KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society Critical Care Medicine（米国胸部専門医学会及び米国集中治療医学会）
AT	Antithrombin（アンチトロンビン）
CAD	Congenital antithrombin deficiency（先天性 AT 欠乏症）
DIC	Disseminated intravascular coagulation（汎発性血管内凝固症候群）
N.D.	Not detected（定量下限未満）
PA	Plasminogen activator（プラスミノゲンアクチベーター）
pAT 製剤	血漿由来 AT 製剤
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome（全身性炎症反応症候群）
総合機構	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

用語の定義

用語	定義
APACHE II	The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（重症度スコア）
AT_{trough}	血漿中 AT 活性のトラフ値
AUC_{0-t}	3357-002 試験 KW-3357 又は pAT 製剤の初回投与開始から血漿中 AT 活性が定量下限未満になる被験者が発現した最も早い時点（t 時間）までの血漿中 AT 活性―時間曲線下面積 3357-[redacted]01 試験、3357-003 試験及び 3357-EU-001 試験： KW-3357 の初回投与開始から t 時間（最終検出時間）までの血漿中 AT 活性（又は AT 抗原濃度）―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	KW-3357 又は pAT 製剤の初回投与開始から無限大時間までの血漿中 AT 活性－時間曲線下面積
AUC_{48-t}	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始から t 時間までの血漿中 AT 活性－時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
C_{max}	最高血漿中 AT 活性、又は最高血漿中 AT 抗原濃度
$C_{max,3rd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
DIC スコア	3357-004 試験及び 3357-006 試験： 急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコア DIC スコアは SIRS、血小板数、PT 比、FDP（D-ダイマーより換算可能）の 4 項目から算定する（最大 8） 3357-005 試験： 厚生省（現：厚生労働省）DIC 診断基準から算定した DIC スコア DIC スコアは基礎疾患、臨床症状（出血症状、臓器症状）、検査成績（FDP、血小板数、フィブリノゲン濃度、PT 比）から算定する（最大 13）
DIC 離脱	3357-004 試験及び 3357-006 試験： 急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満の場合 3357-005 試験： 厚生省 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが白血病群 3 未満、非白血病群 6 未満の場合
FDP	フィブリン分解産物
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス

用語	定義
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
incremental recovery	AT 活性増加率（%/IU/kg） C_{max}（IU/mL）／投与量（IU/kg）×100 で算出する。
ITT	治療しようとする意図（予定した試験治療規定）に基づく解析集団
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PK	薬物動態
PT	MedDRA/J における基本語
PT 比	プロトロンビン比（被検血漿プロトロンビン時間／正常対照血漿プロトロンビン時間）
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔
SOC	MedDRA/J における器官別大分類
SOFA	Sepsis related organ failure assessment（臓器障害スコア）
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
治験期間	最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の規定された検査の終了日
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
ヘパリン類	ヘパリン類は未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドとした。

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.2 汎発性血管内凝固症候群（DIC）及び先天性 AT 欠乏症（CAD）の臨床的・病態生理学的側面 7
2.5.1.2.1 DIC の臨床的・病態生理学的側面 7
2.5.1.2.2 CAD の臨床的・病態生理学的側面 10
2.5.1.3 製品開発の科学的妥当性 11
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 開発計画の概略及び規制当局による助言等（第 I 相臨床試験～生物学的同等性試験） 12
2.5.1.4.2 開発計画の概略及び規制当局による助言等（第 III 相臨床試験） 13
2.5.1.5 臨床データパッケージ 14
2.5.1.6 GCP 遵守に関する記述 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1 生体試料分析法 16
2.5.2.1.1 血漿中 AT 活性の測定 16
2.5.2.1.2 血漿中抗 KW-3357 抗体の測定 16
2.5.2.1.3 血漿中 AT 活性中和抗体の測定 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 薬物動態学的特性 17
2.5.3.1.1 単回投与試験 17
2.5.3.1.2 KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較 17
2.5.3.2 DIC 患者での薬物動態 18
2.5.3.3 CAD 患者での薬物動態 18
2.5.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因 18
2.5.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因 19
2.5.3.5.1 薬物相互作用 19
2.5.3.6 血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性の関係 19
2.5.3.7 凝固線溶系検査値の変化 19
2.5.3.8 特別な試験（2.7.2.4） 19
2.5.3.8.1 抗 KW-3357 抗体 19
2.5.3.8.2 QT/QTc 間隔に対する影響 19
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略 20
2.5.4.1.1 有効性評価項目 20

2.5.4.1.2 有効性の解析 21
2.5.4.2 対象被験者の内訳（2.7.3.3.1.2） 21
2.5.4.3 有効性評価集団 22
2.5.4.4 有効性評価集団の人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3.3.1.3） 22
2.5.4.5 有効性評価 23
2.5.4.5.1 DIC 離脱の有無（主要評価項目）（2.7.3.3.2.1） 23
2.5.4.5.2 DIC スコア（2.7.3.3.2.2） 24
2.5.4.5.3 被験者の転帰（2.7.3.3.2.3） 27
2.5.4.5.4 臓器症状（SOFA スコア）（2.7.3.3.2.4） 27
2.5.4.5.5 重症度（APACHE II スコア）（2.7.3.3.2.5） 28
2.5.4.5.6 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）（2.7.3.3.2.6） 28
2.5.4.5.7 部分集団における結果の比較（2.7.3.3.3） 30
2.5.4.6 用法及び用量の検討（2.7.3.4） 31
2.5.4.7 効果の持続、耐薬性（2.7.3.5） 32
2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 安全性の評価方法（2.7.4.1.1） 33
2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.6） 34
2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 35
2.5.5.3.1 組入れ基準 35
2.5.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.3） 37
2.5.5.3.3 曝露の状況（2.7.4.1.2） 38
2.5.5.4 有害事象 38
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1.1） 38
2.5.5.4.2 AT 製剤で特徴的な有害事象及び副作用（2.7.4.2.1.5.2） 39
2.5.5.4.3 死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2） 40
2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3） 41
2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4） 42
2.5.5.4.6 有害事象の部分集団解析（2.7.4.2.1.1.3） 42
2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性（2.7.4.2.1.1.2、2.7.4.4.3） 43
2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法 44
2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 44
2.5.5.6.1 過量投与（2.7.4.5.5） 44
2.5.5.6.2 薬物乱用（2.7.4.5.6） 45
2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7） 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1 ベネフィット 46
2.5.6.1.1 ヒト血漿由来の病原体に感染するリスクを低減させる 46
2.5.6.1.2 安定した供給ができる 46
2.5.6.2 リスク 46
2.5.6.2.1 出血症状の発現に関するリスク 46
2.5.6.2.2 過敏症の発現に関するリスク 46

2.5.6.2.3 妊婦、産婦及び授乳婦におけるリスク 47
2.5.6.3 結論 47
2.5.7 参考文献 48

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

正常な生体内の血管内では、血液は凝固せず流動性を保っている。しかし、一旦血管の破綻が起きたときには、瞬時に凝固系の作動が開始し、多段階の反応を経て血液凝固が進展し、血液の流出を停止させる。また、ほぼ同時に線溶系が働き出し、破綻部分血管内の凝血塊を溶解して血管内面を平滑に戻す。これら凝固系と線溶系の作用は拮抗するものであり、どちらの作用が強すぎても円滑な血液流動性を保つことはできず、生体はこれらの働きを精緻にコントロールしている。

アンチトロンビン（AT）は、血液中の主要な凝固阻害因子のひとつであり、432 個のアミノ酸より構成される分子量約 57000 の 1 本鎖の糖蛋白質である。主として肝臓で合成され、トロンビンのほか、活性型の第 X 因子、第 XII 因子、第 IX 因子、第 XI 因子等と複合体を形成することで、これら凝固因子群を不活性化するセリンプロテアーゼインヒビターである。KW-3357 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を宿主細胞として産生したヒト AT と同一のアミノ酸配列を示す分子を薬効成分とする、遺伝子組換えヒト AT 製剤である。

2.5.1.2 汎発性血管内凝固症候群（DIC）及び先天性 AT 欠乏症（CAD）の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 DIC の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1.1 DIC の病態

DIC は、さまざまな原因によって惹起される広範な血管内の凝固亢進を特徴とする後天的な症候群である。DIC を引き起こす主な基礎疾患としては、感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌等が挙げられる。国内での DIC 患者数は、厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班により 1997 年に実施された全国的アンケート調査から年間 73000 人と推定されている。DIC の予後は不良であり、同調査では、DIC を発症した 2193 名の死亡率は 56.0%であった[2)]。

DIC の主な発生機序は、病的な量の組織因子（TF）に血液がさらされることによる、トロンビンの制御困難な産生である。それと同時に、生理学的な抗凝固機構の抑制や異常な線溶が DIC の過程を更に助長する。これらの異常があいまって全身の小、中血管へのフィブリン沈着につながる。このフィブリン沈着の期間や程度によっては多くの臓器（特に肺、腎臓、肝臓、脳）に対する血液供給が阻害され、最終的には臓器不全に至る。持続する凝固活性化によって凝固因子と血小板が消費され、結果として全身性の易出血につながる[3)]。

DIC の最も一般的な所見は出血であり、静脈穿刺部位からの毛細血管性出血、点状出血、斑状出血から、消化管、肺、又は中枢神経系への大量出血にまで及ぶ。一方、DIC にみられる凝固亢進状態は微小循環の血管閉塞症として発現し、結果として臓器不全に至り、大血管の塞栓や脳血栓症も起こりうる[3)]。

上記は一般的な DIC の病態であるが、DIC の病型は更に分類することができる。「無症候性 DIC」は、顕著な臨床所見はないが、臨床検査成績のみにより DIC の診断がなされる病型である[4)]。「線溶亢進型 DIC」は、プラスミンがフィブリンを分解する二次線溶亢進では説明できな

い、又は二次線溶から予測される以上の線溶活性が存在する DIC である。すなわち、その基礎疾患として、プラスミノゲンアクチベーター（PA）を産生する腫瘍又は PA、プラスミンを介さない線溶物質を産生する疾患が挙げられる。例としては、前立腺癌、悪性黒色腫、肺癌等 PA を産生する腫瘍や、PA 以外の線溶物質を有する急性前骨髄球性白血病、血管腫等がある。また、腹部大動脈瘤に合併した DIC も、典型的には線溶活性化が強く、出血しやすい病態となる。「線溶抑制型 DIC」は、敗血症に伴う DIC が典型例で、炎症による臓器障害以外に、PA インヒビターI が著増し、虚血性の臓器症状が出現しやすくなる。線溶抑制型 DIC では、重症や治療開始が遅れた場合等に多臓器不全が進行し、予後は極めて不良となる[5)]。

2.5.1.2.1.2 DIC の診断

DIC は臨床所見及び血小板数等の検査所見に基づいて診断される。国内では、診断基準として厚生省 DIC 診断基準（1988 年）[6)]と急性期 DIC 診断基準（2005 年）[7,8)]が用いられている（表 2.5.1.2.1.2-1）。急性期 DIC 診断基準は、それ以前に用いられてきた厚生省 DIC 診断基準等に対し、24 時間体制で診断可能であること、早期診断が可能であること等を目標として検討され、日本救急医学会により確定された診断基準である[9)]。

表2.5.1.2.1.2-1 DIC 診断基準[10)]を改変

	厚生省 DIC 診断基準		急性期 DIC 診断基準
	骨髄中の巨核球の減少	骨髄中の巨核球正常	
基礎疾患	あり：1 点		必須項目、要除外診断
臨床症状	臓器症状：1 点	出血症状：1 点 臓器症状：1 点	全身性炎症反応症候群（SIRS）（3 項目以上）：1 点
血小板数（$\times 10^3/\mu L$）	0 点	80 超、120 以下：1 点 50 超、80 以下：2 点 50 以下：3 点	80 以上、120 未満又は 24 時間以内に 30%以上減少：1 点 80 未満又は 24 時間以内に 50%以上減少：3 点
FDP（μg/mL）	10 以上、20 未満：1 点 20 以上、40 未満：2 点 40 以上：3 点		10 以上、25 未満：1 点 25 以上：3 点
フィブリノゲン（mg/dL）	100 超、150 以下：1 点 100 以下：2 点		－
プロトロンビン時間（PT 比）	1.25 以上、1.67 未満：1 点 1.67 以上：2 点		1.2 以上：1 点
DIC	4 点以上	7 点以上	4 点以上

2.5.1.2.1.3 DIC の治療

DIC の治療目標は、敗血症では生存率の改善、白血病等では DIC からの離脱である。DIC の治療としては、まず基礎疾患の治療が行われる。通常、DIC 診断前より基礎疾患の治療が行われているが、DIC と診断された場合には、基礎疾患により抗菌剤及び抗悪性腫瘍薬の投与等、更に強力な治療が行われる[4)]。

次に、基礎疾患や臨床症状により DIC の病態を評価し、無症候性 DIC、線溶亢進型 DIC、線溶抑制型 DIC に分類して、抗凝固療法を選択する。2009 年に日本血栓止血学会から公表された「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」（以下、エキスパートコンセンサス）では、感染症に伴う DIC の各種病態に対して、表 2.5.1.2.1.3-1に示す治療法が推奨されている[5)]。また、2014 年にエキスパートコンセンサスの追補が公表され、ヒトリコンビナントトロンボモジュリンの推奨度が付け加えられた[11)]。エキスパートコンセンサス及

びその追補では、無症候性 DIC には、AT とともに低分子ヘパリン、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ヒトリコンビナントトロンボモジュリンが推奨度 B_2（十分な根拠はないが、有害作用が少なく日常臨床で行われている）とされる。線溶亢進型 DIC では、軽度出血の場合にはヒトリコンビナントトロンボモジュリンが推奨度 B_1（その推奨の効果に関する根拠が中等度である。又は、その効果に関して強い根拠があるが臨床上の有用性がわずかである）、AT、低分子ヘパリン、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタットが推奨度 B_2 とされ、生命に関わる著明な出血がある場合は、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ダナパロイドナトリウムの投与は禁忌となる。線溶抑制型 DIC では AT 及びヒトリコンビナントトロンボモジュリンが推奨度 B_1 とされている[5,11]。

表2.5.1.2.1.3-1　エキスパートコンセンサスでの各種治療法の病態別推奨度[5]を改変

DIC の病態		基礎疾患の治療	抗凝固療法　A						抗線溶療法	線溶療法	補充療法	
			UFH	LMWH	DS	GM	NM	AT			FFP	PC
総合的		○	C	B_2	C	B_2	B_2	B_1#	D	D	○*	○*
無症候型	輸血基準不適合	○	C	B_2	C	B_2	B_2	B_2#	D	D		
	輸血基準適合	○	C	B_2	C	B_2	B_2	B_2#	D	D	B_2*	B_2*
線溶亢進型	軽度	○	C	B_2	C	B_2	B_2	B_2#	D	D		
	著明	○	D	D	D	B_1	B_1	B_2#	C$	D	○*	○*
線溶抑制型		○	C	B_2	C	B_2	B_2	B_1#	D	D		
合併症	大血管の血栓合併	○	B_2	B_1	B_2	C	C	B_2#	D	注		
	TTP 合併	○	C	B_2	C	B_2	B_2	B_2#	D	D	○	D
	HIT 合併	○	D	D	D	B_2	B_2	B_2#	D	D		D

［推奨度］
コンセンサス：科学的根拠の有無に限らず、診療上、常識的に行うべき治療。
A：その推奨の効果に対して強い根拠があり、その臨床上の有用性も明らかである。
B_1：その推奨の効果に関する根拠が中等度である。又は、その効果に関して強い根拠があるが臨床上の有用性がわずかである。
B_2：十分な根拠はないが、有害作用が少なく日常臨床で行われている。
C：その推奨の効果を支持する（あるいは否定する）根拠が不十分である、又は、その効果が有害作用・不都合（毒性や薬剤の相互作用、コスト）を上回らない可能性がある。
D：その推奨の有効性を否定する、又は、有害作用を示す中等度の根拠がある。
○：コンセンサス、#：適応は血中 AT<70%の症例に限定される。*：輸血基準適合症例に限定される。注：致死的な血栓症に対しては、例外的に線溶療法が行われる場合がある。適応、投与時期・方法等は専門医に相談する必要があり、脳梗塞等では禁忌になる場合もある。$：抗線溶療法は専門医に相談する。UFH：未分画ヘパリン、LMWH：低分子ヘパリン、DS：ダナパロイドナトリウム、GM：ガベキサートメシル酸塩、NM：ナファモスタットメシル酸塩、FFP：新鮮凍結血漿、PC：濃厚血小板、TTP：血栓性血小板減少性紫斑病、HIT：ヘパリン起因性血小板減少症

また、2012 年に日本集中治療医学会によって作成された「日本版敗血症診療ガイドライン」[12]では、敗血症性 DIC の治療薬として AT、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ダナパロイドナトリウム、ヒトリコンビナントトロンボモジュリン等が挙げられている。その推奨度は、AT、低分子ヘパリン及びヒトリコンビナントトロンボモジュリンが 2C（弱い推奨、弱いエビデンスのあるもの）、未分画ヘパリン及びダナパロイドナトリウムが 2D（弱い推奨、非常に低いエビデンスしかないもの）とされている[12]。

AT は、活性が 70%以下に低下している場合は、DIC の病態分類によらず投与の適応となる。敗血症ではしばしば血中 AT 活性が低下し、その血中濃度は敗血症の予後に関連する。AT 投与にもかかわらず AT 値が改善しない DIC 患者は予後が悪い[4]。上記エキスパートコンセンサス及びその追補では AT の総合的な推奨度は B_1 であり、個別の薬剤としては、ヒトリコンビナント

トロンボモジュリンとともに最も高い推奨度となっている[5,11]。また、「日本版敗血症診療ガイドライン」でも、敗血症性 DIC の治療薬として、抗凝固薬の中で比較的高い推奨度となっている。

前述のように、DIC の病態生理は単一ではなく、個々の患者の病態を把握したうえで治療することが必要とされる。AT は DIC の代表的な治療薬のひとつであり、基礎疾患を問わず使用可能である。国内では、pAT 製剤が「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）」を適応症として承認されている。しかし、既存 pAT 製剤の製造に際しては、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ものの、現在のウイルスクリアランス技術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･除去することは困難である。また、血漿由来の未知の感染性因子を含有する可能性を完全には否定できないため、これらによる感染のリスクを完全に排除することができない。

また、pAT 製剤は有限かつ貴重な献血を原材料としているため、献血可能人口の中長期的な減少等、安定的供給については潜在的なリスクを抱えている。「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針の全部を改正する件について」（平成 25 年 7 月 23 日、薬食発 0723 第 4 号）[13]にも、血液製剤の安定供給及び国内の献血に基づく国内自給等の観点から、「今後とも、遺伝子組換え製剤等の血液製剤代替医薬品の開発は重要な課題である。」と明記されている。

2.5.1.2.2 CAD の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.2.1 CAD の病態

CAD は、遺伝的に AT が欠乏する常染色体優性遺伝性疾患である。遺伝子異常は通常ヘテロ接合体として認められ、ホモ接合体は致死的と考えられている[14]。国内の CAD の患者の割合は 0.16%と推測され、欧米（0.02~0.17%）と同程度と考えられる[15]。

CAD は type I と type II に大別され、type I では AT 抗原量及び活性の両者が同等に減少し（正常の約 50%）、type II では抗原量は正常であるが活性に異常が認められる。Type I は、AT 遺伝子の単一塩基の置換、少数塩基の欠失又は挿入変異、遺伝子の全欠損又は部分欠損によって引き起こされる。Type II は、AT 遺伝子の単一塩基の置換による分子異常症とされ、変異部位の相違により表現型が異なる[16]。

CAD 患者の 80~90%では、50~60 歳までに血栓症が発現すると報告されており、10~35 歳、特に 14 歳以降に、主として静脈系に初発することが多い。血栓症は下肢深部静脈に最も多く認められ、その約 40%は肺梗塞を合併する。表在性の血栓症は比較的稀である。血流が緩徐な下大静脈、腸間膜静脈、脳矢状静脈洞等、血栓症が比較的稀な部位にも認められる。これらの血栓症の約 60%は再発する傾向にあり、動脈系も含めて複数の血栓症に罹患しやすい傾向にある。血栓症の約 70%は外傷、手術、妊娠、経口避妊薬の内服等、通常では血栓症の発症に至らないような軽微な誘因によって引き起こされる[16]。CAD 患者の死亡率は、非 CAD 患者と比較して差はないとされている[17]。

2.5.1.2.2.2 CAD の診断

CAD は、血栓症の家系内での多発、若年での発症、重複性又は再発性血栓、稀な部位の血栓症、ヘパリン抵抗性等により疑われる。診断は、血中 AT の抗原量及び活性の低下によってなされる。AT は重篤な肝機能障害、広範な血栓形成等、種々の後天的要因により低下することが

あるため、CAD の診断にはこれらの疾患及び原因を除外する必要がある。また、AT の欠損は数世代に及ぶ家系構成員で確認されることが望ましく、診断の確定には遺伝子異常を明らかにすることが必要と考えられる[16)]。

2.5.1.2.2.3 CAD の治療

血栓塞栓症発症の急性期では、循環不全に対する全身管理とともに抗血栓療法が実施される。抗血栓療法には、速やかに抗凝固作用を発揮するヘパリンに併せて血栓溶解薬が用いられる。ヘパリンの抗凝固作用は血中の AT レベルに依存するため、CAD 患者ではヘパリンの十分な抗凝固作用が期待できず、AT 製剤の補充が必要とされる[16)]。

CAD 患者は高率に血栓症を反復し、ときに致死的な血栓塞栓症を発症するため、血栓症の既往のある患者には経口抗凝固薬又は抗血小板薬の投与の継続が必要である。AT 製剤は、日常的に補充する必要はないものの、外傷、手術、妊娠・分娩等、血栓症発症の誘因が存在するハイリスク期に補充される[16)]。国内では、pAT 製剤が「先天性アンチトロンビン III 欠乏に基づく血栓形成傾向」を適応症として承認されている。しかし、DIC と同様、CAD に対しても、pAT 製剤による感染のリスクを完全には排除できない。

2.5.1.3 製品開発の科学的妥当性

何らかの原因で凝固系と線溶系のバランスが崩れると血栓形成や出血を来し、これを是正するための治療として、凝固亢進状態の場合には凝固阻害因子の補充や抗凝固剤等の投与が、線溶亢進状態の場合には凝固因子群の補充や線溶阻害剤等の投与が行われる。

生体内における主要な血液凝固阻害因子のひとつとして AT がある。AT はトロンビンのほか、第 X 因子、第 XII 因子、第 IX 因子、第 XI 因子等の血液凝固因子に対して阻害作用を示す。また、AT はヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる。前述の DIC、CAD は AT が欠乏した病態であり、血栓症を発症するリスクが高まる。健康成人での AT の血中半減期は 2~5 日であるが、DIC や敗血症の患者では血中半減期が数時間にまで短縮することがある[18,19)]。敗血症では、AT は継続的なトロンビン生成による消費、活性化した好中球から放出されるエラスターゼによる分解、AT 合成の障害により、顕著に低下する[20)]。敗血症性ショック患者では、発症時の AT 活性値が 50%未満の群では生存率が有意に低いことが報告されている[21)]。

協和発酵キリン株式会社は、組換え DNA 技術を用いて、ヒト天然型 AT と同一のアミノ酸配列かつ同じタイプの糖鎖構造を持つ遺伝子組換え AT として KW-3357 を作製した。KW-3357 又は pAT 製剤をヒト新鮮血漿に添加し、ヘパリン存在下で血漿凝固時間を測定したところ、KW-3357 及び pAT 製剤の凝固時間延長作用に有意な差は認められなかった。また、リポポリサッカライド又はトロンボプラスチンを用いてラット血液凝固亢進モデルを作製し、KW-3357 及び pAT 製剤の作用を検討した結果、KW-3357 及び pAT 製剤は、これらのモデルの凝固系評価項目の変化を抑制し、両薬剤の抑制作用に有意な差は認められなかった。

以上を踏まえ、DIC 及び CAD の治療において、KW-3357 が pAT 製剤を代替できることが期待された。pAT 製剤ではヒト血漿由来の病原体に感染するリスクを完全には排除できないが、KW-3357 はこの問題を解決しうると考え、開発に着手した。

2.5.1.4 臨床開発計画

KW-3357 は、[redacted] 年に臨床試験を開始し、これまでに合計 7 試験の臨床試験を実施した。そのうち 6 試験は国内で、1 試験は海外で実施した。

内訳は第 I 相試験（薬物動態比較試験及び生物学的同等性試験を含む）が 4 試験、第 III 相試験が 3 試験であった。上記の試験には健康成人、CAD 患者又は DIC 患者が参加し、200 名に KW-3357 が投与された。

2.5.1.4.1 開発計画の概略及び規制当局による助言等（第 I 相臨床試験～生物学的同等性試験）

KW-3357（5、20、60、120 IU/kg）を健康成人男性に単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、日本人健康成人男性を対象とした非盲検試験（3357-[redacted]01 試験、以下、[redacted]01 試験）を[redacted]年より実施した。

その後、医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し[redacted]について相談した（1.13.2-1）。その際、協和発酵キリン株式会社は、[redacted]という案を提示した。これに対して独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）から、「[redacted]」との助言を得た。また、[redacted]について総合機構から了承された。

上記の助言に基づき、健康成人男性を対象とした KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較試験（3357-002 試験、以下、002 試験）を[redacted]年に実施した。002 試験では、KW-3357 60 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの薬物動態を、無作為化、並行群間比較デザインにより比較した。主要評価項目は血漿中 AT 活性より算出した $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ とし、併せて安全性を検討した。

一方、KW-3357（50 IU/kg）を CAD 患者に単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を確認するため、非盲検試験（3357-EU-001 試験、以下、EU-001 試験）を欧州で 2009 年から実施した。

002 試験の結果を踏まえ、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を実施し、[redacted]について相談した（1.13.2-2）。その際、[redacted]を総合機構に提示した。また、[redacted]を述べた。これに対して総合機構から、「[redacted]とに

[redacted]」という助言を得た。また、総合機構は、「『非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について』（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）[22]が発出されたことを踏まえ、[redacted]」と述べた。更に、総合機構から、「[redacted]」との意見があった。

上記の助言に基づいて 003 試験を [redacted] 年に実施し、健康成人男性を対象として、KW-3357 72 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与し、血漿中 AT 活性より算出した $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ を薬物動態パラメータとして両製剤の生物学的同等性を検証するとともに、安全性を検討する試験を計画した。その際、生物学的同等性の評価として、$C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ は対数変換し、投与群を因子とした分散分析により解析した。$C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、log(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき、KW-3357 72 IU/kg 投与と pAT 製剤 60 IU/kg 投与は生物学的に同等と判定することとした。また、12 誘導心電図検査を実施し、QTc 間隔に及ぼす影響を検討することとした。

2.5.1.4.2 開発計画の概略及び規制当局による助言等（第 III 相臨床試験）

前述の医薬品[redacted]相談（[redacted]）（1.13.2-2）で、[redacted]についても相談した。総合機構からは、「[redacted]」等の助言が得られ、[redacted]についておおむね了承された。ただし、[redacted]について合意に至らなかったため、改めて議論することとなった。また、総合機構から「[redacted]」との見解が示された。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し、[redacted]について相談した（1.13.2-3）。[redacted]を提示したところ、総合機構から特段の異論はなかった。また、[redacted]について相談したところ、総合機構から、「[redacted]」との助言を得た。

以上の助言に基づき、第 III 相臨床試験として 004 試験、005 試験及び 3357-006 試験（以下、006 試験）を実施することとした。004 試験は 2011 年から実施し、pAT 製剤を対照とした非盲検無作為化並行群間比較法により、急性期 DIC 診断基準により診断された感染症 DIC 患者に対する KW-3357 の有効性及び安全性を検討した。004 試験では KW-3357 36 IU/kg 又は pAT 製剤 30 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した。有効性の主要評価項目は、投与開始後 6 日目又は中止時の DIC 離脱の有無とした。005 試験及び 006 試験はいずれも一般臨床試験とした。005 試験は 2011 年から実施し、非対照、非盲検法により、厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者に対して、ヘパリン類併用下での KW-3357 の安全性及び有効性を検討した。また、006 試験は 2012 年から実施し、非対照、非盲検法により、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者に対して、ヘパリン類併用下での KW-3357 の安全性及び有効性を検討した。

2.5.1.5 臨床データパッケージ

医薬品[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-2）及び医薬品[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-3）での総合機構の助言に基づき、KW-3357 の臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1のとおり 7 試験で構築し、以下に示す効能・効果及び用法・用量で KW-3357 の製造販売承認申請を行うこととした。臨床データパッケージに含まれる 7 試験は、いずれも評価資料として提出することとした。

なお、効能・効果及び用法・用量での DIC の表記は、近年、より一般的に使用される「播種性血管内凝固症候群」とした。

【予定される効能・効果】

先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向

アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）

【予定される用法・用量】

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。

1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向

   1 日 1 回 24～72 国際単位/kg を投与する。

2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）

   通常、成人には、1 日 1 回 36 国際単位/kg を投与する。

   なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日量として 72 国際単位/kg を超えないこと。

表2.5.1.5-1　臨床データパッケージ

試験番号 国内外	試験の種類	目的	対象	治験期間	試験報告書 a)の 添付場所
3357-002 国内	薬物動態比較	薬物動態 安全性	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	5.3.1.2-1
3357-003 国内	生物学的同等性	生物学的同等性 安全性	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	5.3.1.2-2
3357-[redacted]01 国内	第 I 相	薬物動態 安全性	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	5.3.3.1-1
3357-EU-001 海外	第 I 相	薬物動態 安全性 忍容性	CAD 患者	2009 年 7 月～ 2010 年 12 月	5.3.3.2-1
3357-004 国内	第 III 相	有効性 安全性	感染症 DIC 患者 （急性期 DIC 診断基準）	2011 年 6 月～ 2013 年 5 月	5.3.5.1-1
3357-005 国内	第 III 相	有効性 安全性	DIC 患者（厚生省 DIC 診断基準）	2011 年 12 月～ 2013 年 4 月	5.3.5.2-1
3357-006 国内	第 III 相	有効性 安全性	DIC 患者（急性期 DIC 診断基準）	2012 年 2 月～ 2012 年 10 月	5.3.5.2-2

a）いずれも評価資料

2.5.1.6　GCP 遵守に関する記述

すべての国内臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日付 厚生省令第 28 号）」及びその一部改正省令を遵守して実施し、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもと、すべての被験者より文書による同意を取得したうえで実施した。また、海外で実施した EU-001 試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、European Clinical Trials Directive（Directive 2001/20/EC）、GCP Directive（Directive 2005/28/EC）及び臨床試験に関して適用しうるすべての規制を遵守して実施し、医療機関内倫理委員会による承認のもと、すべての被験者より文書による同意を取得したうえで実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

KW-3357 は静注用製剤であり、臨床試験で使用した製剤の処方は「2.3.P.2.2.1 製剤設計」に示した。開発過程で処方変更を行っていないため、KW-3357 の製剤間の生物学的同等性試験は実施していない。なお、KW-3357 と pAT 製剤（ノイアート®）の生物学的同等性の概括評価は、「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」に記載した。

2.5.2.1 生体試料分析法

2.5.2.1.1 血漿中 AT 活性の測定

血漿中 AT 活性は、[redacted] キットを用いた発色性合成基質法により測定した。血漿中 AT 活性の定量範囲は、KW-3357 及びノイアート®ともに 300~1200 mIU/mL、定量下限は 300 mIU/mL であった。本測定法における AT 活性は、ヒト血漿中に存在する内因性 AT と、KW-3357 又はノイアート®に由来する AT 活性の和として測定される。

血漿中の KW-3357AT 活性は−35.0~−20.0°C（設定温度）及び−60°C 以下（設定温度）で、いずれも 12 ヵ月までの凍結保存安定性が確認されている。血漿中のノイアート AT 活性は−35.0~−20.0°C（設定温度）及び−60°C 以下（設定温度）で、いずれも 3 ヵ月までの凍結保存安定性が確認されている。

2.5.2.1.2 血漿中抗 KW-3357 抗体の測定

血漿中抗 KW-3357 抗体は ELISA により測定した。本承認申請に用いた全 7 試験において、陽性と判定された検体はなかった。

2.5.2.1.3 血漿中 AT 活性中和抗体の測定

血漿中 AT 活性中和抗体の測定については、KW-3357AT 活性を、[redacted] キットを用いた発色性合成基質法により測定する方法と、テストチーム®ATIII·2 キットの製造中止に伴い、キットを用いない発色性合成基質法により測定する方法を確立した。

血漿中 AT 活性中和抗体の測定では、血漿中抗 KW-3357 抗体の測定で陽性と判定された検体のみ実施する手順を適用したが、本承認申請に用いた全 7 試験において、血漿中抗 KW-3357 抗体が陽性と判定された検体はなかったため、血漿中 AT 活性中和抗体の測定は実施しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学的特性

2.5.3.1.1 単回投与試験

健康成人男性に KW-3357 を 5、20、60 又は 120 IU/kg 単回投与したときの血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度を指標として薬物動態を検討した（[redacted]01 試験）。

KW-3357 を 5 IU/kg 投与したときの血漿中 AT 活性（投与前補正ありの平均値、以下同様）は、投与後すべての時点で定量下限未満（<0.300 IU/mL、N.D.）であった。KW-3357 を 20 又は 60 IU/kg 投与したときの血漿中 AT 活性は、早期の時点で N.D.となり十分に消失相を評価できなかったが、120 IU/kg 投与したときの血漿中 AT 活性は、t_{max} 以後ほぼ 2 相性に消失した。$t_{1/2}$ は 60 及び 120 IU/kg 投与でいずれも 6 名中 2 名で算出可能であった。60 IU/kg を投与したときの分布相の $t_{1/2}$ は 15.68 及び 16.37 時間、120 IU/kg を投与したときの $t_{1/2}$ は 143.88 及び 200.28 時間であった。Incremental recovery（平均値）はそれぞれ 1.82、1.80 及び 1.72%/IU/kg であった。

KW-3357 を 5 IU/kg 投与したときの血漿中 AT 抗原濃度（投与前補正ありの平均値、以下同様）は投与後すべての時点で N.D.（投与前値の 20%未満）であった。KW-3357 を 20 IU/kg 投与したときには血漿中 AT 抗原濃度が測定できた時点が少なく十分に消失相を評価できなかったが、60 又は 120 IU/kg 投与したときの血漿中 AT 抗原濃度は、t_{max} 以後ほぼ 2 相性に消失した。$t_{1/2}$ が算出可能であった被験者は 20 及び 60 IU/kg 投与の各 1 名のみであった。20 IU/kg を投与したときの分布相の $t_{1/2}$ は 8.26 時間、60 IU/kg を投与したときの $t_{1/2}$ は 16.85 時間であった。

AT 活性及び AT 抗原の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ が 20~120 IU/kg の投与量範囲で投与量の増加に比例して増加したことから、KW-3357 を単回投与したときの薬物動態は 20~120 IU/kg の投与量範囲で線形性を示すと考えられた。

2.5.3.1.2 KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較

健康成人男性に KW-3357（60 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの薬物動態を比較した（002 試験）。3 回目投与後の KW-3357 群の血漿中 AT 活性（投与前補正ありの平均値）は、t_{max} 付近では pAT 製剤群と同様であったが、以降では pAT 製剤群より低く推移した。AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数変換値の平均値の差から算出した KW-3357 の pAT 製剤に対する比は、それぞれ 92.6%及び 63.2%、90%信頼区間はそれぞれ 82.5~104.0%及び 56.0~71.3%であり、KW-3357 群の $AUC_{48\text{-}t}$ は pAT 製剤群に比べ小さかった。

健康成人男性を対象として、KW-3357 の投与量を 72 IU/kg、pAT 製剤の投与量を 60 IU/kg としたときの、KW-3357 と pAT 製剤の生物学的同等性試験を実施した（003 試験）。KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、両製剤群の血漿中 AT 活性（投与前補正ありの平均値）は同様の推移を示した（図 2.5.3.1.2-1）。生物学的同等性の主要評価項目である $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数変換値の平均値の差から算出した KW-3357 の pAT 製剤に対する比はそれぞれ 105.7%及び 100.5%、90%信頼区間はそれぞれ 100.3~111.3%及び 91.5~110.4%であり、KW-3357 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg の生物学的同等性が検証された。

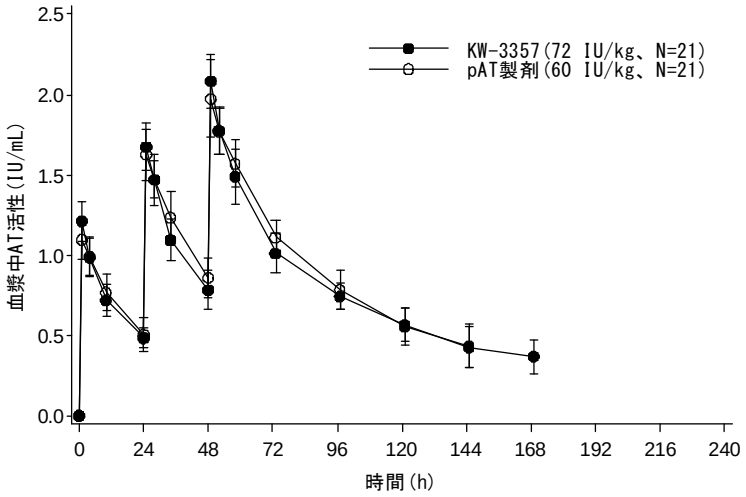


図2.5.3.1.2-1　KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性の推移（平均値±標準偏差）

2.5.3.2　DIC 患者での薬物動態

感染症に伴い発症した DIC 患者に KW-3357（36 IU/kg）又は pAT 製剤（30 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき、KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに、投与前補正なしの AT_{trough} は治験薬投与開始後徐々に上昇した。5 日間の反復投与で、投与前補正なしの AT_{trough}（集中測定、平均値±標準偏差、以下同様）は、KW-3357 群では 107.3±26.1%、pAT 製剤群では 115.0±25.3%を示した（004 試験）。

厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者に KW-3357（36 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき、投与前補正なしの AT_{trough} は治験薬投与開始後徐々に上昇した。5 日間の反復投与で、投与前補正なしの AT_{trough} は 97.5±19.6%を示した（005 試験）。

急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者に KW-3357（36 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき、投与前補正なしの AT_{trough} は治験薬投与開始後徐々に上昇した。5 日間の反復投与で投与前補正なしの AT_{trough} は 96.8±27.0%を示した（006 試験）。

2.5.3.3　CAD 患者での薬物動態

CAD 患者に KW-3357 を 50 IU/kg 投与したとき、AT 活性の C_{max}（平均値、以下同様）は 1.074 IU/mL、AUC_{0-t} は 18.282 IU·h/mL、分布相の $t_{1/2}$ は 20.8 時間、incremental recovery は 2.14%/IU/kg であった。AT 抗原の C_{max} は 27.66 mg/dL、AUC_{0-t} は 958 mg·h/dL、$t_{1/2}$ は 71.9 時間であった（EU-001 試験）。

2.5.3.4　薬物動態に及ぼす内因性要因

004 試験で感染症に伴い発症した DIC 患者に KW-3357（36 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき、26~95 歳の年齢範囲及び 26~105 kg の体重範囲のいずれにおいても、投与前補正なしの AT_{trough} に年齢及び体重の影響は認められなかった（2.7.2.3.6）。

2.5.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因

2.5.3.5.1 薬物相互作用

KW-3357 の薬物相互作用を検討することを目的とする臨床試験は実施しなかった。

KW-3357 は高分子の蛋白質であるため、一般的に低分子薬物の薬物相互作用の要因となる代謝酵素、トランスポーター及び蛋白結合が KW-3357 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.5.3.6 血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性の関係

健康成人男性に KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、いずれの投与日でも、KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに、血漿中 AT 抗原濃度と AT 活性の関連性に時間に伴う明らかな変化は認められなかった。血漿中 AT 抗原濃度と抗 Xa 活性の関連性及び血漿中抗 Xa 活性と AT 活性の関連性についても、時間に伴う明らかな変化は認められず、これらの関係は両製剤で同様であった（003 試験）。

2.5.3.7 凝固線溶系検査値の変化

健康成人男性に KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度と各凝固線溶系検査値に明確な関連性は認められず、両製剤の凝固線溶系に対する影響に違いは認められなかった（003 試験）。

2.5.3.8 特別な試験（2.7.2.4）

2.5.3.8.1 抗 KW-3357 抗体

本承認申請に用いたすべての臨床試験で、血漿中抗 KW-3357 抗体を測定した。抗 KW-3357 抗体の生成が認められた被験者はいなかった。

2.5.3.8.2 QT/QTc 間隔に対する影響

健康成人男性に、KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの KW-3357 及び pAT 製剤の心電図に対する影響を検討した（003 試験）。その結果、KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに、治験期間を通じてすべての時点で、Fridericia の補正式及び Bazett の補正式により算出した QTc 間隔（QTcF、QTcB）の絶対値は 450 msec を超えなかった。また、変化量は 30 msec を超えなかった。

KW-3357 又は pAT 製剤を投与したときの血漿中 AT 活性（投与前補正あり）と QTc 間隔の変化量（ΔQTcF、ΔQTcB）の関係を検討した。その結果、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、血漿中 AT 活性と QTc 間隔の変化量に相関は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略

KW-3357 の有効性は、pAT 製剤との比較対照試験である 004 試験、一般臨床試験である 005 試験、006 試験の 3 試験により評価した。また、pAT 製剤との比較対照試験である 004 試験を主要な試験として KW-3357 の有効性を評価することとした。

KW-3357 の有効性の評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1に示した。

004 試験は、pAT 製剤を対照薬として感染症 DIC 患者を対象に、KW-3357 の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験として実施した。主要評価項目は DIC 離脱の有無とした。

005 試験では厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者、006 試験では急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象とし、ヘパリン類併用下での KW-3357 の安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検一般臨床試験として実施した。

004 試験、005 試験、006 試験では、いずれも KW-3357 36 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。004 試験では対照薬として pAT 製剤 30 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。

表2.5.4.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧（すべて評価資料）

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン	対象	薬剤、用法及び用量、 投与期間	治験薬投与 被験者数	試験報告 書の添付 場所
3357-004 第 III 相比較対照試験 国内	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間比較試験	感染症 DIC 患者 （急性期 DIC 診断基準）	KW-3357：36 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注 pAT 製剤：30 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注 投与期間：5 日間	KW-3357 群： 109 名 a) pAT 製剤群： 112 名 b)	5.3.5.1-1
3357-005 第 III 相一般臨床試験 国内	安全性 有効性	多施設共同、非盲検試験	DIC 患者 （厚生省 DIC 診断基準）	KW-3357：36 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注 投与期間：5 日間	15 名	5.3.5.2-1
3357-006 第 III 相一般臨床試験 国内	安全性 有効性	多施設共同、非盲検試験	DIC 患者 （急性期 DIC 診断基準）	KW-3357：36 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注 投与期間：5 日間	5 名	5.3.5.2-2

a）KW-3357 群に割り付けられたものの、誤って pAT 製剤を投与された 1 名を含む

b）pAT 製剤群に割り付けられたものの、投与開始後 3 日目に誤って KW-3357 を投与された 1 名を含む

2.5.4.1.1 有効性評価項目

比較対照試験（004 試験）及び一般臨床試験（005 試験、006 試験）における有効性評価項目を表 2.5.4.1.1-1に示した。

いずれの試験でも、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC 離脱の有無を主要な評価項目とした。

表2.5.4.1.1-1　有効性評価項目

有効性評価項目	004 試験	005 試験	006 試験
DIC 離脱 a)の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））	◎	◎	◎
DIC スコア b)	○	○	○
被験者の転帰（投与開始後 28 日目）	○	○	○
臓器症状（SOFA スコア）	○	×	○
重症度（APACHE II スコア)	○	×	○
血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）	○	○	○

◎：主要評価項目（004 試験）、主要な評価項目（005、006 試験）、○：副次評価項目、×：評価しない

a）004 試験及び 006 試験では、急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満の場合を離脱と定義した。005 試験では、厚生省 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが白血病群では 3 未満、非白血病群では 6 未満の場合を離脱と定義した。

b）004 試験及び 006 試験では急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコア（SIRS、血小板数、PT 比、FDP（D-ダイマーより換算可能）の 4 項目から算定。最大 8）を用いた。005 試験では、厚生省 DIC 診断基準から算定した DIC スコア（基礎疾患、臨床症状（出血症状、臓器症状）、検査成績（FDP、血小板数、フィブリノゲン濃度、PT 比）。最大 13）を用いた。

2.5.4.1.2　有効性の解析

各試験の主要な評価項目は投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC 離脱の有無とした。各試験における主要な評価項目の解析対象集団及び解析方法を以下に記載した。

004 試験

主たる解析対象を ITT とした。治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団を ITT とし、投与群は登録時に割り付けられた群に従った。

主要な評価時点を投与開始後 6 日目（又は中止時 1）として DIC 離脱の有無を判定し、投与群ごとに DIC 離脱割合及び 95%信頼区間を算出した。併せて、登録時 AT 活性別（50%未満、50%以上 70%以下）の離脱割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した投与群ごとの DIC 離脱割合及び 95%信頼区間を算出した。また、参考としてその他の各時点の DIC 離脱についても同様の解析を実施した。

005 試験、006 試験

解析対象を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は、登録適格被験者のうち治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者を除いた集団とした。

主要な評価時点を投与開始後 6 日目（又は中止時 1）として DIC 離脱の有無を判定し、DIC 離脱割合を算出した。また、参考としてその他の各時点の DIC 離脱についても同様の解析を実施した。

2.5.4.2　対象被験者の内訳（2.7.3.3.1.2）

004 試験

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 228 名のうち、登録不適格と判定された又は脱落した 6 名を除く 222 名が KW-3357 群又は pAT 製剤群に無作為に割り付けられた。KW-3357 群に割り付けられた 110 名及び pAT 製剤群に割り付けられた 112 名のうち、KW-3357 群に割り付けられた 1 名（0.9%）の被験者が治験薬投与前に治験を中止したため、KW-3357 群 109 名（99.1%）及び pAT 製剤群 112 名（100.0%）の合計 221 名（99.5%）に治験薬の投与が開始された。治験薬投与開始後、KW-3357 群 47 名（42.7%）及び pAT 製剤群 55 名（49.1%）の合計 102 名（45.9%）が治験を中止した。治験を完了した被験者は、KW-3357 群で 62 名（56.4%）及び pAT 製剤群で 57 名（50.9%）の合計 119 名（53.6%）であった。

無作為化された被験者 222 名（KW-3357 群 110 名、pAT 製剤群 112 名）すべてを ITT に採用し、主たる解析対象集団とした。なお、KW-3357 群に割り付けられたものの、治験薬投与開始

日及び投与開始後 2 日目に誤って pAT 製剤が投与され、2 日目に治験を中止した 1 名は、ITT では KW-3357 群として扱った。また、pAT 製剤群に割り付けられたものの、投与開始後 3 日目に誤って KW-3357 を投与された 1 名は、pAT 製剤群として扱った。

005 試験

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 15 名が登録された。

登録されたすべての被験者に治験薬の投与が開始された。

治験薬投与開始後に 4 名（27%）が治験を中止し、11 名（73%）が治験を完了した。

006 試験

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 5 名が登録された。

登録されたすべての被験者に治験薬の投与が開始された。

治験薬投与開始後に 3 名（60%）が治験を中止し、2 名（40%）が治験を完了した。

2.5.4.3 有効性評価集団

有効性の評価に用いた各試験の解析対象集団を以下に記載した。

004 試験

無作為化された被験者 222 名（KW-3357 群 110 名、pAT 製剤群 112 名）すべてを ITT に採用し、主たる解析対象集団とした。なお、KW-3357 群に割り付けられたものの、治験薬投与開始日及び投与開始後 2 日目に誤って pAT 製剤が投与され、2 日目に治験を中止した 1 名は、ITT では KW-3357 群として扱った。

005 試験

治験薬が投与された被験者 15 名すべてを有効性解析対象集団とした。

006 試験

治験薬が投与された被験者 5 名すべてを有効性解析対象集団とした。

2.5.4.4 有効性評価集団の人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3.3.1.3）

004 試験

性別は、KW-3357 群、pAT 製剤群の順（以下同様）に、女性がそれぞれ 51 名（46.4%）及び 51 名（45.5%）、男性がそれぞれ 59 名（53.6%）及び 61 名（54.5%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 70.4±15.2 歳及び 71.0±15.5 歳であった。体重は、それぞれ 53.8±14.0 kg 及び 54.3±12.3 kg であった。

基礎疾患は、肺炎がそれぞれ 29 名（26.4%）及び 36 名（32.1%）、尿路感染症がそれぞれ 22 名（20.0%）及び 25 名（22.3%）、敗血症（感染症部位不明）がそれぞれ 14 名（12.7%）及び 17 名（15.2%）、腹膜炎がそれぞれ 11 名（10.0%）及び 13 名（11.6%）であった。また、登録時に出血症状が認められた被験者は、それぞれ 17 名（15.5%）及び 22 名（19.6%）であった。

登録時の DIC スコアはそれぞれ 5.6±1.2 及び 5.6±1.4、SOFA スコアはそれぞれ 9.1±3.3 及び 8.9±3.7、APACHE II スコアはそれぞれ 18.2±6.5 及び 18.8±6.8 であった。また、登録時の AT 活性（施設測定）はそれぞれ 51.5±11.6%及び 50.9±12.3%であった。登録時の AT 活性（施設測定）の内訳は、50%未満がそれぞれ 41 名（37.3%）及び 43 名（38.4%）、50%以上 70%以下がそれぞれ 68 名（61.8%）及び 69 名（61.6%）であった。

005 試験

性別は女性が 6 名（40%）、男性が 9 名（60%）であった。年齢は 66.7±15.3 歳、体重は 49.8±9.1 kg であった。

基礎疾患は、非ホジキンリンパ腫が 4 名（27%）、急性骨髄性白血病が 2 名（13%）、骨髄異形成症候群が 2 名（13%）、多発性骨髄腫が 1 名（7%）、その他が 6 名（40%）であった。DIC 発症の直接誘引は、感染症が 10 名（67%）、基礎疾患が 5 名（33%）であった。厚生省 DIC 診断基準による DIC 判定の際、白血病群に該当する被験者は 9 名（60%）であり、非白血病群に該当する被験者は 6 名（40%）であった。

白血病群での登録時の DIC スコアは 3.7±1.4 であり、3（DIC の疑い）が 7 名（47%）、4 以上（DIC）が 2 名（13%）であった。非白血病群での登録時の DIC スコアは 7.0±0.9 であり、6（DIC の疑い）が 2 名（13%）、7 以上（DIC）が 4 名（27%）であった。また、登録時の AT 活性（施設測定）は 53.4±9.2%であった。登録時の AT 活性（施設測定）の内訳は、50%未満が 6 名、50%以上 70%以下が 9 名であった。

006 試験

性別は、女性 2 名（40%）、男性 3 名（60%）であった。年齢は 67.8±15.0 歳、体重は 53.8±10.9 kg であった。基礎疾患は感染症が 2 名（40%）、その他が 3 名（60%）であった。いずれの被験者も DIC 発症の直接誘因は基礎疾患であった。また、登録時に出血症状が認められた被験者はいなかった。

登録時の DIC スコアは 5.2±1.6、SOFA スコアは 11.0±3.2、APACHE II スコアは 21.4±3.4 であった。また、登録時の AT 活性（施設測定）は、44.4±14.5%であった。登録時の AT 活性（施設測定）の内訳は、50%未満が 2 名、50%以上 70%以下が 3 名であった。

2.5.4.5 有効性評価

KW-3357 の DIC 患者対象臨床試験では、比較対照試験として 004 試験を実施し、一般臨床試験として 005 試験、006 試験を実施した。なお、これらの臨床試験は、試験によって DIC の診断基準及びヘパリン類併用の有無が異なるため試験成績を併合せず、各試験の成績で KW-3357 の有効性を評価することとした。

2.5.4.5.1 DIC 離脱の有無（主要評価項目）（2.7.3.3.2.1）

主要な評価時点を投与開始後 6 日目（又は中止時 1）として DIC 離脱の有無を解析した。004 試験は ITT、005 試験、006 試験は有効性解析対象集団における DIC 離脱割合及び 95%信頼区間を算出し、それぞれ表 2.5.4.5.1-1、表 2.5.4.5.1-2、表 2.5.4.5.1-3に示した。なお、004 試験及び 006 試験は急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満の場合を DIC 離脱と定義し、005 試験は厚生省 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが白血病群では 3 未満、非白血病群では 6 未満の場合を DIC 離脱と定義した。

004 試験では投与開始後 6 日目（又は中止時 1）に、KW-3357 群では 110 名中 62 名（56.4%（95%信頼区間：46.6~65.8%、以下同様））、pAT 製剤群では 112 名中 59 名（52.7%（43.0~62.2%））で DIC 離脱が認められた。登録時 AT 活性（施設測定）別の離脱割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した離脱割合は、KW-3357 群で 55.9%（46.7~65.1%）、pAT 製剤群で 52.7%（43.6~61.9%）であった。登録時 AT 活性（施設測定）が 50%未満の被験者では、KW-3357 群で 41 名中 19 名（46.3%）、pAT 製剤群で 43 名中 20 名（46.5%）に DIC 離脱が認められた。また、登録時 AT 活性（施設測定）が 50%以上 70%以下の被験者では、KW-3357 群で 68 名中 42 名（61.8%）、pAT 製剤群で 69 名中 39 名（56.5%）に DIC 離脱が認められた。KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、登録時 AT 活性（施設測定）が 50%以上 70%以下の被験者の方が 50%未満の被験者よりも DIC 離脱割合が高かった。

005試験では、KW-3357の投与開始後6日目（又は中止時1）に15名中6名（40.0%（16.3~67.7%））でDIC離脱が認められた。

006試験では、KW-3357の投与開始後6日目（又は中止時1）に5名中3名（60.0%（14.7~94.7%））でDIC離脱が認められた。

以上のように、004試験においてKW-3357群で56.4%、pAT製剤群で52.7%にDIC離脱が認められ、KW-3357とpAT製剤の離脱割合は同様であることが示された。また、006試験におけるKW-3357のDIC離脱割合は60.0%であり、004試験の離脱割合と同様であった。一方、005試験におけるKW-3357のDIC離脱割合は40.0%であり、他の2試験より離脱割合が低かった。このことについては、DICスコアの算定方法及び基礎疾患の重症度の違いが影響した可能性が考えられる。005試験で用いた厚生省DIC診断基準はDICの診断に対する特異度が高く、基準を満たした時点での基礎疾患の重症度が高い可能性がある。また、005試験では基礎疾患が造血器悪性腫瘍のDIC患者が多く登録されており、他の2試験と比較して基礎疾患が早期に改善することは難しい。厚生省DIC診断基準では基礎疾患があること自体がスコアに含まれるため、基礎疾患が改善しないとスコアが低下しないという点もDIC離脱が低かったことに影響した可能性がある。

表2.5.4.5.1-1　DIC離脱の有無（004試験）（ITT）

検査時期	登録時 AT活性（%）[a)]	pAT製剤 N	pAT製剤 離脱	pAT製剤 %	KW-3357 N	KW-3357 離脱	KW-3357 %
6日目（又は中止時1）	<50	43	20	46.5	41[b)]	19	46.3
	50~70	69	39	56.5	68[b)]	42	61.8
	Total	112	59	52.7	110	62	56.4
	（95%CI）			（43.0~62.2）			（46.6~65.8）
	adjusted			52.7			55.9
	（95%CI）			（43.6~61.9）			（46.7~65.1）

adjusted：登録時AT活性（施設測定）別の離脱割合で層調整（Woolson-Beanの方法）した離脱割合

a）施設測定

b）AT活性未測定の被験者1名は含まれていない

表2.5.4.5.1-2　DIC離脱の有無（005試験）（有効性解析対象集団）

検査時期	N	離脱	%（95% CI）
6日目（又は中止時1）	15	6	40.0（16.3~67.7）

表2.5.4.5.1-3　DIC離脱の有無（006試験）（有効性解析対象集団）

検査時期	N	離脱	%（95% CI）
6日目（又は中止時1）	5	3	60.0（14.7~94.7）

2.5.4.5.2　DICスコア（2.7.3.3.2.2）

各時点のDICスコア及び登録時からのDICスコア変化量に関して基本統計量を算出し、004試験、005試験、006試験の結果をそれぞれ表2.5.4.5.2-1、表2.5.4.5.2-2、表2.5.4.5.2-3に示した。なお、004試験及び006試験は急性期DIC診断基準から算定したDICスコアとし、DICスコアはSIRS、血小板数、PT比、FDP（D-ダイマーより換算可能）の4項目から算定した（最大8）。005試験は厚生省DIC診断基準から算定したDICスコアとし、DICスコアは基礎疾患、臨床症状（出血症状、臓器症状）、検査成績（血清FDP値、血小板数、血漿フィブリノゲン濃度、PT比）から算定した（最大13）。

004 試験では、登録時の DIC スコアは、KW-3357 群で 5.6±1.2、pAT 製剤群で 5.6±1.4 であった。DIC スコアは、KW-3357 群では投与開始後 4 日目に 3.8±1.7 に低下し、6 日目（又は中止時 1）は 3.1±2.2 であった。pAT 製剤群では投与開始後 4 日目に 3.9±1.9 に低下し、6 日目（又は中止時 1）では 3.2±2.2 であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC スコアの変化量は、KW-3357 群では−2.4±2.2 であり、pAT 製剤群では−2.4±2.3 であった。

005 試験では、厚生省 DIC スコア判定基準分類（白血病群、非白血病群）ごとに DIC スコアの基本統計量を算出した。白血病群における DIC スコアは、登録時に 3.7±1.4 であり、投与開始後 4 日目に 2.9±1.1 に低下し、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）は 3.2±1.9 であった。非白血病群における DIC スコアは、登録時に 7.0±0.9 であり、投与開始後 4 日目に 5.7±2.0 に低下し、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）は 5.7±3.2 であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC スコア変化量は、白血病群で−0.4±2.2、非白血病群で−1.3±3.4 であった。

006 試験では、登録時の DIC スコアは 5.2±1.6 であり、投与開始後 4 日目に 3.2±2.3 に低下し、6 日目（又は中止時 1）は 2.8±2.3 であった。また、登録時からの DIC スコアの変化量は、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）に−2.4±1.5 であった。

以上のように、いずれの試験においても、治験薬投与開始後に平均の DIC スコアは経時的に低下し、治験薬投与開始後 4 日目に 004 試験及び 005 試験ではおよそ 35~40%、006 試験では 80%が各 DIC 診断基準で規定する DIC 離脱に達した。また、004 試験及び 006 試験の登録時の DIC スコアは同様であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC 変化量も同様の結果を示した。

表2.5.4.5.2-1　DIC スコア（004 試験）

検査項目	投与群	検査時期	基本統計量					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max
急性期 DIC								
	pAT 製剤	登録時	112	5.6	1.4	4	5.0	8
		2 日目	110	4.9	1.9	1	5.0	8
			110	−0.7	1.6	−5	−1.0	3
		3 日目	107	4.3	1.9	1	4.0	8
			107	−1.4	1.8	−5	−1.0	3
		4 日目	104	3.9	1.9	0	4.0	8
			104	−1.7	2.0	−6	−2.0	4
		5 日目	101	3.3	1.8	0	3.0	8
			101	−2.3	2.0	−7	−2.0	2
		6 日目	101	3.0	2.0	0	3.0	8
			101	−2.6	2.2	−7	−3.0	4
		6 日目（又は中止時 1）	111	3.2	2.2	0	3.0	8
			111	−2.4	2.3	−7	−3.0	4
	KW-3357	登録時	109	5.6	1.2	4	5.0	8
		2 日目	105	4.9	1.7	1	5.0	8
			105	−0.7	1.3	−4	0.0	3
		3 日目	103	4.0	1.8	0	4.0	7
			103	−1.6	1.6	−6	−1.0	3
		4 日目	100	3.8	1.7	0	4.0	7
			100	−1.8	1.7	−5	−2.0	2
		5 日目	98	3.3	1.9	0	3.0	7
			98	−2.3	1.9	−6	−2.0	2
		6 日目	95	3.0	2.1	0	3.0	8
			95	−2.6	2.2	−7	−2.0	2
		6 日目（又は中止時 1）	108	3.1	2.2	0	3.0	8
			107	−2.4	2.2	−7	−2.0	3

基本統計量：上段：検査値の基本統計量、下段：（時点データ − 登録時データ）の基本統計量

表2.5.4.5.2-2 DIC スコア（005 試験）

検査項目	検査時期	基本統計量					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
厚生省 DIC							
白血病群	登録時	9	3.7	1.4	3	3.0	7
	2 日目	9	3.3	1.4	2	3.0	7
		9	−0.3	0.7	−2	0.0	0
	3 日目	9	3.4	1.3	2	3.0	6
		9	−0.2	1.7	−3	0.0	3
	4 日目	8	2.9	1.1	1	3.0	5
		8	−0.9	1.5	−4	0.0	0
	5 日目	8	3.1	1.6	1	3.0	6
		8	−0.6	2.0	−4	−0.5	3
	6 日目	7	2.4	1.3	1	2.0	5
		7	−1.4	1.3	−4	−1.0	0
	6 日目（又は中止時 1）	9	3.2	1.9	1	2.0	6
		9	−0.4	2.2	−4	−1.0	3
非白血病群	登録時	6	7.0	0.9	6	7.0	8
	2 日目	6	6.5	1.4	5	6.0	9
		6	−0.5	1.4	−3	0.0	1
	3 日目	6	6.0	1.7	4	6.0	9
		6	−1.0	1.7	−4	−1.0	1
	4 日目	6	5.7	2.0	3	5.5	9
		6	−1.3	2.1	−5	−1.0	1
	5 日目	6	5.7	2.9	1	6.0	10
		6	−1.3	3.1	−7	−0.5	2
	6 日目	6	5.7	3.2	0	6.0	10
		6	−1.3	3.4	−8	−0.5	2
	6 日目（又は中止時 1）	6	5.7	3.2	0	6.0	10
		6	−1.3	3.4	−8	−0.5	2

基本統計量：上段：検査値の基本統計量、下段：（時点データ − 登録時データ）の基本統計量

表2.5.4.5.2-3 DIC スコア（006 試験）

検査項目	検査時期	基本統計量					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
急性期 DIC							
	登録時	5	5.2	1.6	4	5.0	8
	2 日目	5	4.0	2.0	2	3.0	7
		5	−1.2	0.8	−2	−1.0	0
	3 日目	5	4.2	1.9	2	4.0	7
		5	−1.0	0.7	−2	−1.0	0
	4 日目	5	3.2	2.3	1	3.0	7
		5	−2.0	0.7	−3	−2.0	−1
	5 日目	5	3.2	3.1	0	3.0	8
		5	−2.0	1.6	−4	−2.0	0
	6 日目	5	2.8	2.3	0	3.0	5
		5	−2.4	1.5	−4	−3.0	0
	6 日目（又は中止時 1）	5	2.8	2.3	0	3.0	5
		5	−2.4	1.5	−4	−3.0	0

基本統計量：上段：検査値の基本統計量、下段：（時点データ − 登録時データ）の基本統計量

2.5.4.5.3 被験者の転帰（2.7.3.3.2.3）

004 試験、005 試験、006 試験における投与開始後 28 日目の転帰を生存割合で要約し、それぞれ表 2.5.4.5.3-1、表 2.5.4.5.3-2、表 2.5.4.5.3-3に示した。

004 試験では、投与開始後 28 日目の生存割合は、KW-3357 群で 87.3%（110 名中 96 名（79.6~92.9%））、pAT 製剤群で 77.7%（112 名中 87 名（68.8~85.0%））であった。登録時 AT 活性（施設測定）別の生存割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した生存割合は、KW-3357 群で 88.1%（81.1~95.0%）、pAT 製剤群で 77.7%（70.7~84.7%）であった。

登録時 AT 活性（施設測定）が 50%未満の被験者の生存割合は、KW-3357 群で 85.4%（41 名中 35 名）、pAT 製剤群で 76.7%（43 名中 33 名）であった。また、登録時 AT 活性（施設測定）が 50%以上 70%以下の被験者では、KW-3357 群で 89.7%（68 名中 61 名）、pAT 製剤群で 78.3%（69 名中 54 名）が生存していた。KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、登録時 AT 活性（施設測定）が 50%未満の被験者と 50%以上 70%以下の被験者の生存割合は同様であった。

005 試験では、投与開始後 28 日目の生存割合は 73.3%（15 名中 11 名（44.9~92.2%））であった。

006 試験では、投与開始後 28 日目の生存割合は 60.0%（5 名中 3 名（14.7~94.7%））であった。

表2.5.4.5.3-1 被験者の転帰（004 試験）

	登録時 AT 活性（%）[a]	pAT 製剤 N	pAT 製剤 n	pAT 製剤 %	KW-3357 N	KW-3357 n	KW-3357 %
生存	<50	43	33	76.7	41[b]	35	85.4
	50~70	69	54	78.3	68[b]	61	89.7
	Total	112	87	77.7	110	96	87.3
	(95%CI)			(68.8~85.0)			(79.6~92.9)
	adjusted			77.7			88.1
	(95%CI)			(70.7~84.7)			(81.1~95.0)

adjusted： 登録時 AT 活性（施設測定）別の割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した割合
a）施設測定、b）AT 活性未測定の被験者 1 名は含まれていない

表2.5.4.5.3-2 被験者の転帰（005 試験）

	N	n	%（95% CI）
生存	15	11	73.3 (44.9~92.2)

表2.5.4.5.3-3 被験者の転帰（006 試験）

	N	n	%（95%CI）
生存	5	3	60.0 (14.7~94.7)

2.5.4.5.4 臓器症状（SOFA スコア）（2.7.3.3.2.4）

004 試験では、登録時の SOFA スコアは、KW-3357 群で 9.1±3.3、pAT 製剤群で 8.9±3.7 であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）は KW-3357 群で 6.0±3.9、pAT 製剤群で 6.3±4.5 であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の SOFA スコアの変化量は、KW-3357 群で−3.1±3.3、pAT 製剤群で−2.6±3.6 であった。

006 試験では、登録時の SOFA スコアは 11.0±3.2 であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）は 7.2±3.2 であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の SOFA スコアの変化量は−3.8±5.0 であった。

2.5.4.5.5 重症度（APACHE II スコア）（2.7.3.3.2.5）

004 試験では、登録時の APACHE II スコアは、KW-3357 群で 18.2±6.5、pAT 製剤群で 18.8±6.8 であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）は KW-3357 群で 14.4±7.5、pAT 製剤群で 15.7±7.3 であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の APACHE II スコアの変化量は、KW-3357 群で−3.5±6.1、pAT 製剤群で−2.8±6.1 であった。

006 試験では、登録時の APACHE II スコアは 21.4±3.4 であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）は 17.6±6.0 であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の APACHE II スコアの変化量は−3.8±4.7 であった。

2.5.4.5.6 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）（2.7.3.3.2.6）

各時点の血漿中 AT 活性及び登録時からの血漿中 AT 活性の変化量に関して基本統計量を算出し、004 試験、005 試験、006 試験の結果をそれぞれ表 2.5.4.5.6-1、表 2.5.4.5.6-2、表 2.5.4.5.6-3 に示した。

004 試験では、登録時の血漿中 AT 活性は、KW-3357 群で 54.2±11.3%、pAT 製剤群で 53.1±14.1%であった。血漿中 AT 活性は、KW-3357 群では投与開始後 2 日目に 76.7±15.3%に上昇し、6 日目（又は中止時 1）では 104.0±27.4%であった。pAT 製剤群では投与開始後 2 日目に 79.8±14.5%に上昇し、6 日目（又は中止時 1）では 112.0±26.4%であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の血漿中 AT 活性の変化量は、KW-3357 群で 49.9±23.7%であり、pAT 製剤群で 58.8±24.9%であった。

005 試験では、登録時の血漿中 AT 活性は 54.2±14.1%であり、投与開始後 2 日目に 72.6±13.4%に上昇し、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）では 90.9±25.6%であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の血漿中 AT 活性の変化量は 36.7±26.1%であった。

006 試験では、登録時の血漿中 AT 活性は 53.4±11.1%であり、投与開始後 2 日目に 78.4±11.1%に上昇し、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）では 96.8±27.0%であった。登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の血漿中 AT 活性の変化量は 43.4±32.2%であった。

以上のように、いずれの試験においても、血漿中 AT 活性は治験薬投与開始後 2 日目以降で 70%以上に上昇した。なお、登録時の血漿中 AT 活性はいずれの試験においても同様であったものの、登録時から投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の血漿中 AT 活性の変化量は 005 試験が他の 2 試験と比較して低かった。2.7.2.3.5 において、KW-3357 を DIC 患者に反復投与したときの血漿中 AT 活性は健康成人に比べ低く推移することが示されている。DIC 患者では、血液凝固亢進による消費、エラスターゼによる分解、膜透過性亢進による血管外漏出等の関与が指摘されており、これらの現象が KW-3357 や pAT の分布容積及び全身クリアランスに影響を及ぼし、DIC 患者での AT 活性が健康成人に比べ低下した一因になっていると考えられている。004 試験、006 試験と 005 試験は被験者の基礎疾患や DIC の診断基準が異なるため厳密な比較はできないが、005 試験では DIC 離脱割合も他の 2 試験と比較して低かった（2.5.4.5.1）ことと同様に、被験者の基礎疾患自体が改善し難く状態も悪いことが血漿中 AT 活性の変化量が低かったことに影響している可能性が考えられた。

表2.5.4.5.6-1 血漿中 AT 活性（004 試験）

検査項目	投与群	検査時期	基本統計量					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max
AT 活性（集中測定）（%）								
	pAT 製剤	登録時	112	53.1	14.1	22	52.0	138
		2 日目	111	79.8	14.5	45	80.0	115
			111	26.6	13.4	−64	27.0	53
		3 日目	107	90.9	17.5	46	90.0	135
			107	37.8	16.7	−41	38.0	74
		4 日目	105	102.2	20.7	51	103.0	147
			105	49.1	19.7	−27	49.0	102
		5 日目	102	110.8	23.5	41	110.5	160
			102	57.6	22.1	−20	56.5	109
		6 日目	102	114.9	25.2	43	117.0	164
			102	61.7	23.4	5	62.0	108
		6 日目（又は中止時 1）	111	112.0	26.4	43	113.0	164
			111	58.8	24.9	2	60.0	108
	KW-3357	登録時	109	54.2	11.3	26	54.0	78
		2 日目	104	76.7	15.3	38	78.0	111
			104	22.8	10.1	−5	23.0	46
		3 日目	101	85.7	18.9	47	86.0	145
			101	31.6	14.8	−3	31.0	75
		4 日目	100	95.4	22.6	48	97.0	164
			100	41.3	17.9	6	42.5	107
		5 日目	98	102.5	24.4	49	101.0	190
			98	48.3	20.2	8	49.5	133
		6 日目	96	107.3	26.1	49	108.0	182
			96	52.9	21.5	12	53.5	119
		6 日目（又は中止時 1）	108	104.0	27.4	21	104.5	182
			108	49.9	23.7	−36	50.0	119

基本統計量：上段：検査値の基本統計量、下段：（時点データ－登録時データ）の基本統計量

表2.5.4.5.6-2 血漿中 AT 活性（005 試験）

検査項目	検査時期	基本統計量					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
AT 活性（集中測定）（%）							
	登録時	15	54.2	14.1	16	58.0	69
	2 日目	15	72.6	13.4	44	72.0	98
		15	18.4	11.9	5	17.0	52
	3 日目	15	78.7	14.6	54	83.0	97
		15	24.5	16.5	−3	21.0	67
	4 日目	14	84.5	17.6	52	88.0	109
		14	30.8	20.6	7	26.0	89
	5 日目	14	86.9	23.9	37	91.0	118
		14	33.1	24.8	−8	29.0	86
	6 日目	13	97.5	19.6	54	101.0	128
		13	43.2	21.3	19	41.0	90
	6 日目（又は中止時 1）	15	90.9	25.6	37	94.0	128
		15	36.7	26.1	−8	32.0	90

基本統計量：上段: 検査値の基本統計量、下段:（時点データ－登録時データ）の基本統計量

表2.5.4.5.6-3 血漿中 AT 活性（006 試験）

検査項目	検査時期	基本統計量					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
AT 活性（集中測定）（%）							
	登録時	5	53.4	11.1	40	55.0	65
	2 日目	5	78.4	11.1	64	77.0	90
		5	25.0	4.7	20	24.0	32
	3 日目	5	86.8	20.0	59	83.0	113
		5	33.4	22.4	−6	42.0	50
	4 日目	5	85.2	19.7	62	80.0	113
		5	31.8	20.6	−3	40.0	50
	5 日目	5	99.8	27.0	57	114.0	120
		5	46.4	32.3	−8	56.0	74
	6 日目	5	96.8	27.0	53	110.0	119
		5	43.4	32.2	−12	56.0	70
	6 日目（又は中止時 1）	5	96.8	27.0	53	110.0	119
		5	43.4	32.2	−12	56.0	70

基本統計量：上段：検査値の基本統計量、下段：（時点データ − 登録時データ）の基本統計量

2.5.4.5.7 部分集団における結果の比較（2.7.3.3.3）

比較対照試験（004 試験）について、部分集団、投与群ごとに、DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））及び被験者の転帰（投与開始後 28 日目）を検討した。部分集団の検討を行う因子は、性別、年齢、体重、基礎疾患、登録時出血症状、登録時 DIC スコア、登録時 SOFA スコア、登録時 APACHE II スコア、登録時 AT 活性（施設測定、集中測定）とした。また、抗凝固療法及び補充療法の併用状況ごとに、DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））及び被験者の転帰（投与開始後 28 日目）を検討した。抗凝固療法はガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、トロンボモデュリン、及びヘパリン類とし、補充療法は新鮮凍結血漿又は血小板濃厚液とした。

部分集団別の DIC 離脱の有無について、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、登録時 AT 活性（施設測定、集中測定）50%以上の集団は、登録時 AT 活性（施設測定、集中測定）50%未満の集団に対して DIC 離脱割合が高かった。同様に、登録時出血症状なし、登録時 SOFA スコア 10 未満、登録時 APACHE II スコア 20 未満の集団は、それぞれ登録時出血症状あり、登録時 SOFA スコア 10 以上、登録時 APACHE II スコア 20 以上の集団に対して DIC 離脱割合が高かった。

部分集団別の被験者の転帰について、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、登録時出血症状なし、登録時 SOFA スコア 10 未満、登録時 APACHE II スコア 20 未満の集団は、それぞれ登録時出血症状あり、登録時 SOFA スコア 10 以上、登録時 APACHE II スコア 20 以上の集団に対して生存割合が高かった。

治験期間中の抗凝固療法及び補充療法と投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC 離脱の有無について、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、抗凝固療法を実施した集団と実施しなかった集団で、DIC の離脱割合に顕著な差は認められなかった。また、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、補充療法を実施しなかった集団は、実施した集団に対して顕著に DIC 離脱割合が高かった。補充療法の有無による DIC 離脱割合の差については、補充療法を実施した集団の被験者の状態が、実施しなかった集団に比べて悪かったことが影響した可能性が考えられる。

治験期間中の抗凝固療法及び補充療法と被験者の転帰について、検討したいずれの因子についても、各部分集団間で生存割合に顕著な差は認められなかった。

2.5.4.6 用法及び用量の検討（2.7.3.4）

pAT 製剤と効能・効果及び用法・用量の点で代替可能な遺伝子組換え AT 製剤として、pAT 製剤と同等の薬効の発現と持続が必要であると考え、KW-3357 の開発を進めてきた。

DIC は血漿中 AT 活性が治療の指標となることから、KW-3357 を 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び 3 回投与開始時点を起点とした血漿中 AT 活性の $AUC_{48\text{-}t}$ を薬物動態の主要評価項目とし、健康成人男性を対象とした KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較試験（002 試験）を実施した。KW-3357 及び pAT 製剤の投与量はいずれも 60 IU/kg とし、1 日 1 回 3 日間反復投与した。その結果、3 回目投与（1 回目投与後 48 時間）後の KW-3357 群の血漿中 AT 活性は t_{max} 付近では pAT 製剤群と同様であったが、以降は pAT 製剤群より低く推移した（5.3.1.2-1）。002 試験で得られた血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ を指標に投与量を検討した結果、KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間投与した際の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ がそれぞれ同等となるためには KW-3357 を pAT 製剤の 1.2 倍量投与する必要があると推定された。したがって、KW-3357 の投与量を 72 IU/kg、pAT 製剤の投与量を 60 IU/kg とし、健康成人男性に 1 日 1 回 3 日間反復投与した際の両製剤の生物学的同等性を判定する検証試験（003 試験）を実施した。その結果、血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 2.08±0.17 及び 1.98±0.23 IU/mL であり、$AUC_{48\text{-}t}$ はそれぞれ 98.71±13.94 及び 98.99±19.82 IU·h /mL であった。また、血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数変換値の平均値の差から算出した KW-3357 の pAT 製剤に対する比は、それぞれ 105.7%及び 100.5%、90%信頼区間はそれぞれ 100.3~111.3%及び 91.5~110.4%であり、KW-3357 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg の生物学的同等性が確認された（5.3.1.2-2）。以上、KW-3357 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ が同等であったことから、KW-3357 を pAT 製剤の 1.2 倍量投与することで pAT 製剤と同等の薬効発現を期待できるものと考えられた。加えて、KW-3357 及び pAT 製剤の血漿中 AT 活性は同様の推移を示したことから、pAT 製剤と同様の薬効の持続が期待できるものと考えられた。

基礎疾患を限定して比較試験を実施することで、より適切な薬効評価が可能であると考え、代表的な病態である感染症 DIC 患者を対象に pAT 製剤との比較対照試験（004 試験）を実施した。投与量は、pAT 製剤の AT III 低下を伴う DIC（産科的、外科的 DIC 等で緊急処置として使用する場合を除く）に対する承認用法・用量をもとに、pAT 製剤は 30 IU/kg、KW-3357 はその 1.2 倍量である 36 IU/kg と設定し、1 日 1 回 5 日間点滴静注した。有効性の主要評価項目は投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の急性期 DIC 診断基準から算定した DIC 離脱の有無とした。投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC 離脱の有無を検討した結果、KW-3357 群では 110 名中 62 名（56.4%）、pAT 製剤群では 112 名中 59 名（52.7%）で DIC 離脱が認められた。また、副次評価項目である DIC スコア、投与開始後 28 日目の被験者の転帰、SOFA スコア、APACHE II スコア及び血漿中 AT 活性のいずれの評価項目についても、KW-3357 群と pAT 製剤群の結果は同様であり、感染症 DIC に対して、KW-3357 は pAT 製剤と同様に有効であることが確認された。また、KW-3357 と pAT 製剤の安全性プロファイルはおおむね共通しており、KW-3357 は pAT 製剤と同様の安全性を示すと考えられた（5.3.5.1-1）。

005 試験及び 006 試験は、DIC の診断基準ごと（厚生省 DIC 診断基準又は急性期 DIC 診断基準）にヘパリン類併用下での DIC 患者に対する KW-3357 の安全性及び有効性を検討する一般臨床試験として実施した。005 試験では厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断さ

れた患者、006 試験では急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象とし、基礎疾患は規定しなかった。投与量はいずれも KW-3357 36 IU/kg とし、1 日 1 回 5 日間点滴静注した。投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC 離脱の有無を主要な評価項目として有効性を検討した結果、005 試験では 15 名中 6 名（40.0%）、006 試験では 5 名中 3 名（60.0%）で DIC 離脱が認められた。治験薬投与後 28 日目の被験者の転帰は、005 試験で 73.3%、006 試験で 60.0%が生存していた。また、005 試験及び 006 試験ともに DIC スコアの低下及び血漿中 AT 活性の上昇が認められ、006 試験では SOFA スコア及び APACHE II スコアの改善が認められた（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）。

DIC の本態である全身性持続性の過度な凝固活性化状態は、基礎疾患によらずすべての DIC に共通している。したがって、KW-3357 の投与経験がない基礎疾患による DIC に対しても有効性を示すことが考えられた。005 試験、006 試験の DIC 患者の基礎疾患は、感染症、造血器悪性腫瘍、その他（再生不良性貧血、血友病 B、非小細胞肺癌、骨髄増殖性疾患（真性多血症）の白血化、自己免疫性溶血性貧血、HIV 感染症、熱中症、急性膵炎）と様々であったが、両試験の結果から、基礎疾患が感染症以外の患者に対してもヘパリン類併用下で KW-3357 が有効であることが確認された。また、2.7.2.2.3.2 に示したとおり、CAD 患者を対象とした臨床試験（EU-001 試験）を欧州にて実施しており、CAD 患者に KW-3357 を 1 日 24~72 IU/kg 投与したとき、1 回の投与で約 50~150%の AT 活性の補充が可能と考えられている。CAD は、AT 欠乏状態が存続し抗凝固活性低下を常態としており、AT の不足という病態は DIC と同様である。今回、KW-3357 の投与量を 1.2 倍量とした際の有効性及び安全性は pAT 製剤と同様であることが確認されたことから、KW-3357 についても pAT 製剤と同様に産科的・外科的 DIC を含めたすべての DIC 及び CAD を適応症とすることは妥当と考えられた。

以上より、DIC に対する KW-3357 の用量を pAT 製剤の 1.2 倍量である 1 日 1 回 36 IU/kg と設定した。CAD の用量についても、pAT 製剤の承認用法・用量の 1.2 倍量とした。また、AT 活性が低下する度合いは患者の基礎疾患や重症度によって異なり、AT 製剤投与後の AT 活性の回復速度も患者の症状により違っている。このことから、患者の状態により適宜増減することが必要であると考えられた。なお、添付文書における用量は成人に対する量であり、小児に対する用量は設定されていない。

【用法・用量】

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。

1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向
   1 日 1 回 24～72 国際単位/kg を投与する。
2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）
   通常、成人には、1 日 1 回 36 国際単位/kg を投与する。
   なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日量として 72 国際単位/kg を超えないこと。

2.5.4.7 効果の持続、耐薬性（2.7.3.5）

KW-3357 は急性疾患に対する薬剤であるため、長期投与試験は実施しなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法（2.7.4.1.1）

KW-3357 の安全性は、DIC に対しては国内で実施した 3 試験をもとに評価し、CAD に対しては海外で実施した 1 試験をもとに評価した。DIC における安全性評価資料とした臨床試験はいずれも第 III 相臨床試験であり、感染症 DIC 患者を対象とした 004 試験、厚生省 DIC 診断基準[6)]に基づいて診断された DIC 又は DIC 疑いの患者を対象とした 005 試験、急性期 DIC 診断基準[7,8)]に基づいて診断された DIC 患者を対象とした 006 試験とした。また、CAD 患者を対象とした第 I 相臨床試験である EU-001 試験を CAD における安全性評価資料とした。

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

いずれの試験でも、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固線溶系検査）、バイタルサインの測定（心拍数／脈拍数、呼吸数、体温、血圧）、抗 KW-3357 抗体検査を実施した。また、005 試験では尿検査も実施した。

治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係を判定した。重症度は、「軽度」（徴候又は症状は認められるが、日常的活動が妨げられないもの）、「中等度」（不快感のため日常的活動が妨げられる、又は臨床状態に影響が認められるもの）、「高度」（日常的活動が不能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの）の基準に基づいて判定した。重篤性の判定は、いずれの試験でも薬事法施行規則第 273 条に示されている基準に従った。また、治験薬との因果関係は「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」及び「関連あり」の 4 段階で評価した。

いずれの試験でも、治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者を除いた集団を安全性解析対象集団とした。

また、いずれの試験でも、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」及び「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」と定義し、そのうち副作用をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」とした。また、重篤な有害事象以外で、治験薬投与の投与速度減速、中断、中止又は治験中止に至ったすべての有害事象を「その他の重要な有害事象」と定義し、そのうち副作用を「その他の重要な副作用」とした。

有害事象及び副作用の集計では、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても 1 名として扱うこととし、重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。

安全性評価試験併合解析

DIC での安全性評価に使用した臨床試験 3 試験（004、005、006 試験）では、治験薬の投与量、投与期間、有害事象の評価方法が同一で、被験者背景も類似していることから、これらの試験結果を併合して安全性を評価することとした。併合解析では、これら 3 試験の安全性解析対象集団を対象に併合して解析し、KW-3357 が投与された被験者（KW-3357 群）及び pAT 製剤が投与された被験者（pAT 製剤群）を集計した。

すべての有害事象は MedDRA/J version 16.0 を用いて、PT 及び SOC 別に集計した。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

安全性に関する検査として、医師の診察、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固系検査）、バイタルサインの測定（心拍数／脈拍数、呼吸数、体温、血圧）、抗 KW-3357 抗体検査、心電図検査（12 誘導）、肝炎／HIV 抗体検査、投与部位の局所忍容性検査、皮内反応試験を実施した。

治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。有害事象の重症度は、「軽度」（Mild）（通常一過性であり、日常的活動がおおむね妨げられないもの）、「中等度」（Moderate）（不快感のため日常的活動が妨げられるもの）、「高度」（Severe）（日常的活動が不能となるもの）の基準に基づいて判定した。重篤性に関して、「死亡」、「生命を脅かす事象」、「入院又は入院期間の延長が必要とされる事象」、「持続性若しくは重大な障害又は先天的異常」のいずれかに該当する有害事象を、重篤な有害事象と定義した。また、これらの基準に直ちに該当しない場合でも、被験者の健康を脅かしたり、これらの基準に該当しないための治療が必要とされたりする場合は、重篤な有害事象と判断した。治験薬との因果関係は「関連なし」（Not Related）、「関連あるかもしれない」（Possible）、「おそらく関連あり」（Probable）及び「関連あり」（Definite）の 4 段階で評価した。

KW-3357 を投与された被験者の集団を、安全性解析対象集団とした。

また、有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」（Definite）、「おそらく関連あり」（Probable）、「関連あるかもしれない」（Possible）と判定された事象を副作用と定義した。

有害事象及び副作用の集計では、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても 1 名として扱うこととし、重症度別の集計では、重症度は最も重いもので要約した。

すべての有害事象は MedDRA/J version 11.1 を用いて PT 及び SOC 別に集計した。

2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.6）

雌雄ラットに KW-3357 を最高 2000 IU/kg（最大投与可能量に相当）の用量で 1 日 1 回、2 週間反復静脈内投与した。0（対照）及び 2000 IU/kg/日投与群では 2 週間の休薬期間を設けた。その結果、死亡は認められなかった。2 週間投与後の AT 活性は KW-3357 投与群で高値を示したが、その他の検査において、KW-3357 投与による影響は認められなかった。したがって、ラット 2 週間反復静脈内投与試験における KW-3357 の無毒性量は 2000 IU/kg/日と考えられた。

雄性カニクイザルに 180 及び 1800 IU/kg の用量で 2 週間又は 1 週間、1 日 1 回反復静脈内投与した。180 IU/kg/日投与群では 5 週間の休薬期間を設けた。その結果、1800 IU/kg/日投与群では 7 回投与翌日に、過剰な薬理作用（血液凝固抑制作用）に起因した出血により 2/2 例が瀕死となった。180 IU/kg/日投与群では投与期間中、貧血が認められたが、休薬により回復した。また、雌雄カニクイザルに 0（対照）、100、300 及び 1000 IU/kg の用量で 2 週間、1 日 1 回反復静脈内投与した。全群で 6 週間の休薬期間を設けた。その結果、KW-3357 投与群では、投与期間中の AT 活性は用量依存的に高値を示し、薬理作用に起因した出血、貧血が認められた。出血、貧血が最も重篤であった 1000 IU/kg/日投与群の動物では、一般状態への影響、体重及び摂餌量の減少等も認められた。100 及び 300 IU/kg/日投与群においても軽微な貧血又は出血が認められたが、一般状態及び摂餌量への影響は認められず、毒性とは捉えなかった。投与期間中に認められた出血、貧血等の二次的変化は、休薬により回復した。以上の結果から、本試験における KW-3357 の無毒性量は 300 IU/kg/日と考えられた。

雌雄ラットに KW-3357 を最高 2000 IU/kg の用量で反復静脈内投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。その結果、いずれの試験においても、親動物の一般毒性及び生殖能、胚・胎児の発生に KW-3357 の影響は認められず、無毒性量は 2000 IU/kg/日と考えられた。

雌性ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験では、KW-3357 を 0（対照）、100 及び 1000 IU/kg の用量で、妊娠 6 から 18 日の間、1 日 1 回反復静脈内投与した。その結果、1000 IU/kg/日投与群において、膣からの出血、子宮内の血液貯留及び流産（妊娠 24 日）が認められ、着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。また、雌性ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、KW-3357 を 0（対照）、50、150 及び 500 IU/kg の用量で、妊娠 6 から 18 日の間、1 日 1 回反復静脈内投与した。その結果、500 IU/kg/日投与群で膣からの出血、子宮内の血液貯留が認められた。同群では生存胎児数及び着床後死亡率に影響は認められなかったが、胎児体重の低値及び手指骨（中手骨及び前肢中節骨）で骨化遅延が認められた。外表異常、内臓異常、骨格異常及び骨格変異の発現頻度の増加は認められず、本剤に催奇性はないと判断した。以上の結果から、本試験における KW-3357 の母動物への一般毒性学的影響に関する無毒性量は 500 IU/kg/日、母動物の生殖及び胚・胎児の発生に関する無毒性量は 150 IU/kg/日であると考えられた。

雄性ウサギを用いて、KW-3357 製剤の耳介静脈内及び静脈周囲の皮下投与による局所刺激性を検討した。その結果、いずれの投与経路においても KW-3357 投与に起因した毒性学的に意義のある変化は認められず、血管刺激性、血管周囲刺激性の可能性はないと考えられた。

2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.3.1 組入れ基準

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

DIC での安全性評価に使用した第 III 相比較対照試験（004 試験）及び第 III 相一般臨床試験（005 及び 006 試験）の組入れ基準をそれぞれ表 2.5.5.3.1-1及び表 2.5.5.3.1-2に示した。

表2.5.5.3.1-1 比較対照試験（004 試験）の選択基準及び除外基準

選択基準
米国胸部専門医学会及び米国集中治療医学会（ACCP/SCCM）sepsis 基準（SIRS 項目のうち 2 項目以上+Infection）を満たす患者（severe sepsis、septic shock 含む）
登録時検査で急性期 DIC 診断基準の DIC スコアが 4 以上の患者
登録時検査で AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者※
同意取得時に 20 歳以上の患者。性別は問わない
本人又は代諾者から文書による同意が得られている患者
除外基準
重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者
劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者
DIC を回復させたとしても早期死亡が推定され、十分な治験薬投与期間の確保や有効性・安全性データの取得が困難と思われる患者
妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
同意取得前 4 ヵ月以内に、他の治験に参加したことがある患者
過去に KW-3357 の投与を受けた患者
同意取得から登録の間に併用禁止薬投与又は併用禁止療法を行った患者
その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された患者

※治験実施計画書第 2.0 版（2012 年 3 月 16 日作成）の基準。第 2.0 版より前の基準は「登録時検査で AT 活性（施設測定）が 50%以上 70%以下の患者」としていた。AT 活性が 50%未満の患者においても本剤の有効性・安全性を評価しておくことが臨床実態下での評価を反映すると判断したため変更した。

表2.5.5.3.1-2 一般臨床試験（005 試験及び 006 試験）の選択基準及び除外基準

選択基準	
005 試験	006 試験
登録時検査で厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いに相当する（DIC スコア 白血病群：3 以上、非白血病群：6 以上）患者 白血病群：白血病及び類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後等骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合 非白血病群：白血病群に分類されない患者	登録時検査で急性期 DIC 診断基準の DIC スコアが 4 以上の患者
登録時検査で AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者※	
同意取得時に 20 歳以上の患者。性別は問わない	
本人又は代諾者から文書による同意が得られている患者	
除外基準	
重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者	
劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者	
DIC を回復させたとしても早期死亡が推定され、十分な治験薬投与期間の確保や有効性・安全性データの取得が困難と思われる患者	
妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者	
同意取得前 4 ヵ月以内に、他の治験に参加したことがある患者	
過去に KW-3357 の投与を受けた患者	
同意取得から登録の間に併用禁止薬投与又は併用禁止療法を行った患者	
ヘパリン類の併用により、出血を助長する危険性のある患者	
その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された患者	

※治験実施計画書第 2.0 版（2012 年 3 月 16 日作成）の基準。第 2.0 版より前の基準は「登録時検査で AT 活性（施設測定）が 50%以上 70%以下の患者」としていた。AT 活性が 50%未満の患者においても本剤の有効性・安全性を評価しておくことが臨床実態下での評価を反映すると判断したため変更した。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

CAD での安全性評価に使用した第 I 相臨床試験（EU-001 試験）の組入れ基準を表 2.5.5.3.1-3 に示した。

表2.5.5.3.1-3 EU-001 試験の選択基準及び除外基準

選択基準
CAD と診断された患者（少なくとも過去に 2 回、AT 活性が正常の 60%以下に低下したことが確認されていること）
スクリーニング前 3 ヵ月以内に血栓症又は肺塞栓症を発現した既往がなく、状態の安定している患者
年齢が 18 歳以上の患者
本治験の被験者になることについて本人から自由意思による文書同意が得られている患者
スクリーニング前 2 週間以内に AT 製剤の投与を受けていない患者
スクリーニング時に実施した皮内反応試験にて KW-3357 に対して陰性であった患者
妊娠可能な女性患者については、ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠尿検査で妊娠していないことが確認され、不妊であるか、又はスクリーニングの 3 ヵ月以上前から最終事後検査まで医学的に受容可能な避妊法（経口避妊薬（プロゲステロンのみ）、子宮内器具（コイル）、注射又は埋め込み型のホルモン薬、二重障壁法（殺精子剤とペッサリー又はコンドームの併用）等を実施できること。なお、外科的に不妊化した（卵管結紮、卵巣摘出、子宮摘出等）又は閉経後（血清卵胞刺激ホルモン濃度が 30 IU/mL 以上と定義）であり、ホルモン補充療法を行っておらず、24 ヵ月以上連続して無月経である女性は妊娠可能とはみなさない。
妊娠可能なパートナーを持つ男性患者については、治験への参加についてパートナーに知らせ、治験薬投与開始前から最終事後検査まで医学的に受容可能な避妊法（禁欲、精管切除又は殺精子剤とコンドームの併用等）を実施できるか、パートナーが経口避妊薬（プロゲステロンのみ）、子宮内器具（コイル）、注射又は埋め込み型のホルモン薬、二重障壁法（殺精子剤とペッサリー又はコンドームの併用）等の避妊法を実施できること。
除外基準
病的肥満の患者（BMI が 40 kg/m^2 超と定義）
急性の深部静脈血栓症（過去の深部静脈血栓症又は血栓後症候群に起因しない、背屈時のふくらはぎの痛み、腫脹又は浮腫、発赤、静脈拡張又は痛み等）に起因する臨床症状がみられる患者
スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者又はスクリーニング前に以前に参加した治験薬の投与から消失半減期の 5.5 倍以上の時間が経過していない患者
スクリーニング時に臨床的に明らかな疾病、身体所見、心電図検査又は臨床検査値の異常があり、そのために治験の評価又は安全性への悪影響が懸念される患者
心血管系疾患、血液系疾患（血小板減少症等）、消化器系疾患、肝疾患、筋骨格系疾患、腎疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経系疾患、精神疾患、皮膚疾患又は口腔咽頭疾患を合併しており、治験の評価又は安全性への悪影響が懸念される患者
かかりつけ医又は治験責任医師により本治験への参加が不適当と判断された患者
フォンダパリナックスナトリウム、ダビガトラン又はリバロキサバンを使用している又は治験開始前から投与後 15 日の間に使用予定の患者
非ステロイド抗炎症薬を使用している又は治験薬投与開始前 48 時間から投与後 8 日の間に使用予定の患者
ネフローゼ症候群を合併している患者
妊娠中又は授乳中の患者
ヘパリン、低分子ヘパリン又は経口抗凝固薬の投与を受けている患者（ただし、ワーファリン等ビタミン K アンタゴニストは除く）
HBV、HCV、HIV 感染の既往又は現病を有する患者、又はスクリーニング時の感染症検査（HBV 抗体、HCV 抗体、HIV-1 抗体、HIV-2 抗体）が陽性であった患者
スクリーニング前 12 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール依存が認められた患者
治験薬の賦形剤に対してアレルギーがある患者
血液又は血液製剤に対してアナフィラキシー反応の既往を有する患者
血栓塞栓症を発症するリスクがあることが知られている処置を治験期間中に受ける予定の患者

2.5.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.3）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

安全性解析対象集団は、KW-3357 群 128 名、pAT 製剤群 113 名であった。

性別は、女性及び男性の順に、KW-3357 群で 58 名（45.3%）及び 70 名（54.7%）、pAT 製剤群で 51 名（45.1%）及び 62 名（54.9%）であった。年齢は、KW-3357 群及び pAT 製剤群で、そ

れぞれ 70.3±14.8 及び 70.8±15.5 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。体重はそれぞれ 53.4±13.4 及び 54.3±12.2 kg であった。また、基礎疾患が感染症であった被験者は、それぞれ 123 名（96.1%）及び 113 名（100.0%）であった。登録時の AT 活性（施設測定）は、それぞれ 51.7±11.1 及び 50.9±12.2%であり、50%未満はそれぞれ 47 名（36.7%）及び 44 名（38.9%）、50%以上 70%以下はそれぞれ 80 名（62.5%）及び 69 名（61.1%）であった。その後、単一の測定施設で測定された登録時の AT 活性（集中測定）は、それぞれ 54.1±11.6 及び 53.1±14.0%であり、50%未満はそれぞれ 41 名（32.0%）及び 46 名（40.7%）、50%以上 70%以下はそれぞれ 76 名（59.4%）及び 60 名（53.1%）、70%超はそれぞれ 11 名（8.6%）及び 7 名（6.2%）であった。

以上のように、KW-3357 群と pAT 製剤群で人口統計学的及びその他の特性に偏りはみられなかった。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

安全性解析対象集団は 16 名であった。

年齢は 49.3±13.5 歳、性別は女性が 9 名（56%）及び男性が 7 名（44%）、人種は白人が 14 名（88%）及び黒人が 2 名（13%）、体重は 76.4±15.5 kg であった。また、ベースライン時の AT 活性（集中測定）は 48.8±6.8%であった。

2.5.5.3.3　曝露の状況（2.7.4.1.2）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

投与回数は、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも 4.8±0.8 回であり、KW-3357 群では 128 名中 116 名（90.6%）、pAT 製剤群では 113 名中 102 名（90.3%）が 5 回投与された。KW-3357 群及び pAT 製剤群で、1 日あたりの実投与量はそれぞれ 1922.1±482.5 及び 1630.1±366.8 IU/日、累積実投与量はそれぞれ 9239.6±2905.5 及び 7757.6±2177.6 IU であり、KW-3357 の 1 日あたりの実投与量及び累積実投与量（平均値）の pAT 製剤に対する比は、いずれも体重及び 1 日あたりの投与量の比と同じ 1.2 であった。なお、KW-3357 群及び pAT 製剤群の被験者の体重は、それぞれ 53.4±13.4 及び 54.3±12.2 kg と両群で同様であった（2.7.4.1.3）。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

16 名中 15 名（93.8%）の被験者が投与を完了し、1 名（6.3%）が完了しなかった。投与を完了した 15 名のうち、2 名（12.5%）は投与が中断されたものの、再開して完了した。

2.5.5.4　有害事象

2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1.1）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

本資料では、004、005、006 試験全体を併合した集計で、KW-3357 群又は pAT 製剤群のいずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を、安全性評価試験で比較的よく見られる有害事象と定義した。副作用についてはすべて示した。

004、005、006 試験全体では、有害事象は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 128 名中 104 名（81.3%）及び 113 名中 99 名（87.6%）に発現した。事象別では、KW-3357 群では「紅斑」及び「下痢」が最も多く各 19 名（14.8%）に発現した。次いで、「褥瘡性潰瘍」が 13 名（10.2%）、

「嘔吐」及び「便秘」が各 11 名（8.6%）、「肺炎」が 10 名（7.8%）に認められた。pAT 製剤群では「紅斑」が最も多く 12 名（10.6%）に発現した。次いで、「皮膚剥脱」が 11 名（9.7%）、「褥瘡性潰瘍」及び「不眠症」が各 10 名（8.8%）、「低カリウム血症」が 9 名（8.0%）、「貧血」、「敗血症」、「胸水」が各 8 名（7.1%）に認められた。KW-3357 群と pAT 製剤群のいずれでも「紅斑」が最も多く発現した。

KW-3357 群又は pAT 製剤群のいずれかで 10%以上の被験者に発現し、かつ発現割合に 5%以上の差があった有害事象は、KW-3357 群で多く認められた「下痢」（KW-3357 群：14.8%、pAT 製剤群：5.3%）であった。

副作用は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 24 名（18.8%）及び 16 名（14.2%）に発現した。事象別では、KW-3357 群では「皮下出血」、「貧血」、「血中ビリルビン増加」、「脳梗塞」、「薬疹」、「胃腸出血」が各 2 名（1.6%）に認められた。pAT 製剤群では、「皮下出血」、「血尿」、「肝機能検査異常」が各 2 名（1.8%）に認められた。

KW-3357 群と pAT 製剤群で発現割合に 3%以上の差があった副作用は認められなかった。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

有害事象は 16 名中 11 名（69%）に発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「そう痒症」、「発疹」が各 2 名（13%）に発現した。

副作用は 16 名中 5 名（31%）に発現した。事象別では、「そう痒症」及び「発疹」が各 2 名（13%）、「瞼裂斑」、「腹痛」、「下痢」、「悪心」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「そう痒性皮疹」、「ほてり」が各 1 名（6%）に発現した。

2.5.5.4.2 AT 製剤で特徴的な有害事象及び副作用（2.7.4.2.1.5.2）

pAT 製剤の添付文書で注意喚起されている内容等を踏まえ、004、005、006、EU-001 試験で出血症状及び過敏症を対象としてその発現状況を検討した。なお、出血症状及び過敏症の集計対象とした事象は、004、005、006 試験で認められた有害事象一覧の中から、過敏症、出血症状に該当する事象名を社内医学専門家が特定した。集計対象とした事象の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

1）出血症状

（1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

出血症状に関連する有害事象は、KW-3357 群では 128 名中 31 名（24.2%）、pAT 製剤群では 113 名中 32 名（28.3%）に発現した。事象別では、KW-3357 群で「胃腸出血」が最も多く 4 名（3.1%）に発現し、次いで、「皮下出血」、「処置後出血」、「血管穿刺部位出血」が各 3 名（2.3%）に発現した。pAT 製剤群では「皮下出血」及び「鼻出血」が最も多く 4 名（3.5%）に発現し、次いで、「血尿」及び「口腔内出血」が各 3 名（2.7%）に発現した。

出血症状に関連する副作用は、KW-3357 群では 128 名中 10 名（7.8%）、pAT 製剤群では 113 名中 9 名（8.0%）に発現した。事象別では、KW-3357 群で「皮下出血」及び「胃腸出血」が各 2 名（1.6%）、「血尿」、「卒中の出血性変化」、「出血性脳梗塞」、「メレナ」、「点状出血」、「血管穿刺部位血腫」が各 1 名（0.8%）に発現した。pAT 製剤群では、「皮下出血」及び「血尿」が各 2 名（1.8%）、「卒中の出血性変化」、「鼻出血」、「喀血」、「血胸」、「穿刺部位出血」、「創傷出血」、「腹壁血腫」が各 1 名（0.9%）に発現した。

以上のように、KW-3357 群と pAT 製剤群で、出血症状に関連する有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。また、発現した事象にも大きな違いは認められなかった。

（2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

出血症状に関連する有害事象は、16 名中 1 名（6.3%）に発現した「血管穿刺部位血腫」であったが、治験薬との因果関係は否定された。

2）過敏症

（1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

過敏症に関連する有害事象は、KW-3357 群では 128 名中 32 名（25.0%）、pAT 製剤群では 113 名中 16 名（14.2%）に発現した。事象別では、KW-3357 群で「紅斑」が最も多く 19 名（14.8%）に発現し、次いで、「薬疹」が 5 名（3.9%）、「そう痒症」が 4 名（3.1%）、「蕁麻疹」が 2 名（1.6%）に発現した。pAT 製剤群では「紅斑」が最も多く 12 名（10.6%）に発現し、次いで、「薬疹」が 3 名（2.7%）、「全身紅斑」が 2 名（1.8%）に発現した。

過敏症に関連する副作用は、KW-3357 群では 128 名中 4 名（3.1%）に発現し、pAT 製剤群では発現しなかった。事象別では、KW-3357 群で「薬疹」が 2 名（1.6%）、「紅斑」及び「中毒性皮疹」が各 1 名（0.8%）に発現した。

このように、過敏症に関連する有害事象及び副作用は、KW-3357 群の発現割合が pAT 製剤群よりも若干高かったが、アナフィラキシーを示唆するような事象は発現しなかった。また、KW-3357 群に発現した副作用の「薬疹」、「紅斑」、「中毒性皮疹」はいずれも軽度又は中等度であり、他剤の使用、他剤の投与量変更又は処置なしで消失・回復した。

（2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

過敏症に関連する有害事象は、16 名中 3 名（18.8%）に発現した。事象別では、「そう痒症」及び「発疹」が各 2 名（12.5%）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、非重篤かつ軽度であり、他剤の使用又は処置なしで回復した。

2.5.5.4.3　死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

死亡に至った有害事象は、KW-3357 群では「敗血症」が最も多く 5 名（3.9%）に発現し、次いで「多臓器不全」及び「急性呼吸不全」が各 2 名（1.6%）、「心停止」、「甲状腺中毒クリーゼ」、「大腸穿孔」、「敗血症性ショック」、「成人発症スチル病」、「肺の悪性新生物」、「非小細胞肺癌」、「誤嚥性肺炎」が各 1 名（0.8%）に発現した。pAT 製剤群では「敗血症」が最も多く 7 名（6.2%）に発現し、次いで「多臓器不全」、「状態悪化」、「敗血症性ショック」、「心内膜炎」、「肺炎」、「呼吸不全」が各 2 名（1.8%）、「疾患進行」、「肝機能異常」、「誤嚥性肺炎」、「窒息」が各 1 名（0.9%）に発現した。

KW-3357 群で死亡に至った副作用は、「敗血症」、「敗血症性ショック」、「成人発症スチル病」であった。「成人発症スチル病」と「敗血症」は同一の被験者（73 歳女性）に、いずれも KW-3357 投与開始後 3 日目に発現した。当該被験者の基礎疾患は敗血症であり、登録時に合併症として成人発症スチル病を有していた。当該事象発現前から血圧低下等の不安定な状態が続いており、発現日には被験者の家族から更なる治療を望まない旨が表明された。当該事象発

現の翌日に治験を中止し、被験者は当該事象発現の 3 日後に死亡した。当該事象の原因は基礎疾患のコントロール不良によるものと考えられたが、KW-3357 投与開始後に発現したことから KW-3357 との因果関係は完全には否定されず、「関連あるかもしれない」と判定された。副作用とされた「敗血症性ショック」は、60 歳の男性に KW-3357 投与開始後 2 日目に発現した。当該被験者の基礎疾患は肺炎であり、登録時に合併症として敗血症性ショックを有していた。KW-3357 投与開始前日にも、数回の急激な血圧低下が認められていた。KW-3357 投与開始日及び開始後 2 日目には、集中治療も奏効せず全体的に呼吸及び循環の状態が悪化し、有害事象発現の 2 日後に死亡した。KW-3357 の投与開始後 2 日目に当該事象が発現したことから、KW-3357 との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定されたが、治験責任医師等は、「原病の重症度は確実に致死的なものであったといえ、本剤の投与が行われなくとも死亡していた可能性が極めて高い」とコメントした。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

その他の重篤な有害事象は、KW-3357 群では 128 名中 17 名（13.3%）、pAT 製剤群では 113 名中 7 名（6.2%）に発現した。複数の被験者に発現した事象は、KW-3357 群で「敗血症」が 3 名（2.3%）、「心停止」、「胃腸出血」、「卒中の出血性変化」が各 2 名（1.6%）であったが、pAT 製剤群では複数に発現した事象は認められなかった。

その他の重篤な副作用は KW-3357 群で 3 名（2.3%）に発現し、pAT 製剤群では 1 名（0.9%）に発現した。事象別では、KW-3357 群で「胃腸出血」、「脳梗塞」、「卒中の出血性変化」が各 1 名（0.8%）に発現し、pAT 製剤群で「血胸」が 1 名（0.9%）に発現した。

その他の重篤な副作用とされた「胃腸出血」は、41 歳の男性に KW-3357 の投与期間終了 4 日後に発現し、発現の 14 日後には当該事象が消失・回復したことが確認された。治験分担医師は、KW-3357 の消失半減期を考慮すると、当該事象が KW-3357 と因果関係を有する可能性は低いと考えたが、因果関係は完全には否定されず「関連あるかもしれない」と判定された。「脳梗塞」は、85 歳の女性に KW-3357 投与開始後 5 日目に発現し、発現の 9 日後に当該事象が軽快したことが確認された。当該被験者は凝固異常があったため、出血のリスクを考慮して抗凝固剤を併用しなかったことが、当該事象発現の主因と考えられたが、KW-3357 との関連が完全には否定されず、「関連あるかもしれない」と判定された。「卒中の出血性変化」は、63 歳の男性に KW-3357 の投与期間終了翌日に発現し、発現の 30 日後には当該事象の転帰が後遺症ありと判定された。当該事象の出血は少量であり、脳梗塞の自然経過として矛盾はしないが、KW-3357 の薬理作用から因果関係は否定されず、「関連あるかもしれない」と判定された。「血胸」は 72 歳の女性に pAT 製剤投与開始後 4 日目に発現し、発現の 24 日後に当該事象の消失・回復が確認された。当該事象は、基礎疾患である重度の膿胸により脆弱化していた肺に、挿入中のトロッカー（套管針）が接触したことが主な原因と考えられたが、pAT 製剤の薬理作用から出血症状を助長した可能性は否定できず、「関連あるかもしれない」と判定された。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

その他の重要な有害事象は発現しなかった。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.5.5.4.6 有害事象の部分集団解析（2.7.4.2.1.1.3）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

安全性評価試験で比較的よく見られる有害事象及びすべての副作用を、人口統計学的特性及びその他の特性別の集計として、性別、年齢別、投与期間中のヘパリン類の併用の有無別に集計した。

性別に関して、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、有害事象及び副作用の発現割合に顕著な性差は認められなかった。事象別では、KW-3357 群又は pAT 製剤群のそれぞれで、男女のいずれかの発現割合が 10%以上であり、かつ発現割合がいずれかに対して 5%以上高かった有害事象は、KW-3357 群では男性で発現割合が高かった「紅斑」、「下痢」、「褥瘡性潰瘍」、「肺炎」、「不眠症」であり、pAT 製剤群では女性で発現割合が高かった「低カリウム血症」及び男性で発現割合が高かった「褥瘡性潰瘍」であった。このように、男性又は女性に多く発現した有害事象が認められたが、いずれも発現被験者数は少数であった。また、KW-3357 群又は pAT 製剤群のそれぞれで、男女のいずれかで発現割合がもう一方に対して 3%以上高く、かつ複数名に発現した副作用は、KW-3357 群では女性で発現割合が高かった「貧血」であり、pAT 製剤群では男性で発現割合が高かった「血尿」、「肝機能検査異常」であったが、副作用の発現状況に顕著な性差は認められなかった。

年齢に関して、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、65 歳未満の被験者と比較して、65 歳以上の高齢者の有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別では、KW-3357 群又は pAT 製剤群のそれぞれで、65 歳未満と 65 歳以上のいずれかの発現割合が 10%以上であり、かつ発現割合がいずれかに対して 5%以上高かった有害事象は、KW-3357 群では 65 歳未満で発現割合が高かった「紅斑」、「嘔吐」及び 65 歳以上で発現割合が高かった「下痢」であり、pAT 製剤群では 65 歳未満で発現割合が高かった「褥瘡性潰瘍」、「不眠症」、「敗血症」、「低カリウム血症」、「胸水」、「悪心」、「腹水」及び 65 歳以上で発現割合が高かった「紅斑」であった。このように、65 歳未満又は 65 歳以上に多く発現した有害事象が認められたが、いずれも発現被験者数は少数であった。また、KW-3357 群又は pAT 製剤群のそれぞれで、65 歳未満と 65 歳以上のいずれかで発現割合がもう一方に対して 3%以上高く、かつ複数名に発現した副作用は、KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれにも認められなかった。更に、副作用の発現状況に 65 歳未満と 65 歳以上で顕著な差は認められなかった。

KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも、ヘパリン類の併用なしの被験者と比較して、併用ありの被験者の有害事象及び副作用の発現割合に顕著な差は認められなかった。事象別では、KW-3357 群又は pAT 製剤群のそれぞれで、併用ありと併用なしのいずれかの発現割合が 10%以上であり、かつ発現割合がいずれかに対して 5%以上高かった有害事象は、KW-3357 群では認められず、pAT 製剤群では併用ありで発現割合が高かった「紅斑」、「褥瘡性潰瘍」、「不眠症」、「皮膚剥脱」、「胸水」、「高ナトリウム血症」、「気胸」であった。併用の有無で発

現割合に差がある有害事象が認められたが、いずれも発現被験者数は少数であった。また、KW-3357 群又は pAT 製剤群のそれぞれで、併用の有無のいずれかで発現割合がもう一方に対して 3%以上高く、かつ複数名に発現した副作用は、KW-3357 群では併用ありで発現割合が高かった「皮下出血」であり、pAT 製剤群では、併用ありで発現割合が高かった「血尿」であった。更に、副作用の発現状況は、併用の有無で顕著な差は認められなかった。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

少数の被験者を対象とした試験であるため、比較的よく見られる有害事象及びすべての副作用についての性別、年齢別及び投与期間中のヘパリン類の併用の有無別の集計は行わなかった。

2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性（2.7.4.2.1.1.2、2.7.4.4.3）

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

安全性評価試験で比較的よく見られる有害事象及びすべての副作用について、初回発現時期別集計を行った。初回発現時期は、治験薬投与期間（5 日間）終了翌日で、有効性評価項目の DIC 離脱の評価日である治験薬投与開始後 6 日目を基準とし、「治験薬投与開始後 6 日目まで」及び「7 日目以降」に分類した。KW-3357 群で有害事象が発現した 104 名のうち、83 名では投与開始後 6 日目までに、残りの 21 名では投与開始後 7 日目以降にそれぞれ初めて有害事象が発現した。また、pAT 製剤群で有害事象が発現した 99 名のうち、86 名では投与開始後 6 日目までに、残りの 13 名では投与開始後 7 日目以降にそれぞれ初めて有害事象が発現した。KW-3357 群及び pAT 製剤群のいずれでも発現割合が最も高かった「紅斑」を初回発現した被験者は、KW-3357 群では治験薬投与開始後 6 日目までに 11 名、7 日目以降に 8 名、pAT 製剤群では治験薬投与開始後 6 日目までに 5 名、7 日目以降に 7 名であり、両群のいずれでも治験薬投与開始後 6 日目まで及び 7 日目以降の初回発現被験者数は同様であった。初回発現時期に特徴が認められた主な有害事象は、KW-3357 群では投与開始後 6 日目までに多く初回発現した「貧血」、「低カリウム血症」、7 日目以降に多く初回発現した「下痢」、「不眠症」であった。また、pAT 製剤群では投与開始後 6 日目までに多く初回発現した「褥瘡性潰瘍」及び「血中ビリルビン増加」、7 日目以降に多く初回発現した「下痢」、「胸水」、「尿路感染」であった。KW-3357 群で副作用が発現した 24 名のうち、18 名では投与開始後 6 日目までに、残りの 6 名では投与開始後 7 日目以降にそれぞれ初めて副作用が発現した。また、pAT 製剤群で副作用が発現した 16 名のうち、11 名では投与開始後 6 日目までに、残りの 5 名では投与開始後 7 日目以降にそれぞれ初めて副作用が発現した。いずれの副作用も少数の被験者に発現しており、初回発現時期に特徴は認められなかった。

004、005、006 試験では、KW-3357 の投与を受けた被験者について、登録時及び終了時（又は中止時）に抗 KW-3357 抗体を測定することとした。また、抗 KW-3357 抗体が陽性であった場合のみ AT 活性阻害抗体を測定することとした。当該検査が実施されたすべての被験者で、登録時及び終了時（投与開始後 28~30 日目）（又は中止時）の測定したいずれの時点においても抗 KW-3357 抗体は陰性であった。抗 KW-3357 抗体の生成が認められた被験者がいなかったことから、AT 活性阻害抗体の測定は実施しなかった。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

EU-001 試験は単回投与試験であり、初回発現時期別の有害事象及び副作用の集計を行わなかった。

抗 KW-3357 抗体は、治験薬投与前、治験薬投与後 8 日目、15~21 日目、43~49 日目及び 90~96 日目に測定された。また、抗 KW-3357 抗体が陽性であった場合のみ AT 活性阻害抗体を測定することとした。いずれの被験者でも抗 KW-3357 抗体は陰性であった。抗 KW-3357 抗体の生成が認められた被験者がいなかったことから、AT 活性阻害抗体の測定は実施しなかった。

2.5.5.5　有害事象の予防、軽減及び管理方法

004、005、006 試験では、重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者を除外した。これは、薬物等に対する過敏症のある患者を除外し、被験者の安全を確保するために設定した基準であった。また、被験者の安全を確保するため、妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者を除外した。これらの患者を除外した各試験では KW-3357 の安全性が確認され、併合解析で KW-3357 群と pAT 製剤群で発現割合に 3%以上の差があった副作用は認められなかった。

また、EU-001 試験でも、安全性の観点から、治験薬の賦形剤に対してアレルギーがある患者、血液又は血液製剤に対してアナフィラキシー反応の既往を有する患者、妊娠中又は授乳中の患者を除外し、良好な忍容性が認められた。

一方、重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者では安全性が確認されていない。また、pAT 製剤の添付文書で、ショック、アナフィラキシー様症状、過敏症が重大な副作用として注意喚起されていること、及び KW-3357 がチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生された蛋白製剤であり、ショック等が発現する可能性が否定できないことを踏まえ、重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者には慎重に投与する必要があると考えられた。

KW-3357 の薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施しなかった。KW-3357 は高分子の蛋白質であるため、一般的に低分子薬物の薬物相互作用の要因となる代謝酵素、トランスポーター及び蛋白結合が KW-3357 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。一方、抗凝固剤の併用により、抗凝固作用が相加的に増強するおそれがあるため、併用には注意喚起が必要と考えられた。

更に、妊婦及び授乳婦に対する KW-3357 の投与経験はなく、非臨床生殖発生毒性試験では、高用量の KW-3357 を投与した場合に母動物及び胎児への影響が認められている。また、ラットに KW-3357 を投与したところ、乳汁中に移行が認められたことから、KW-3357 がヒトにおいても乳汁中へ移行する可能性が示唆されている。このことから、妊婦、妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性には、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ように注意喚起することが必要と考えられた。

2.5.5.6　過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

2.5.5.6.1　過量投与（2.7.4.5.5）

004、005、006 試験ではいずれも KW-3357 の投与量を 36 IU/kg/日と設定し、過量投与された被験者はいなかった。EU-001 試験では、50 IU/kg を投与するべきところ、1 名の被験者に 54.5 IU/kg が投与されたが、過量投与による有害事象は発現しなかった。

2.5.5.6.2 薬物乱用（2.7.4.5.6）

KW-3357 の臨床試験及び非臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。臨床試験では薬物乱用に関連する有害事象は発現していないことから、ヒトにおいて、KW-3357 の乱用を誘発する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7）

KW-3357 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。また、これらを示唆する所見はみられていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 ヒト血漿由来の病原体に感染するリスクを低減させる

既存の pAT 製剤はヒト血漿を原料としているため、製造に際して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ものの、現在のウイルスクリアランス技術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・除去することは困難である。また、ヒト血漿由来の未知の感染性因子を含有する可能性を完全には否定できないため、これらによる感染のリスクを完全に排除することができない。一方、KW-3357 は遺伝子組換えヒト AT 製剤であり、ヒト血漿を用いていないため、上述した感染リスクを限りなく低減させることができる。また、KW-3357 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を無血清培養することにより生産されているため、培養に動物血清を用いる場合と異なり、ヒト以外の動物由来の病原体への感染リスクは非常に小さい。

2.5.6.1.2 安定した供給ができる

pAT 製剤は有限かつ貴重な献血を原材料としているため、安定供給については、献血可能人口の中長期的な減少等の潜在的なリスクを抱えている。これに対して、KW-3357 はチャイニーズハムスター卵巣細胞を宿主細胞として産生した遺伝子組換えヒト AT 製剤であるため、計画的かつ安定した供給が可能となる。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 出血症状の発現に関するリスク

AT は抗凝固作用を有し、KW-3357 の非臨床毒性試験で出血に起因する所見が認められている（2.6.6.3）。また、KW-3357 は pAT 製剤に代替しうる薬剤である。そのため、KW-3357 についても pAT 製剤と同様に、出血管理を十分に行うことが必要と考えられる。なお、国内で DIC 患者を対象として実施した臨床試験において、出血症状に関連する有害事象及び副作用の発現状況を検討したところ、有害事象は、KW-3357 群では 128 名中 31 名（24.2%）、pAT 製剤群では 113 名中 32 名（28.3%）に発現し、副作用は、KW-3357 群では 128 名中 10 名（7.8%）、pAT 製剤群では 113 名中 9 名（8.0%）に発現した（2.7.4.2.1.5.2）。このように、KW-3357 群と pAT 製剤群で当該有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。また、CAD 患者を対象とした EU-001 試験で、出血症状に関連する有害事象は 16 名中 1 名（6.3%）に発現した「血管穿刺部位血腫」であったが、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.6.2.2 過敏症の発現に関するリスク

pAT 製剤の添付文書で、ショック、アナフィラキシー様症状、過敏症が重大な副作用として注意喚起されていること、及び KW-3357 がチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生された蛋白製剤であり、ショック等が発現する可能性が否定できないことを踏まえ、pAT 製剤と同様に、添付文書の「禁忌」、「原則禁忌」及び「重要な基本的注意」にその旨を記載して注意喚起する予定である。なお、国内で DIC 患者を対象として実施した臨床試験において、過敏症に関連する有害事象及び副作用の発現状況を検討したところ、有害事象は、KW-3357 群では 128

名中 32 名（25.0%）、pAT 製剤群では 113 名中 16 名（14.2%）に発現し、副作用は、KW-3357 群では 128 名中 4 名（3.1%）に発現、pAT 製剤群では発現しなかった（2.7.4.2.1.5.2）。このように、過敏症に関連する有害事象及び副作用は、KW-3357 群の発現割合が pAT 製剤群よりも若干高かったが、アナフィラキシーを示唆するような事象は発現しなかった。また、KW-3357 群に発現した副作用の「薬疹」、「紅斑」、「中毒性皮疹」はいずれも軽度又は中等度であり、他剤の使用、他剤の投与量変更又は処置なしで消失・回復した。更に、CAD 患者を対象とした EU-001 試験で、過敏症に関連する有害事象は 16 名中 3 名（18.8%）に発現した。事象別では、「そう痒症」及び「発疹」が各 2 名（12.5%）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、他剤の使用又は処置なしで回復した。

2.5.6.2.3 妊婦、産婦及び授乳婦におけるリスク

KW-3357 の臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外基準に設定しており、これらの被験者に対する KW-3357 の投与経験はない。非臨床生殖発生毒性試験では、KW-3357 による催奇形性は認められなかったものの、高用量を投与した場合に母動物及び胎児への影響が認められている（2.6.6.6）。また、ラットに KW-3357 を投与したところ、乳汁中に移行が認められたことから、KW-3357 がヒトにおいても乳汁中へ移行する可能性が示唆された（2.6.4.6）。

以上のことから、妊婦、妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性には、治療上のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与するように注意喚起することが必要と考えられた。

2.5.6.3 結論

臨床試験の結果より、KW-3357 が投与された被験者は限られているものの、KW-3357 は DIC 及び CAD の治療において、pAT 製剤を代替できると考えられた。更に、KW-3357 は pAT 製剤が潜在的に有するヒト血漿由来の感染のリスクを低減させるとともに、安定的な供給が期待できる。

このことから、KW-3357 のベネフィットはリスクを上回るものと判断した。

2.5.7 参考文献

2. 中川雅夫. 本邦における播種性血管内凝固（DIC）の発症頻度・原因疾患に関する調査報告. 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 10 年度研究業績報告書. 1999;57-64.
3. 松井隆則, 谷本光音. 116. In: 福井次矢, 黒川清, editors. ハリソン内科学. 第 4 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p.855-6.
4. 和田英夫, 野村英毅. 血栓止血の臨床―研修医のために IV 6. DIC の治療. 血栓止血誌. 2008;19:348-52.
5. 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤哲, et al.; 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 血栓止血誌. 2009;20:77-113.
6. 青木延雄, 長谷川淳. DIC 診断基準の『診断のための補助的検査成績, 所見』の項の改訂について. 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.
7. Gando S, Wada H, Asakura H, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, et al. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2005;11:71-6.
8. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al.; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. Crit Care Med. 2006;34:625-31.
9. 丸藤哲, 射場敏明, 江口豊, 大友康裕, 岡本好司, 小関一英, et al. 急性期 DIC 診断基準 多施設共同前向き試験結果報告. 日救急医会誌. 2005;16:188-202.
10. 和田英夫, 高田秀人, 三吉貴大. 播種性血管内凝固症候群（DIC）の疾患概念ならびに診断. 臨床血液. 2010;51:2-11.
11. 和田英夫, 坂田洋一, 丸藤哲, 岡本好司, 朝倉英策, 窓岩清治, et al.; 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサスの追補. 血栓止血誌. 2014;25:123-5.
12. 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌. 2013;20:124-73.
13. 血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針の全部を改正する件について. 薬食発 0723 第 4 号 (2013 年 7 月 23 日).
14. 辻肇. 先天性アンチトロンビン III（AT III）欠損症. 血栓止血誌. 2001;12:74-7.
15. 阪田敏幸, 松尾汎, 岡本章, 片山善章, 万波俊文, 馬場俊六, et al. プロテイン C およびアンチトロンビン欠乏症の頻度ならびに静脈血栓症への関与[Abstract]. 血栓止血誌. 2000;11:510.
16. 辻肇. 血栓形成性疾患 先天性血栓形成性疾患 先天性アンチトロンビン欠乏症/分子異常症. 別冊 日本臨床 血液症候群. 第 2 版 III. 2013;13-6.
17. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Westendorp RG, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. Thromb Haemost. 1997;77:452-5.
18. Blauhut B, Necek S, Vinazzer H, Bergmann H. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. Thromb Res. 1982;27:271-8.

19. Ilias W, List W, Decruyenaere J, Lignian H, Knaub S, Schindel F, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis: a pharmacokinetic study. Intensive Care Med. 2000;26:704-15.
20. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 1999;82:695-705.
21. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest. 1992;101:816-23.
22. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 薬食審査発 1023 第 1 号 (2009 年 10 月 23 日).