



# 深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症に対する 注射用アナクト<sup>®</sup>C（乾燥濃縮人活性化プロテインC）の 市販後調査結果

一般財団法人化学及血清療法研究所 医薬安全管理部

帝人ファーマ株式会社 医薬医療情報部

（集計・解析：一般財団法人化学及血清療法研究所 医薬安全管理部）

## ● 要旨

注射用アナクト<sup>®</sup>Cの「先天性プロテインC（PC）欠乏症に起因する深部静脈血栓症，急性肺血栓塞栓症」の効能・効果に対する製造承認取得に伴い，10年間の市販後調査を実施し，本剤の安全性，有効性を評価した。

使用成績調査において，副作用は安全性解析対象症例104例のうち15例（14.4%）に45件認められた。その多くは臨床検査値の異常変動であった。重篤な副作用は5例（4.8%）に14件，未知の副作用は12例（11.5%）に19件認められた。背景因子（性，年齢，体重，PC活性，併用薬剤の有無，合併症の有無，アレルギー歴の有無）別では，いずれの背景因子についても副作用発現エピソード率に差は認められなかった。重点調査項目として，「電解質の変動」，「抗APC抗体産生を疑わせる事象」，「出血傾向」について調査したが，「抗APC抗体産生を疑わせる事象」はなく，「電解質の変動」は血中カリウム減少が1例（1.0%）に1件，「出血傾向」は肺出血が2例（1.9%）に2件認められた。有効性は，有効性解析対象症例53エピソードにおいて，判定不能の4エピソードを除く49エピソードのうち31エピソード（63.3%）でやや改善以上の全般改善が得られた。背景因子別では，いずれの背景因子についても全般改善率に差は認められなかった。特別な背景を有する患者（小児，高齢者，妊産婦，腎機能障害を有する患者，肝機能障害を有する患者，長期使用の患者）については，いずれの背景因子においても安全性，有効性に差は認められなかった。

市販後臨床試験において，先天性PC欠乏症患者に対する本剤投与後の血中薬物動態を調査したが，健康成人と大きな差は認められなかった。副作用は安全性解析対象症例5例のうち1例（20.0%）に2件認められたが，いずれも非重篤であった。また，重点調査項目である「抗APC抗体産生を疑わせる事象」は認められなかった。有効性は，有効性解析対象症例5エピソードのうち4エピソード（80.0%）でやや改善以上の全般改善が得られた。

以上の結果から，承認時における本剤の安全性，有効性を再確認した。

## はじめに

プロテインC（PC）は主に肝臓で合成されるビタミンK依存性蛋白質で，トロンビン-トロンボ

モジュリン複合体により活性化され，活性化PC（APC）となる。APCはプロテインS（PS）を補因子として活性化血液凝固第V因子（FVa）や活性化血液凝固第VIII因子（FVIIIa）を選択的に不活化する

注）「深部静脈血栓症，急性肺血栓塞栓症」に対する調査，試験は，平成17年3月31日以前に旧GPMSP省令に基づき開始されたため，本稿においては新GPSP省令下における「製造販売後調査等」は「市販後調査」，「特定使用成績調査」は「特別調査」，「製造販売後臨床試験」は「市販後臨床試験」として，旧GPMSP省令下の用語を用いた。

ことにより抗凝固作用を発揮する<sup>12)</sup>。また、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) 活性を阻害することにより線溶促進作用を発揮する<sup>3)</sup>。

先天性 PC 欠乏症は常染色体性遺伝疾患で、血栓症を反復することが特徴である。ヘテロ接合体とホモ接合体とがあり、大部分はヘテロ接合体で成人の比較的若年期に深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症等の静脈血栓症を呈することが多いが、ホモ接合体では新生児期に電撃性紫斑病等の重篤な出血症状を呈することが多い<sup>4)5)</sup>。後天的には重篤な肝疾患や汎発性血管内血液凝固症候群 (DIC) で PC が低下することが知られている。

最初の先天性 PC 欠乏症の臨床報告は 1981 年になされ、血栓症との関連が明らかとなった<sup>6)</sup>。発生頻度は、1983 年に Broekmans らがオランダ人で臨床症状を呈するヘテロ接合体の頻度を調査した結果では人口 16,000 人に 1 人<sup>7)</sup>、また、Gladson らは 1988 年にフランクフルトで同様の調査を行い 36,000 人に 1 人<sup>8)</sup>と報告している。本邦では、血液系疾患調査研究班の報告 (平成 10 年度研究業績報告書) によると、大学病院における 243 科のアンケート調査の結果、報告された先天性 PC 欠乏症患者数が 34 人であったことから、その発症率を 50,000 ~ 150,000 人に 1 人と推定している<sup>9)</sup>。また、厚生労働省委託事業による血液凝固異常症全国調査 (平成 28 年度報告書) によると、血液凝固因子異常症患者の治療を行っている 654 施設の調査の結果、先天性 PC 欠乏・低下 / 異常症患者数は 61 人であった<sup>10)</sup>。

治療法として、新鮮凍結血漿 (FFP) や乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体製剤 (PCC) による PC の補充やワルファリン等の経口抗凝固薬により効果が認められるが、FFP は輸注量に限界があり長期間の治療が困難であること、PCC は血栓を誘発しやすいこと、ワルファリンの過剰投与は出血を誘発しやすいなど多くの問題点を抱えている<sup>11)12)</sup>。

財団法人化学及血清療法研究所 (現: 一般財団法人化学及血清療法研究所, 以下「化血研」という) は、APC が DIC や血栓症等の過凝固状態を抑制することが期待できる血漿蛋白成分であることに着目して、1986 年 4 月から精製濃縮した APC 製剤 (開発記号: CTC-111, 製品名: 注射用アナクト<sup>®</sup>

C 2,500 単位, 以下「本剤」という) の開発に着手した。1988 年 2 月に帝人株式会社 (現: 帝人ファーマ株式会社, 以下「帝人」という) との共同開発契約を締結し、当初 DIC 患者を対象として臨床試験を開始した。一方、DIC の臨床試験により本剤の有効性と安全性が認識されるに伴い、従来の薬剤では治療が困難な PC 欠乏症に起因する血栓症に対する有効性を期待して、本剤を使用したいという要望が臨床医からなされるようになってきたことから、1993 年 4 月から PC 欠乏症に起因する血栓症を対象とした臨床試験を開始した。この臨床試験において、深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症に対する本剤の有効性が認められ<sup>13)</sup>、2000 年 9 月 22 日付で「先天性 PC 欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症」の効能・効果に対する製造承認を取得した。

本効能・効果は、1993 年 11 月 15 日付で希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受けたことから、10 年間 (2000 年 9 月 22 日 ~ 2010 年 9 月 21 日) の市販後調査を実施した。今回、市販後調査で収集した症例について集計・解析し、本剤の安全性、有効性について検討したので報告する。

## 調査対象および方法

### 1. 調査対象患者

下記の効能・効果、用法・用量により本剤が投与された患者を対象とした。

効能・効果: 先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患

深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

用法・用量: 本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常 1 日に活性化プロテイン C 200 ~ 300 単位/kg 体重を輸液 (5% ブドウ糖液, 生理食塩液, 電解質液等) に加え、24 時間かけて点滴静脈内投与する。なお、6 日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢および症状に応じて適宜減量する。

なお、先天性プロテイン C 欠乏症の診断基準は以下の 5 点のいずれかに該当するものとする。

- ① PC 活性が 60% 以下であり、かつ、血液凝固第 VII 因子との活性比または抗原比が 0.7 未満である場合
- ② PC 活性が 60% 以下であり、かつ、血栓症の

表1 市販後調査計画の概要

	使用成績調査	市販後臨床試験 (現：製造販売後臨床試験)	特別調査 (随時) (現：特定使用成績調査)
再審査期間	10年間 (2000年9月22日～2010年9月21日)		
調査予定期間	10年間 (2000年9月22日～ 2010年9月21日)	5年間 (2001年7月～ 2006年3月)	10年間 (2000年9月22日～ 2010年9月21日)
調査対象者	先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症，急性肺血栓塞栓症患者		
調査目的	使用実態下における本剤の安全性，有効性の把握	先天性プロテインC欠乏症患者における本剤の体内薬物動態の検証および使用実態下における安全性，有効性の把握	抗体産生に影響を与えると思われる要因の検出および当該抗体産生に伴う本剤の安全性，有効性に関する情報の抽出
目標症例数	全症例	5例	使用成績調査および市販後臨床試験で抗APC抗体産生が疑われ，抗APC抗体の測定が行われた全症例
重点調査項目	1) 電解質 (Na, K, Cl) 2) 活性化プロテインC抗体 (抗APC抗体) 産生を疑わせる事象 3) 出血傾向	1) 活性化プロテインC抗体 (抗APC抗体) 産生を疑わせる事象	—

既往歴がある場合

- ③ PC活性が60%以下であり，かつ，同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合
- ④ PC活性が60%を超え80%以下の場合，血液凝固第Ⅶ因子との活性比または抗原比が0.7未満で，かつ，血栓症の既往歴があるか，同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合
- ⑤ 遺伝子解析により，PC欠乏症の診断がなされている場合

## 2. 調査方法

市販後調査は，使用実態下における本剤の安全性，有効性を把握するための「使用成績調査」，先天性プロテインC欠乏症患者における本剤の体内薬物動態を検証するとともに使用実態下における安全性，有効性を把握するための「市販後臨床試験」，および抗体産生に影響を与えると思われる要因の検出および当該抗体産生に伴う本剤の安全性，有効性に関する情報を抽出するための「特別調査」を設定した。

本剤の市販後調査計画の概要を表1に示す。

## 3. 調査項目および評価方法

本剤投与開始から1カ月まで観察し，患者背景因子，本剤投与状況，併用薬剤 (併用療法)，有害事

象，臨床所見，凝血学的検査などについて調査した。

解析においては，標本数を考慮した上で適切な検定法を選択して実施し，解析対象の調査項目が不明・未記載の症例は解析から除外した。検定における有意水準は両側5%，区間推定における信頼係数は95%とし，信頼区間に重なりがあれば差はないと評価した。なお，症例数が少なく比較が困難な場合は検定を実施しなかった。

### (1) 安全性

#### 1) 副作用

本剤投与中または投与後に発現した有害事象 (患者にとって好ましくない，あるいは意図しない徴候で，臨床検査値の異常変動を含む) について，発現日，重篤性，転帰，本剤との因果関係などについて調査し，有害事象のうち，本剤との因果関係が否定されたもの以外を副作用として集計・解析した。副作用のコーディングには，ICH国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン13.1の器官別大分類および基本語を用い，器官別大分類は症例数，基本語は件数で記載した。また，同一症例に同じ副作用が複数回発現した場合は，それぞれ1件として扱った。

なお，収集した症例には適応疾患 (深部静脈血栓

表 2-1 臨床症状改善度 評価マトリックス表 (深部静脈血栓症)

患部 周囲	血管の 閉塞		改善	やや改善	不変	悪化
	皮膚色調					
改善	改善	改善	改善	改善	改善	やや改善
	やや改善	改善	改善	やや改善	やや改善	やや改善
	不変	改善	改善	やや改善	やや改善	不変
	悪化	やや改善	改善	やや改善	不変	不変
やや改善	改善	改善	改善	やや改善	やや改善	やや改善
	やや改善	やや改善	やや改善	やや改善	やや改善	不変
	不変	やや改善	やや改善	やや改善	やや改善	不変
	悪化	やや改善	やや改善	やや改善	不変	悪化
不変	改善	改善	改善	やや改善	やや改善	不変
	やや改善	やや改善	やや改善	やや改善	やや改善	不変
	不変	やや改善	やや改善	不変	不変	不変
	悪化	不変	不変	不変	不変	悪化
悪化	改善	やや改善	やや改善	やや改善	不変	不変
	やや改善	やや改善	やや改善	不変	不変	悪化
	不変	不変	不変	不変	不変	悪化
	悪化	不変	不変	悪化	悪化	悪化

表 2-2 臨床症状改善度 評価マトリックス表 (急性肺血栓塞栓症)

胸部 X 線等による 検査所見 改善度	血液ガス 改善度				
	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
改善	改善	改善	やや改善	やや改善	やや改善
やや改善	改善	やや改善	やや改善	不変	やや改善
不変	やや改善	やや改善	不変	悪化	不変
悪化	やや改善	不変	悪化	悪化	悪化
判定不能	やや改善	やや改善	不変	悪化	判定不能

表 3 凝血学的改善度 判定基準

D-ダイマー [D%]	20 ≤ D	10 ≤ D < 20	- 10 ≤ D < 10	D < - 10	—
TAT [T%]	40 ≤ T	20 ≤ T < 40	- 20 ≤ T < 20	T < - 20	—
凝血学的改善度	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能

症, 急性肺血栓塞栓症) 以外の症例も含まれることから, 使用理由別 (「適応疾患」「その他」) についても比較, 検討した。

2) 重点調査項目

① 電解質 (Na, K, Cl)

汎発性血管内血液凝固症候群 (DIC) に対する第 III 相臨床試験において低下傾向が認められたため,

電解質 (Na, K, Cl) について調査した。

② 抗活性化プロテイン C 抗体 (抗 APC 抗体) 産生を疑わせる事象

下記に示すような抗 APC 抗体産生を疑わせる事象の有無について調査し, 抗 APC 抗体産生の確認検査が実施された場合には特別調査を実施することとした。

表4 全般改善度 評価マトリックス表

臨床症状改善度 凝血学的改善度	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
改善	改善	改善	やや改善	やや改善	やや改善
やや改善	改善	やや改善	やや改善	不変	やや改善
不変	やや改善	やや改善	不変	悪化	不変
悪化	やや改善	不変	悪化	悪化	悪化
判定不能	やや改善	やや改善	不変	悪化	判定不能

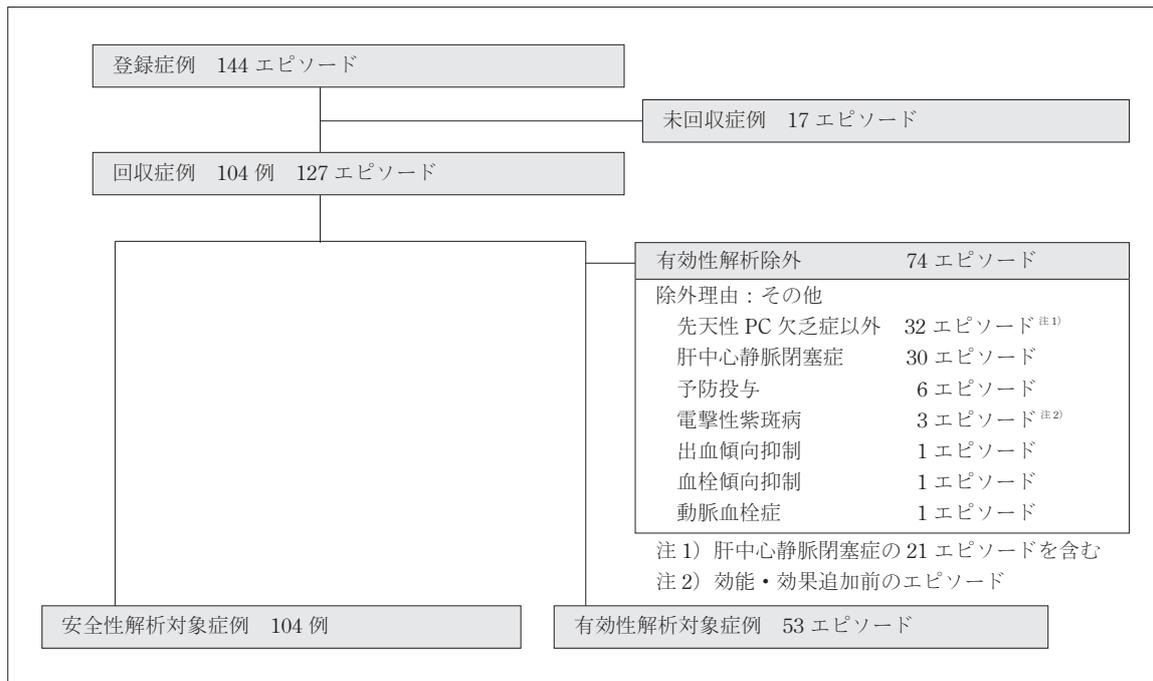


図1 使用成績調査の症例構成

(i) 本剤の繰り返し投与を受けた患者で、従来は認められていた本剤の治療効果が急に認められなくなった場合

(ii) 本剤の繰り返し投与を受けた患者で、従来は認められていなかった投与期間中のアナフィラキシー様の過敏反応が発現するようになった場合

③ 出血傾向

ヘパリンやワルファリン等が併用された場合、併用効果により抗凝固作用が過剰に発現する可能性が否定できないため、出血傾向について調査した。

(2) 有効性

深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症に対する評価指標と考えられる臨床症状（深部静脈血栓症では患部周囲、皮膚の色調、血管の閉塞、急性肺血栓塞栓症では血液ガス、胸部 X 線写真、肺血流スキャン、肺動脈造影）および凝血学的検査（D-ダイマー、

TAT）の推移を調査し、投与前後の比較から、表 2、表 3 に示す評価マトリックス表により「臨床症状改善度」および「凝血学的改善度」を 5 区分（改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）で判定した。さらに、臨床症状改善度と凝血学的改善度から、表 4 に示す評価マトリックス表により「全般改善度」を 5 区分（改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）で判定した。

なお、深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併は深部静脈血栓症として、急性肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症の合併は急性肺血栓塞栓症として集計した。

(3) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者に対する安全性、有効性について、使用成績調査の中から小児（16 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用の

患者を抽出し、層別解析を行った。なお、腎機能障害、肝機能障害の有無については原則として調査票の「合併症」欄への記載状況に基づいたが、合併症欄に記載がない場合でも肝VODは肝障害あり、本剤投与前の臨床検査値（肝機能はAST, ALT,  $\gamma$ -GTP値、腎機能はBUN, クレアチニン値）が正常値上限値の1.25倍以上のものは障害ありとした。また、本剤は急性期の治療に使用される薬剤であるため長期投与されることはなく、本剤の投与期間は原則6日間までとなっているため、7日間以上投与された症例を長期投与ありとした。

#### 4. 結果および考察

##### (1) 使用成績調査

##### 1) 症例構成

使用成績調査の症例構成を図1に示す。

本剤は通常1事象に対して1クール(200~300単位/kg体重×6日間)投与されるが、同一症例に発現した異なる事象に対して繰り返し投与されることがあることから、患者単位で集計する場合を症例、事象の治療単位で集計する場合をエピソードとし、安全性は原則として症例毎、有効性はエピソード毎に集計した。

2000年9月22日の承認日から2010年9月21日までの10年間に、本剤は71施設において144エピソードに使用され、63施設から104例(127エピソード)の調査票を回収した。なお、17エピソードについては調査への協力が得られなかった。

安全性解析対象症例は回収した104例、有効性解析対象症例(適応疾患:深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症)は、その他(先天性PC欠乏症以外、肝中心静脈閉塞症、予防投与、電撃性紫斑病、出血傾向抑制、血栓傾向抑制、動脈血栓症)の74エピソードを除外した53エピソードとした。

##### 2) 安全性

##### ① 副作用の発現状況

使用成績調査における副作用の発現状況を表5に示す。

安全性解析対象症例104例のうち、副作用は15例(14.4%)に45件認められた。45件のうち36件(80%)は臨床検査値の異常変動で、主なものはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各4件、血中乳酸脱水素酵素増加、赤血球数減少、ヘモグロ

ビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加が各3件であった。使用理由別では、「適応疾患」で22.9%(8/35)〔「深部静脈血栓症」で20.0%(5/25)〕、「急性肺血栓塞栓症」で30.0%(3/10)〕、「その他」で10.0%(7/70)であり、「その他」で副作用発現症例率が増加する傾向はなかった。

重篤な副作用は、5例(4.8%)に14件(肺出血が2件、貧血、アナフィラキシーショック、黄疸、血中ビリルビン増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血小板数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加が各1件)認められた。使用理由別では、「適応疾患」で5.7%(2/35)〔「深部静脈血栓症」で0%(0/25)〕、「急性肺血栓塞栓症」で20.0%(2/10)〕、「その他」で4.3%(3/70)であり、「その他」で重篤な副作用発現症例率が増加する傾向はなかった。

使用上の注意から予測できない副作用(未知の副作用)は、12例(11.5%)に19件(血中乳酸脱水素酵素増加、白血球数増加が各3件、肺出血、血小板数減少が各2件、貧血、アナフィラキシーショック、高尿酸血症、黄疸、発疹、四肢痛、発熱、血中カリウム減少、アルブミン・グロブリン比減少が各1件)認められた。使用理由別では、「適応疾患」で20.0%(7/35)〔「深部静脈血栓症」で16.0%(4/25)〕、「急性肺血栓塞栓症」で30.0%(3/10)〕、「その他」で7.1%(5/70)であり、「その他」で未知の副作用発現症例率が増加する傾向はなかった。

##### ② 承認前後の副作用発現状況の比較

承認前後の副作用発現症例率を表6に示す。

承認前の副作用発現症例率は4.8%(1/21)〔「適応疾患」で0%(0/8)〕〔「深部静脈血栓症」で0%(0/4)〕、「急性肺血栓塞栓症」で0%(0/4)〕、「その他」で7.7%(1/13)〕、承認後の副作用発現症例率は14.4%(15/104)〔「適応疾患」で22.9%(8/35)〕〔「深部静脈血栓症」で20.0%(5/25)〕、「急性肺血栓塞栓症」で30.0%(3/10)〕、「その他」で10.0%(7/70)〕であり、95%信頼区間を算出した結果、承認前後で副作用発現症例率に差は認められなかった。

##### ③ 副作用発現に影響を及ぼす要因

主な患者背景因子(性、年齢、体重、PC活性、併用薬剤の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無)、および本剤の投与状況(1日平均投与量、投

表5 使用成績調査における副作用の発現状況

	承認時 迄の 状況	使用成績調査					合計 <sup>注5)</sup>
		適応疾患			その他 <sup>注4)</sup>		
		深部静脈血栓症・ 急性肺血栓塞栓症	深部静脈 血栓症 <sup>注2)</sup>	急性肺血栓 塞栓症 <sup>注3)</sup>			
調査施設数 <sup>注1)</sup>	29	35	25	10	33	63	
調査症例数 (エピソード数)	21	35 (53)	25 (42)	10 (11)	70 (74)	104 (127)	
副作用等の発現症例数 (エピソード数)	1	8 (8)	5 (5)	3 (3)	7 (7)	15 (15)	
副作用等の発現件数	2	24	12	12	21	45	
副作用等の発現症例率	4.8%	22.9%	20.0%	30.0%	10.0%	14.4%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)						
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	
*貧血	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	
免疫系障害	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	0	1 (1.0)	
*アナフィラキシーショック	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	0	1 (1.0)	
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	
*高尿酸血症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	
*肺出血	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)	
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	
*黄疸	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	
*発疹	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	0	1 (1.0)	
*四肢痛	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	0	1 (1.0)	
全身障害および投与局所様態	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	
*発熱	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	
臨床検査	1 (4.8)	6 (17.1)	4 (16.0)	2 (20.0)	6 (8.6)	12 (11.5)	
血中ビリルビン増加	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	1 (1.4)	2 (1.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (5.7)	1 (4.0)	1 (10.0)	2 (2.9)	4 (3.8)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (8.6)	2 (8.0)	1 (10.0)	1 (1.4)	4 (3.8)	
*血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (5.7)	1 (4.0)	1 (10.0)	1 (1.4)	3 (2.9)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	1 (1.4)	2 (1.9)	
*血中カリウム減少	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	0	1 (1.0)	
血中クロール増加	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	
血中尿素増加	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	1 (1.4)	2 (1.9)	
血中クレアチニン増加	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	0	1 (1.0)	
*血小板数減少	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	1 (1.4)	2 (1.9)	
赤血球数減少	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	2 (2.9)	3 (2.9)	
ヘモグロビン減少	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	2 (2.9)	3 (2.9)	
ヘマトクリット減少	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	2 (2.9)	3 (2.9)	
好酸球数異常	2 (9.5)	0	0	0	0	0	
*白血球数増加	0	1 (2.9)	0	1 (10.0)	2 (2.9)	3 (2.9)	
尿中血陽性	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	
*アルブミン・グロブリン比減少	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	

\*印は使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。

MedDRA/J (Ver.13.1)

注1) 同一施設の異なる診療科は別施設として集計した。

注2) 深部静脈血栓症、深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併症

注3) 急性肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症の合併症

注4) 先天性PC欠乏症以外、肝中心静脈閉塞症、予防投与、電撃性紫斑病、出血傾向抑制、血栓傾向抑制、動脈血栓症

注5) 同一症例の異なる投与エピソードにおいて、「深部静脈血栓症」および「その他」の両方に使用された1症例を含む。

表6 承認前後の副作用発現症例率

	適応疾患						その他 <sup>注4)</sup>		合計 <sup>注5)</sup>	
	深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症		深部静脈血栓症 <sup>注2)</sup>		急性肺血栓塞栓症 <sup>注3)</sup>					
	副作用発現症例率	95%信頼区間 (下限値-上限値)	副作用発現症例率	95%信頼区間 (下限値-上限値)	副作用発現症例率	95%信頼区間 (下限値-上限値)	副作用発現症例率	95%信頼区間 (下限値-上限値)	副作用発現症例率	95%信頼区間 (下限値-上限値)
承認前 <sup>注1)</sup>	0.0% (0/8)	0.0-31.2	0.0% (0/4)	0.0-52.7	0.0% (0/4)	0.0-52.7	7.7% (1/13)	0.2-36.0	4.8% (1/21)	0.1-23.8
承認後	22.9% (8/35)	10.4-40.1	20.0% (5/25)	6.8-40.7	30.0% (3/10)	6.7-65.2	10.0% (7/70)	4.1-19.5	14.4% (15/104)	8.3-22.7

注1) 承認前の安全性解析対象症例数は、治験外症例および適応外症例を含む症例数で示した。

注2) 深部静脈血栓症、深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併症

注3) 急性肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症の合併症

注4) 先天性PC欠乏症以外、肝中心静脈閉塞症、予防投与、電撃性紫斑病、出血傾向抑制、血栓傾向抑制、動脈血栓症

注5) 承認後では、同一症例の異なる投与エピソードにおいて、「深部静脈血栓症」および「その他」の両方に使用された1症例を含む。

表7 背景因子別の副作用発現状況

背景因子		副作用発現 エピソード率	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
全エピソード		11.8% (15/127)	6.8-18.7
性	男	14.3% (8/56)	6.4-26.2
	女	9.9% (7/71)	4.1-19.3
年齢 (歳)	3未満	8.5% (5/59)	2.8-18.7
	3以上16未満	5.7% (2/35)	0.7-19.2
	16以上65未満	26.9% (7/26)	11.6-47.8
	65以上	14.3% (1/7)	0.4-57.9
体重 (kg)	20未満	6.9% (5/72)	2.3-15.5
	20以上40未満	14.3% (2/14)	1.8-42.8
	40以上60未満	17.9% (5/28)	6.1-36.9
	60以上80未満	30.0% (3/10)	6.7-65.2
	80以上	0.0% (0/3)	0.0-63.2
PC活性 (%)	40未満	11.0% (10/91)	5.4-19.3
	40以上60未満	18.5% (5/27)	6.3-38.1
	60以上80未満	-	-
	80以上	0.0% (0/3)	0.0-63.2
	不明	0.0% (0/6)	0.0-39.3
1日平均投与量 (単位/kg/日)	200未満	28.6% (4/14)	8.4-58.1
	200以上300以下	12.8% (10/78)	6.3-22.3
	300超	2.9% (1/35)	0.1-14.9
投与期間 (日)	1~2	14.3% (2/14)	1.8-42.8
	3~6	12.6% (13/103)	6.9-20.6
	7以上	0.0% (0/10)	0.0-25.9
併用薬剤の有無	なし	0.0% (0/6)	0.0-39.3
	あり	12.4% (15/121)	7.1-19.6
合併症の有無	なし	21.7% (5/23)	7.5-43.7
	あり	9.6% (10/104)	4.7-17.0
アレルギー歴の有無	なし	10.1% (12/119)	5.3-17.0
	あり	37.5% (3/8)	8.5-75.5

表8 背景因子別の副作用発現状況 (使用理由別)

背景因子		適応疾患						その他 <sup>注3)</sup>	
		深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症		深部静脈血栓症 <sup>注1)</sup>		急性肺血栓塞栓症 <sup>注2)</sup>			
		副作用発現エピソード率	95%信頼区間(下限値-上限値)	副作用発現エピソード率	95%信頼区間(下限値-上限値)	副作用発現エピソード率	95%信頼区間(下限値-上限値)	副作用発現エピソード率	95%信頼区間(下限値-上限値)
全エピソード		15.1% (8/53)	6.7-27.6	11.9% (5/42)	4.0-25.6	27.3% (3/11)	6.0-61.0	9.5% (7/74)	3.9-18.5
性	男	14.3% (3/21)	3.0-36.3	15.8% (3/19)	3.4-39.6	0.0% (0/2)	0.0-77.6	14.3% (5/35)	4.8-30.3
	女	15.6% (5/32)	5.3-32.8	8.7% (2/23)	1.1-28.0	33.3% (3/9)	7.5-70.1	5.1% (2/39)	0.6-17.3
年齢 (歳)	3未満	6.7% (2/30)	0.8-22.1	7.1% (2/28)	0.9-23.5	0.0% (0/2)	0.0-77.6	10.3% (3/29)	2.2-27.4
	3以上16未満	20.0% (1/5)	0.5-71.6	0.0% (0/4)	0.0-52.7	100% (1/1)	5.0-100.0	3.3% (1/30)	0.1-17.2
	16以上65未満	36.4% (4/11)	10.9-69.2	33.3% (2/6)	4.3-77.7	40.0% (2/5)	5.3-85.3	20.0% (3/15)	4.3-48.1
	65以上	14.3% (1/7)	0.4-57.9	25.0% (1/4)	0.6-80.6	0.0% (0/3)	0.0-63.2	-	-
体重 (kg)	20未満	6.1% (2/33)	0.7-20.2	6.5% (2/31)	0.8-21.4	0.0% (0/2)	0.0-77.6	7.7% (3/39)	1.6-20.9
	20以上40未満	50.0% (1/2)	1.3-98.7	0.0% (0/1)	0.0-95.0	100% (1/1)	5.0-100.0	8.3% (1/12)	0.2-38.5
	40以上60未満	27.3% (3/11)	6.0-61.0	40.0% (2/5)	5.3-85.3	16.7% (1/6)	0.4-64.1	11.8% (2/17)	1.5-36.4
	60以上80未満	40.0% (2/5)	5.3-85.3	33.3% (1/3)	0.8-90.6	50.0% (1/2)	1.3-98.7	20.0% (1/5)	0.5-71.6
	80以上	0.0% (0/2)	0.0-77.6	0.0% (0/2)	0.0-77.6	-	-	0.0% (0/1)	0.0-95.0
PC 活性 (%)	40未満	11.9% (5/42)	4.0-25.6	5.9% (2/34)	0.7-19.7	37.5% (3/8)	8.5-75.5	10.2% (5/49)	3.4-22.2
	40以上60未満	27.3% (3/11)	6.0-61.0	37.5% (3/8)	8.5-75.5	0.0% (0/3)	0.0-63.2	12.5% (2/16)	1.6-38.3
	60以上80未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	80以上	-	-	-	-	-	-	0.0% (0/3)	0.0-63.2
	不明	-	-	-	-	-	-	0.0% (0/6)	0.0-39.3
1日平均投与量 (単位/kg/日)	200未満	25.0% (1/4)	0.6-80.6	0.0% (0/2)	0.0-77.6	50.0% (1/2)	1.3-98.7	30.0% (3/10)	6.7-65.2
	200以上300以下	25.0% (7/28)	10.7-44.9	23.8% (5/21)	8.2-47.2	28.6% (2/7)	3.7-71.0	6.0% (3/50)	1.3-16.5
	300超	0.0% (0/21)	0.0-13.3	0.0% (0/19)	0.0-14.6	0.0% (0/2)	0.0-77.6	7.1% (1/14)	0.2-33.9
投与期間 (日)	1~2	33.3% (1/3)	0.8-90.6	0.0% (0/2)	0.0-77.6	100% (1/1)	5.0-100.0	9.1% (1/11)	0.2-41.3
	3~6	15.2% (7/46)	6.3-28.9	13.9% (5/36)	4.7-29.5	20.0% (2/10)	2.5-55.6	10.5% (6/57)	4.0-21.5
	7以上	0.0% (0/4)	0.0-52.7	0.0% (0/4)	0.0-52.7	-	-	0.0% (0/6)	0.0-39.3
併用薬剤の有無	なし	0.0% (0/4)	0.0-52.7	0.0% (0/3)	0.0-63.2	0.0% (0/1)	0.0-95.0	0.0% (0/2)	0.0-77.6
	あり	16.3% (8/49)	7.3-29.7	12.8% (5/39)	4.3-27.4	30.0% (3/10)	6.7-65.2	9.7% (7/72)	4.0-19.0
合併症の有無	なし	21.4% (3/14)	4.7-50.8	20.0% (2/10)	2.5-55.6	25.0% (1/4)	0.6-80.6	22.2% (2/9)	2.8-60.0
	あり	12.8% (5/39)	4.3-27.4	9.4% (3/32)	2.0-25.0	28.6% (2/7)	3.7-71.0	7.7% (5/65)	2.5-17.0
アレルギー歴の有無	なし	13.7% (7/51)	5.7-26.3	12.2% (5/41)	4.1-26.2	20.0% (2/10)	2.5-55.6	7.4% (5/68)	2.4-16.3
	あり	50.0% (1/2)	1.3-98.7	0.0% (0/1)	0.0-95.0	100% (1/1)	5.0-100.0	33.3% (2/6)	4.3-77.7

注1) 深部静脈血栓症, 深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併症

注2) 急性肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症の合併症

注3) 先天性PC欠乏症以外, 肝中心静脈閉塞症, 予防投与, 電撃性紫斑病, 出血傾向抑制, 血栓傾向抑制, 動脈血栓症

表9 抗凝固作用を有する薬剤との併用有無別の副作用発現状況

抗凝固作用を有する薬剤との併用		副作用発現エピソード率	95%信頼区間(下限値-上限値)
ヘパリン	なし	5.6% (2/36)	0.7-18.7
	あり	14.3% (13/91)	7.8-23.2
ワルファリン	なし	11.4% (12/105)	6.0-19.1
	あり	13.6% (3/22)	2.9-34.9

与期間)別の副作用発現状況を表7に示す。なお、同一症例の異なるエピソードにおいて患者背景が異なる場合もあることから、背景因子別における集計

はエピソード毎に記載した。

95%信頼区間を算出した結果、いずれの背景因子についても副作用発現エピソード率に差は認めら

表 10 ヘパリン併用の有無別の副作用発現状況

	ヘパリン併用の有無			
	あり		なし	
症例数 (エピソード数)	81 (91)		26 (36)	
副作用発現症例数 (エピソード数)	13 (13)		2 (2)	
副作用発現件数	40		5	
副作用発現エピソード率	14.3%		5.6%	
副作用の種類	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
血液およびリンパ系障害				
*貧血	0	0.0-3.2	1 (2.8)	0.1-14.5
免疫系障害				
*アナフィラキシーショック	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
代謝および栄養障害				
*高尿酸血症	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				
*肺出血	2 (2.2)	0.3-7.7	0	0.0-8.0
肝胆道系障害				
*黄疸	0	0.0-3.2	1 (2.8)	0.1-14.5
皮膚および皮下組織障害				
*発疹	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
筋骨格系および結合組織障害				
*四肢痛	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
全身障害および投与局所様態				
*発熱	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
臨床検査				
血中ビリルビン増加	2 (2.2)	0.3-7.7	0	0.0-8.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.4)	1.2-10.9	0	0.0-8.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.4)	1.2-10.9	0	0.0-8.0
*血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.3)	0.7-9.3	0	0.0-8.0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.2)	0.3-7.7	0	0.0-8.0
*血中カリウム減少	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
血中クロール増加	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
血中尿素増加	1 (1.1)	0.0-6.0	1 (2.8)	0.1-14.5
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
*血小板数減少	1 (1.1)	0.0-6.0	1 (2.8)	0.1-14.5
赤血球数減少	3 (3.3)	0.7-9.3	0	0.0-8.0
ヘモグロビン減少	3 (3.3)	0.7-9.3	0	0.0-8.0
ヘマトクリット減少	3 (3.3)	0.7-9.3	0	0.0-8.0
*白血球数増加	2 (2.2)	0.3-7.7	1 (2.8)	0.1-14.5
尿中血陽性	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0
*アルブミン・グロブリン比減少	1 (1.1)	0.0-6.0	0	0.0-8.0

\*印は使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。

MedDRA/J (Ver.13.1)

表 11 ヘパリン併用「あり」での使用理由別の副作用発現状況

	使用理由							
	適応疾患						その他 <sup>注3)</sup>	
	深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症		深部静脈血栓症 <sup>注1)</sup>		急性肺血栓塞栓症 <sup>注2)</sup>			
症例数 (エピソード数)	24 (30)		16 (21)		8 (9)		57 (61)	
副作用発現症例数 (エピソード数)	8 (8)		5 (5)		3 (3)		5 (5)	
副作用発現件数	24		12		12		16	
副作用発現エピソード率	26.7%		23.8%		33.3%		8.2%	
副作用の種類	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)
<b>免疫系障害</b>								
*アナフィラキシーショック	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	0	0.0-4.8
<b>代謝および栄養障害</b>								
*高尿酸血症	0	0.0-9.5	0	0.0-13.3	0	0.0-28.3	1 (1.6)	0.0-8.8
<b>呼吸器, 胸郭および縦隔障害</b>								
*肺出血	0	0.0-9.5	0	0.0-13.3	0	0.0-28.3	2 (3.3)	0.4-11.3
<b>皮膚および皮下組織障害</b>								
*発疹	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	0	0.0-4.8
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>								
*四肢痛	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	0	0.0-4.8
<b>全身障害および投与局所様態</b>								
*発熱	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	0	0.0-4.8
<b>臨床検査</b>								
血中ビリルビン増加	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	1 (1.6)	0.0-8.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.7)	0.8-22.1	1 (4.8)	0.1-23.8	1 (11.1)	0.3-48.3	2 (3.3)	0.4-11.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (10.0)	2.1-26.5	2 (9.5)	1.2-30.4	1 (11.1)	0.3-48.3	1 (1.6)	0.0-8.8
*血中乳酸脱水素酵素増加	2 (6.7)	0.8-22.1	1 (4.8)	0.1-23.8	1 (11.1)	0.3-48.3	1 (1.6)	0.0-8.8
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	1 (1.6)	0.0-8.8
*血中カリウム減少	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	0	0.0-4.8
血中クロール増加	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	0	0.0-4.8
血中尿素増加	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	0	0.0-4.8
血中クレアチニン増加	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	0	0.0-4.8
*血小板数減少	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	0	0.0-4.8
赤血球数減少	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	2 (3.3)	0.4-11.3
ヘモグロビン減少	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	2 (3.3)	0.4-11.3
ヘマトクリット減少	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	2 (3.3)	0.4-11.3
*白血球数増加	1 (3.3)	0.1-17.2	0	0.0-13.3	1 (11.1)	0.3-48.3	1 (1.6)	0.0-8.8
尿中血陽性	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	0	0.0-4.8
*アルブミン・グロブリン比減少	1 (3.3)	0.1-17.2	1 (4.8)	0.1-23.8	0	0.0-28.3	0	0.0-4.8

\*印は使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。

MedDRA/J (Ver.13.1)

注 1) 深部静脈血栓症, 深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併症

注 2) 急性肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症の合併症

注 3) 先天性 PC 欠乏症以外, 肝中心静脈閉塞症, 予防投与, 電撃性紫斑病, 出血傾向抑制, 血栓傾向抑制, 動脈血栓症

れなかった。

さらに, 使用理由別に「適応疾患」と「その他」に区分して検討した。使用理由別の主な患者背景因子 (性, 年齢, 体重, PC 活性, 併用薬剤の有無, 合併症の有無, アレルギー歴の有無), および本剤

の投与状況 (1 日平均投与量, 投与期間) 別の副作用発現状況を表 8 に示す。

95%信頼区間を算出した結果, 「適応疾患」および「その他」のいずれにおいても, 各背景因子で副作用発現エピソード率に差は認められなかった。ま

表 12 ワルファリン併用の有無別の副作用発現状況

	ワルファリン併用の有無			
	あり		なし	
症例数 (エピソード数)	12 (22)		96 (105)	
副作用発現症例数 (エピソード数)	3 (3)		12 (12)	
副作用発現件数	8		37	
副作用発現エピソード率	13.6%		11.4%	
副作用の種類	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
血液およびリンパ系障害				
*貧血	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
免疫系障害				
*アナフィラキシーショック	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
代謝および栄養障害				
*高尿酸血症	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				
*肺出血	0	0.0-12.7	2 (1.9)	0.2-6.7
肝胆道系障害				
*黄疸	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
皮膚および皮下組織障害				
*発疹	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
筋骨格系および結合組織障害				
*四肢痛	1 (4.5)	0.1-22.8	0	0.0-2.8
全身障害および投与局所様態				
*発熱	1 (4.5)	0.1-22.8	0	0.0-2.8
臨床検査				
血中ビリルビン増加	0	0.0-12.7	2 (1.9)	0.2-6.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0.1-22.8	3 (2.9)	0.6-8.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0.1-22.8	3 (2.9)	0.6-8.1
*血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.5)	0.1-22.8	2 (1.9)	0.2-6.7
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0-12.7	2 (1.9)	0.2-6.7
*血中カリウム減少	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
血中クロール増加	1 (4.5)	0.1-22.8	0	0.0-2.8
血中尿素増加	0	0.0-12.7	2 (1.9)	0.2-6.7
血中クレアチニン増加	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
*血小板数減少	0	0.0-12.7	2 (1.9)	0.2-6.7
赤血球数減少	0	0.0-12.7	3 (2.9)	0.6-8.1
ヘモグロビン減少	1 (4.5)	0.1-22.8	2 (1.9)	0.2-6.7
ヘマトクリット減少	1 (4.5)	0.1-22.8	2 (1.9)	0.2-6.7
*白血球数増加	0	0.0-12.7	3 (2.9)	0.6-8.1
尿中血陽性	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2
*アルブミン・グロブリン比減少	0	0.0-12.7	1 (1.0)	0.0-5.2

\*印は使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。

MedDRA/J (Ver.13.1)

表 13 ワルファリン併用「あり」での使用理由別の副作用発現状況

	使用理由							
	適応疾患						その他 <sup>注3)</sup>	
	深部静脈血栓症・急性肺血栓症		深部静脈血栓症 <sup>注1)</sup>		急性肺血栓症 <sup>注2)</sup>			
症例数 (エピソード数)	10 (19)		8 (17)		2 (2)		2 (3)	
副作用発現症例数 (エピソード数)	3 (3)		2 (2)		1 (1)		0 (0)	
副作用発現件数	8		7		1		0	
副作用発現エピソード率	15.8%		11.8%		50.0%		0.0%	
副作用の種類	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)	発現件数 (%)	95%信頼区間 (下限値-上限値)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>								
*四肢痛	1 (5.3)	0.1-26.0	0	0.0-16.2	1 (50.0)	1.3-98.7	0	0.0-63.2
<b>全身障害および投与局所様態</b>								
*発熱	1 (5.3)	0.1-26.0	1 (5.9)	0.1-28.7	0	0.0-77.6	0	0.0-63.2
<b>臨床検査</b>								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0.1-26.0	1 (5.9)	0.1-28.7	0	0.0-77.6	0	0.0-63.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0.1-26.0	1 (5.9)	0.1-28.7	0	0.0-77.6	0	0.0-63.2
*血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.3)	0.1-26.0	1 (5.9)	0.1-28.7	0	0.0-77.6	0	0.0-63.2
血中クロール増加	1 (5.3)	0.1-26.0	1 (5.9)	0.1-28.7	0	0.0-77.6	0	0.0-63.2
ヘモグロビン減少	1 (5.3)	0.1-26.0	1 (5.9)	0.1-28.7	0	0.0-77.6	0	0.0-63.2
ヘマトクリット減少	1 (5.3)	0.1-26.0	1 (5.9)	0.1-28.7	0	0.0-77.6	0	0.0-63.2

\*印は使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。

MedDRA/J (Ver.13.1)

注 1) 深部静脈血栓症, 深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併症

注 2) 急性肺血栓症, 深部静脈血栓症と急性肺血栓症の合併症

注 3) 先天性 PC 欠乏症以外, 肝中心静脈閉塞症, 予防投与, 電撃性紫斑病, 出血傾向抑制, 血栓傾向抑制, 動脈血栓症

た, 「適応疾患」と「その他」の比較においても, 各背景因子で副作用発現エピソード率に差は認められなかった。

また, 併用薬剤の有無別では併用薬剤「なし」の6エピソードでは副作用の発現は認められなかったが, 併用薬剤「あり」の121エピソードでは15エピソードに45件の副作用が認められた。本剤は, 抗凝固作用を有する薬剤であることから, 同様の薬効を有する薬剤と併用した場合に出血傾向を増強することが考えられるため, 重点調査項目として検討している。抗凝固作用を有する薬剤のうち, 併用数が多かったヘパリン, ワルファリンとの併用有無別の副作用発現状況を表9に示す。

95%信頼区間を算出した結果, 抗凝固作用を有するいずれの薬剤においても, 併用の有無別で副作用発現エピソード率に差は認められなかった。

さらに, 抗凝固作用を有する薬剤 (ヘパリン, ワルファリン) の併用有無別の副作用発現状況を副作用の種類別に検討した結果, およびヘパリン, ワルファリン剤の併用「あり」について, 使用理由別の副作用発現状況を副作用の種類別に検討した結果を

表 10 ~ 13 に示す。

ヘパリン併用の有無別では, 副作用の種類毎に副作用発現件数率の95%信頼区間を算出した結果, いずれの副作用においてもヘパリン併用の有無別で副作用発現件数率に差は認められなかった。ヘパリン併用「あり」のみに認められた副作用は, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各4件, 血中乳酸脱水素酵素増加, 赤血球数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少が各3件, 肺出血, 血中ビリルビン増加, 血中アルカリホスファターゼ増加が各2件, アナフィラキシーショック, 高尿酸血症, 発疹, 四肢痛, 発熱, 血中カリウム減少, 血中クロール増加, 血中クレアチニン増加, 尿中血陽性, アルブミン・グロブリン比減少が各1件であった。ヘパリン併用「あり」における重篤な副作用は肺出血が2件 (発現率2.2%), アナフィラキシーショック, 出血, 血中ビリルビン増加, 血中カリウム減少, 血中尿素増加, 血中クレアチニン増加, 血小板数減少, 赤血球数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 白血球数増加が各1件 (発現率1.1

表 14 重篤度別の副作用発現状況

副作用の種類	症例数 エピソード数	適応疾患						その他 <sup>注3)</sup> 70 症例 74 エピソード		合計 <sup>注4)</sup> 104 症例 127 エピソード	
		深部静脈血栓症・ 急性肺血栓塞栓症 35 症例 53 エピソード		深部静脈血栓症 <sup>注1)</sup> 25 症例 42 エピソード		急性肺血栓塞栓症 <sup>注2)</sup> 10 症例 11 エピソード					
	重篤副作用の 発現症例率	5.7% (2/35)		0.0% (0/25)		20.0% (2/10)		4.3% (3/70)		4.8% (5/104)	
	95%信頼区間	0.7-19.2		0.0-11.3		2.5-55.6		0.9-12.0		1.6-10.9	
	重篤性	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
*貧血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
*アナフィラキシーショック	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
*高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
*肺出血	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0
*黄疸	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
*発疹	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
*四肢痛	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
*発熱	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血中ビリルビン増加	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2	0	1	0	1	0	2	0	0	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3	0	2	0	1	0	1	0	0	4
*血中乳酸脱水素酵素増加	0	2	0	1	0	1	0	1	0	0	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	2
*血中カリウム減少	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
血中クロール増加	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血中尿素増加	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
*血小板数減少	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1
赤血球数減少	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	2
ヘモグロビン減少	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	2
ヘマトクリット減少	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	2
*白血球数増加	1	0	0	0	1	0	0	2	1	2	2
尿中血陽性	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
*アルブミン・グロブリン比減少	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
副作用発現件数 (重篤性比率)	7 (29.2)	17 (70.8)	0 (0.0)	12 (100.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	7 (33.3)	14 (66.7)	14 (31.1)	31 (68.9)	

\*印は使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。

MedDRA/J (Ver.13.1)

注 1) 深部静脈血栓症、深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併症

注 2) 急性肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症の合併症

注 3) 先天性 PC 欠乏症以外、肝中心静脈閉塞症、予防投与、電撃性紫斑病、出血傾向抑制、血栓傾向抑制、動脈血栓症

注 4) 同一症例の異なる投与エピソードにおいて、「深部静脈血栓症」および「その他」の両方に使用された 1 症例を含む。

%)であった。これらの重篤な副作用は、ヘパリン併用による可能性も否定できないが、原疾患の病態等に伴い発現した可能性があり、現時点において特段の対応は必要ないと考えられた。また、ヘパリン併用「あり」の「適応疾患」と「その他」の比較においても、95%信頼区間を算出した結果、副作用発現件数率に差は認められなかった。

ワルファリン併用の有無別では、副作用の種類毎に副作用発現件数率の95%信頼区間を算出した結果、いずれの副作用においてもワルファリン併用の有無別で副作用発現件数率に差は認められなかった。ワルファリン併用「あり」のみに認められた副

作用は、四肢痛、発熱、血中クロール増加が各1件で、重篤な副作用はなかった。また、ワルファリン併用「あり」の「適応疾患」と「その他」の比較においても、95%信頼区間を算出した結果、副作用発現件数率に差は認められなかった。

#### ④ 副作用の重篤性

使用成績調査において認められた副作用の重篤度別の副作用発現状況を表14に示す。

安全性解析対象症例の104例において認められた副作用は15例45件で、このうち、重篤は5例14件(31.1%)、非重篤(中等度または軽微)は13例31件(68.9%)であった。さらに副作用の重篤

表 15 副作用の発現時期別件数

投与開始後の 発現までの日数 (日)	0	1	2	3	4	5～7	8～10
発現件数 (%)	11 (24.4)	7 (15.6)	5 (11.1)	4 (8.9)	4 (8.9)	13 (28.9)	1 (2.2)
累積発現件数 (累積%)	11 (24.4)	18 (40.0)	23 (51.1)	27 (60.0)	31 (68.9)	44 (97.8)	45 (100)

発現までの日数は、投与開始日を0日とした。

表 16 本剤の処置別、副作用転帰別の副作用発現件数

処置 \ 転帰	副作用発現件数					
	回復	軽快	未回復	死亡	不明	合計
投与中止	4 (3)	3 (1)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	12 (9)
継続投与	7 (1)	4 (1)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	14 (4)
投与終了後	10 (0)	7 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	19 (1)
合計 [%]	21 (4) [46.7]	14 (3) [31.1]	3 (2) [6.7]	5 (5) [11.1]	2 (0) [4.4]	45 (14) [100.0]

( ) は重篤と判定された件数を示す。

性を使用理由別でみると、「適応疾患」では重篤は2例7件(29.2%)、非重篤は8例17件(70.8%) [「深部静脈血栓症」では重篤は0例0件(0.0%)、非重篤は5例12件(100.0%)、「急性肺血栓塞栓症」では重篤は2例7件(58.3%)、非重篤は3例5件(41.7%)], 「その他」では重篤は3例7件(33.3%)、非重篤は5例14件(66.7%)であった。

重篤な副作用の症例別内訳は、「適応疾患」では、血中ビリルビン増加・血中カリウム減少の1症例、アナフィラキシーショック・血小板数減少・白血球数増加・血中尿素増加・血中クレアチニン増加の1症例 [「深部静脈血栓症」では0症例、「急性肺血栓塞栓症」では、血中ビリルビン増加・血中カリウム減少の1症例、アナフィラキシーショック・血小板数減少・白血球数増加・血中尿素増加・血中クレアチニン増加の1症例], 「その他」では貧血・黄疸の1症例、肺出血の1症例、肺出血・赤血球数減少・ヘモグロビン減少・ヘマトクリット減少の1症例であった。

なお、副作用による死亡例は「その他」の肺出血の2症例であった。

また、「適応疾患」と「その他」における重篤な副作用の発現症例率の95%信頼区間を算出した結果、いずれの使用理由においても差は認められず、

「適応疾患」と比較して「その他」において重篤な副作用の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

#### ⑤ 副作用の発現時期

使用成績調査において認められた副作用について、本剤投与開始後の副作用発現までの日数を表15に示す。

副作用の種類別の発現時期については、発現件数が少ないため検討を行わなかった。

発現した副作用45件のうち11件(24.4%)が本剤投与開始日に、23件(51.1%)が2日以内に、44件(97.8%)が7日以内に認められた。

#### ⑥ 副作用の転帰および本剤の処置

使用成績調査において認められた副作用について、副作用発現後の本剤の処置とその転帰別の副作用発現件数を表16に示す。

発現した副作用45件に対する本剤の処置として、12件では本剤の投与が中止され、14件では本剤の継続投与が行われた。その他、本剤投与終了後に発現した副作用が19件あった。

副作用の転帰については、回復が21件、軽快が14件、未回復が3件、死亡が5件、不明が2件であった。

転帰が未回復であった3件の副作用は血中ビリル

表 17 因果関係別の副作用発現状況

副作用の種類	因果関係	明らかに 関連あり	多分関連 あり	関連ない ともいえない	関連不明	合計
*貧血		0	0	0	1 (1)	1 (1)
*アナフィラキシーショック		0	1 (1)	0	0	1 (1)
*高尿酸血症		0	0	1 (0)	0	1 (0)
*肺出血		0	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
*黄疸		0	0	0	1 (1)	1 (1)
*発疹		0	1 (0)	0	0	1 (0)
*四肢痛		0	0	0	1 (0)	1 (0)
*発熱		0	1 (0)	0	0	1 (0)
血中ビリルビン増加		0	0	1 (0)	1 (1)	2 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0	2 (0)	2 (0)	4 (0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		0	0	1 (0)	3 (0)	4 (0)
*血中乳酸脱水素酵素増加		0	0	2 (0)	1 (0)	3 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加		0	0	2 (0)	0	2 (0)
*血中カリウム減少		0	0	0	1 (1)	1 (1)
血中クロール増加		0	0	0	1 (0)	1 (0)
血中尿素増加		0	1 (1)	0	1 (0)	2 (1)
血中クレアチニン増加		0	1 (1)	0	0	1 (1)
*血小板数減少		0	0	1 (1)	1 (0)	2 (1)
赤血球数減少		0	1 (1)	1 (0)	1 (0)	3 (1)
ヘモグロビン減少		0	1 (1)	1 (0)	1 (0)	3 (1)
ヘマトクリット減少		0	1 (1)	1 (0)	1 (0)	3 (1)
*白血球数増加		0	1 (1)	0	2 (0)	3 (1)
尿中血陽性		0	0	1 (0)	0	1 (0)
*アルブミン・グロブリン比減少		0	0	1 (0)	0	1 (0)
副作用発現件数 [%]		0 (0) [0]	10 (8) [22.2]	15 (1) [33.3]	20 (5) [44.4]	45 (14) [100.0]

\*印は使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。  
( ) は重篤と判定された件数を示す。

MedDRA/J (Ver.13.1)

ビン増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 血中カリウム減少が発現した継続投与の1症例であった。転帰が死亡であった5件の副作用はいずれも投与中止の症例で, 肺出血が発現した1症例, および肺出血・赤血球数減少・ヘモグロビン減少・ヘマトクリット減少が発現した1症例であった。転帰が不明の2件は赤血球数減少, アルブミン・グロブリン比減少が発現した1症例であった。

重篤な副作用14件の処置および転帰は, 本剤投与中止で回復または軽快が4件, 死亡が5件, 本剤投与継続のまま回復または軽快が2件, 未回復が2件, 投与終了後の発現で回復または軽快が1件であった。

#### ⑦ 副作用に対する本剤の因果関係

使用成績調査において認められた副作用について, 因果関係別の副作用発現状況を表17に示す。

認められた副作用45件のうち, 本剤との因果関係が大きい(明らかに関連ありまたは多分関連あり)と判定された副作用は10件(22.2%)であった。そのうち主な副作用は, アナフィラキシーショック, 白血球数増加, 血中尿素増加, 血中クレアチニン増加が各1件発現した1症例, 肺出血, 赤血球数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少が各1件発現した1症例であった。本剤との因果関係が小さい(関連ないともいえないまたは関連不明)と判定された副作用は35件(77.8%)であった。

発現件数が最も多かったアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4件, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4件(いずれも「使用上の注意」に記載済み)では本剤との因果関係が大きいと判定されたものはなかった。次いで発現件数が多かった

表 18 投与前後の電解質の推移

電解質	エピソード数		平均値 (mEq/L)	標準偏差 (mEq/L)	最小値 - 最大値	t 検定
Na	114	投与前	137.912	4.814	126-161	P = 0.100
		投与後	138.675	4.703	125-157	
K	114	投与前	4.022	0.707	1.9-5.9	P = 0.342
		投与後	4.093	0.804	2.1-6.6	
Cl	111	投与前	102.045	5.488	83-131	P = 0.449
		投与後	101.649	5.145	85-116	

血中乳酸脱水素酵素増加 3 件, 赤血球数減少 3 件, ヘモグロビン減少 3 件, ヘマトクリット減少 3 件, 白血球数増加 3 件では, 赤血球数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 白血球数増加の各 1 件が本剤との因果関係が大きい (多分関連あり) と判定されたが, それ以外は本剤との因果関係が小さい (関連ないともいえないまたは関連不明) と判定された。

#### ⑧ 重点調査項目

##### (i) 電解質 (Na, K, Cl)

使用成績調査で収集した 104 例 (127 エピソード) のうち, 電解質が測定されたエピソードの投与前後の値について比較した結果を表 18 に示す。

いずれの電解質についても投与前後で有意差は認められなかった。

本剤の投与前後において担当医師により電解質の異常変動あり (副作用) と判定された症例は 1 例 1 件であった。当該症例は, カリウム値が 2.7 mEq/L から 2.1 mEq/L に低下したものであるが, 本剤投与前より徐々に悪化しており, 本剤以外の要因として「多臓器不全」が挙げられ, 因果関係は「関連不明」とされている。

##### (ii) 抗活性化プロテイン C 抗体 (抗 APC 抗体) 産生を疑わせる事象

使用成績調査で収集した 104 例 (127 エピソード) のいずれにおいても, 抗 APC 抗体産生を疑わせる事象は認められなかった。

##### (iii) 出血傾向

使用成績調査で収集した 104 例 (127 エピソード) のうち, 出血傾向を示す副作用として, ヘパリンと併用した症例において肺出血が 2 件認められた。

第 1 の症例は, 3 カ月の男児で, Krabbe 病に対

し臍帯血移植を施行後, 敗血症, 肝中心静脈閉塞症, 血小板数の低下, プロテイン C の低下および急性肺炎が認められた。先天性 PC 欠乏症と診断され, 肝中心静脈閉塞症のため本剤が投与されたが, 本剤投与 6 日目にチアノーゼ, 呼吸困難が出現した。「肺出血」と診断され本剤の投与を中止され, 酸素吸入, 血小板輸血, 赤血球輸血等の加療がなされたが, 5 時間後に死亡した。肺出血の 5 日前に感染徴候が認められていること, 剖検では肺以外に出血はみられていないことから, 肺炎あるいは ARDS などが急激に起きたことに伴う肺出血の可能性が高いと考えられるが, 併用薬剤 (本剤投与前よりヘパリン投与) との関連も考えられた。

第 2 の症例は, 11 カ月の男児で, 深部静脈血栓症に対し本剤が投与され, 投与 2 日目に肺出血, 赤血球数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少が発現し, 7 日後に死亡した。血球貪食症候群, 血栓性微小血管障害, 重症複合免疫不全症などの重篤な疾患を合併し, 血液凝固系のコントロールが難しい状態であったと考えられるが, 併用薬剤 (本剤投与前よりフラグミン, フサン, リコモジュリン投与) との関連も考えられた。

#### 3) 有効性

##### ① 臨床症状改善度

臨床症状改善度を表 19 に示す。

有効性解析対象症例 53 エピソードにおいて, 判定不能の 14 エピソードおよび未記載の 1 エピソードを除く 38 エピソード中 21 エピソード (55.3%) でやや改善以上の臨床症状の改善が得られた。疾患別の臨床症状改善率 (やや改善以上) は, 深部静脈血栓症では 59.3% (16/27), 急性肺血栓塞栓症では 45.5% (5/11) であった。

表 19 臨床症状改善度

疾患名	評価 エピソード数	判定						改善率 (やや改善以上)
		改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	未記載	
深部静脈血栓症	42	4	12	11	0	14	1	59.3% (16/27)
急性肺血栓塞栓症	11	1	4	3	3	0	0	45.5% (5/11)
合計	53	5	16	14	3	14	1	55.3% (21/38)

表 20 凝血学的改善度

疾患名	評価 エピソード数	判定						改善率 (やや改善以上)
		改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	未記載	
深部静脈血栓症	42	20	1	3	9	8	1	63.6% (21/33)
急性肺血栓塞栓症	11	3	2	1	2	3	0	62.5% (5/8)
合計	53	23	3	4	11	11	1	63.4% (26/41)

表 21 全般改善度

疾患名	評価 エピソード数	判定					改善率 (やや改善以上)
		改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
深部静脈血栓症	42	10	16	5	7	4	68.4% (26/38)
急性肺血栓塞栓症	11	2	3	3	3	0	45.5% (5/11)
合計	53	12	19	8	10	4	63.3% (31/49)

表 22 承認前後の全般改善率

疾患	全般改善率		95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
	承認前 (中等度改善以上)	承認後 (やや改善以上)	
深部静脈血栓症	承認前 (中等度改善以上)	100.0% (3/3)	36.8-100.0
	承認後 (やや改善以上)	68.4% (26/38)	51.3-82.5
急性肺血栓塞栓症	承認前 (中等度改善以上)	50.0% (1/2)	1.3-98.7
	承認後 (やや改善以上)	45.5% (5/11)	16.7-76.6
合計	承認前 (中等度改善以上)	80.0% (4/5)	28.4-99.5
	承認後 (やや改善以上)	63.3% (31/49)	48.3-76.6

表 23 背景因子別の有効性

背景因子		対 象 エピソード数	全般改善度					改善率 (%)	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
			改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能		
有効性解析対象症例		53	12	19	8	10	4	63.3	
性	男	21	8	8	3	1	1	80.0	56.3-94.3
	女	32	4	11	5	9	3	51.7	32.5-70.6
年齢 (歳)	3 未満	30	8	10	2	7	3	66.7	46.0-83.5
	3 以上 16 未満	5	1	0	2	2	0	20.0	0.5-71.6
	16 以上 65 未満	11	1	5	3	1	1	60.0	26.2-87.8
	65 以上	7	2	4	1	0	0	85.7	42.1-99.6
体重 (kg)	20 未満	33	8	10	4	8	3	60.0	40.6-77.3
	20 以上 40 未満	2	1	0	0	1	0	50.0	1.3-98.7
	40 以上 60 未満	11	2	4	3	1	1	60.0	26.2-87.8
	60 以上 80 未満	5	1	3	1	0	0	80.0	28.4-99.5
	80 以上	2	0	2	0	0	0	100.0	22.4-100.0
PC 活性 (%)	40 未満	42	9	14	7	10	2	57.5	40.9-73.0
	40 以上 60 未満	11	3	5	1	0	2	88.9	51.8-99.7
1 日平均投与量 (単位 /kg/ 日)	200 未満	4	0	2	1	1	0	50.0	6.8-93.2
	200 以上 300 以下	28	7	10	4	5	2	65.4	44.3-82.8
	300 超	21	5	7	3	4	2	63.2	38.4-83.7
投与期間 (日)	1 ~ 2	3	0	0	2	0	1	0.0	0.0-77.6
	3 ~ 6	46	10	17	6	10	3	62.8	46.7-77.0
	7 以上	4	2	2	0	0	0	100.0	47.3-100.0
併用薬剤 (ワルファ リンまたはヘパ リン) の有無	なし	14	2	6	2	2	2	66.7	34.9-90.1
	あり	39	10	13	6	8	2	62.2	44.8-77.5
合併症の有無	なし	14	5	5	0	3	1	76.9	46.2-95.0
	あり	39	7	14	8	7	3	58.3	40.8-74.5
アレルギー歴の有無	なし	51	12	19	7	9	4	66.0	50.7-79.1
	あり	2	0	0	1	1	0	0.0	0.0-77.6

## ② 凝血学的改善度

凝血学的改善度を表 20 に示す。

有効性解析対象症例 53 エピソードにおいて、判定不能の 11 エピソードおよび未記載の 1 エピソードを除く 41 エピソード中 26 エピソード (63.4%) でやや改善以上の凝血学的改善が得られた。疾患別の凝血学的改善率 (やや改善以上) は、深部静脈血栓症では 63.6% (21/33)、急性肺血栓塞栓症では 62.5% (5/8) であった。

## ③ 全般改善度

臨床症状改善度と凝血学的改善度から判定した全般改善度を表 21 に示す。

有効性解析対象症例 53 エピソードにおいて、判

定不能の 4 エピソードを除く 49 エピソード中 31 エピソード (63.3%) でやや改善以上の全般改善が得られた。疾患別の全般改善率 (やや改善以上) は、深部静脈血栓症では 68.4% (26/38)、急性肺血栓塞栓症では 45.5% (5/11) であった。

## ④ 承認前後の有効性の比較

承認時における有効性評価は客観的な判定基準が十分ではなく、主に主治医の主観的評価によるものであった。このことから、本調査においては承認条件に基づき、客観的な判定基準を設定して実施している。したがって、承認時までの調査との比較は困難であるが、参考として承認前後の全般改善率の比較を表 22 に示す。

表24 特別な背景因子別の副作用発現エピソード率

患者背景		対象 エピソード数	副作用発現		95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
			エピソード数	エピソード率 (%)	
年齢	16歳未満 (小児)	94	7	7.4	3.0-14.7
	16歳～65歳未満 (成人)	26	7	26.9	11.6-47.8
	65歳以上 (高齢者)	7	1	14.3	0.4-57.9
妊娠	なし	123	13	10.6	5.7-17.4
	あり	4	2	50.0	6.8-93.2
腎機能障害	なし	86	10	11.6	5.7-20.3
	あり	39	5	12.8	4.3-27.4
	不明	2	0	0.0	—
肝機能障害	なし	39	5	12.8	4.3-27.4
	あり	87	10	11.5	5.7-20.1
	不明	1	0	0.0	—
長期投与	なし	117	15	12.8	7.4-20.3
	あり (7日間以上)	10	0	0.0	0.0-25.9

表25 特別な背景因子別の副作用発現状況 (使用理由別)

患者背景		適応疾患						その他 <sup>注3)</sup>	
		深部静脈血栓症・ 急性肺血栓塞栓症 (35症例 53エピソード)		深部静脈血栓症 <sup>注1)</sup> (25症例 42エピソード)		急性肺血栓塞栓症 <sup>注2)</sup> (10症例 11エピソード)		(70症例 74エピソード)	
		副作用発現 エピソード率	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)	副作用発現 エピソード率	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)	副作用発現 エピソード率	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)	副作用発現 エピソード率	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
年齢	16歳未満 (小児)	8.6% (3/35)	1.8-23.1	6.3% (2/32)	0.8-20.8	33.3% (1/3)	0.8-90.6	6.8% (4/59)	1.9-16.5
	16歳～65歳 未満 (成人)	36.4% (4/11)	10.9-69.2	33.3% (2/6)	4.3-77.7	40.0% (2/5)	5.3-85.3	20.0% (3/15)	4.3-48.1
	65歳以上 (高齢者)	14.3% (1/7)	0.4-57.9	25.0% (1/4)	0.6-80.6	0.0% (0/3)	0.0-63.2	—	—
妊娠	なし	15.4% (8/52)	6.9-28.1	12.2% (5/41)	4.1-26.2	27.3% (3/11)	6.0-61.0	7.0% (5/71)	2.3-15.7
	あり	0.0% (0/1)	0.0-95.0	0.0% (0/1)	0.0-95.0	—	—	66.7% (2/3)	9.4-99.2
腎機能 障害	なし	11.6% (5/43)	3.9-25.1	8.6% (3/35)	1.8-23.1	25.0% (2/8)	3.2-65.1	11.6% (5/43)	3.9-25.1
	あり	33.3% (3/9)	7.5-70.1	33.3% (2/6)	4.3-77.7	33.3% (1/3)	0.8-90.6	6.7% (2/30)	0.8-22.1
	不明	0.0% (0/1)	0.0-95.0	0.0% (0/1)	0.0-95.0	—	—	0.0% (0/1)	0.0-95.0
肝機能 障害	なし	6.9% (2/29)	0.8-22.8	4.2% (1/24)	0.1-21.1	20.0% (1/5)	0.5-71.6	30.0% (3/10)	6.7-65.2
	あり	26.1% (6/23)	10.2-48.4	23.5% (4/17)	6.8-49.9	33.3% (2/6)	4.3-77.7	6.3% (4/64)	1.7-15.2
	不明	0.0% (0/1)	0.0-95.0	0.0% (0/1)	0.0-95.0	—	—	—	—
長期 投与	なし	16.3% (8/49)	7.3-29.7	13.2% (5/38)	4.4-28.1	27.3% (3/11)	6.0-61.0	10.3% (7/68)	4.2-20.1
	あり	0.0% (0/4)	0.0-52.7	0.0% (0/4)	0.0-52.7	—	—	0.0% (0/6)	0.0-39.3

注1) 深部静脈血栓症, 深部静脈血栓症と電撃性紫斑病の合併症

注2) 急性肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症の合併症

注3) 先天性 PC 欠乏症以外, 肝中心静脈閉塞症, 予防投与, 電撃性紫斑病, 出血傾向抑制, 血栓傾向抑制, 動脈血栓症

95%信頼区間を算出した結果, 承認前後で全般改善率に差は認められなかった。

## ⑤ 有効性に影響を及ぼす要因

主な患者背景因子 (性, 年齢, 体重, PC 活性,

併用薬剤 (ワルファリンまたはヘパリン) の有無, 合併症の有無, アレルギー歴の有無), および本剤の投与状況 (1日平均投与量, 投与期間) 別の有効性を表23に示す。有効性の指標としては全般改善

表 26 特別な背景因子別の全般改善率

患者背景		対象 エピソード数	判定					改善率 (%)	95%信頼区間 (下限値 - 上限値)
			改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能		
年齢	16歳未満 (小児)	35	9	10	4	9	3	59.4	40.6-76.3
	16歳～65歳未満 (成人)	11	1	5	3	1	1	60.0	26.2-87.8
	65歳以上 (高齢者)	7	2	4	1	0	0	85.7	42.1-99.6
妊娠	なし	52	12	18	8	10	4	62.5	47.4-76.0
	あり	1	0	1	0	0	0	100.0	5.0-100.0
腎機能障害	なし	43	9	16	8	8	2	61.0	44.5-75.8
	あり	9	2	3	0	2	2	71.4	29.0-96.3
	不明	1	1	0	0	0	0	100.0	—
肝機能障害	なし	29	5	12	3	8	1	60.7	40.6-78.5
	あり	23	6	7	5	2	3	65.0	40.8-84.6
	不明	1	1	0	0	0	0	100.0	—
長期投与	なし	49	10	17	8	10	4	60.0	44.3-74.3
	あり (7日間以上)	4	2	2	0	0	0	100.0	47.3-100.0

度を用いた。なお、同一症例の異なるエピソードにおいて患者背景が異なる場合もあることから、エピソード毎に集計した。

95%信頼区間を算出した結果、いずれの背景因子についても全般改善率に差は認められなかった。

#### 4) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者について、安全性、有効性を検討した。使用成績調査で収集した104例(127エピソード)において、小児73例(94エピソード)、高齢者6例(7エピソード)、妊産婦4例(4エピソード)、腎機能障害を有する患者37例(39エピソード)、肝機能障害を有する患者79例(87エピソード)、長期使用の患者9例(10エピソード)を収集した。なお、本剤は同一症例の複数エピソードに対して使用されることもあり、同一症例の異なるエピソードにおいて患者背景が異なる場合もあることから、エピソード毎に集計した。

##### ① 安全性

各背景因子における副作用発現エピソード率を表24に示す。

小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用の患者のいずれの背景においても副作用の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

妊娠の有無別で副作用発現エピソード率に差は認

められなかったが、妊娠「あり」での副作用発現エピソード率がやや高い傾向にあった。妊産婦でみられた副作用は2例8件であった。1例目は本剤投与後に一過性に発現した赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加である。いずれも軽微で速やかに回復しており、分娩に伴った可能性が高いと考えられた。2例目にみられた副作用は貧血、血小板数減少、白血球数増加、黄疸である。本剤投与前より重度の貧血、著明な溶血と造血が認められており、帝王切開術による大量出血があったために発現した可能性が高いと考えられた。

さらに、「適応疾患」、「その他」の使用理由別に区分した特別な背景因子別の副作用発現状況を表25に示す。

95%信頼区間を算出した結果、「適応疾患」および「その他」のいずれにおいても、各背景因子で副作用発現エピソード率に差は認められなかった。また、「適応疾患」と「その他」の比較においても、各背景因子で副作用発現エピソード率に差は認められなかった。

##### ② 有効性

各背景因子における全般改善率を表26に示す。

95%信頼区間を算出した結果、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用の患者のいずれの背景において

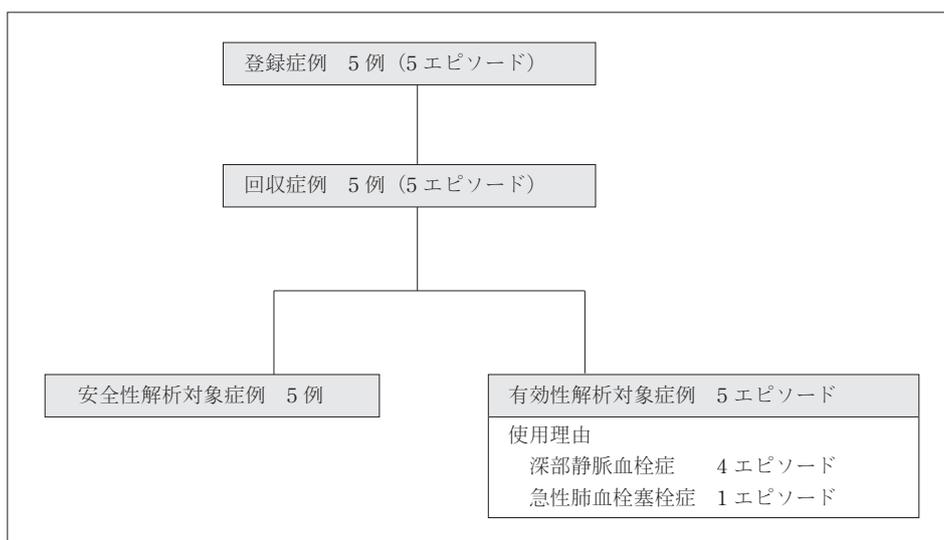


図2 市販後臨床試験の症例構成

表27 血漿中APC濃度、定常状態血漿中APC濃度および血漿中総クリアランス

整理番号	血漿中APC濃度 (ng/mL)			定常状態濃度 <sup>注2)</sup> (ng/mL)	総クリアランス <sup>注3)</sup> (mL/min/kg)
	投与前 <sup>注1)</sup> (6時間 以内)	2日目 (6～23時間 以内)	最終投与日 (6～23時間 以内)		
1	<2.6	14.2	7.9	11.1	5.0
2	<2.6	7.9	9.3	8.6	6.0
3	<2.6	15.4	14.6	15.0	3.4
4	<2.6	7.5	6.5	7.0	7.3
5	<2.6	NA <sup>注4)</sup>	12.6	12.6	4.1
平均値±標準偏差	—	11.3±4.1	10.2±3.4	10.9±3.2	5.2±1.5

注1) 定量限界未満

注2) 定常状態濃度は、投与2日目と最終投与日の算術平均値

注3) 総クリアランス = 投与速度 ÷ (定常状態濃度 - 投与前血漿中APC濃度)

注4) NA: 異常高値 (192 ng/mL) のため、データ解析除外

も全般改善率に差は認められなかった。

## (2) 市販後臨床試験

### 1) 症例構成

市販後臨床試験の症例構成を図2に示す。

4施設から5例(5エピソード)の調査票を回収した。除外・脱落したエピソードはなく、安全性解析対象症例、有効性解析対象症例はともに5例(5エピソード)とした。

### 2) 薬物動態

先天性PC欠乏症患者に本剤を300単位/kg/24時間(12.5単位/kg/時間)の投与速度で6日間点滴静脈内投与したときの投与前、投与2日目および最終投与日の血漿中APC濃度、定常状態血漿中

APC濃度(投与2日目および最終投与日における血漿中APC濃度の平均値)、および血漿中総クリアランスを表27に示す。

投与2日目および最終投与日の血漿中APC濃度の平均値はそれぞれ11.3 ng/mL、10.2 ng/mLであり、定常状態濃度の平均値は10.9 ng/mLであった。投与速度と定常状態濃度から算出した血漿中総クリアランス(平均値±標準偏差)は5.2±1.5 mL/min/kgであった。

健康成人に本剤を37.5単位/kg体重を3時間(300単位/kg体重)点滴静脈内投与したときの血漿中総クリアランス(平均値±標準偏差)は4.3±0.3 mL/min/kgであり<sup>14)</sup>、先天性PC欠乏症患者

表 28 全般改善度

疾患名	評価 エピソード数	判定					改善率 (やや改善以上)
		改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
深部静脈血栓症	4	2	2	0	0	0	100.0% (4/4)
急性肺血栓塞栓症	1	0	0	0	1	0	0.0% (0/1)
合計	5	2	2	0	1	0	80.0% (4/5)

と健康成人の間に大きな差は認められなかった。

### 3) 安全性

安全性解析対象症例 5 例のうち 1 例 (20.0%) に 2 件 (心室性頻脈, 低ナトリウム血症が各 1 件) の副作用が認められた。いずれも使用上の注意から予測できない副作用であるが, 重篤性は非重篤であった。

また, 重点調査項目である抗 APC 抗体産生を疑わせる事象は認められなかった。

### 4) 有効性

市販後調査臨床試験における全般改善度を表 28 に示す。

有効性解析対象症例 5 エピソードのうち 4 エピソード (80.0%) でやや改善以上の全般改善が得られた。疾患別の全般改善率 (やや改善以上) は, 深部静脈血栓症では 100.0% (4/4), 急性肺血栓塞栓症では 0.0% (0/1) であった。

### (3) 特別調査

使用成績調査および市販後臨床試験で抗 APC 抗体産生が疑われ, 抗 APC 抗体の測定が行われた全症例を対象として実施することとしたが, 該当症例がなかったため実施しなかった。

## ま と め

注射用アナクト<sup>®</sup>C の「先天性プロテイン C 欠乏症に起因する深部静脈血栓症, 急性肺血栓塞栓症」の適応症に対する安全性, 有効性を把握するための市販後調査を実施した。その結果, 承認時における本剤の安全性, 有効性が再確認された。

## 謝 辞

本調査は, 2000 年 9 月 22 日から 2010 年 9 月 21 日まで, 全国 66 施設のご協力のもと, GPMSF に則り実施しました。稿を終えるに当たり, 本調査にご協力いただき, 貴重なデータをご提供いただきました施設の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 利 益 相 反

一般財団法人化学及血清療法研究所は本剤の製造販売元, 帝人ファーマ株式会社は本剤の販売元の関係にある。本調査は, 一般財団法人化学及血清療法研究所がその業務の一部を帝人ファーマ株式会社に委託し, 共同して実施した。

## 文 献

- 1) Suzuki K, Stenflo J, Dahlbäck B, et al: Inactivation of human coagulation factor V by activated protein C. *J Biol Chem* **258**; 1914-1920, 1983.
- 2) Fulcher CA, Gardiner JE, Griffin JH, et al: Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V. *Blood* **63**; 486-489, 1984.
- 3) Sakata Y, Curriden S, Lawrence D, et al: Activated protein C stimulates the fibrinolytic activity of cultured endothelial cells and decreases antiactivator activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **82**; 1121-1125, 1985.
- 4) 神谷 忠: プロテイン C および S 欠乏症・異常症. *In*: 櫻川信男, 池田康夫 編: 臨床血栓止血学. pp. 170-176, 医歯薬出版, 東京, 1994.
- 5) Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al: Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the new born. *N Engl J Med*; **310**: 559-562, 1984.
- 6) Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* **68**; 1370-1373, 1981.
- 7) Broekmans AW, et al: Prevalence of isolated protein C deficiency in patient with venous thromboembolic disease and in the population. *Thrombo Haemost* **50**; 350, 1983.
- 8) Gladson CL, Scharrer I, Hach V, et al: The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thrombo Haemost*. **59**; 18-22, 1988.
- 9) 辻 肇: 特発性血栓症の概念定義の提唱, 並びに発症頻度の全国調査結果報告. 厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 血液凝固異常症分科会 平成十年度研究業績報告書; 78-81, 1999
- 10) 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成

- 28年度報告書 (公益財団法人エイズ予防財団) ; 10, 2017.
- 11) Pescatore SL : Clinical management of protein C deficiency. *Exp Opin Pharmacother* **2**; 431-439, 2001.
- 12) Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW: Report on the Diagnosis and Treatment of Homozygous Protein C Deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb Haemost* **61**; 529-531, 1989.
- 13) 齋藤英彦, 池田康夫, 白川 茂, 他 : プロテインC 欠乏症患者の血栓症に対する乾燥濃縮ヒト活性化プロテインC 製剤 (CTC-111) の臨床試験. *新薬と臨床* **47**; 718-732, 1998.
- 14) 天本敏昭, 高月 清 : 健康成人に対する乾燥濃縮人活性化プロテインC 製剤 (CTC-111) の血中動態の検討. *新薬と臨床* **47**; 391-406, 1998.
-