



電撃性紫斑病に対する注射用アナクト[®]C (乾燥濃縮人活性化プロテインC)の 製造販売後調査結果

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 臨床開発部)

● 要旨

注射用アナクト[®]Cの「先天性プロテインC(PC)欠乏症に起因する電撃性紫斑病」に対する効能取得後10年間の製造販売後調査を実施し、使用成績調査において収集した25例(70エピソード)の調査票を集計し、本剤の安全性、有効性を評価した。

10年間の調査において、新規に発生した「先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病」は18例で、発生頻度は1.8例/年であった。

副作用は安全性解析対象症例24例のうち6例(25.0%)に13件認められた。このうち、重篤な副作用は5例(20.8%)に10件、未知の副作用は5例(20.8%)に8件認められた。背景因子(性、年齢、体重、PC活性、1日平均投与量、投与期間、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明らかな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」について調査したところ、「抗APC抗体産生を疑わせる事象」はなく、「電解質の変動」は2例(8.3%)に3件、「出血傾向」は5例(20.8%)に6件認められた。

有効性は、有効性解析対象症例50エピソードのうち、評価未記載の1エピソードを除く49エピソード中41エピソード(83.7%)で改善傾向が得られた。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)においても安全性、有効性に差は認められなかった。

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ことにより抗凝固作用を発揮する¹⁾。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²⁾。

先天性PC欠乏症は常染色体性遺伝疾患で、ホモ接合体とヘテロ接合体がある。このうち、ホモ接合体はまれで、500,000～750,000人に1人の頻度とされている。ホモ接合体ではPC活性は検出感度以下であり、発生頻度が極めて低いものの、出生直後から致死性の「電撃性紫斑病(Purpura Fulminans)」を発症する。また、障害形式が異なる対立遺伝子を有するダブルヘテロ接合体もホモ接合体と同様に電撃性紫斑病を発症することが知られている。

電撃性紫斑病は、広範な斑状出血を特徴とする汎

発性血管内血液凝固症候群 (DIC) の一症候であり、四肢、臀部、腹部等の皮膚に病変が好発する。皮膚病変は、最初は赤く平坦であるが、適切な治療がなされないと急速に出血性の大水疱、硬結を形成し、壊死、壊疽を起こし、最終的には切断または移植等を要する極めて予後の悪い疾患である。また、臨床症状や凝血的検査値も典型的な DIC の所見を呈し、全身に多発性微小血栓による臓器不全を起こす結果、死に至ることが多い、極めて治療の困難な疾患である³⁴⁾。

先天性 PC 欠乏症の電撃性紫斑病の治療において、本邦では、新鮮凍結人血漿 (FFP) や乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体製剤 (PCC) およびワルファリンによる治療が用いられているが、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 は血液凝固第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子を含有しているため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ため至適投与量の決定が困難であることなど種々の問題を有しており⁴⁵⁾、電撃性紫斑病症状の治療については、十分な治療法がまだ存在していない状況であった。

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[®]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、化血研および帝人は当初 DIC 患者を対象として臨床試験を開始した。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の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 (PC-4-B 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⁶⁾、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。

一方、先天性 PC 欠乏症の電撃性紫斑病に対する本剤の有効性は、PC-4-B 試験の投与範囲内 (100～300 単位/kg/日、3または6日間、24時間点滴静脈内投与) では明確な結果が得られず、先天性 PC 欠乏症の電撃性紫斑病に対しては投与量が不足していると考えられた。PC-4-B 試験結果を踏まえ、新たな臨床試験として、「先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病」を対象疾患とし、用法・用量を変更 (1日目は100単位/kgの静脈内投与後、600～800単位/kg/日の24時間点滴静脈内投与、2～6日目は600～900単位/kg/日の24時間点滴静脈内投与) して1997年9月～2000年6月に電撃性紫斑病に対する第 II 相試験 (PC-8 試験) を実施した。この PC-8 試験成績において先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対する本剤の有効性が確認され、2004年4月12日に「先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病」を効能・効果として製造承認事項一部変更承認申請し、2006年10月20日に一部変更承認を取得した。

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 (2006年10月20日～2016年10月19日) の製造販売後調査を実施した。今回、製造販売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全患者を対象とした。

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

電撃性紫斑病

用法・用量：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

<投与1日目>

活性化プロテイン C 100 単位/kg 体重を緩徐に静脈内投与し、その後、600～800 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。

表1 製造販売後調査計画の概要

	使用成績調査	特定使用成績調査 (随時)
再審査期間	10年間 (2006年10月20日～2016年10月19日)	
調査予定期間	10年間 (2006年10月20日～2016年10月19日) (ただし、最後の1年間は解析期間とし、症例の集積状況を勘案し10年目もできるだけ症例収集に努める)	
調査対象者	先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病患者	
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	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	使用成績調査で抗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	—

〈投与2日目以降〉

1日に活性化プロテインC 600～900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, 原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。また, 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

製造販売後調査は, 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」, 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「特定使用成績調査」を設定した。

本剤の製造販売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。

解析にはSAS System 9.3以降, BaseSAS SAS/STATを使用し, 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。

(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, 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19.0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

表2 凝血学的検査値スコア表

スコア		0	1	2	3
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	極低出生体重児・新生児・幼若乳児 乳児～成人	> 15 > 12	15 \geq \sim > 10 12 \geq \sim > 8	10 \geq \sim > 5 8 \geq \sim > 5	5 \geq 5 \geq
フィブリノゲン (mg/dL)	極低出生体重児 新生児・幼若乳児・乳児～成人	> 100 > 150	100 \geq \sim > 50 150 \geq \sim > 100	50 \geq 100 \geq	— —
D-ダイマー ($\mu\text{g/mL}$)	極低出生体重児 新生児・幼若乳児 乳児～成人	< 0.2 < 0.5 < 1.0	0.2 \leq \sim < 0.5 0.5 \leq \sim < 2.0 1.0 \leq \sim < 4.0	0.5 \leq \sim 2.0 < 2.0 \leq \sim 8.0 < 4.0 \leq \sim 16.0 <	2.0 \leq 8.0 \leq 16.0 \leq

体重・年齢基準 極低出生体重児：出生体重 1500 g 未満，生後 28 日まで

新生児：出生体重 1500 g 以上，生後 28 日まで

幼若乳児：生後 29 日～6 カ月

乳児～成人：生後 6 カ月 1 日以上

表3 スコア差による凝血学的改善度 (3項目)

投与前後の スコア差	3以上	2	1	0	マイナス
凝血学的 改善度	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化

表4 スコア差による凝血学的改善度 (2項目または1項目)

投与前後の スコア差	プラス	0	マイナス	点数化 できず
凝血学的 改善度	改善	不変	悪化	判定不能

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。

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定使用成績調査を実施することとした。

(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。

3) PT-INRの推移

本剤はワルファリンと併用が考えられることから，ワルファリンコントロール目標値としてのPT-INR (prothrombin time-international normalized ratio: プロトロンビン時間 国際標準比) の推移について調査した。

(2) 有効性

1) 臨床所見の総合評価

電撃性紫斑病の臨床所見 (疾患部位ごとの腫脹，

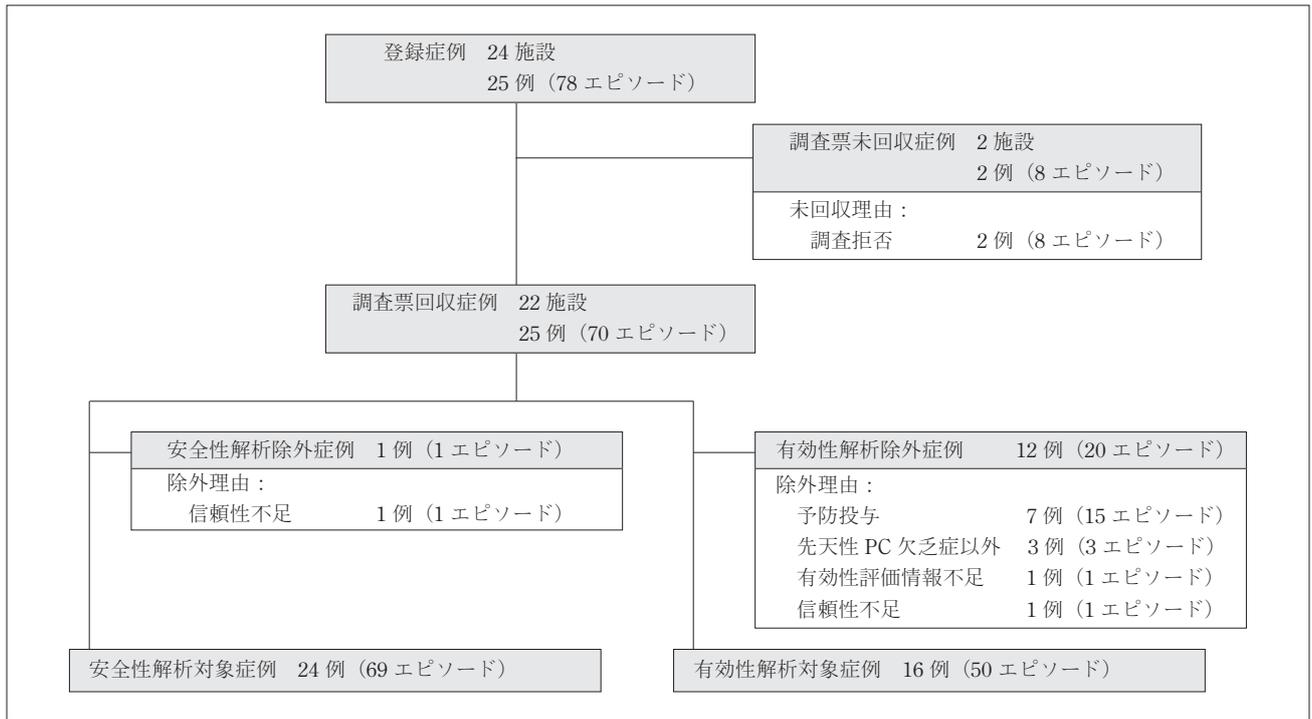


図1 使用成績調査の症例構成^{注)}

硬結, 紫斑, 水疱, 皮膚壊死等)の変化を調査し, 投与前との比較により3区分(改善, 不変, 悪化)で改善度を評価した。さらに, 各臨床所見の改善度から総合的に判断して臨床所見の総合評価を3区分(改善傾向, 不変, 悪化)で判定した。

2) 凝血学的改善度

凝血学的検査値(血小板数, フィブリノゲン, D-ダイマー)の推移を調査し, 投与前後の検査値を表2によりスコア化した。さらに, 投与前後のスコア差合計を算出し, 検査項目が3項目の場合は表3により5区分(著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化)で, 検査項目が1項目または2項目の場合は表4により4区分(改善, 不変, 悪化, 判定不能)で凝血学的改善度を判定した。また, 3項目ともに測定されなかった場合は, 判定不能とした。

(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」欄への記載に基づいたが, 合併症欄に記載がない場合でも, 本剤投与前の臨床検査値(肝機能はAST, ALT, γ -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り, 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(600~900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。

2006年10月20日の一部変更承認日から2016年10月19日までの10年間に, 本剤は24施設におい

注) 同一症例(患者)で複数のエピソードが存在する場合があります。これらの登録症例が回収または解析症例と重複する場合, 症例構成上の症例の合計が見かけ上一致しない。一方, エピソードは, 本剤投与の事象単位であるためそのようなことはない。

表5 本剤投与開始時の患者背景

背景因子		エピソード数	構成割合 (%)
解析対象エピソード数		69	
性別	男	42	60.9
	女	27	39.1
年齢 (歳) [n = 66 Mean ± S.D : 2.0 ± 3.6 Min, Median, Max : 0, 0.5, 19]	3 未満	51	73.9
	3 以上 16 未満	14	20.3
	16 以上 65 未満	1	1.4
	65 以上	0	0.0
	未記載	3	4.3
体重 (kg) [n = 68 Mean ± S.D : 9.8 ± 7.5 Min, Median, Max : 1.8, 9.4, 38.0]	20 未満	62	89.9
	20 以上 40 未満	6	8.7
	40 以上	0	0.0
	未記載	1	1.4
PC 活性 ^{注)} (%) [n = 50 Mean ± S.D : 13.0 ± 7.7 Min, Median, Max : 1.2, 10.0, 41.0]	40 未満	49	71.0
	40 以上 60 未満	1	1.4
	60 以上	0	0.0
	未記載	19	27.5
1 日平均投与量 (単位 /kg/ 日) [n = 69 Mean ± S.D : 599 ± 250 Min, Median, Max : 88, 671, 1258]	600 未満	31	44.9
	600 以上 900 以下	37	53.6
	900 超	1	1.4
投与期間 (日) [n = 69 Mean ± S.D : 5.4 ± 4.0 Min, Median, Max : 1, 5, 30]	1 ~ 2	10	14.5
	3 ~ 6	50	72.5
	7 以上	9	13.0
併用薬剤	なし	0	0.0
	あり	69	100.0
ヘパリンの併用	なし	42	60.9
	あり	27	39.1
ワルファリンの併用	なし	34	49.3
	あり	35	50.7
ヘパリンまたはワルファリンの併用	なし	19	27.5
	あり	50	72.5
ヘパリンおよびワルファリンの併用	なし	57	82.6
	あり	12	17.4
合併症	なし	8	11.6
	あり	59	85.5
	不明	2	2.9
アレルギー歴	なし	61	88.4
	あり	8	11.6

注) PC 活性が 10%以下は 10.0%として算出

て 25 例 (78 エピソード) が登録され, 22 施設から 25 例 (70 エピソード) の調査票を回収した。なお, 2 例 (8 エピソード) については調査への協力が得られなかった。

10 年間の調査において, 調査開始日 (2006 年 10 月 20 日) 以降に出生し, 新規に「先天性プロテイン C 欠乏症に起因する電撃性紫斑病」と診断された症例は 18 例で, 発生頻度は 1.8 例 / 年であった。

表6 使用成績調査における副作用の発現状況

時期	承認時迄の状況	使用成績調査		
		累計	重篤性	
			重篤	非重篤
調査施設数 ^{注1)}	3	21	—	—
調査症例数	3	24	—	—
副作用等の発現症例数	0	6	5	1
副作用等の発現件数	0	13	10	3
副作用等の発現症例率 (%)	0.0	25.0	20.8	4.2
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	1 (4.2)	1	0
貧血	0	1 (4.2)	1	0
代謝および栄養障害	0	1 (4.2)	1	0
*低ナトリウム血症	0	1 (4.2)	1	0
血管障害	0	1 (4.2)	1	0
出血	0	1 (4.2)	1	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (8.3)	2	0
*紫斑	0	1 (4.2)	1	0
*電撃性紫斑病	0	1 (4.2)	1	0
腎および尿路障害	0	2 (8.3)	2	0
血尿	0	1 (4.2)	1	0
*腎出血	0	1 (4.2)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.2)	1	0
*発熱	0	1 (4.2)	1	0
臨床検査	0	2 (8.3)	1	1
血中クロール増加	0	1 (4.2)	0	1
*血中ナトリウム増加	0	1 (4.2)	0	1
血中尿素増加	0	1 (4.2)	0	1
*C-反応性蛋白増加	0	1 (4.2)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (4.2)	1	0
*硬膜外血腫	0	1 (4.2)	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.19.0)

注) 同一施設の異なる診療科は別施設として集計

安全性解析対象症例は、信頼性不足^{注1)}の1例(1エピソード)を除く24例(69エピソード)、有効性解析対象症例は、予防投与の7例(15エピソード)、先天性PC欠乏症以外の3例(3エピソード)、有効性評価情報不足^{注2)}の1例(1エピソード)、および信頼性不足の1例(1エピソード)を

除く16例(50エピソード)とした。

2) 患者背景

安全性解析対象症例24例(69エピソード)における主な患者背景を表5に示す。

なお、本剤は同一症例の複数のエピソードに対して投与されることがあるため、エピソード毎に集計

注1) 再調査がある調査票については追記、修正された内容に対する医師署名、捺印、日付の記載がないことから改めて記載内容の最終確認を担当医師に依頼したが、担当医師が異動のため最終確認ができず、「信頼性不足」として安全性および有効性解析対象から除外した。

注2) 先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病と確定診断されているが、有効性評価に必要な臨床所見の有無が確認できないことから、「有効性評価情報不足」として有効性解析対象から除外した。

表7 背景因子別の副作用発現状況

背景因子		エピソード数	副作用発現エピソード数	副作用発現エピソード割合 (%)	95%信頼区間	
					下限値	上限値
解析対象エピソード数		69				
性別	男	42	3	7.1	1.5	19.5
	女	27	3	11.1	2.4	29.2
年齢 (歳)	3 未満	51	4	7.8	2.2	18.9
	3 以上 16 未満	14	1	7.1	0.2	33.9
	16 以上 65 未満	1	1	100.0	5.0	100.0
	65 以上	0	0	—	—	—
	未記載	3	0	0.0	0.0	63.2
体重 (kg)	20 未満	62	4	6.5	1.8	15.7
	20 以上 40 未満	6	2	33.3	4.3	77.7
	40 以上	0	0	—	—	—
	未記載	1	0	0.0	0.0	95.0
PC 活性 (%)	40 未満	49	5	10.2	3.4	22.2
	40 以上 60 未満	1	0	0.0	0.0	95.0
	60 以上	0	0	—	—	—
	未記載	19	1	5.3	0.1	26.0
1 日平均投与量 (単位 /kg/ 日)	600 未満	31	4	12.9	3.6	29.8
	600 以上 900 以下	37	2	5.4	0.7	18.2
	900 超	1	0	0.0	0.0	95.0
投与期間 (日)	1 ~ 2	10	2	20.0	2.5	55.6
	3 ~ 6	50	2	4.0	0.5	13.7
	7 以上	9	2	22.2	2.8	60.0
併用薬剤	なし	0	0	—	—	—
	あり	69	6	8.7	3.3	18.0
ヘパリンの併用	なし	42	3	7.1	1.5	19.5
	あり	27	3	11.1	2.4	29.2
ワルファリンの併用	なし	34	3	8.8	1.9	23.7
	あり	35	3	8.6	1.8	23.1
ヘパリンまたはワルファリンの併用	なし	19	2	10.5	1.3	33.1
	あり	50	4	8.0	2.2	19.2
ヘパリンおよびワルファリンの併用	なし	57	4	7.0	1.9	17.0
	あり	12	2	16.7	2.1	48.4
合併症	なし	8	0	0.0	0.0	31.2
	あり	59	6	10.2	3.8	20.8
	不明	2	0	0.0	0.0	77.6
アレルギー歴	なし	61	6	9.8	3.7	20.2
	あり	8	0	0.0	0.0	31.2

した。

年齢は3歳未満が全体の73.9%を占め、中央値は0.5歳であった。PC活性は40%未満が全体の71.0%を占め、中央値は10.0%であった。1日平均投与量は600単位/kg未満が44.9%、600~900単

位/kgが53.6%で、中央値は671単位/kgであった。投与期間は3~6日が72.5%を占め、中央値は5日であった。ヘパリンを併用した患者の割合は39.1%、ワルファリンを併用した患者の割合は50.7%で、ヘパリンまたはワルファリンを併用した患者

表8 副作用発現までの日数

副作用の発現までの日数 (日)	発現件数	構成割合 (%)	累積発現件数	累積構成割合 (%)
0	1	7.7	1	7.7
1	2	15.4	3	23.1
2	3	23.1	6	46.2
3	4	30.8	10	76.9
4	0	0.0	10	76.9
5	3	23.1	13	100.0
6以上	0	0.0	13	100.0

発現までの日数は、投与開始日を0日として算出

表9 副作用転帰 (回復または軽快) までの日数

回復または軽快した副作用の転帰までの日数 (日)	発現件数	構成割合 (%)	累積発現件数	累積構成割合 (%)
0	0	0.0	0	0.0
1	2	33.3	2	33.3
2	0	0.0	2	33.3
3	0	0.0	2	33.3
4	0	0.0	2	33.3
5	0	0.0	2	33.3
6以上	4	66.7	6	100.0

転帰までの日数は、発現日を0日として算出

の割合は全体の72.5%を占めた。合併症を有する患者は全体の85.5%を占めた。

3) 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6に示す。

安全性解析対象症例24例のうち、副作用は6例(25.0%)に13件(貧血, 低ナトリウム血症, 出血, 紫斑, 電撃性紫斑病, 血尿, 腎出血, 発熱, 血中クロール増加, 血中ナトリウム増加, 血中尿素増加, C-反応性蛋白増加, 硬膜外血腫が各1件)認められた。

重篤な副作用は5例(20.8%)に10件(貧血, 低ナトリウム血症, 出血, 紫斑, 電撃性紫斑病, 血尿, 腎出血, 発熱, C-反応性蛋白増加, 硬膜外血腫が各1件)認められた。

使用上の注意から予測できない副作用(以下, 未知の副作用)は5例(20.8%)に8件(低ナトリウム血症, 紫斑, 電撃性紫斑病, 腎出血, 発熱, 血中ナトリウム増加, C-反応性蛋白増加, 硬膜外血腫が各1件)認められた。

なお, 副作用による死亡例はなかった。

承認前後の副作用発現症例率は, 承認前が0.0%(0/3), 承認後が25.0%(6/24)であったが, 承認前は症例数が3例と少なく信頼区間の精度が低いため, 承認前後の比較は困難である。

また, 安全性解析対象除外の1例(1エピソード)に1件(腎不全)の重篤な有害事象が認められたが, 本剤との因果関係は否定されている。

② 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, 1日平均投与量, 投与期間, 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)別の副作用発現状況を表7に示す。

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。

その結果, いずれの背景因子においても副作用発現エピソード率に明らかな差は認められなかった。

③ 副作用の発現時期

発現した副作用について, 副作用発現までの日数

表10 本剤処置別，副作用転帰別の副作用発現件数

本剤処置	転帰					合計
	回復	軽快	未回復	回復したが 後遺症あり	死亡	
中止	0	0	7 (7)	0	0	7 (7)
休薬	0	0	0	0	0	0
継続	4 (1)	1 (1)	0	0	0	5 (2)
減量	0	0	0	0	0	0
投与終了後の発現	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
合計	5 (2)	1 (1)	7 (7)	0	0	13 (10)
構成割合 (%)	38.5	7.7	53.8	0.0	0.0	100.0

() 内の数字は，重篤な副作用の発現件数を示す。

表11 本剤との因果関係別の副作用発現状況

副作用の種類	本剤との因果関係					合計
	確実	可能性大	可能性有	可能性小	不明	
基本語						
貧血	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
*低ナトリウム血症	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
出血	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
*紫斑	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
*電撃性紫斑病	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
血尿	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
*腎出血	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
*発熱	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
血中クロール増加	0	0	0	1 (0)	0	1 (0)
*血中ナトリウム増加	0	0	0	1 (0)	0	1 (0)
血中尿素増加	0	0	0	1 (0)	0	1 (0)
*C-反応性蛋白増加	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
*硬膜外血腫	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
合計	0	0	2 (2)	10 (7)	1 (1)	13 (10)
構成割合 (%)	0.0	0.0	15.4	76.9	7.7	100.0

() 内の数字は，重篤な副作用の発現件数を示す。

*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。

を表8に示す。

発現した副作用13件のうち10件（構成割合76.9%）が3日以内に，13件（構成割合100.0%）が5日以内に認められた。

④ 副作用転帰までの日数

発現した副作用について，副作用転帰（回復または軽快）までの日数を表9に示す。

発現した副作用13件の転帰は，回復が5件，軽快が1件，未回復が7件であった。転帰が回復または軽快した6件のうち2件（構成割合33.3%）は1日以内に，残りの4件（構成割合66.7%）は26～34日後の検査により回復または軽快が確認さ

れた。

⑤ 副作用の転帰および本剤の処置

発現した副作用について，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10に示す。なお，副作用の種類別の転帰については，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13件に対する本剤の処置として，7件では本剤の投与が中止され，5件では本剤の継続投与が行われた。1件は投与終了後の発現であった。

副作用の転帰については，回復が5件（構成割合38.5%），軽快が1件（構成割合7.7%），未回復が

表 12 本剤投与前後の電解質の推移

電解質	時点	エピソード数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	t 検定
投与対象エピソード数		69					
ナトリウム (mEq/L)	投与前	67	137.64	3.83	128	156	P = 0.140
	投与後	51	138.81	4.15	127	157	
カリウム (mEq/L)	投与前	67	4.237	0.638	2.9	5.9	P = 0.971
	投与後	50	4.238	0.666	2.9	5.6	
クロル (mEq/L)	投与前	66	103.00	4.17	93	112	P = 0.284
	投与後	48	104.32	4.20	94	120	

表 13 電解質の異常変動を認めた症例

症例 番号	電解質関連 副作用名	本剤との 因果関係	本剤以外の要因		臨床検査値に関する コメント
			併用薬	その他	
5	低ナトリウム血症	可能性小	—	紫斑増悪, 皮膚壊死 からの2次感染	—
19	血中カリウム増加	なし	—	静脈血からの採血で あり, 手技的な影響 が考えられる。	—
21	血中クロール増加 血中ナトリウム増加	可能性小 可能性小	— —	発熱 発熱	投与前後で発熱あり。BUN 上昇。脱水によるNa, Cl の上昇と考えられた。
51	血中クロール増加	なし	生理食塩水	—	—
52	低ナトリウム血症	なし	—	頭蓋内出血	—

MedDRA/J (Ver.19.0)

7件 (構成割合 53.8%) であった。

転帰が未回復であった7件の副作用は、いずれも投与中止症例で、紫斑・C-反応性蛋白増加・貧血・血尿・低ナトリウム血症・発熱の1症例、および腎出血の1症例であった。

重篤な副作用10件の処置および転帰は、本剤投与中止で未回復が7件、本剤投与継続で回復または軽快が2件、投与終了後の発現で回復が1件であった。

⑥ 副作用に対する本剤の因果関係

発現した副作用について、因果関係別の副作用発現状況を表11に示す。

発現した副作用13件のうち、本剤との因果関係が大きい (確実または可能性大) と判定された副作用はなかった。本剤との因果関係が小さい (可能性有または可能性小) と判定された副作用は12件 (構成割合 92.3%) で、因果関係不明は1件 (構成割合 7.7%) であった。

⑦ 患者の転帰

安全性解析対象症例24例における患者転帰は、生存19例、死亡5例であった。死亡理由は原疾患による死亡、その他による死亡で、本剤の副作用に起因する死亡例はなかった。

⑧ 重点調査項目

(i) 電解質 (Na, K, Cl)

安全性解析対象症例24例 (69エピソード) のうち、電解質が測定された23例 (67エピソード) の投与前後の値について比較した結果を表12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と判定された症例を表13に示す。

このうち、副作用と判定された症例は2例3件 (低ナトリウム血症、血中クロール増加、血中ナトリウム増加が各1件) であった。

いずれも原疾患、合併症などの影響が考えられ、

表 14 併用注意薬剤との併用による影響

抗凝固作用を有する 併用注意薬剤との併用		エピソード数	出血傾向の 副作用発現 エピソード 数	出血傾向の 副作用発現 エピソード 割合 (%)	95%信頼区間	
					下限値	上限値
解析対象エピソード数		69				
ヘパリンの併用	なし	42	2	4.8	0.6	16.2
	あり	27	3	11.1	2.4	29.2
ワルファリンの併用	なし	34	2	5.9	0.7	19.7
	あり	35	3	8.6	1.8	23.1
ヘパリンまたは ワルファリンの併用	なし	19	1	5.3	0.1	26.0
	あり	50	4	8.0	2.2	19.2
ヘパリンおよび ワルファリンの併用	なし	57	3	5.3	1.1	14.6
	あり	12	2	16.7	2.1	48.4

表 15 出血症状が発現した症例

症例 番号	出血傾向の 副作用名	合併症	ヘパリンまた はワルファリ ンの併用	発現 までの 日数	本剤との 因果関係	本剤以外の要因		PT-INR	
						併用薬	その他	投与前	投与後
2	出血	細菌性髄膜炎, 敗血症, ショック, 急性腎障害	ヘパリン	0	可能性有	フラグミン	DIC。 動脈ラインで あったこと	2.53	1.01
5	紫斑	脳梗塞, てんかん, 水頭症, 脳性麻痺	ワルファリン	1	可能性有	—	—	2.89	—
	血尿			3	可能性小	—	紫斑増悪, 皮膚壊死からの 2次感染		
17	腎出血	播種性血管内凝固 低蛋白血症 循環虚脱, 乏尿	—	2	不明	—	DIC	4.36	—
33	電撃性 紫斑病	播種性血管内凝固, てんかん, 頭蓋内出血, 白内障, 結膜出血, 浅前眼房, 虹彩萎縮, 網膜剥離, 網膜出血, 硝子体出血, 脳性麻痺	ヘパリンおよびワルファリン	5	可能性小	セレニカの 増量, ダル テパリンの 開始	—	1.27	1.32
55	硬膜外 血腫	脳出血, 水頭症	ヘパリンおよびワルファリン	1	可能性小	—	VP シャント 術	1.45	—

本剤との関連性は積極的に示唆されなかった。

(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

安全性解析対象症例 24 例 (69 エピソード) において, 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

ヘパリンまたはワルファリンとの併用状況を表 14 に示す。

安全性解析対象症例 24 例 (69 エピソード) のうち, 16 例 (50 エピソード) にヘパリンまたはワルファリンが併用されていたが, ヘパリンまたはワルファリン併用の有無別で副作用発現エピソード率に

表 16 投与前後の PT-INR の要約統計量 (ワルファリン併用の有無別および 1 日平均投与量別)

ワルファリン の併用	1 日平均投与量 (単位 / kg / 日)	時点	PT-INR					t 検定
			エピソード数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	
解析対象エピソード数			69					
なし	対象エピソード数		34					
	600 未満	投与前 投与後	10 9	1.224 1.391	0.134 0.586	1.02 0.99	1.44 2.91	P = 0.390
	600 以上 900 以下	投与前 投与後	22 16	1.961 1.139	1.982 0.279	0.87 0.82	10 2	P = 0.131
	900 超	投与前 投与後	1 0	3.050 —	— —	3.05 —	3.05 —	—
	合計	投与前 投与後	33 25	1.771 1.230	1.659 0.422	0.87 0.82	10 2.91	P = 0.484
あり	対象エピソード数		35					
	600 未満	投与前 投与後	20 15	1.953 2.361	0.612 0.968	0.94 1.17	3.36 4.38	P = 0.068
	600 以上 900 以下	投与前 投与後	15 15	1.717 2.109	0.490 0.621	1.09 1.26	2.8 3.05	P = 0.076
	900 超	投与前 投与後	0 0	— —	— —	— —	— —	—
	合計	投与前 投与後	35 30	1.852 2.235	0.568 0.810	0.94 1.17	3.36 4.38	P = 0.009

表 17 臨床所見の総合評価一覧

	臨床所見の総合評価				改善率 (%)	95%信頼区間	
	改善傾向	不変	悪化	未記載		下限値	上限値
解析対象エピソード数	50						
総合評価判定エピソード数	49						
エピソード数	41	6	2	1	83.7 (41/49)	70.3	92.7

表 18 凝血学的改善度一覧

	凝血学的改善度					改善率 (%)	95%信頼区間	
	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化		下限値	上限値
解析対象エピソード数	50							
判定不能エピソード数	10							
改善度判定エピソード数 (2 項目または 1 項目)	11							
改善度判定エピソード数 (3 項目)	29							
エピソード数	7	4	5	5	8	55.2 (16/29)	35.7	73.6

表19 承認前後の有効性

	解析対象 エピソード数	改善 エピソード数	改善率 ^{注)} (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
承認前	2	2	100.0	—	—
承認後	49	41	83.7	70.3	92.7

注) 承認前は全般改善度による改善率, 承認後は臨床所見の総合評価による改善率

表20 背景因子別の改善率

背景因子		エピソード数	総合評価判定 エピソード数	臨床所見の総合評価				改善率 (%)	95%信頼区間	
				改善 傾向	不変	悪化	未記載		下限値	上限値
解析対象エピソード数		50								
性別	男	31	30	26	2	2	1	86.7	69.3	96.2
	女	19	19	15	4	0	0	78.9	54.4	93.9
年齢 (歳)	3 未満	38	37	31	5	1	1	83.8	68.0	93.8
	3 以上 16 未満	11	11	10	1	0	0	90.9	58.7	99.8
	16 以上 65 未満	1	1	0	0	1	0	0.0	0.0	95.0
	65 以上	0	0	0	0	0	0	—	—	—
体重 (kg)	20 未満	45	44	39	5	0	1	88.6	75.4	96.2
	20 以上 40 未満	4	4	2	1	1	0	50.0	6.8	93.2
	40 以上	0	0	0	0	0	0	—	—	—
	未記載	1	1	0	0	1	0	0.0	0.0	95.0
PC 活性 (%)	40 未満	35	34	27	6	1	1	79.4	62.1	91.3
	40 以上 60 未満	1	1	1	0	0	0	100.0	5.0	100.0
	60 以上	0	0	0	0	0	0	—	—	—
	未記載	14	14	13	0	1	0	92.9	66.1	99.8
1 日平均投与量 (単位 / kg / 日)	600 未満	24	24	23	0	1	0	95.8	78.9	99.9
	600 以上 900 以下	25	24	18	6	0	1	75.0	53.3	90.2
	900 超	1	1	0	0	1	0	0.0	0.0	95.0
投与期間 (日)	1 ~ 2	6	6	4	1	1	0	66.7	22.3	95.7
	3 ~ 6	39	38	33	5	0	1	86.8	71.9	95.6
	7 以上	5	5	4	0	1	0	80.0	28.4	99.5
併用薬剤	なし	0	0	0	0	0	0	—	—	—
	あり	50	49	41	6	2	1	83.7	70.3	92.7
ヘパリンの併用	なし	31	30	26	3	1	1	86.7	69.3	96.2
	あり	19	19	15	3	1	0	78.9	54.4	93.9
ワルファリンの併用	なし	22	21	14	6	1	1	66.7	43.0	85.4
	あり	28	28	27	0	1	0	96.4	81.7	99.9
ヘパリンまたは ワルファリンの併用	なし	11	10	7	3	0	1	70.0	34.8	93.3
	あり	39	39	34	3	2	0	87.2	72.6	95.7
ヘパリンおよび ワルファリンの併用	なし	42	41	33	6	2	1	80.5	65.1	91.2
	あり	8	8	8	0	0	0	100.0	68.8	100.0
合併症	なし	3	3	1	2	0	0	33.3	0.8	90.6
	あり	45	44	39	3	2	1	88.6	75.4	96.2
	不明	2	2	1	1	0	0	50.0	1.3	98.7
アレルギー歴	なし	46	45	37	6	2	1	82.2	67.9	92.0
	あり	4	4	4	0	0	0	100.0	47.3	100.0

表 21 特別な背景因子別の副作用発現状況

特別な背景因子		エピソード数	副作用発現 エピソード数	副作用発現 エピソード 率 (%)	95%信頼区間	
					下限値	上限値
解析対象エピソード数		69				
年齢 (歳)	16 未満	65	5	7.7	2.5	17.0
	16 以上 65 未満	1	1	100.0	5.0	100.0
	65 以上	0	0	—	—	—
	未記載	3	0	0.0	0.0	63.2
妊娠	なし	69	6	8.7	3.3	18.0
	あり	0	0	—	—	—
腎機能障害	なし	66	4	6.1	1.7	14.8
	あり	3	2	66.7	9.4	99.2
肝機能障害	なし	69	6	8.7	3.3	18.0
	あり	0	0	—	—	—
長期投与	なし	60	4	6.7	1.8	16.2
	あり	9	2	22.2	2.8	60.0

表 22 特別な背景因子別の改善率

特別な背景因子		エピソード数	総合評価判定 エピソード数	臨床所見の総合評価				改善率 (%)	95%信頼区間	
				改善 傾向	不変	悪化	未記載		下限値	上限値
解析対象エピソード数		50								
年齢 (歳)	16 未満	49	48	41	6	1	1	85.4	72.2	93.9
	16 以上 65 未満	1	1	0	0	1	0	0.0	0.0	95.0
	65 以上	0	0	0	0	0	0	—	—	—
妊娠	なし	50	49	41	6	2	1	83.7	70.3	92.7
	あり	0	0	0	0	0	0	—	—	—
腎機能障害	なし	48	47	40	5	2	1	85.1	71.7	93.8
	あり	2	2	1	1	0	0	50.0	1.3	98.7
肝機能障害	なし	50	49	41	6	2	1	83.7	70.3	92.7
	あり	0	0	0	0	0	0	—	—	—
長期投与	なし	45	44	37	6	1	1	84.1	69.9	93.4
	あり	5	5	4	0	1	0	80.0	28.4	99.5

明らかな差は認められなかった。

出血傾向を示す副作用が発現した症例を表 15 に示す。

出血傾向を示す副作用は 5 例に 6 件（出血，紫斑，血尿，腎出血，電撃性紫斑病，硬膜外血腫が各 1 件）認められた。

いずれも原疾患，合併症，手術歴など様々な要因の影響が考えられ，本剤との関連性は積極的に示唆されなかった。

⑨ PT-INR の推移

安全性解析対象症例 24 例（69 エピソード）について，ワルファリン併用の有無別，および 1 日平均投与量別の PT-INR の推移を表 16 に示す。

本剤投与前後の PT-INR は，ワルファリン併用「なし」では差は認められなかったが，「あり」では上昇傾向が認められ，この傾向は 1 日平均投与量別でも同様であった。

本剤は活性化した血液凝固第 V 因子，第 VIII 因子を

選択的に不活化することにより抗凝固作用を示す。また、ワルファリンはビタミンK依存性血液凝固因子(第II, VII, IX, X因子)の産生を抑制することにより抗凝固作用を示す。本剤とワルファリンの薬理作用は異なるが、いずれも抗凝固作用を有するため、併用によりその作用が増強され、凝固の指標となるPT-INRが上昇したと考えられる。

4) 有効性

① 臨床所見の総合評価

有効性解析対象症例50エピソードにおける臨床所見の総合評価一覧を表17に示す。

各臨床所見から総合評価された改善率(改善傾向)は、未記載の1エピソードを除くと83.7%(41/49)であった。

② 凝血学的改善度

有効性解析対象症例50エピソードにおける凝血学的改善度一覧を表18に示す。

本剤投与前後で3項目の凝血学的検査値がある29エピソードにおいて、凝血学的検査値から評価された改善率(軽度改善以上)は、55.2%(16/29)であった。

③ 承認前後の有効性の比較

承認前後の有効性の比較を表19に示す。

改善率は、承認前が100.0%(2/2)、承認後が83.7%(41/49)であった。

承認前の臨床試験では、主要評価項目を1項目とするために、臨床所見改善度と凝血学的改善度を統合した全般改善度を設定した。一方、承認後の製造販売後調査では、各臨床所見の改善度から総合的に判断した臨床所見の総合評価判定を行い、これに客観的な凝血学的検査に基づく凝血学的改善度を加味することで有効性評価を実施している。

承認前と承認後では改善エピソードとする評価方法が異なり、また承認前は症例数が2例(2エピソード)と少なく信頼区間の精度が低いため、承認前後の比較は困難である。

④ 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, 1日平均投与量, 投与期間, 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)別における改善率を表20に示す。

その結果、いずれの背景因子においても改善率に明らかな差は認められなかった。

5) 特別な背景を有する患者

使用成績調査において、小児23例(65エピソード)、腎機能障害を有する患者3例(3エピソード)、長期使用の患者5例(9エピソード)を収集した。なお、高齢者、妊産婦および肝機能障害を有する患者の症例はなかった。

① 安全性

安全性解析対象症例24例(69エピソード)における年齢別、妊娠の有無別、腎機能障害の有無別、肝機能障害の有無別、長期使用の有無別での副作用発現状況を表21に示す。

対象エピソード数が少ないため、比較は困難であるが、いずれの背景因子においても副作用発現エピソード率に明らかな差は認められなかった。

② 有効性

有効性解析対象症例16例(50エピソード)における年齢別、妊娠の有無別、腎機能障害の有無別、肝機能障害の有無別、長期使用の有無別での改善率を表22に示す。

対象エピソード数が少ないため、比較は困難であるが、いずれの背景因子においても改善率に明らかな差は認められなかった。

(2) 特定使用成績調査

使用成績調査で抗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®Cの「先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病」の適応症に対する安全性、有効性を把握するための製造販売後調査を実施した。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、2006年10月20日から2016年10月19日まで、全国24施設のご協力のもと、GPSP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) 鈴木宏治：プロテインC血液凝固制御系とその異常。生化学 **65** ; 1386-1401, 1993.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) Pescatore SL : Clinical management of protein C deficiency. Exp Opin Pharmacother **2**; 431-439, 2001.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
-