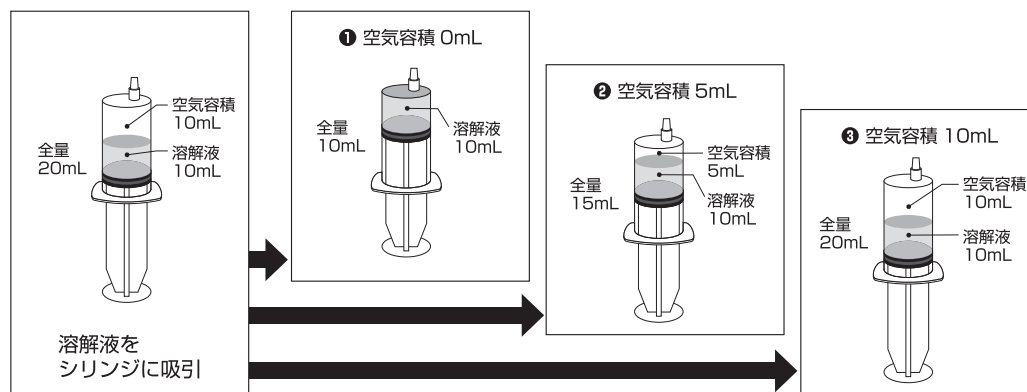
\* 溶解液をシリンジに吸引するのに要した時間。

### 【再現試験2】〈シリンジ内の空気層の影響〉

本剤溶解液10mLを20mL容量のシリンジに18Gの注射針を用いて吸引し、空気容積を0、5、10mLとし攪拌することなく静置したところ、空気容積が少ないほど浮遊物が生成しにくく、空気容積0mLでは浮遊物は認められませんでした。また、空気容積5、10mLでは放置時間の経過と共に、浮遊物が増加しました。

表2 空気容積による浮遊物生成試験結果

経過時間 (min)	浮遊物の有無		
	①空気容積 0mL	②空気容積 5mL	③空気容積 10mL
0	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(+)	(+)
10	(-)	(+)	(+++)
30	(-)	(+)	(+++)
60	(-)	(+)	(+++)

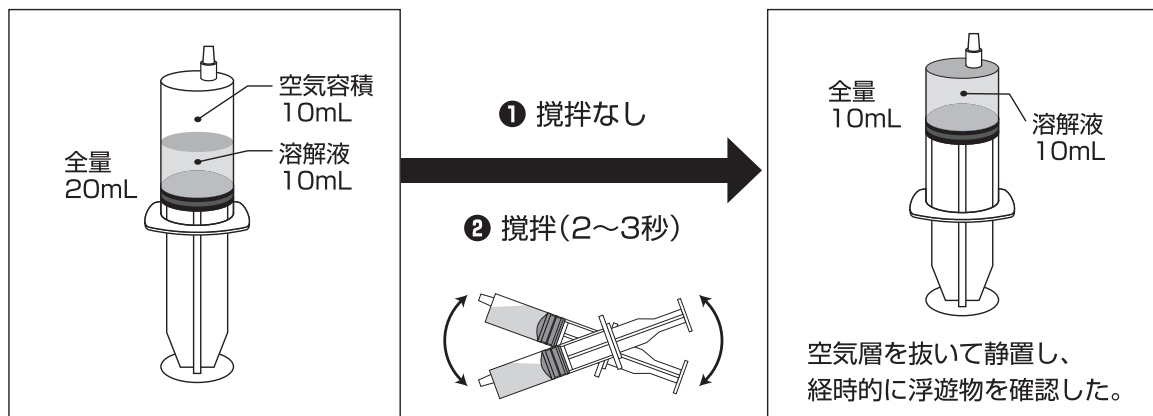


### 【再現試験3】〈攪拌の影響〉

本剤溶解液10mLを20mL容量のシリンジに18Gの注射針を用いて吸引し、空気容積を10mLとし、一方は溶解液を攪拌せずに空気層を抜いて静置し、もう一方は数回シリンジを回転させて軽く溶解液を攪拌した後に空気層を抜いて静置したところ、攪拌しないシリンジ内には浮遊物の生成は認められませんが、攪拌したシリンジ内には浮遊物の生成が認められました。

表3 攪拌による浮遊物生成試験結果

経過時間 (min)	浮遊物の有無	
	①攪拌なし	②攪拌あり
0	(-)	(++)
5	(-)	(+++)
10	(-)	(+++)
30	(-)	(+++)
60	(-)	(+++)

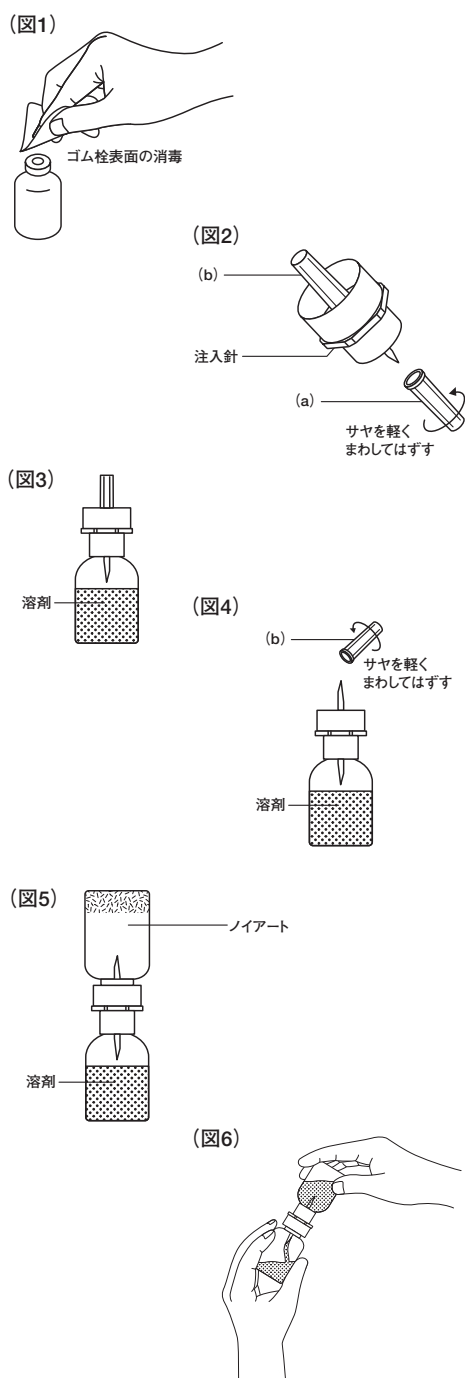


## ■その他の改訂

溶解液注入針の使い方をより明確にするため「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」を改訂しました。

溶解液注入針を溶剤瓶若しくは製剤瓶に刺針する際には、刺針直前に保護サヤを外してゴム栓に刺し込んで下さい（図2、4参照）。

### 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ずします（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）を軽くまわしてはずします（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り動かして溶解してください。
8. 溶解液注入針は Disposable です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。

■ノイアート静注用製剤の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)(2011年11月改訂)

**【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。

**【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、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。
- (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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合には、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) 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、アナフィラキシー様症状**(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状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 <sup>(注)</sup>	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) 他剤との混合注射を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。

**お問い合わせ先**

株式会社ベネシス 営業本部  
カスタマーサポート部 くすり相談室  
専用ダイヤル 0120-133-189  
(弊社営業日の9:00～17:30)

販売  
田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区北浜2-6-18

製造販売元  
株式会社ベネシス  
大阪市中央区北浜2-6-18

Ben11-3

2011年11月