

血漿分画製剤（血液凝固阻止剤）

貯法：30℃以下
有効期間：3年

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

献血ノンスロン[®]500注射用献血ノンスロン[®]1500注射用KENKETU NONTHRON[®] 500&1500 for injection規制区分：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

	献血ノンスロン500注射用	献血ノンスロン1500注射用
承認番号	21400AMZ00031	21300AMZ00136
販売開始	1997年3月	2001年10月

本剤は、貴重なヒト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、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト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（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

本剤は、人のアンチトロンビンⅢを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。

販売名	献血ノンスロン500注射用	献血ノンスロン1500注射用
有効成分	人アンチトロンビンⅢ 500国際単位	1,500国際単位
添加剤	L-グルタミン酸ナトリウム	100mg
	クエン酸ナトリウム水和物	59mg
	塩化ナトリウム	41mg
塩化ナトリウム	41mg	123mg
添付溶解液：日本薬局方注射用水	10mL	30mL

本剤の主成分である人アンチトロンビンⅢは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	献血ノンスロン500注射用	献血ノンスロン1500注射用
性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の注射用水で溶解したとき、1mL中に人アンチトロンビンⅢを50国際単位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	0.9～1.2（生理食塩液に対する比）	

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)
- アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症

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当たっては、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。

〈アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症〉

5.2 完全閉塞した門脈血栓症、陈旧性の門脈血栓症に対する本剤の有効性は期待できないので、他の治療法を考慮すること。
[17.1.1参照]

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、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には、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。

〈アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症〉

アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合、通常、成人に対し、本剤1日1,500国際単位（又は30国際単位/kg）を5日間投与する。本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、通常、成人に対し、本剤1日1,500国際単位（又は30国際単位/kg）の5日間投与を最大2回まで追加で行うことができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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)〉

- 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時間あたり500単位を超えないこと。

〈アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症〉

- 7.5 追加投与は、本剤を5日間投与した後経過を観察し、腹部超音波検査、CT検査等により効果の判定を行い、縮小傾向が認められたものの効果が不十分な場合に実施すること。本剤投与による効果が認められない場合は、追加投与はせずに、他の治療法を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、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、ヒト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抗体及び抗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。さらに、

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。その後の製造工程である65℃、96時間の加熱処理及びウイルス除去膜による過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、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、ワルファリンカリウム等	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（頻度不明）、アナフィラキシー（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

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	じん麻疹等
皮膚	注射部位皮膚炎、注射部位炎症	

	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓		AST、ALTの上昇等
消化器	悪心	嘔気、嘔吐
血液	凝固因子異常、PT-INR（国際標準比）増加	
その他	血尿、頭痛、発熱、好酸球数増加	悪寒、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 「溶解方法」を参考に溶解すること。

14.1.2 他剤との混合注射は避けることが望ましい。

14.1.3 本剤は、溶解後ただちに使用すること。

14.1.4 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者（完全閉塞の門脈血栓症患者、陳旧性又は慢性門脈血栓症の患者は除く）を対象とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤1日1,500国際単位を5日間投与（本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、さらに5日間投与を最大2回まで行う）により、対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影CTによる評価）は、本剤投与群55.6%（20/36例）、プラセボ群19.4%（7/36例）であり、本剤投与群はプラセボ群に比べ有意に高値を示した（Fisherの直接確率計算法：p=0.003）。[5.2参照] 36例中8例（22.2%）で副作用が認められ、その内訳は、好酸球数増加2例（5.6%）、悪心、凝固因子異常、PT-INR（国際標準比）増加、発疹、注射部位皮膚炎、注射部位炎症、発熱、頭痛、血尿各1例（2.8%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、トロンビン、活性化血液凝固第X因子（Xa）等の活性を阻害する¹⁾。

20. 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、医薬品の名称（販売名）、製造番号、投与日、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。

22. 包装

〈献血ノンスロン500注射用〉

人アンチトロンビンⅢ 500国際単位 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 10mL 1瓶添付
溶解移注針 1本添付

〈献血ノンスロン1500注射用〉

人アンチトロンビンⅢ 1,500国際単位 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 30mL 1瓶添付
溶解移注針 1本添付

23. 主要文献

- 1) 小出武比呂：止血・血栓・線溶. 1994：192-208.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

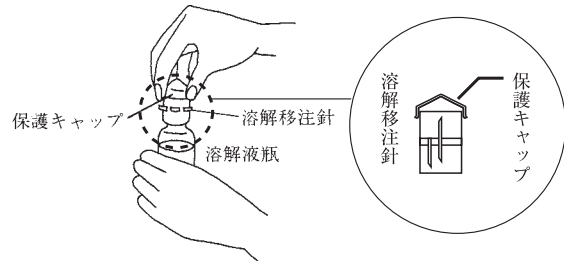
この製品は献血血液から製造されています。

〈溶解方法〉

製品瓶内は陰圧になっていますので、下記の手順に従って溶解してください。

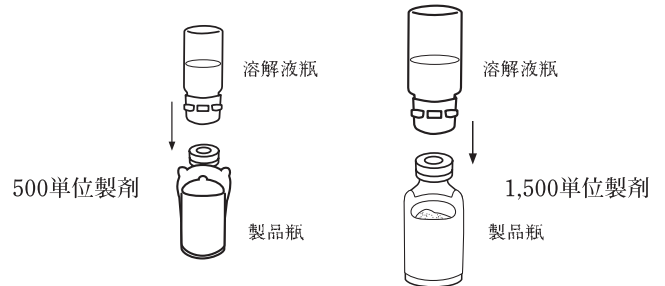
1. 製品瓶、溶解液瓶のプラスチックキャップをはずし、ゴム栓表面を消毒してください。
2. 溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、針を溶解液瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込みます。

必ず溶解液瓶に先に刺し込んでください。製品瓶に先に刺し込むと陰圧が破壊され、溶解液がうまく移行しなくなります。

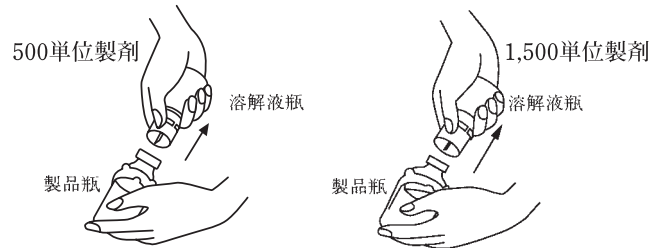


3. 溶解移注針の保護キャップをはずし、溶解液瓶を溶解移注針ごと逆さにし、製品瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込むと溶解液が製品瓶内に移行します。

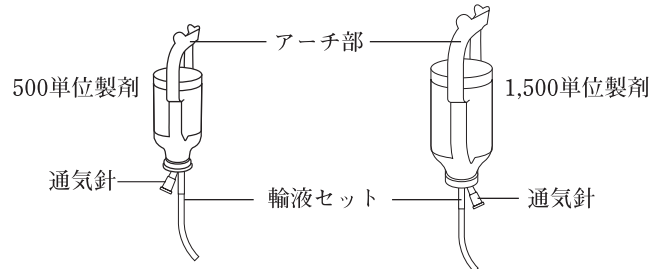
溶解液の移行中に瓶が倒れると溶解液が製品瓶内に移行しなくなることがありますので、ご注意ください。



4. 溶解液の移行が終了したら、溶解移注針を持って溶解液瓶と一緒に引き抜きます。（溶解移注針はディスプレイブルですので再使用しないでください。）



5. 製品瓶を泡だてないようにゆるやかに揺り動かして、完全に溶解してください。
6. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注 意

1. 輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針（瓶針）及び通気針を溶解移注針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるのでゴム栓中心部の別の場所に刺すこと。
2. 点滴輸注する場合、吊り上げた後に通気針を刺してご使用ください。
3. 溶解移注針を刺入したままで長時間放置しないこと。
4. 溶解移注針はディスプレイブルですので、再使用しないこと。