KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AT	Antithrombin（アンチトロンビン）
pAT 製剤	血漿由来アンチトロンビン製剤

用語の定義

用語	定義
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
LLOQ	定量下限

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤処方 4
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験 4
2.7.1.1.3 生体試料分析法及び分析法バリデーションの概観 4
2.7.1.1.3.1 血漿中 AT 活性の測定 4
2.7.1.1.3.2 血漿中抗 KW-3357 抗体の測定 5
2.7.1.1.3.3 血漿中 AT 活性中和抗体の測定 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤処方

本承認申請にあたり、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。製剤の開発過程で処方変更は実施していない。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

KW-3357 は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 と血漿由来アンチトロンビン製剤（pAT 製剤、ノイアート®）の生物学的同等性については「2.7.2.2.2.3 003 試験」に示した。

2.7.1.1.3 生体試料分析法及び分析法バリデーションの概観

本承認申請に用いた臨床試験における血漿中アンチトロンビン（AT）活性、血漿中抗 KW-3357 抗体及び血漿中 AT 活性中和抗体の分析法に関する概観を表 2.7.1.1.3-1に示した。いずれの分析も[redacted]で実施した。

表2.7.1.1.3-1 血漿中 AT 活性、血漿中抗 KW-3357 抗体及び AT 活性中和抗体の分析法の概観

測定対象	分析法	試験番号	試験報告書の添付場所	適用試験
血漿中 KW-3357AT 活性	発色性合成基質法	[redacted]	5.3.1.4-1	3357-[redacted]01 3357-002 3357-EU-001
	発色性合成基質法	[redacted]	5.3.1.4-1 参考 5.3.1.4-5	3357-003
血漿中ノイアート AT 活性	発色性合成基質法	[redacted]	5.3.1.4-4	3357-002 3357-003
血漿中抗 KW-3357 抗体	ELISA	[redacted]	5.3.1.4-2	全 7 試験
血漿中 AT 活性中和抗体	発色性合成基質法	[redacted]	5.3.1.4-3	3357-[redacted]01 3357-002 3357-003 3357-EU-001
	発色性合成基質法	[redacted]	5.3.1.4-6	3357-004 3357-005 3357-006

2.7.1.1.3.1 血漿中 AT 活性の測定

血漿中 AT 活性の分析法に関するバリデーション試験及び保存安定性の概要を表 2.7.1.1.3.1-1及び表 2.7.1.1.3.2-1に示した。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。

表2.7.1.1.3.1-1 血漿中 AT 活性の分析法のバリデーション試験の概要

測定対象	定量範囲 (mIU/mL)	LLOQ 同時再現性		日差再現性		試験報告書の添付場所
		真度(%)	精度(%)	真度(%)	精度(%)	
KW-3357AT 活性	300~1200	0.7	6.4	−8.3~1.7	4.8~14.8	5.3.1.4-1
ノイアート AT 活性	300~1200	10.0	7.4	−9.2~1.0	5.0~12.3	5.3.1.4-4

ヒトプール血漿中の内因性 AT 活性を減算した AT 活性に対するバリデーション結果を示した。

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。また、血漿中 AT 活性は KW-3357 及びノイアートともに−60°C 以下（設定温度）で 3 回までの凍結融解安定性が確認されている。

表2.7.1.1.3.1-2 血漿中 AT 活性の保存安定性の概要

測定対象	検討活性値 (mIU/mL)	保存条件	保存期間	試験報告書の添付場所
KW-3357AT 活性	1000、400	−35.0~−20.0°C	12 ヵ月	5.3.1.4-1
	1000、400	−60°C 以下	12 ヵ月	5.3.1.4-1
ノイアート AT 活性	1000、400	−35.0~−20.0°C	3 ヵ月	5.3.1.4-4
	1000、400	−60°C 以下	3 ヵ月	5.3.1.4-4

ヒトプール血漿中の内因性 AT 活性を減算した AT 活性を評価基準に適用

2.7.1.1.3.2 血漿中抗 KW-3357 抗体の測定

血漿中抗 KW-3357 抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要を表 2.7.1.1.3.2-1に示した。血漿中抗 KW-3357 抗体は ELISA により測定した。

表2.7.1.1.3.2-1 血漿中抗 KW-3357 抗体のバリデーション試験の概要

定量範囲 (μg/mL)	LLOQ 同時再現性		日差再現性		試験報告書の添付場所
	真度(%)	精度(%)	真度(%)	精度(%)	
20.0~100.0	−9.9	10.4	−15.1~−3.8	0.7~10.0	5.3.1.4-2

バリデーション試験の結果から、血漿中抗 KW-3357 抗体の有無を判定するカットオフ係数を 1.16 と選択した。カットオフ値は、測定プレートごとに得られる 10%ヒトプール血漿の吸光度にカットオフ係数を乗じた吸光度とした。

一次測定にて全被験者の検体（抗原未添加試料）を測定し、抗原未添加の測定値がカットオフ値を超えた場合に陽性と判定した。一次測定にて陽性と判定された検体については、更に二次測定にて、一定量の KW-3357 を添加した検体（抗原添加試料）と抗原未添加試料を同時測定する方法を適用した。二次測定では、抗原未添加及び抗原添加試料の測定値から KW-3357 添加による阻害率を算出し、阻害率が 50.0%を超えた場合、又は抗原添加試料の測定値がカットオフ値以下の場合に最終的に陽性と判定した。なお、本承認申請に用いた全 7 試験において、一次測定の結果陽性と判定された検体はなかったため、二次測定は実施しなかった。

2.7.1.1.3.3 血漿中 AT 活性中和抗体の測定

血漿中 AT 活性中和抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要を表 2.7.1.1.3.3-1に示した。血漿中 AT 活性中和抗体の測定については、KW-3357AT 活性を、[redacted]

[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（5.3.1.4-3）と、[redacted]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（5.3.1.4-6）を確立した。血漿中に KW-3357 の AT 活性を阻害する抗体（AT 活性中和抗体）が存在した場合、KW-3357 の AT 活性が低下する。この原理を利用して、一定量の KW-3357 に Anti-human Antithrombin antibody（以下、Anti-ATIII antibody）を添加することにより、添加した KW-3357 の AT 活性が理論値から低下することを確認した。

表2.7.1.1.3.3-1　血漿中 AT 活性中和抗体のバリデーション試験の概要

[redacted]キット	KW-3357 AT 活性添加濃度 (mIU/mL)	Anti-ATIII antibody 添加濃度 (μg/mL)	同時再現性 精度(%)	日差再現性 精度(%)	試験報告書の添付場所
使用	600	0.0、100.0、200.0、300.0、400.0	2.4~3.9	2.5~4.2	5.3.1.4-3
不使用	480	0.0、200.0、300.0、350.0、400.0	1.0~5.4	2.2~5.4	5.3.1.4-6

測定試料に一定量の KW-3357 を添加し、添加した KW-3357 の AT 活性が理論値から 20.0%以上低下した場合、KW-3357 の AT 活性を阻害する抗体（AT 活性中和抗体）が存在する（陽性）と判断することとした。

2.7.1.1.3.2に示した血漿中抗 KW-3357 抗体の測定で最終的に陽性と判定された検体のみ、血漿中 AT 活性中和抗体の測定を実施する手順を適用した。なお、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。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

KW-3357 は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に関する臨床試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
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）
pAT 製剤	血漿由来 AT 製剤
PK	Pharmacokinetics（薬物動態学）

用語の定義

用語	定義
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AT_{trough}	血漿中 AT 活性のトラフ値
AUC_{0-t}	KW-3357 又は pAT 製剤の初回投与開始から t 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（又は AT 抗原濃度）—時間曲線下面積
AUC_{48-121}	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から初回投与開始後 121 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（初回投与開始後 48 時間）から初回投与開始後 t 時間までの血漿中 AT 活性—時間曲線下面積
$AUC_{48-t(antithrombin)}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から初回投与開始後 t 時間までの血漿中 AT 抗原濃度—時間曲線下面積
$AUC_{48-t(antiXa)}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から初回投与開始後 t 時間までの血漿中抗 Xa 活性—時間曲線下面積
$AUC_{48-\infty}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から無限大時間までの血漿中 AT 活性—時間曲線下面積
CL	全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中 AT 活性、又は血漿中 AT 抗原濃度
$C_{max,1st}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 1 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
$C_{max,2nd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 2 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
$C_{max,3rd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
$C_{max,3rd(antithrombin)}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中 AT 抗原濃度
$C_{max,3rd(antiXa)}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中抗 Xa 活性
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
FDP	フィブリン分解産物
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。
INR	国際正規化比
IU	国際単位
k_{el}	消失速度定数
MRT	平均滞留時間
PAI-1	プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1
PIC	α_2-プラスミンインヒビター・プラスミン複合体
PT	プロトロンビン時間（国際正規化）
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTcF、Bazett 法で補正された QTcB）

用語	定義
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
TAT	トロンビン・アンチトロンビン複合体
t_{max}	最高血漿中 AT 活性到達時間、又は最高血漿中 AT 抗原濃度到達時間
$t_{max,3rd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回投与後の最高血漿中 AT 活性到達時間
V_{ss}	定常状態の分布容積
抗 Xa 活性	抗 Xa 活性を指標として測定した AT 活性
中止時 1	3357-004 試験、3357-005 試験、3357-006 試験において、治験薬投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに中止時 1 の検査を実施することとした。
被験者番号	被験者識別コードのうち治験実施計画書番号を除いた被験者ごとの番号とする。

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.2.2 健康成人を対象とした臨床試験 6
2.7.2.2.2.1 [redacted]01 試験（5.3.3.1-1） 6
2.7.2.2.2.2 002 試験（5.3.1.2-1） 8
2.7.2.2.2.3 003 試験（5.3.1.2-2） 13
2.7.2.2.3 患者を対象とした臨床試験 17
2.7.2.2.3.1 DIC 患者を対象とした臨床試験 17
2.7.2.2.3.2 CAD 患者を対象とした臨床試験（海外） 20
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.2.3.1 薬物動態の線形性 22
2.7.2.3.2 KW-3357 と pAT 製剤の生物学的同等性 24
2.7.2.3.3 血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性の関係 26
2.7.2.3.4 凝固線溶系検査値への影響 29
2.7.2.3.5 健康成人と DIC 患者の薬物動態の比較 35
2.7.2.3.6 薬物動態に及ぼす内因性要因 36
2.7.2.3.6.1 薬物動態に及ぼす年齢の影響 36
2.7.2.3.6.2 薬物動態に及ぼす体重の影響 37
2.7.2.3.7 母集団薬物動態解析 38
2.7.2.3.8 薬物相互作用 38
2.7.2.4 特別な試験 38
2.7.2.4.1 抗 KW-3357 抗体 38
2.7.2.4.2 QT/QTc 間隔に対する影響 38
2.7.2.5 付録 42

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本承認申請においては、ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本承認申請に用いた臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1に、第 III 相臨床試験の一覧を表 2.7.2.1.2-2に示した。

3357-[redacted]01 試験（以下、[redacted]01 試験）及び 3357-EU-001 試験（以下、EU-001 試験）では、血漿中アンチトロンビン（AT）活性及び血漿中 AT 抗原濃度を指標として薬物動態を評価した。3357-002 試験（以下、002 試験）及び 3357-003 試験（以下、003 試験）では、血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度に加え、血漿中抗 Xa 活性を指標として薬物動態を評価した。第 III 相臨床試験では、汎発性血管内凝固症候群（DIC）患者を対象に AT_{trough} を評価した。

血漿中 AT 活性として、臨床薬理試験ではトロンビン阻害活性を発色性合成基質法（2.7.1.1.3.1）による測定値を、また、第 III 相臨床試験では抗トロンビン活性の凝固線溶系検査値を用いた。血漿中 AT 抗原濃度、血漿中抗 Xa 活性はいずれも一般検査値を用いた。

測定される血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性は、投与された治験薬と内因性 AT に由来する測定値となるため、特に断りのない限り、治験薬投与後の測定値から治験薬投与前の測定値（内因性 AT に由来）を差し引いた値（投与前補正あり：以降、特に断りがない場合は投与前補正ありの値を示す）を薬物動態の評価に用いた。血漿中 AT 活性は治験薬投与前値との差が 300 mIU/mL 未満の場合に、血漿中 AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性は治験薬投与前値との差が治験薬投与前値の 20%未満の場合に定量下限未満（N.D.）とした。

表2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン	対象	薬剤、用法・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-[redacted]01 ([redacted]01 試験) 第 I 相 国内	薬物動態 安全性	単施設、非盲検、単回投与試験	健康成人 男性	KW-3357： 5、20、60、120 IU/kg を 1 時間 点滴静注 単回投与	5 IU/kg：6 名 20 IU/kg：6 名 60 IU/kg：6 名 120 IU/kg：6 名	5.3.3.1-1
3357-002 (002 試験) 薬物動態 比較 国内	薬物動態 安全性	単施設、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間比較試験	健康成人 男性	KW-3357： 60 IU/kg を 1 日 1 回 1 時間点滴静注 血漿由来 AT 製剤(pAT 製剤)： 60 IU/kg を 1 日 1 回 1 時間点滴静注 投与期間：3 日間	KW-3357：10 名 pAT 製剤：10 名	5.3.1.2-1
3357-003 (003 試験) 生物学的 同等性 国内	生物学的 同等性 安全性	単施設、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間比較試験	健康成人 男性	KW-3357： 72 IU/kg を 1 日 1 回 1 時間点滴静注 pAT 製剤： 60 IU/kg を 1 日 1 回 1 時間点滴静注 投与期間：3 日間	KW-3357：21 名 pAT 製剤：21 名	5.3.1.2-2
3357-EU-001 (EU-001 試験) 第 I 相 海外	安全性 忍容性 薬物動態	多施設共同、非盲検、単回投与試験	先天性 AT 欠乏症(CAD)患者	KW-3357：50 IU/kg を 15 分かけて静脈内投与 単回投与	16 名	5.3.3.2-1

表2.7.2.1.2-2　第 III 相臨床試験の一覧

試験番号 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	試験報告書の添付場所
3357-004 (004 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 回緩徐に点滴静注 pAT 製剤： 30 IU/kg を 1 日 1 回緩徐に点滴静注 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 (005 試験) 国内	有効性 安全性	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 回緩徐に点滴静注 投与期間：5 日間	15 名	5.3.5.2-1
3357-006 (006 試験) 国内	有効性 安全性	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 回緩徐に点滴静注 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 製剤が投与された被験者が 1 名いた
b) pAT 製剤群に割り付けられたものの投与 3 日目に誤って KW-3357 が投与された被験者が 1 名いた

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

該当する試験はない。

2.7.2.2.2　健康成人を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1　[redacted]01 試験（5.3.3.1-1）

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。

2.7.2.2.2.1.1　血漿中 AT 活性を指標とした薬物動態

KW-3357 を 5、20、60 又は 120 IU/kg 単回投与したときの平均血漿中 AT 活性推移を図 2.7.2.2.2.1.1-1に、薬物動態（PK）パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1-1に示した。

KW-3357 を 5 IU/kg 投与したとき、平均血漿中 AT 活性は投与後すべての時点で N.D.であった。KW-3357 を 20、60 又は 120 IU/kg 投与したとき、平均血漿中 AT 活性は、それぞれ投与後 2、49 及び 169 時間まで測定された。20 及び 60 IU/kg 投与では早期の時点で N.D.となり十分に消失相を評価できなかったが、120 IU/kg 投与したときの平均血漿中 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 名で算出可能であり、それぞれ 15.68 及び 16.37 時間（60 IU/kg）、143.88 及び 200.28 時間（120 IU/kg）であった。60 IU/kg 投与したときの $t_{1/2}$ は 120 IU/kg 投与に比べ短かったが、これは消失相ではなく分布相を反映しているためと考えられた。Incremental recovery（平均値）は 20、60 及び 120 IU/kg 投与でそれぞれ 1.82、1.80 及び 1.72%/IU/kg であった。

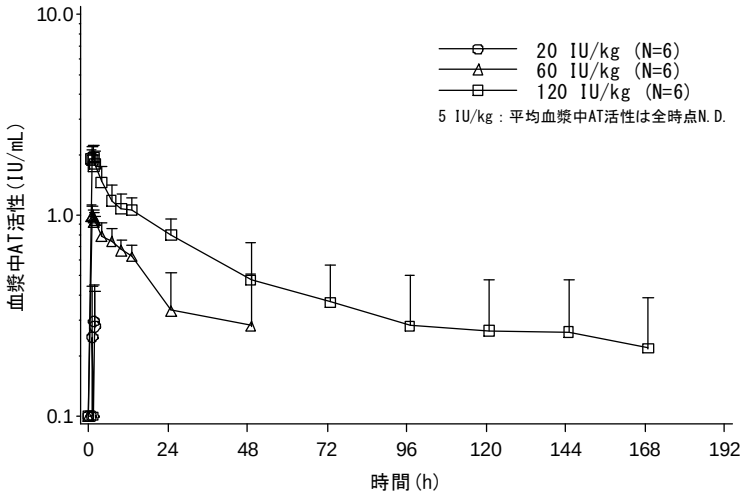


図2.7.2.2.2.1.1-1　KW-3357 を単回投与したときの血漿中 AT 活性推移
（平均値+標準偏差）

表2.7.2.2.2.1.1-1　KW-3357 を単回投与したときの AT 活性の PK パラメータ

投与量	incremental recovery (%/IU/kg)	t_{max} a) (h)	C_{max} (IU/mL)	AUC_{0-t} b) (IU·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)
5 IU/kg (n=1)	10.60	1.50	0.530	67.66	NC	NC	NC
20 IU/kg (n=6)	1.82 ±0.28	1.50 (1.00, 2.00)	0.363 ±0.056	1.17 ±1.56	NC	NC	NC
60 IU/kg (n=6)	1.80 ±0.10	1.00 (1.00, 1.50)	1.08 ±0.06	25.86 ±11.26	22.20, 23.91 c)	15.68, 16.37 c),d)	2.51, 2.70 c)
120 IU/kg (n=6)	1.72 ±0.18	1.25 (1.00, 2.00)	2.07 ±0.22	77.58 ±21.27	164.32, 179.71 c)	143.88, 200.28 c)	0.67, 0.73 c)

平均値±標準偏差
a) 中央値（最小値, 最大値）
b) t：最終検出時点
c) 最小値, 最大値（n=2）
d) 分布相の半減期
NC：算出できず

2.7.2.2.2.1.2　血漿中 AT 抗原濃度を指標とした薬物動態

KW-3357 を 5、20、60 又は 120 IU/kg 単回投与したときの平均血漿中 AT 抗原濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.2-1に、PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.2-1に示した。

KW-3357 を 5 IU/kg 投与したとき、平均血漿中 AT 抗原濃度は投与後すべての時点で N.D.であった。KW-3357 を 20、60 又は 120 IU/kg 投与したとき、平均血漿中 AT 抗原濃度は、それぞれ投与後 2、25 及び 121 時間まで測定された。20 IU/kg 投与では測定され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 投与したときの平均血漿中 AT 抗原濃度は、t_{max} 以後ほぼ 2 相性に消失した。

$t_{1/2}$、CL 及び V_{ss} 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、$t_{1/2}$ はそれぞれ 8.26 及び 16.85 時間、CL はそれぞれ 2.52 及び 2.19 mL/h/kg、V_{ss} はそれぞれ 30.23 及び 55.64 mL/kg であった。ヒトにおける血液量は 5200 mL/70 kg、ヘマトクリット値は 44%と報告

されており [1)]、体重あたりの血漿量は約 42 mL/kg と推定される。算出された被験者は 2 名のみであるが、本試験で得られた V_{ss} はこの血漿量の推定値と同様であった。

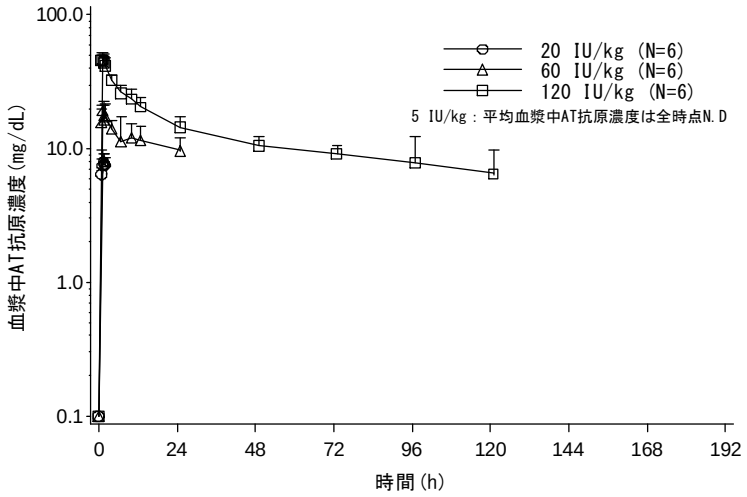


図2.7.2.2.2.1.2-1　KW-3357 を単回投与したときの血漿中 AT 抗原濃度推移
（平均値+標準偏差）

表2.7.2.2.2.1.2-1　KW-3357 を単回投与したときの AT 抗原の PK パラメータ

投与量	t_{max} [a)] (h)	C_{max} (mg/dL)	$AUC_{0\text{-}t}$ [b)] (mg·h/dL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (mg·h/dL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
5 IU/kg (n=1)	1.00	12.3	1658.41	NC	NC	NC	NC
20 IU/kg (n=6)	1.50 (1.00, 1.75)	8.55 ±1.19	34.47 ±18.52	118.42 [c)]	8.26 [c),d)]	2.52 [c)]	30.23 [c)]
60 IU/kg (n=6)	1.38 (1.00, 2.00)	20.8 ±1.1	742.98 ±484.83	408.21 [c)]	16.85 [c)]	2.19 [c)]	55.64 [c)]
120 IU/kg (n=6)	1.13 (1.00, 2.00)	47.8 ±5.4	1729.72 ±510.63	NC	NC	NC	NC

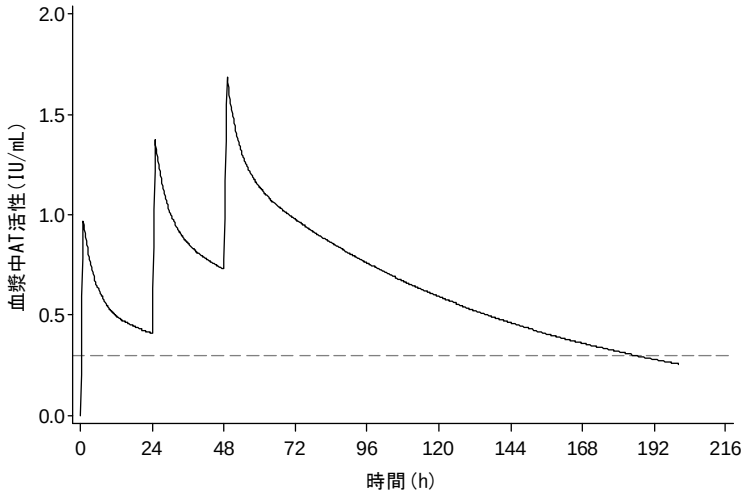
平均値±標準偏差
a) 中央値（最小値, 最大値）
b) t：最終検出時点
c) n=1
d) 分布相の半減期
NC：算出できず

2.7.2.2.2.2　002 試験（5.3.1.2-1）

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無作為化並行群間比較デザインにより比較した。血漿中 AT 活性から算出した $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ を主要評価項目の PK パラメータ、血漿中 AT 活性から算出した incremental recovery、$t_{max,3rd}$、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、MRT 及び k_{el} 並びに血漿中 AT 抗原濃度から算出した $C_{max,3rd(antithrombin)}$ 及び $AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ を副次評価項目の PK パラメータとした。

2.7.2.2.2.2.1 主要評価項目の設定根拠

[redacted]01 試験の結果より、KW-3357 を 60 IU/kg 単回投与したときの平均血漿中 AT 活性は投与後 49 時間まで定量可能であった。しかし、60 及び 120 IU/kg 投与後の血漿中 AT 活性推移及び定量下限を考慮すると、KW-3357 を 60 IU/kg 単回投与したときの血漿中 AT 活性の $AUC_{0-\infty}$に対する AUC_{0-t}の割合（$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$）は 65%程度と見積もられ、KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態を精度良く比較するためには十分ではないと考えられた。一方、1 日 1 回 60 IU/kg の用法・用量で定常状態に達するまで反復投与した場合、AT 活性の C_{max} は[redacted]01 試験において本剤の安全性が確認された 120 IU/kg 単回投与後の C_{max} より高くなると推定されることから、安全性の観点より定常状態での評価は困難と考えた。実医療での pAT 製剤の使用期間は 2~5 日間が多いこと及び被験者への負担を考えて、002 試験の用法・用量は KW-3357 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与することとした。本用法・用量で KW-3357 を投与した際の血漿中 AT 活性推移をシミュレートし、複数回投与による KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較の妥当性を検討した（図 2.7.2.2.2.2.1-1）。一般的に投与初期では分布過程における個体間変動が大きいと考えられることから、KW-3357 を 3 回投与したときから定量下限を示した時点 t までの AT 活性の AUC_{48-t}及び $AUC_{48-\infty}$を予測した結果、$AUC_{48-t}/AUC_{48-\infty}$は 75%程度と見積もられ、比較精度は 60 IU/kg 単回投与時に比べ改善されるものと推定された。以上より、002 試験では、1 日 1 回 3 日間反復投与後の $C_{max,3rd}$ 及び AUC_{48-t} を主要評価項目として KW-3357 又は pAT 製剤を投与したときの薬物動態を比較することとした。



点線：定量下限（0.300 IU/mL）

図2.7.2.2.2.2.1-1 KW-3357 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの平均血漿中 AT 活性推移のシミュレーション

2.7.2.2.2.2.2 血漿中 AT 活性を指標とした薬物動態比較

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平均血漿中 AT 活性推移を図 2.7.2.2.2.2.2-1 に示した。また、主要評価項目の PK パラメータである $C_{max,3rd}$ 及び AUC_{48-t} の要約を表 2.7.2.2.2.2.2-1 に、副次評価項目の PK パラメータのうち、incremental recovery、$t_{max,3rd}$、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の要約を表 2.7.2.2.2.2.2-2 に示した。

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、以降では pAT 製剤群より低く推移した。$C_{max,3rd}$ は KW-3357 群及び

pAT 製剤群でそれぞれ 1.67±0.31（平均値±標準偏差、n=10、以下同様）及び 1.77±0.16 IU/mL であり、$AUC_{48\text{-}t}$ はそれぞれ 58.44±11.72 及び 91.44±9.58 IU·h/mL であった。また、$C_{max,3rd}$ 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%であった。分散分析の結果、$AUC_{48\text{-}t}$ について両製剤群間に有意な差が認められた（p<0.001）。Incremental recovery、$t_{max,3rd}$、$C_{max,1st}$ 及び $C_{max,2nd}$ は、いずれも両製剤群で同様の値を示した。一方、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、pAT 製剤群に比べ KW-3357 群で小さかった。

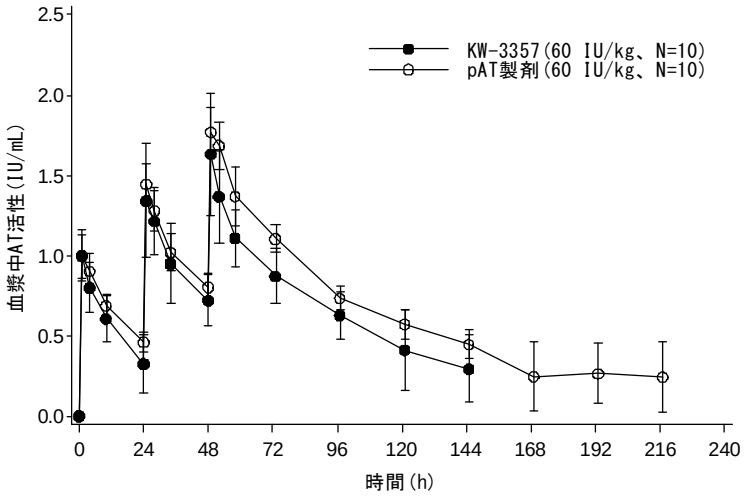


図2.7.2.2.2.2.2-1 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性の推移（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.2.2.2-1 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$

パラメータ	KW-3357 60 IU/kg (n=10)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=10)	比(%) 90%信頼区間 a)	p 値 b)
$C_{max,3rd}$ (IU/mL)	1.67 ±0.31	1.77 ±0.16	92.6 82.5~104.0	0.268
$AUC_{48\text{-}t}$ c) (IU·h/mL)	58.44 ±11.72	91.44 ±9.58	63.2 56.0~71.3	<.001 *

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) 投与群を因子とした分散分析、*：p<0.05
c) t：KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始から血漿中 AT 活性が N.D.となる被験者が発現した最も早い時点

表2.7.2.2.2.2.2-2 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの AT 活性の PK パラメータ

パラメータ	KW-3357 60 IU/kg (n=10)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=10)	比(%) 90%信頼区間 a)	p 値 b)
incremental recovery (%/IU/kg)	1.67 ±0.27	1.67 ±0.21	99.3 88.9~111.1	0.920

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) 投与群を因子とした分散分析

表2.7.2.2.2.2.2-2 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの AT 活性の PK パラメータ（続き）

パラメータ	KW-3357 60 IU/kg (n=10)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=10)	比(%) 90%信頼区間 a)	p 値 b)
$t_{max,3rd}$ c) (h)	1.00 (1.00, 4.00)	1.00 (1.00, 4.00)		0.556
$C_{max,1st}$ (IU/mL)	1.00 ±0.16	1.00 ±0.12	99.5 89.0~111.2	0.934
$C_{max,2nd}$ (IU/mL)	1.40 ±0.29	1.46 ±0.11	94.4 84.3~105.7	0.386
AUC_{0-t} d) (IU·h/mL)	95.30 ±17.64	132.37 ±10.95	71.2 64.2~79.1	<.001 *
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	105.76, 204.41 e)	136.39, 266.47 f)	74.4 50.3~110.0	0.192
$t_{1/2}$ (h)	33.09, 69.04 e)	43.69, 242.50 f)	55.4 24.7~124.1	0.205

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) 投与群を因子とした分散分析、*：p<0.05
c) 中央値（最小値, 最大値）。比とその 90%信頼区間は算出しない
d) t：KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始から血漿中 AT 活性が N.D.となる被験者が発現した最も早い時点
e) 最小値, 最大値（n=5）
f) 最小値, 最大値（n=3）

2.7.2.2.2.2.3 血漿中 AT 抗原濃度を指標とした薬物動態比較

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平均血漿中 AT 抗原濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.3-1に、$C_{max,3rd(antithrombin)}$及び $AUC_{48-t(antithrombin)}$の要約を表 2.7.2.2.2.2.3-1に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、3 回目投与（1 回目投与後 48 時間）後の KW-3357 群の血漿中 AT 抗原濃度は、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。$C_{max,3rd(antithrombin)}$は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 48.4±6.7 及び 47.5±5.4 mg/dL、$AUC_{48-t(antithrombin)}$はそれぞれ 2216±199 及び 2662±149 mg·h/dL であった。また、$C_{max,3rd(antithrombin)}$及び $AUC_{48-t(antithrombin)}$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 101.7%及び 83.0%、90%信頼区間はそれぞれ 92.1~112.2%及び 78.3~88.1%であり、$AUC_{48-t(antithrombin)}$は、pAT 製剤群に比べ KW-3357 群で小さかった。

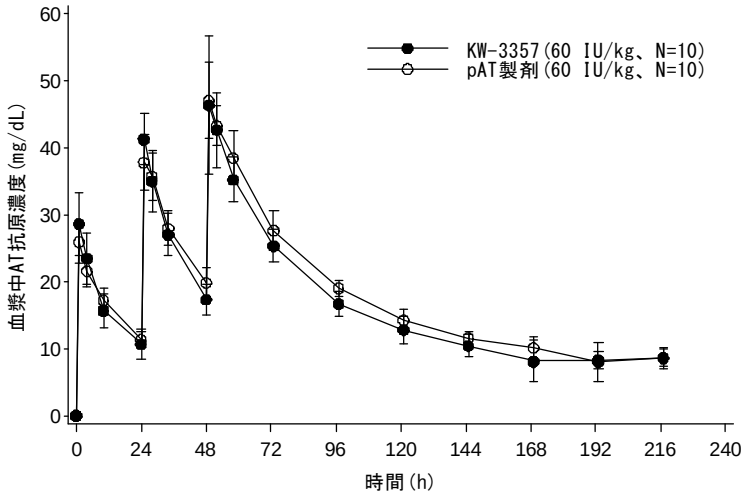


図2.7.2.2.2.2.3-1　KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 抗原濃度の推移（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.2.2.3-1　KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの AT 抗原の $C_{max,3rd(antithrombin)}$及び $AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$

パラメータ	KW-3357 60 IU/kg (n=10)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=10)	比(%) 90%信頼区間 a)
$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	48.4 ±6.7	47.5 ±5.4	101.7 92.1~112.2
$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ b) (mg·h/dL)	2216 ±199	2662 ±149	83.0 78.3~88.1

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) t：KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始から血漿中 AT 抗原濃度が N.D.となる被験者が発現した最も早い時点

2.7.2.2.2.2.4　血漿中抗 Xa 活性を指標とした薬物動態比較

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平均血漿中抗 Xa 活性推移を図 2.7.2.2.2.2.4-1に、$C_{max,3rd(antiXa)}$及び $AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$の要約を表 2.7.2.2.2.2.4-1 に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、3 回目投与（1 回目投与後 48 時間）後の KW-3357 群の血漿中抗 Xa 活性は、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。$C_{max,3rd(antiXa)}$は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 178±14 及び 178±14%であり、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$はそれぞれ 6736±770 及び 10280±1060%·h であった。また、$C_{max,3rd(antiXa)}$及び $AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$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 99.8%及び 65.4%、90%信頼区間はそれぞれ 94.0~106.0%及び 60.2~71.1%であり、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$は、pAT 製剤群に比べ KW-3357 群で小さかった。

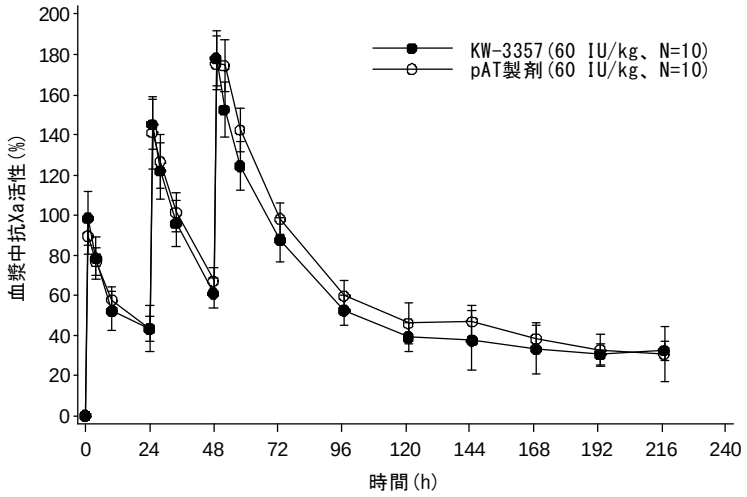


図2.7.2.2.2.2.4-1　KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中抗 Xa 活性の推移（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.2.2.4-1　KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの抗 Xa 活性の $C_{max,3rd(antiXa)}$及び $AUC_{48\text{-}t\ (antiXa)}$

パラメータ	KW-3357 60 IU/kg (n=10)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=10)	比(%) 90%信頼区間 a)
$C_{max,3rd(antiXa)}$ (%)	178 ±14	178 ±14	99.8 94.0~106.0
$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$ b) (%·h)	6736 ±770	10280 ±1060	65.4 60.2~71.1

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) t：KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始から血漿中抗 Xa 活性が N.D.となる被験者が発現した最も早い時点

2.7.2.2.2.3　003 試験（5.3.1.2-2）

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両製剤の生物学的同等性を無作為化並行群間比較デザインにより検証した。血漿中 AT 活性から算出した $C_{max,3rd}$及び $AUC_{48\text{-}t}$を主要評価項目の PK パラメータ、血漿中 AT 活性から算出した incremental recovery、$t_{max,3rd}$、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、MRT 及び k_{el}、血漿中 AT 抗原濃度から算出した $C_{max,3rd(antithrombin)}$及び $AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$並びに血漿中抗 Xa 活性から算出した $C_{max,3rd(antiXa)}$及び $AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$を副次評価項目の PK パラメータとした。

2.7.2.2.2.3.1　血漿中 AT 活性を指標とした生物学的同等性

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平均血漿中 AT 活性推移を図 2.7.2.2.2.3.1-1に示した。また、生物学的同等性の主要評価項目である $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の要約を表 2.7.2.2.2.3.1-1に、副次評価項目の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.3.1-2に示した。

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 活性は、同様の推移を示した。生物学的同等性の主要評価項目である $C_{max,3rd}$並びに $AUC_{48\text{-}t}$は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 2.08±0.17（平均値±標準偏差、n=20~21、以下同様）及び

1.98±0.23 IU/mL、並びにそれぞれ 98.71±13.94 及び 98.99±19.82 IU·h/mL であった。$C_{max,3rd}$ 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。

Incremental recovery は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 1.69±0.17 及び 1.84±0.20%/IU/kg であった。$C_{max,1st}$、3 回目投与後の $t_{1/2}$ 及び MRT では、投与群を因子とした分散分析の結果、いずれも有意な差が認められた（$p<0.05$）。KW-3357 及び pAT 製剤の 3 回目投与後の $t_{1/2}$ はそれぞれ 81.82±50.07（平均値±標準偏差、n=18、以下同様）及び 58.02±18.52 時間、MRT はそれぞれ 128.10±53.96 及び 102.40±21.00 時間であったが、この差は、KW-3357 群に $t_{1/2}$ 及び MRT が他の被験者に比べ長い被験者が 2 名認められた（被験者番号 108：$t_{1/2}$ は 254.72 時間及び MRT は 319.17 時間、被験者番号 113：$t_{1/2}$ は 149.94 時間及び MRT は 194.38 時間）ことに起因すると考えられた。また、$C_{max,1st}$ でも有意差が認められたものの、pAT 製剤群に対する KW-3357 群の比は 110.0%であり、反復投与したときの KW-3357 及び pAT 製剤の C_{max}（$C_{max,3rd}$）は同等であったことから、臨床的には問題はないと考えられた。

以上より、これらの副次評価の PK パラメータで認められた統計的有意差は臨床的に影響を及ぼす差ではないと考えられた。

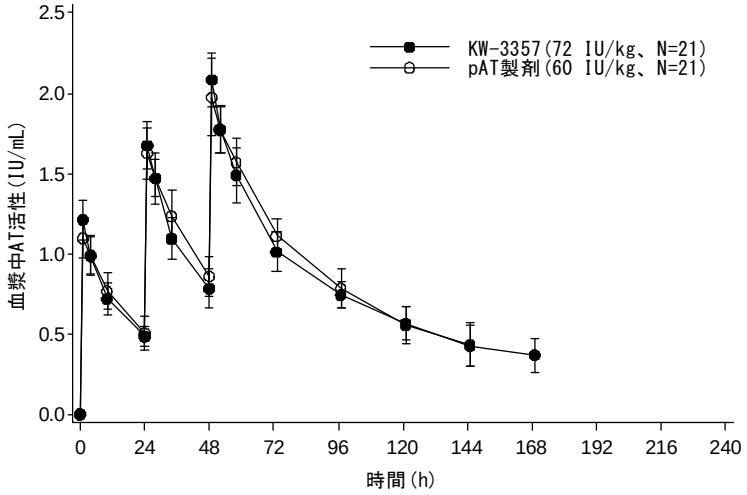


図2.7.2.2.2.3.1-1 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性の推移（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.2.3.1-1 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$

パラメータ	KW-3357 72 IU/kg (n=21)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=20)	比(%) 90%信頼区間 a)	p 値 b)
$C_{max,3rd}$ (IU/mL)	2.08 ±0.17	1.98 ±0.23	105.7 100.3~111.3	0.081
$AUC_{48\text{-}t}$ c) (IU·h/mL)	98.71 ±13.94	98.99 ±19.82	100.5 91.5~110.4	0.926

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) 投与群を因子とした分散分析
c) t：最終検出時点

表2.7.2.2.2.3.1-2 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの AT 活性のその他の PK パラメータ

パラメータ	KW-3357 72 IU/kg (n=21)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=21)	比(%) 90%信頼区間 [a)]	p 値 [b)]
incremental recovery [c)] (%/IU/kg)	1.69 ±0.17	1.84 ±0.20		
$t_{max,3rd}$ [d)] (h)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 [e)] (1.00, 4.00)		
$C_{max,1st}$ (IU/mL)	1.21 ±0.12	1.10 ±0.12	110.0 104.2~116.1	0.005 *
$C_{max,2nd}$ (IU/mL)	1.68 ±0.15	1.63 [e)] ±0.16	103.0 97.8~108.5	0.338
AUC_{0-t} [f)] (IU·h/mL)	142.86 ±16.21	145.25 [e)] ±23.37	98.9 91.7~106.6	0.801
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	188.27 [g)] ±34.71	176.75 [g)] ±33.63	106.8 96.7~117.9	0.270
$t_{1/2}$ (h)	81.82 [g)] ±50.07	58.02 [g)] ±18.52	132.4 107.5~163.0	0.029 *
MRT (h)	128.10 [g)] ±53.96	102.40 [g)] ±21.00	120.7 104.4~139.6	0.035 *
k_{el} (1/h)	0.0101 [g)] ±0.0032	0.0130 [g)] ±0.0038	75.5 61.3~93.1	0.029 *

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) 投与群を因子とした分散分析、*：p<0.05
c) 比とその 90%信頼区間は算出しない
d) 中央値（最小値, 最大値）。比とその 90%信頼区間は算出しない
e) n=20
f) t：最終検出時点
g) n=18

2.7.2.2.2.3.2 血漿中 AT 抗原濃度を指標とした薬物動態比較

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平均血漿中 AT 抗原濃度推移を図 2.7.2.2.2.3.2-1に、$C_{max,3rd(antithrombin)}$及び $AUC_{48-t(antithrombin)}$の要約を表 2.7.2.2.2.3.2-1に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、両製剤の血漿中 AT 抗原濃度は同様の推移を示した。$C_{max,3rd(antithrombin)}$は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 63.3±4.6 及び 55.0±5.4 mg/dL であり、$AUC_{48-t(antithrombin)}$はそれぞれ 3234±341 及び 3161±438 mg·h/dL であった。また、$C_{max,3rd(antithrombin)}$及び $AUC_{48-t(antithrombin)}$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 115.3%及び 102.6%、90%信頼区間はそれぞれ 110.1~120.7%及び 95.5~110.3%であった。

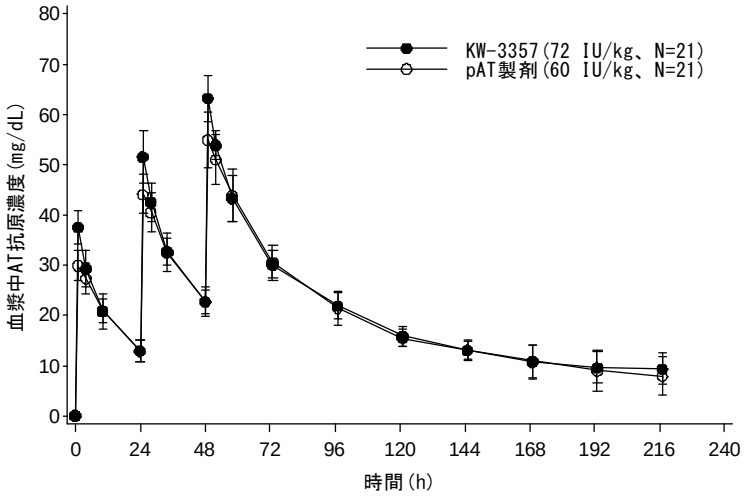


図2.7.2.2.2.3.2-1　KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 抗原濃度の推移（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.2.3.2-1　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 抗原濃度の $C_{max,3rd(antithrombin)}$ 及び $AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$

パラメータ	KW-3357 72 IU/kg (n=21)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=20)	比(%) 90%信頼区間 a)
$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	63.3 ±4.6	55.0 ±5.4	115.3 110.1~120.7
$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ b) (mg·h/dL)	3234 ±341	3161 ±438	102.6 95.5~110.3

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) t：最終検出時点

2.7.2.2.2.3.3　血漿中抗 Xa 活性を指標とした薬物動態比較

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平均血漿中抗 Xa 活性推移を図 2.7.2.2.2.3.3-1に、$C_{max,3rd(antiXa)}$及び $AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$を表 2.7.2.2.2.3.3-1に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、両製剤の血漿中抗 Xa 活性は、同様の推移を示した。$C_{max,3rd(antiXa)}$は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 215±20 及び 203±20%であり、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$はそれぞれ 11940±1000 及び 11600±1280%·h であった。また、$C_{max,3rd(antiXa)}$及び $AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$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 106.1%及び 103.1%、90%信頼区間はそれぞれ 101.0~111.4%及び 97.7~108.8%であった。

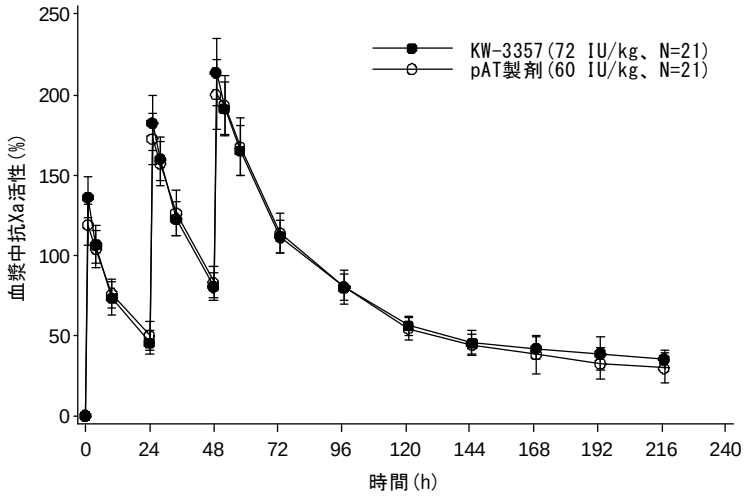


図2.7.2.2.2.3.3-1　KW-3357 又は pAT 製剤を１日１回３日間反復投与したときの血漿中抗 Xa 活性の推移（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.2.3.3-1　KW-3357 又は pAT 製剤を１日１回３日間反復投与したときの $C_{max,3rd(antiXa)}$ 及び $AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$

パラメータ	KW-3357 72 IU/kg (n=21)	pAT 製剤 60 IU/kg (n=20)	比(%) 90%信頼区間 a)
$C_{max,3rd(antiXa)}$ (%)	215 ±20	203 ±20	106.1 101.0~111.4
$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$ b) (%·h)	11940 ±1000	11600 ±1280	103.1 97.7~108.8

平均値±標準偏差
a) 投与群間差の逆変換により算出
b) t：最終検出時点

2.7.2.2.3　患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.3.1　DIC 患者を対象とした臨床試験

DIC 患者を対象とした第 III 相臨床試験（表 2.7.2.1.2-2）では、いずれも登録時（治験薬投与開始前）、投与開始後 2 日目、3 日目、4 日目、5 日目の治験薬投与前及び 6 日目（又は中止時 1）の血漿中 AT 活性（AT_{trough}）を測定した。本項では、AT_{trough} の経時的変化を試験ごとに検討した。なお、中止時 1 の AT_{trough} は、治験薬投与開始日からの経過日数に基づき投与開始後 2 日目、3 日目、4 日目、5 日目又は 6 日目のいずれかの測定値として取り扱った。

2.7.2.2.3.1.1　004 試験（5.3.5.1-1）

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の AT_{trough} の推移を図 2.7.2.2.3.1.1-1及び表 2.7.2.2.3.1.1-1に示した。

KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに、AT_{trough}（投与前補正なし）は治験薬投与開始後徐々に上昇した。いずれも 5 日間の反復投与で、AT_{trough}（投与前補正なし、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。

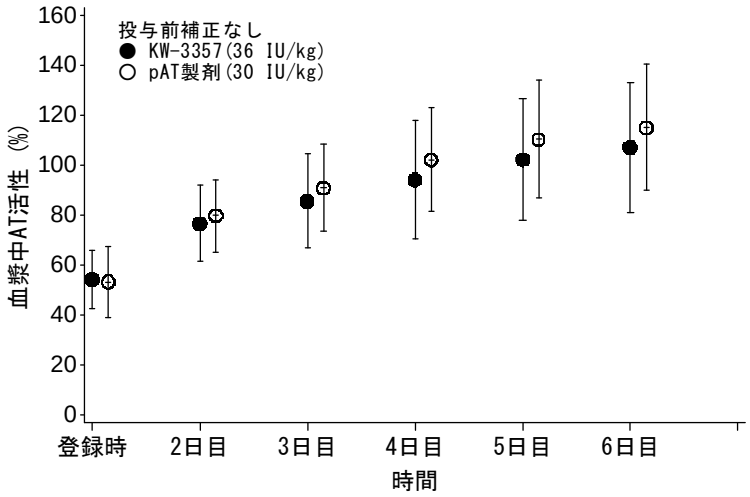


図2.7.2.2.3.1.1-1　感染症に伴い発症した DIC 患者に KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough}（投与前補正なし）の推移
（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.3.1.1-1　感染症に伴い発症した DIC 患者に KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough}（投与前補正なし）の推移

時期	KW-3357 36 IU/kg		pAT 製剤 30 IU/kg	
	n	AT 活性(%)	n	AT 活性(%)
登録時	107	54.2±11.5	111	53.2±14.1
2 日目	105	76.6±15.3	111	79.8±14.5
3 日目	101	85.7±18.9	107	90.9±17.5
4 日目	103	94.3±23.7	105	102.2±20.7
5 日目	99	102.3±24.4	103	110.4±23.8
6 日目	96	107.3±26.1	101	115.0±25.3

平均値±標準偏差

2.7.2.2.3.1.2　005 試験（5.3.5.2-1）

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の AT_{trough} の推移を図 2.7.2.2.3.1.2-1及び表 2.7.2.2.3.1.2-1に示した。

AT_{trough}（投与前補正なし）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、AT_{trough}（投与前補正なし）は 97.5±19.6%を示した。

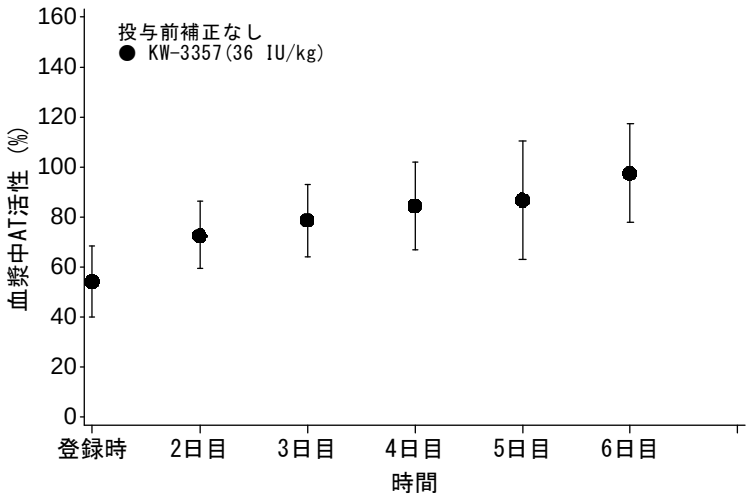


図2.7.2.2.3.1.2-1　厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者に KW-3357 を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough}（投与前補正なし）の推移（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.3.1.2-1　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 を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough}（投与前補正なし）の推移

時期	KW-3357 36 IU/kg	
	n	AT 活性(%)
登録時	15	54.2±14.1
2 日目	15	72.6±13.4
3 日目	15	78.7±14.6
4 日目	14	84.5±17.6
5 日目	14	86.9±23.9
6 日目	13	97.5±19.6

平均値±標準偏差

2.7.2.2.3.1.3　006 試験（5.3.5.2-2）

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の AT_{trough} の推移を図 2.7.2.2.3.1.3-1及び表 2.7.2.2.3.1.3-1に示した。

AT_{trough}（投与前補正なし）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 AT_{trough}（投与前補正なし）は 96.8±27.0%を示した。

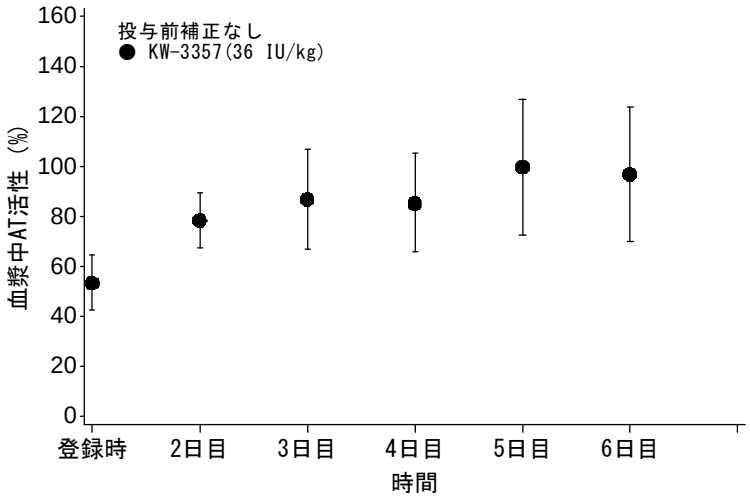


図2.7.2.2.3.1.3-1　急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者に KW-3357 を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough}（投与前補正なし）の推移
（平均値±標準偏差）

表2.7.2.2.3.1.3-1　急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者に KW-3357 を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough}（投与前補正なし）の推移

時期	KW-3357 36 IU/kg	
	n	AT 活性(%)
登録時	5	53.4±11.1
2 日目	5	78.4±11.1
3 日目	5	86.8±20.0
4 日目	5	85.2±19.7
5 日目	5	99.8±27.0
6 日目	5	96.8±27.0

平均値±標準偏差

2.7.2.2.3.2　CAD 患者を対象とした臨床試験（海外）

2.7.2.2.3.2.1　EU-001 試験（5.3.3.2-1）

CAD 患者に KW-3357 を 50 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。

2.7.2.2.3.2.1.1　血漿中 AT 活性を指標とした薬物動態

KW-3357 を 50 IU/kg 単回投与したときの平均血漿中 AT 活性推移を図 2.7.2.2.3.2.1.1-1に、PK パラメータを表 2.7.2.2.3.2.1.1-1に示した。

KW-3357 を 50 IU/kg 投与したとき、平均血漿中 AT 活性は投与後 24 時間まで測定された。C_{max} は 1.074±0.148 IU/mL（平均値±標準偏差、n=16、以下同様）、AUC_{0-t} は 18.282±10.187 IU·h/mL、分布相の $t_{1/2}$ は 20.8±5.0 時間（平均値±標準偏差、n=11）であった。

Incremental recovery は 2.14±0.29%/IU/kg（平均値±標準偏差、n=16）であった。pAT 製剤の CAD 患者に対する用法・用量は 1 日 20~60 IU/kg 投与である。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ていることから（2.7.2.2.2.3.1）、KW-3357 の用法・用量は 1 日

24~72 IU/kg と推定され、incremental recovery の値をふまえると、1 回の投与で約 50~150%（0.5~1.5 IU/mL）の AT 活性の補充が可能と考えられた。

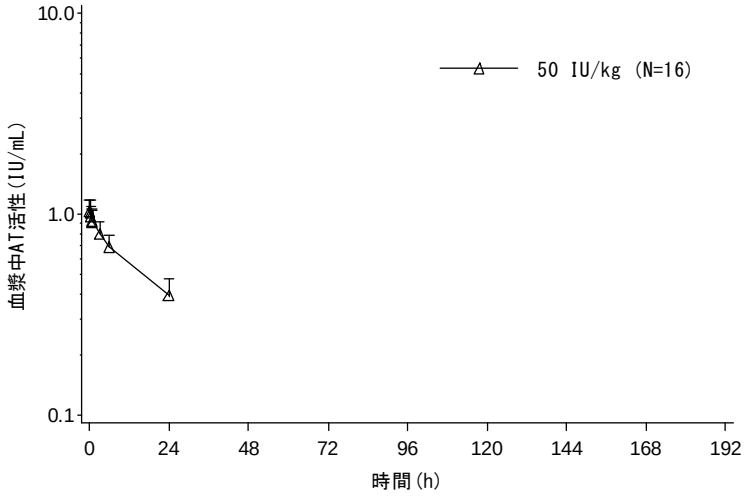


図2.7.2.2.3.2.1.1-1　CAD 患者に KW-3357 を単回投与したときの血漿中 AT 活性推移（平均値+標準偏差）

表2.7.2.2.3.2.1.1-1　CAD 患者に KW-3357 を単回投与したときの AT 活性の PK パラメータ

投与量	incremental recovery (%/IU/kg)	t_{max} [a)] (h)	C_{max} (IU/mL)	AUC_{0-t} [b)] (IU·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
50 IU/kg (n=16)	2.14 ±0.29	0.49 (0.22, 1.25)	1.074 ±0.148	18.282 ±10.187	27.496 [c)] ±5.766	20.8 [c),d)] ±5.0	1.895 [c)] ±0.378	0.05371 [c)] ±0.00617

平均値±標準偏差
a) 中央値（最小値, 最大値）
b) t：最終検出時点
c) n=11
d) 分布相の半減期

2.7.2.2.3.2.1.2　血漿中 AT 抗原濃度を指標とした薬物動態

KW-3357 を 50 IU/kg 単回投与したときの平均血漿中 AT 抗原濃度推移を図 2.7.2.2.3.2.1.2-1に、PK パラメータを表 2.7.2.2.3.2.1.2-1に示した。

KW-3357 を 50 IU/kg 投与したとき、平均血漿中 AT 抗原濃度は投与後 144 時間まで測定された。C_{max} は 27.66±3.03 mg/dL（平均値±標準偏差、n=16、以下同様）、AUC_{0-t} は 958±268 mg·h/dL、$t_{1/2}$ は 71.9±26.7 時間（平均値±標準偏差、n=11）であった。

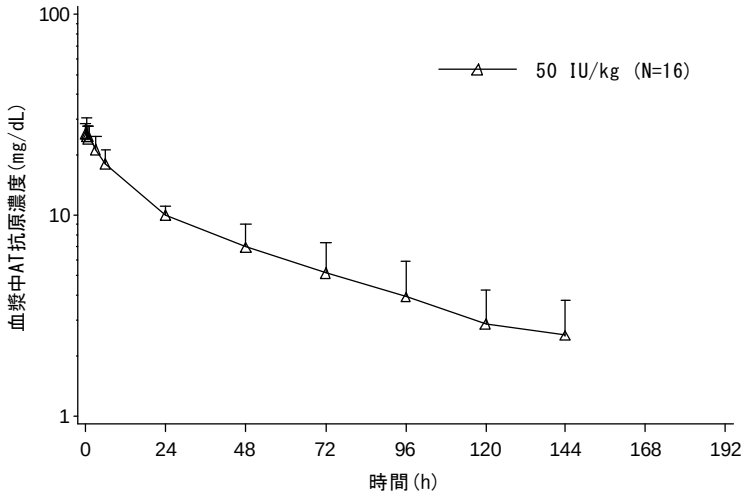


図2.7.2.2.3.2.1.2-1　CAD 患者に KW-3357 を単回投与したときの血漿中 AT 抗原濃度推移（平均値+標準偏差）

表2.7.2.2.3.2.1.2-1　CAD 患者に KW-3357 を単回投与したときの AT 抗原の PK パラメータ

投与量	t_{max} a) (h)	C_{max} (mg/dL)	AUC_{0-t} b) (mg· h/dL)	$AUC_{0-\infty}$ c) (mg·h/dL)	$t_{1/2}$ c) (h)	CL c) (mL/h/kg)	V_{ss} c) (L/kg)
50 IU/kg (n=16)	0.50 (0.22, 1.33)	27.66 ±3.03	958 ±268	1331 ±422	71.9 ±26.7	0.599 ±0.197	0.05063 ±0.00908

平均値±標準偏差
a) 中央値（最小値, 最大値）
b) t：最終検出時点
c) n=11

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態の線形性

[redacted]01 試験で KW-3357 を 5、20、60 及び 120 IU/kg 単回投与したときの AT 活性及び AT 抗原の薬物動態の用量比例性をパワーモデルで検討した結果、AT 活性の C_{max} では 20~120 IU/kg の投与量範囲、AUC_{0-t} では 60~120 IU/kg の投与量範囲、AT 抗原の AUC_{0-t} では 60~120 IU/kg の投与量範囲で用量比例性が成立していることが示された（5.3.3.1-1）。

5 IU/kg 投与では 1 名を除きすべての被験者（n=5）で血漿中 AT 活性及び AT 抗原濃度が投与後すべての時点で N.D.であった。また、20、60 及び 120 IU/kg 投与で最も遅く血漿中 AT 活性又は AT 抗原濃度が得られた時点はそれぞれ投与後 13、169 及び 169 時間であり、20 IU/kg 投与では各被験者の AUC_{0-t} を十分評価できていないと考えられた。

そこで、AT 活性の AUC_{0-t} の用量比例性に及ぼす AT 活性が N.D.になることの影響を検討した。60 IU/kg を単回投与したときの血漿中 AT 活性の推移を 2-コンパートメントモデルを用いてシミュレートした。20~120 IU/kg の投与量範囲で線形性が成立していることを仮定し、60 IU/kg 投与時のそれぞれ 1/3 及び 2 倍の値を、それぞれ 20 及び 120 IU/kg 投与時の血漿中 AT 活性とした。このようにして得られた血漿中 AT 活性推移から N.D.を 0 とみなして各投与量の AUC_{0-t} を算出し[redacted]01 試験で得られた AUC_{0-t} とともに表 2.7.2.3.1-1 に示した。その結果、投与量間の AUC_{0-t} の比はシミュレーションによる推定値と[redacted]01 試験でほぼ一致した。また、シミュレートされた 20、60 及び 120 IU/kg 投与時の血漿中 AT 活性推移は、[redacted]01 試験の血漿中 AT 活性推移とおおむ

ね一致した（図 2.7.2.3.1-1）。このことから、[redacted]01 試験の 20 IU/kg 投与時の AUC_{0-t} は、定量下限の影響で過小評価されている可能性が考えられた。

表2.7.2.3.1-1　20~120 IU/kg で線形性が成立していると仮定したときの AT 活性の AUC_{0-t} 及び[redacted]01 試験結果との比較

投与量	シミュレーション		[redacted]01 試験(平均値)	
	AUC_{0-t}(IU·h/mL)	60 IU/kg に対する比	AUC_{0-t}(IU·h/mL)	60 IU/kg に対する比
20 IU/kg	0.67	0.04	1.17	0.05
60 IU/kg	18.94	1	25.86	1
120 IU/kg	48.55	2.56	77.58	3.00

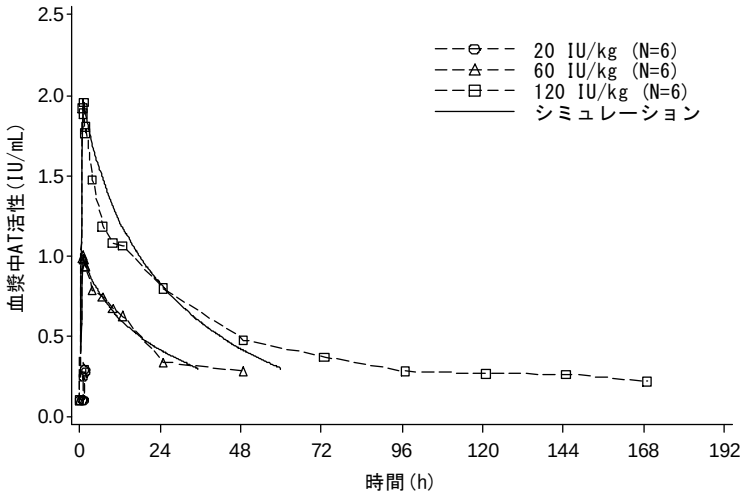
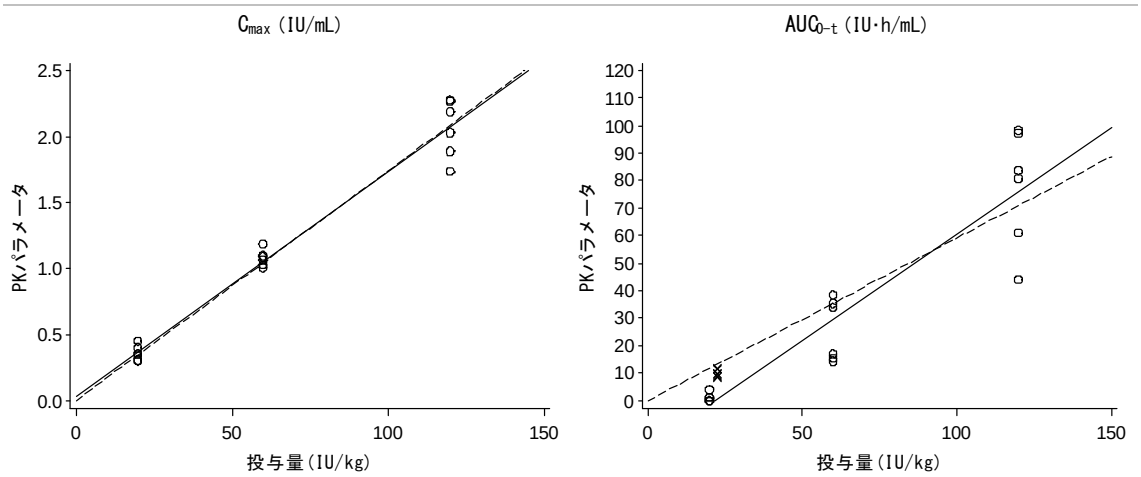


図2.7.2.3.1-1　20~120 IU/kg で線形性が成立していると仮定したときの血漿中 AT 活性推移及び[redacted]01 試験結果との比較

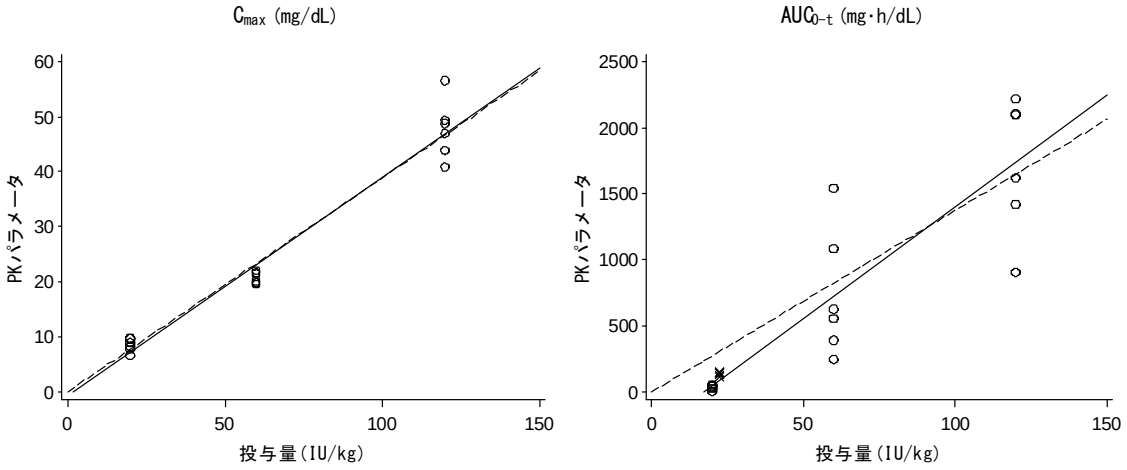
以上の結果をふまえ、20~120 IU/kg の投与量範囲を対象として線形性を再検討した。

[redacted]01 試験で KW-3357 を 20、60 及び 120 IU/kg 単回投与したときの血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度から算出された PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）を投与量に対してプロットした図を、AT 活性については図 2.7.2.3.1-2に、AT 抗原濃度については図 2.7.2.3.1-3に示した。また、切片を原点とする場合としない場合での PK パラメータを目的変数とする 1 次回帰直線を併せて示した。更に、20 IU/kg 投与時の AUC_{0-t} については、定量下限の影響をみるために、各被験者の最終検出時点以降の血漿中 AT 活性及び AT 抗原濃度がいずれも 60 IU/kg 投与時のそれぞれの $t_{1/2}$ の平均値で推移すると仮定したときの AUC_{0-t} もプロットした。その結果、C_{max} については用量比例性が認められたものの、AUC_{0-t} については 20 IU/kg で切片を原点とする場合としない場合で推定値が乖離していた。しかし、上記仮定に基づき新たに算出した 20 IU/kg 投与時の AUC_{0-t} の推定値は原点を通る直線の近くに分布しており、AUC_{0-t} は前述のように早期に N.D.になったことによる影響が考えられたことを考慮すると、AT 活性及び AT 抗原濃度の AUC_{0-t} は、いずれも 20~120 IU/kg の投与量範囲で投与量の増加に比例して増加すると考えられた。



実線は一次回帰直線、点線は原点を通る一次回帰直線
×：最終検出時点以降は 60 IU/kg 投与時の $t_{1/2}$ の平均値で推移すると仮定して算出したときの AUC_{0-t} の推定値

図2.7.2.3.1-2　KW-3357 を単回投与したときの投与量と AT 活性の C_{max} 及び AUC_{0-t} の関係（一次回帰モデル）



実線は一次回帰直線、点線は原点を通る一次回帰直線
×：最終検出時点以降は 60 IU/kg 投与時の $t_{1/2}$ の平均値で推移すると仮定して算出したときの AUC_{0-t} の推定値

図2.7.2.3.1-3　KW-3357 を単回投与したときの投与量と AT 抗原の C_{max} 及び AUC_{0-t} の関係（一次回帰モデル）

以上の結果から総合的に判断して、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。

2.7.2.3.2　KW-3357 と pAT 製剤の生物学的同等性

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）。血漿中 AT 活性から算出した $C_{max,3rd}$ 及び AUC_{48-t} を主要評価項目の PK パラメータとして両製剤の薬物動態を評価した結果、$C_{max,3rd}$ 及び AUC_{48-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-t} は pAT 製剤群に比べ小さかった（2.7.2.2.2.2.2）。002 試験での t は投与群ごとに被験者共通の値と

し、KW-3357 又は pAT 製剤を 3 回投与後の血漿中 AT 活性が N.D.となる被験者がそれぞれの製剤の投与群で最も早く発現した初回投与後の経過時間と定義した。

次に、002 試験で得られた KW-3357 及び pAT 製剤の $C_{max,3rd}$ 比及び $AUC_{48\text{-}t}$ 比に基づき、pAT 製剤（60 IU/kg）と生物学的同等性を示す KW-3357 の投与量を検討した。このとき、KW-3357 群では t が 121 時間、pAT 製剤群では 169 時間と両製剤で t が異なったため、すべての被験者に対し、初回投与後 48 時間から KW-3357 群の t（121 時間）までの AUC（$AUC_{48\text{-}121}$）を新たに算出し、その比を KW-3357 の投与量設定の検討に用いることとした（表 2.7.2.3.2-1）。

KW-3357 の $C_{max,3rd}$ は pAT 製剤の 92.6%、$AUC_{48\text{-}121}$ は pAT 製剤の 80.1%であり、両パラメータの値がそれぞれの製剤で同程度となるためには、KW-3357 を pAT 製剤の約 1.2 倍量投与する必要があると推定された。そこで、KW-3357 の投与量を 72 IU/kg（pAT 製剤の 1.2 倍）として KW-3357 を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性推移をシミュレートしたところ、pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性の実測値と同様の推移を示した（図 2.7.2.3.2-1）。

表2.7.2.3.2-1　KW-3357 及び pAT 製剤の $C_{max,3rd}$ 比及び $AUC_{48\text{-}121}$ 比

		投与量 (IU/kg)	$C_{max,3rd}$ (IU/mL)	$AUC_{48\text{-}121}$ (IU･h/mL)
002 試験の実測値 a)	KW-3357	60	1.67	58.44
	pAT 製剤	60	1.77	71.94
	KW-3357/ pAT 製剤 b)	60/60	0.926	0.801

a) 002 試験の平均値
b) パラメータ対数変換値の平均値の差より算出した KW-3357 の pAT 製剤に対する比

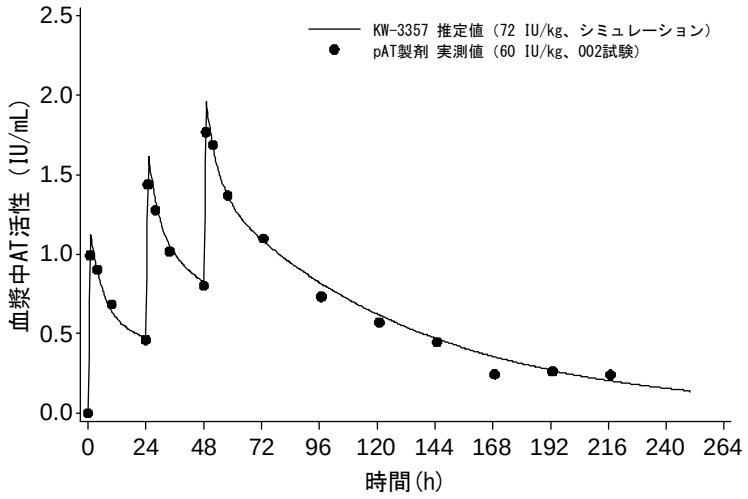


図2.7.2.3.2-1　KW-3357（72 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性推移のシミュレーション

以上のシミュレーション結果をもとに、KW-3357 の投与量を 72 IU/kg、pAT 製剤の投与量を 60 IU/kg と設定し、KW-3357 と pAT 製剤の生物学的同等性試験（003 試験）を実施した。血漿中 AT 活性から算出される $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$（t：初回投与時を起点とした最終算出時点）を主要評価項目の PK パラメータとして両製剤の生物学的同等性を評価した結果、$C_{max,3rd}$ 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（2.7.2.2.2.3.1）。

2.7.2.3.3 血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性の関係

003 試験で健康成人男性に 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血漿中 AT 抗原濃度と AT 活性の関連性の推移を図 2.7.2.3.3-1に、血漿中 AT 抗原濃度と抗 Xa 活性の関連性の推移を図 2.7.2.3.3-2に、血漿中抗 Xa 活性と AT 活性の関連性の推移を図 2.7.2.3.3-3に示した。これらの関連性の推移については、投与日ごとに KW-3357 又は pAT 製剤の投与開始前の時点を起点とし、当該投与日の各測定時点の平均値±標準偏差を時点順に示した。

いずれの投与日でも、血漿中 AT 抗原濃度と AT 活性の平均値は、KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに原点を通る直線上に点在しており、両者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。また、直線の傾きも KW-3357 と pAT 製剤で同様であった。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、KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに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。

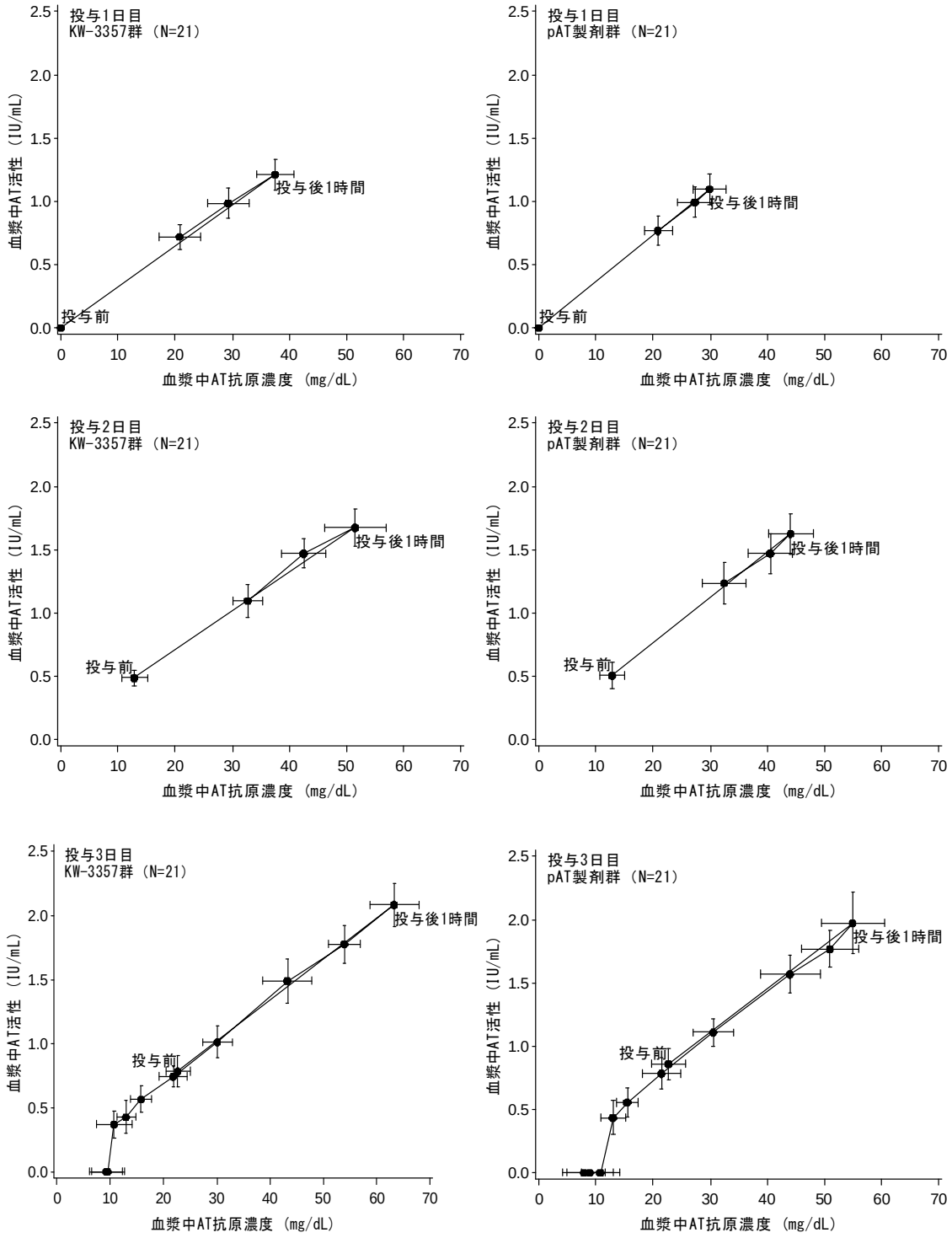


図2.7.2.3.3-1 KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 抗原濃度と AT 活性の関連性の推移（平均値±標準偏差）

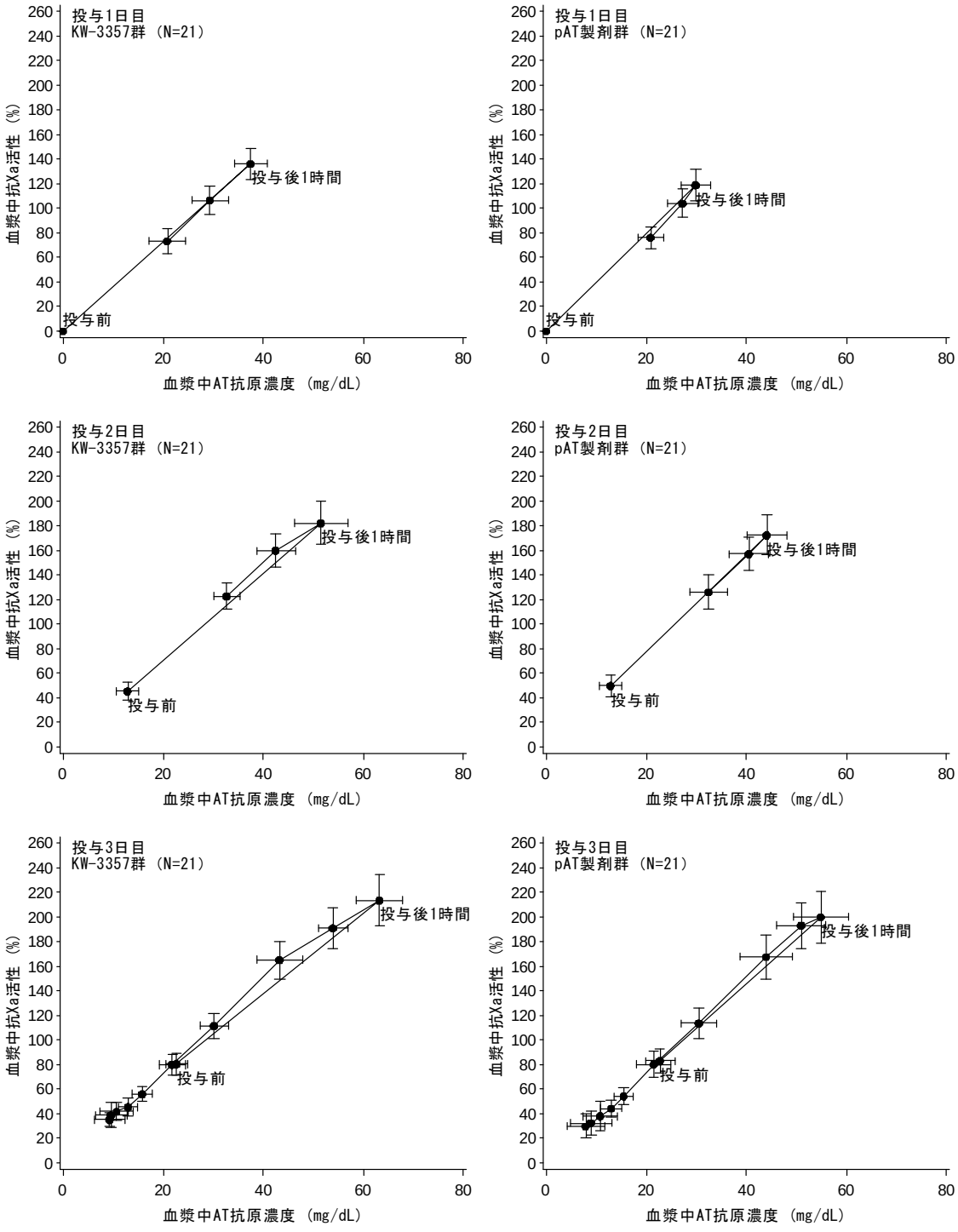


図2.7.2.3.3-2 KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 抗原濃度と抗 Xa 活性の関連性の推移
（平均値±標準偏差）

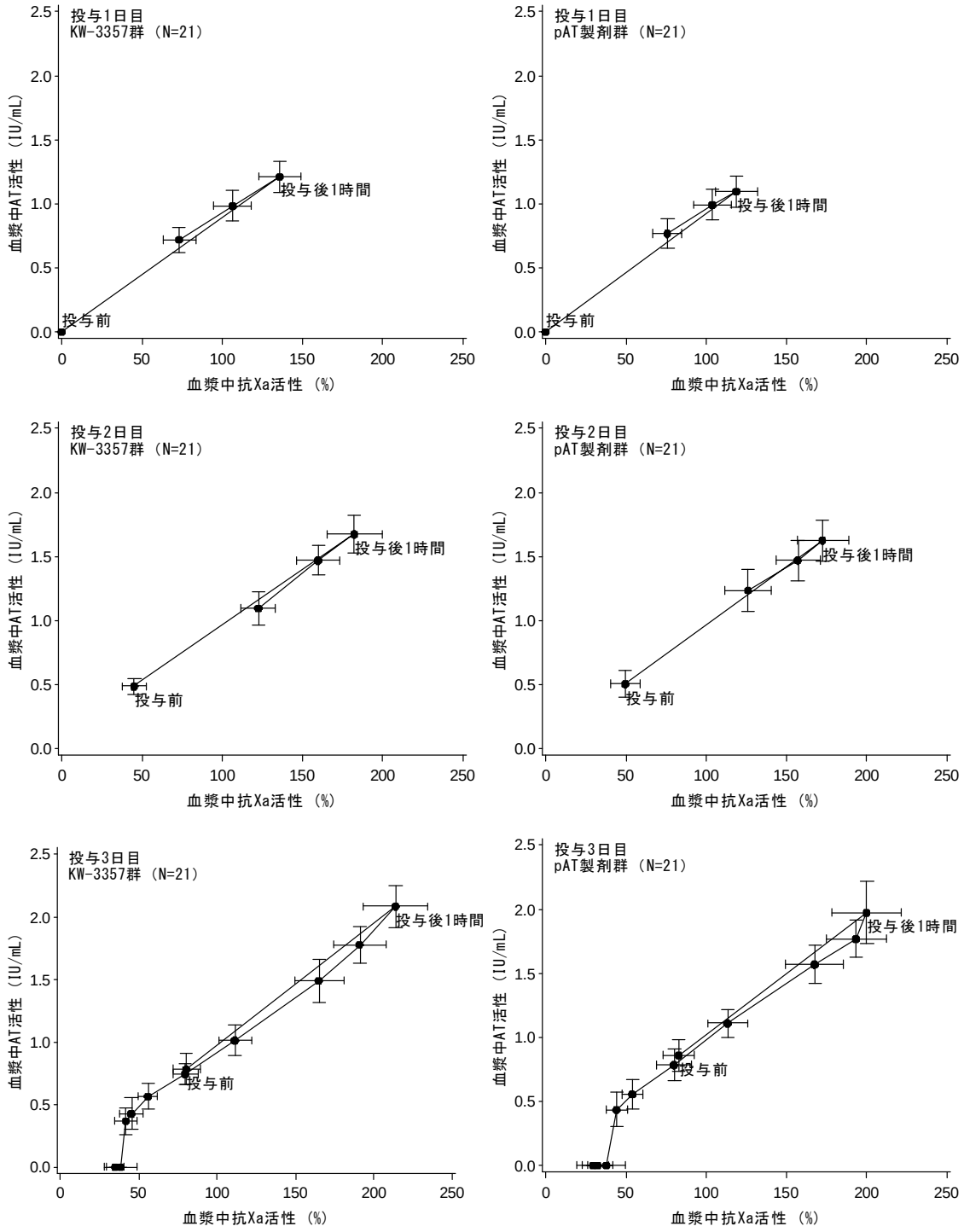
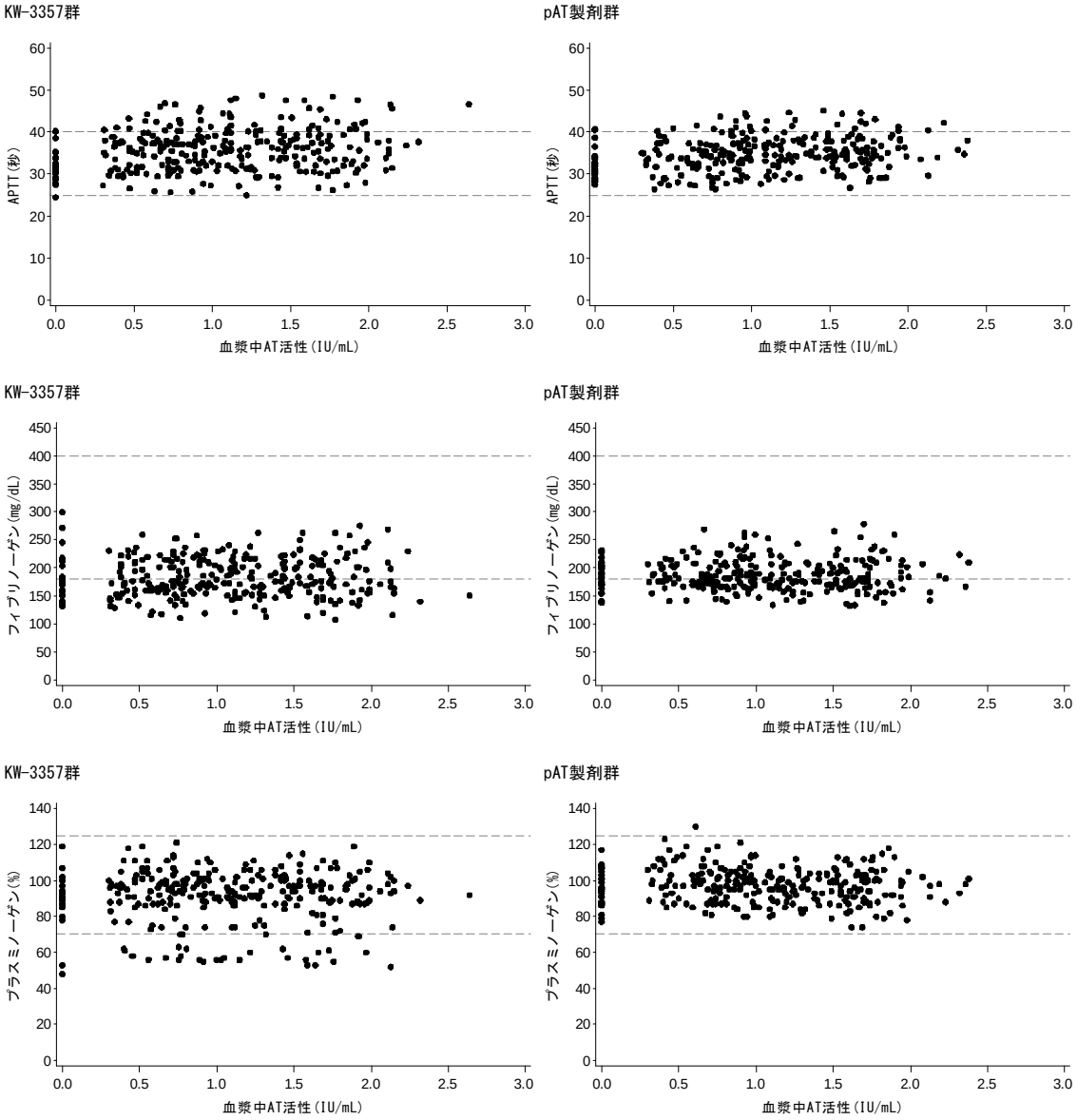


図2.7.2.3.3-3 KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中抗 Xa 活性と AT 活性の関連性の推移（平均値±標準偏差）

2.7.2.3.4 凝固線溶系検査値への影響

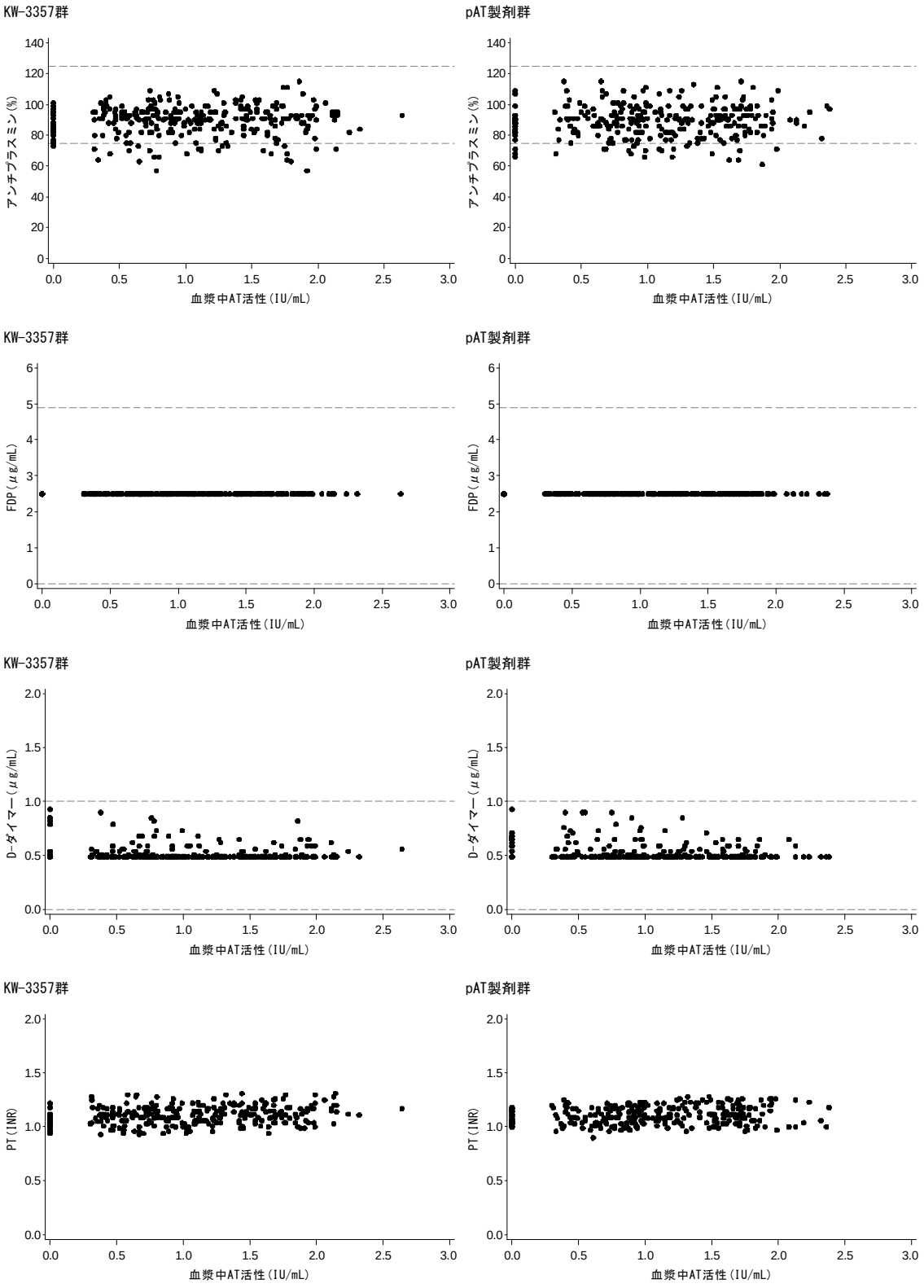
KW-3357 と pAT 製剤の凝固線溶系への影響を比較するため、003 試験で健康成人男性に KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの初回投与以降の全データを対象とした血漿中 AT活性及び血漿中 AT抗原濃度と各凝固線溶系検査値の散布図を、それぞれ図 2.7.2.3.4-1及び図 2.7.2.3.4-2に示した。いずれの検査値でも、KW-3357 及び

pAT 製剤とも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。



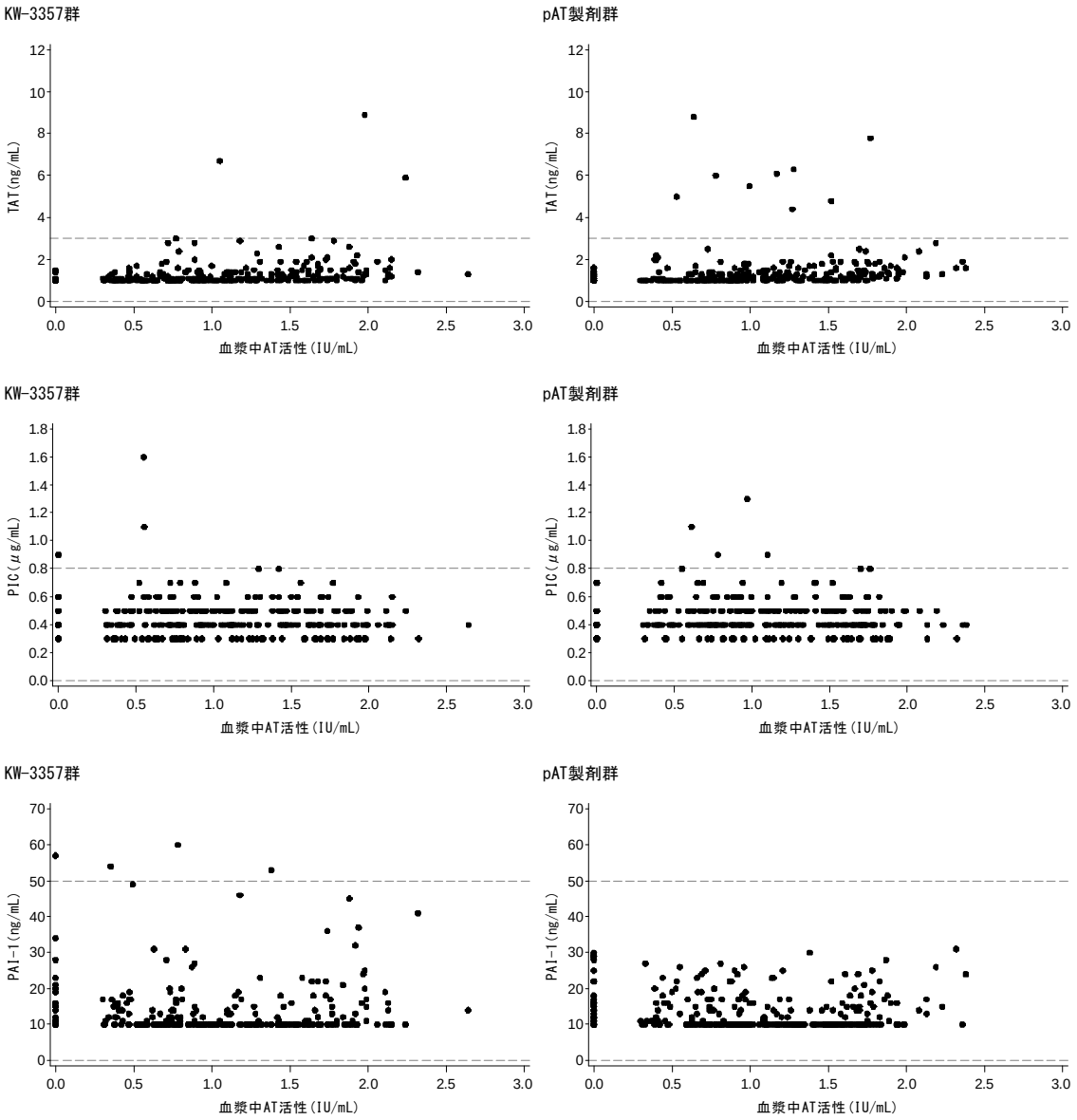
点線：基準範囲の上限及び下限

図2.7.2.3.4-1 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血漿中 AT 活性と凝固線溶系検査値の関連性



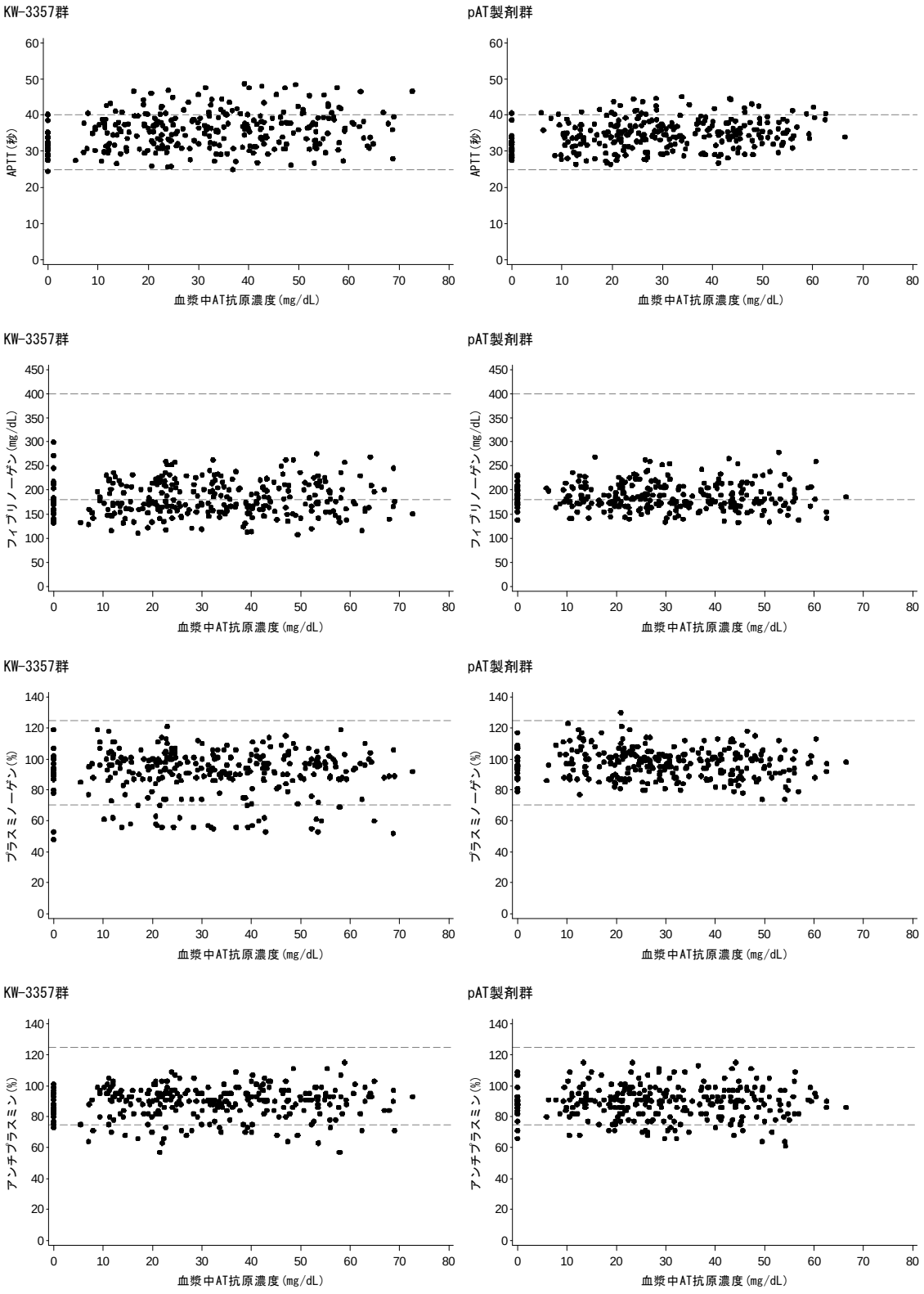
点線：基準範囲の上限及び下限
FDP：「2.5 μg/mL ｲｶ」と報告されたデータは 2.5 μg/mL として取り扱った
D-ダイマー：「0.50 μg/mL ﾐﾏﾝ」と報告されたデータは 0.49 μg/mL として取り扱った

図2.7.2.3.4-1　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血漿中 AT 活性と凝固線溶系検査値の関連性（続き）



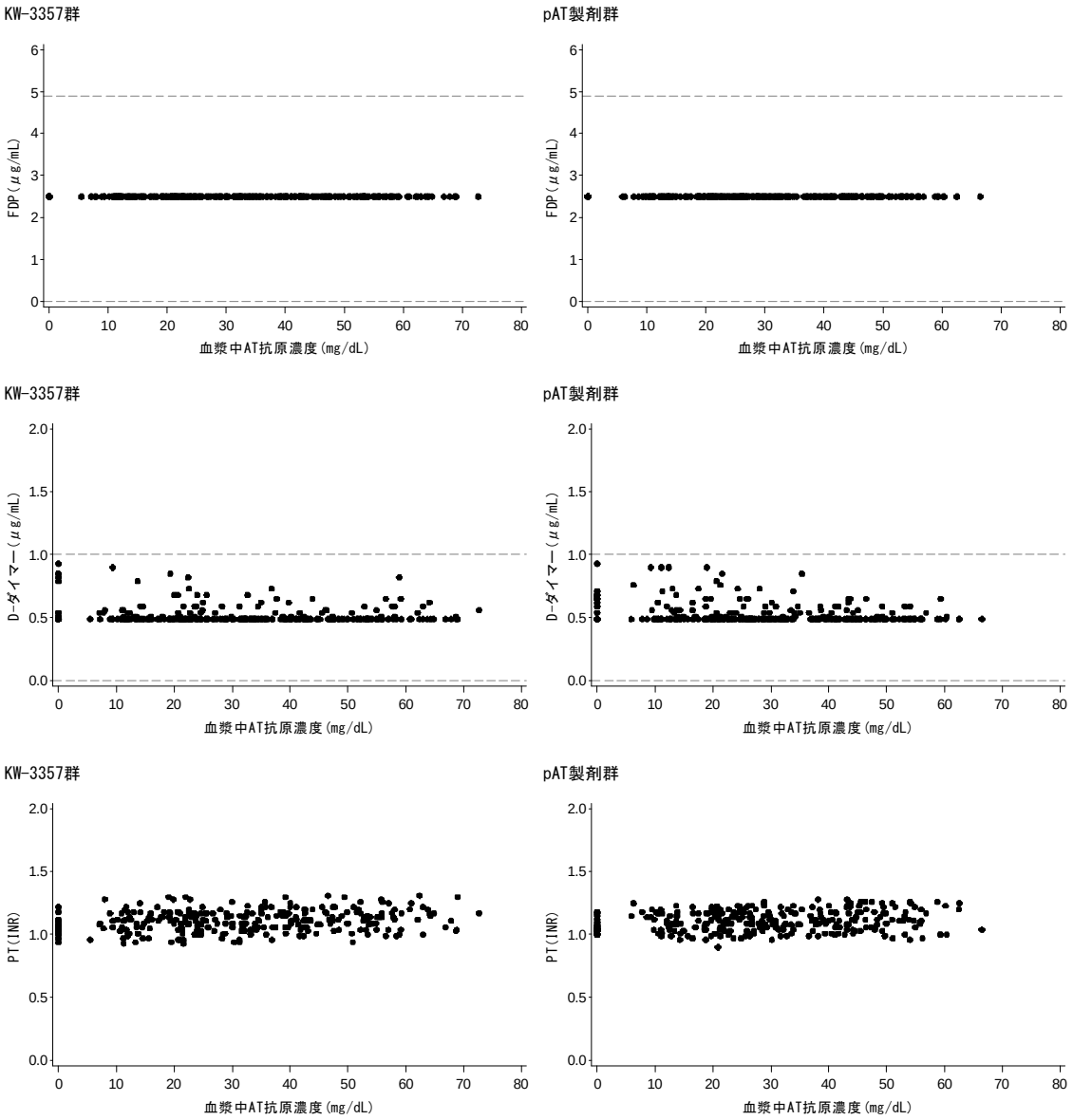
点線：基準範囲の上限及び下限
PIC：「0.3 μg/mL ｲｶ」と報告されたデータは 0.3 μg/mL として取り扱った
TAT：「1.0 ng/mL ｲｶ」と報告されたデータは 1.0 ng/mL として取り扱った
PAI-1：「10 ng/mL ｲｶ」と報告されたデータは 10 ng/mL として取り扱った

図2.7.2.3.4-1　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血漿中 AT 活性と凝固線溶系検査値の関連性（続き）



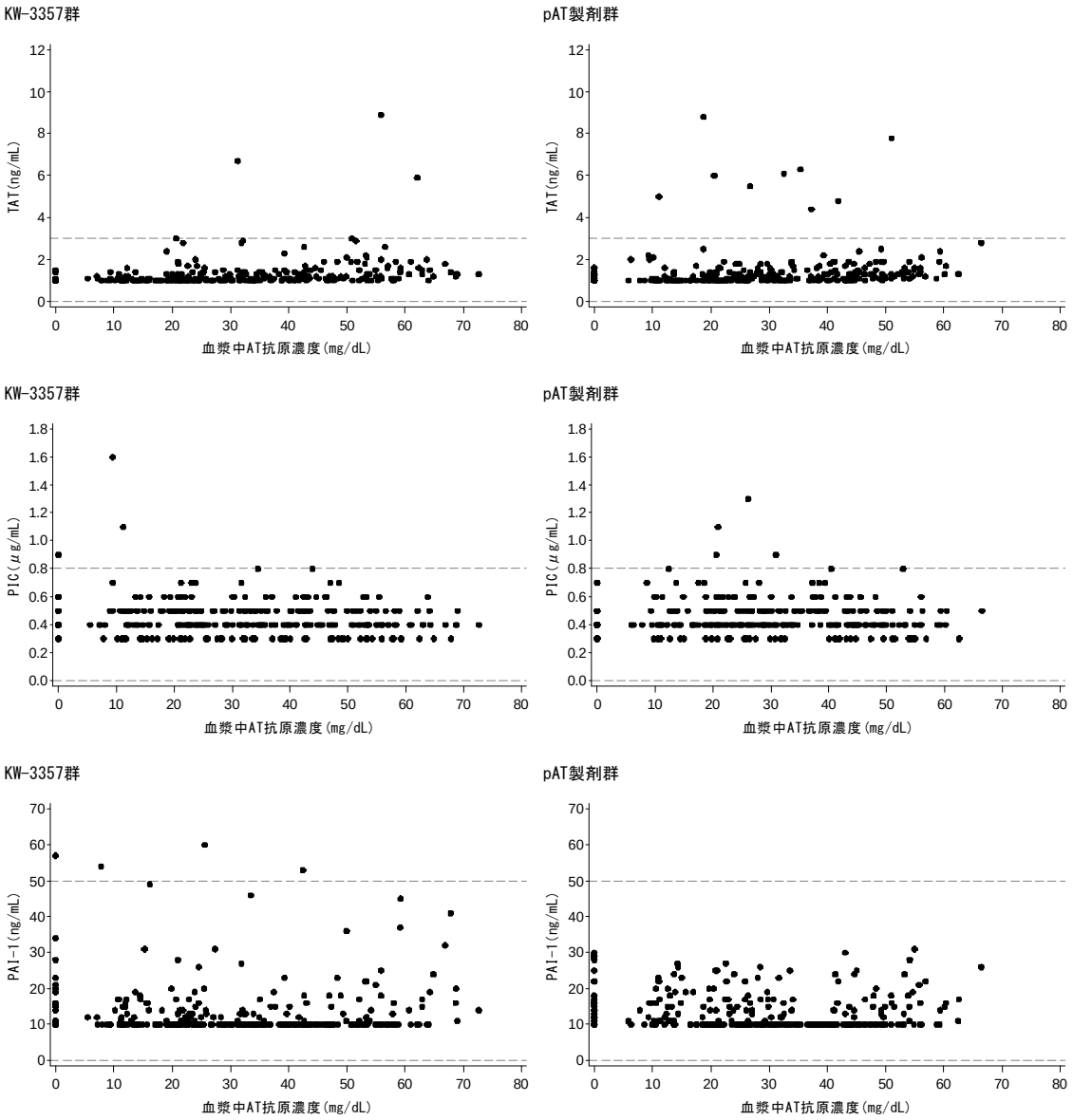
点線：基準範囲の上限及び下限

図2.7.2.3.4-2　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血漿中 AT 抗原濃度と凝固線溶系検査値の関連性



点線：基準範囲の上限及び下限。ただし PT（INR）には基準範囲は設定されてない。
FDP：「2.5 μg/mL ｲｶ」と報告されたデータは 2.5 μg/mL として取り扱った
D-ダイマー：「0.50 μg/mL ﾐﾏﾝ」と報告されたデータは 0.49 μg/mL として取り扱った

図2.7.2.3.4-2 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血漿中 AT 抗原濃度と凝固線溶系検査値の関連性（続き）



点線：基準範囲の上限及び下限
TAT：「1.0 ng/mL 未満」と報告されたデータは 1.0 ng/mL として取り扱った
PAI-1：「10 ng/mL 未満」と報告されたデータは 10 ng/mL として取り扱った

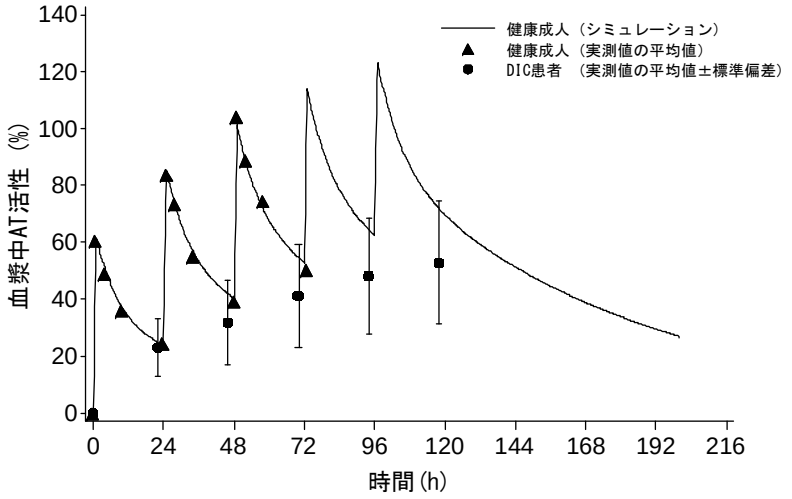
図2.7.2.3.4-2　KW-3357（72 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 抗原濃度と凝固線溶系検査値の関連性（続き）

2.7.2.3.5　健康成人と DIC 患者の薬物動態の比較

健康成人（003 試験）及び DIC 患者（004 試験）で得られた血漿中 AT 活性を用いて、健康成人及び DIC 患者での薬物動態の違いについて検討した。

健康成人では KW-3357（72 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときに経時的に測定された血漿中 AT 活性より PK パラメータを算出しているのに対し、DIC 患者では KW-3357（36 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough} のみ測定している。そこで、健康成人で得られた血漿中 AT 活性推移を 2-コンパートメントモデルで解析して算出されたパラメータを用いて、KW-3357（36 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性をシミュレートし、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の AT_{trough} と比較した（図

2.7.2.3.5-1）。なお、血漿中 AT 活性は 003 試験では国際単位（mIU/mL）で測定されているのに対し、004 試験では凝固線溶系検査として%単位で測定しているため、AT 活性は%単位に統一し（1 mIU/mL=0.1%)、両試験結果を比較した。その結果、DIC 患者に KW-3357 を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していた。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いる[2)]。これらの現象が KW-3357 や pAT 製剤の分布容積や CL 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となっていると考えられた。



健康成人（実測値の平均値）：003 試験の各採血時点の平均値の 1/2
DIC 患者（実測値の平均値±標準偏差）：004 試験の実測値を対象とした

図2.7.2.3.5-1　健康成人又は 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の血漿中 AT 活性推移

2.7.2.3.6　薬物動態に及ぼす内因性要因

2.7.2.3.6.1　薬物動態に及ぼす年齢の影響

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の血漿中 AT 活性（AT_{trough}、投与前補正なし）と年齢（範囲：26~95 歳）の散布図を図 2.7.2.3.6.1-1に示した。

また、60 歳未満、60 以上 70 歳未満、70 歳以上 80 歳未満及び 80 歳以上に分類したときの AT_{trough}（投与前補正なし）を表 2.7.2.3.6.1-1に示した。5 日間反復投与したときの AT_{trough} に年齢層間で顕著な差はなく、いずれの層でも約 100~120%の値を示した。

これらの結果から、AT_{trough} は年齢の影響を受け難いと考えられた。

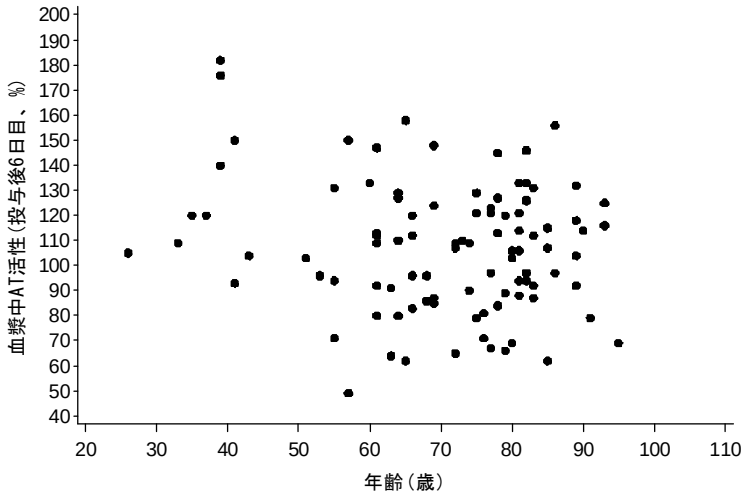


図2.7.2.3.6.1-1　感染症に伴い発症した DIC 患者に KW-3357（36 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの AT_{trough}（投与前補正なし）と年齢の関係

表2.7.2.3.6.1-1　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の年齢層別 AT_{trough}（投与前補正なし）

年齢(歳)	KW-3357 36 IU/kg	
	n	AT 活性(%)
~<60	17	117.2±34.9
60~<70	25	105.8±25.8
70~<80	22	101.0±23.4
80~	32	107.4±22.2

投与後 6 日目の AT_{trough} の平均値±標準偏差

2.7.2.3.6.2　薬物動態に及ぼす体重の影響

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の血漿中 AT 活性（AT_{trough}、投与前補正なし）と体重（範囲：26~105 kg）の散布図を図 2.7.2.3.6.2-1に示した。

また、45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満、55 kg 以上 65 kg 未満及び 65 kg 以上に分類したときの AT_{trough}（投与前補正なし）を表 2.7.2.3.6.2-1に示した。5 日間反復投与したときの AT_{trough} に体重層間で顕著な差はなく、いずれの層でも約 100~115%の値を示した。

これらの結果から、AT_{trough} は体重の影響を受け難いと考えられた。

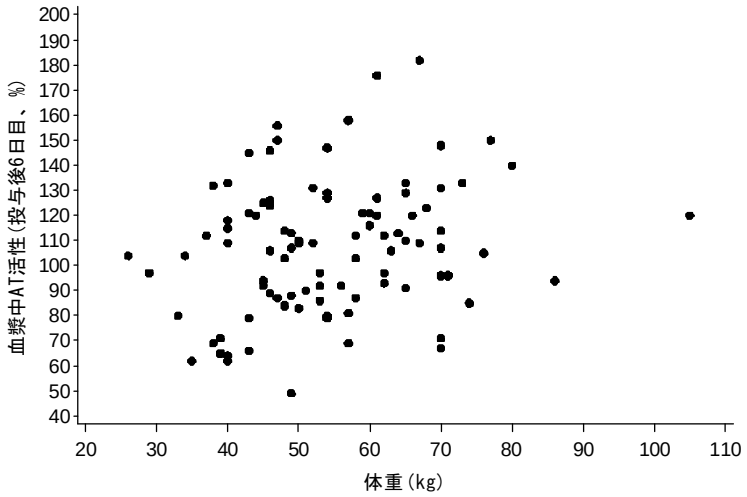


図2.7.2.3.6.2-1　感染症に伴い発症した DIC 患者に KW-3357（36 IU/kg）を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性と体重の関係

表2.7.2.3.6.2-1　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の体重層別 AT_{trough}（投与前補正なし）

体重(kg)	KW-3357 36 IU/kg	
	n	AT 活性(%)
~<45	21	96.6±27.2
45~<55	33	106.5±24.1
55~<65	18	111.3±25.7
65~	24	114.6±26.5

投与後 6 日目の AT_{trough} の平均値±標準偏差

2.7.2.3.7　母集団薬物動態解析

本承認申請においては、母集団薬物動態解析は実施していない。

2.7.2.3.8　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。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　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。測定法として ELISA を用いた（2.7.1.1.3.2）が、抗 KW-3357 抗体の生成が認められた被験者はいなかった（2.7.4.4.3）。

2.7.2.4.2　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）。

KW-3357 又は pAT 製剤の各投与日の投与前、投与後 1、4、10 時間の各時点、更に投与 3 日目では投与後 25、73、169 時間及び事後検査時に 12 誘導心電図を測定した。また、初回投与日前日には、初回投与日の測定予定時間と同時刻に、あらかじめ心電図測定を実施してこれらの絶対値をベースライン値とした。被験者ごとに各時点につき 3 回の測定値を平均した値を各時点の絶対値とし、各時点の絶対値から初回投与前日の対応する時点のベースライン値を差し引いた値を変化量とした。Fridericia の補正式及び Bazett の補正式により算出した KW-3357 投与時及び pAT 製剤投与時の QTc 間隔（QTcF、QTcB）の絶対値を表 2.7.2.4.2-1、変化量を表 2.7.2.4.2-2 に示した。

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 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。

表2.7.2.4.2-1　KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの QTc 間隔の絶対値

検査項目	投与日	評価時点 (h)		KW-3357 72 IU/kg			pAT 製剤 60 IU/kg		
				n	平均値 (msec)	最小値~最大値 (msec)	n	平均値 (msec)	最小値~最大値 (msec)
QTcF	前日	−24		21	403.6	376~429	21	403.8	384~438
		−23		21	395.8	375~414	21	395.9	372~420
		−20		21	401.9	377~433	21	399.4	375~436
		−14		21	394.3	376~413	21	392.8	368~432
	1 日目	0		21	404.1	382~432	21	402.9	374~429
		1		21	395.3	377~416	21	399.0	371~435
		4		21	397.1	376~416	21	396.5	378~437
		10		21	394.5	368~415	21	394.0	375~419
	2 日目	24	(0)	21	401.4	372~420	21	400.8	374~428
		25	(1)	21	395.7	375~421	20	395.1	369~427
		28	(4)	21	394.7	368~413	20	394.8	372~424
		34	(10)	21	389.5	364~407	20	390.1	368~411
	3 日目	48	(0)	21	400.0	373~425	20	398.9	376~415
		49	(1)	21	395.1	373~417	20	394.8	375~416
		52	(4)	21	394.8	374~414	20	395.4	366~426
		58	(10)	21	392.7	368~418	20	393.1	375~423
		73	(25)	21	390.0	370~414	20	390.5	368~416
		121	(73)	21	390.7	369~403	20	390.1	375~405
		217	(169)	21	390.6	370~410	20	392.1	371~412
		事後		21	404.0	377~427	20	404.5	383~429

括弧内は各投与日の投与後時間

表2.7.2.4.2-1 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの QTc 間隔の絶対値（続き）

検査項目	投与日	評価時点 (h)		KW-3357 72 IU/kg n	KW-3357 72 IU/kg 平均値 (msec)	KW-3357 72 IU/kg 最小値~最大値 (msec)	pAT 製剤 60 IU/kg n	pAT 製剤 60 IU/kg 平均値 (msec)	pAT 製剤 60 IU/kg 最小値~最大値 (msec)
QTcB	前日	−24		21	396.4	364~423	21	397.1	376~437
		−23		21	396.8	373~424	21	397.0	370~417
		−20		21	396.3	364~422	21	392.7	366~431
		−14		21	389.9	362~426	21	387.0	363~430
	1 日目	0		21	394.9	366~432	21	394.8	368~423
		1		21	396.3	371~420	21	400.8	372~444
		4		21	390.5	366~427	21	390.5	361~435
		10		21	387.0	361~413	21	387.6	363~416
	2 日目	24	(0)	21	392.7	356~417	21	392.9	367~421
		25	(1)	21	396.8	362~434	20	396.9	374~436
		28	(4)	21	387.1	350~417	20	388.6	366~422
		34	(10)	21	384.5	348~414	20	386.4	366~412
	3 日目	48	(0)	21	391.9	359~425	20	391.6	364~413
		49	(1)	21	397.8	373~428	20	396.7	379~420
		52	(4)	21	387.7	360~420	20	389.2	364~424
		58	(10)	21	387.6	357~428	20	388.8	361~423
		73	(25)	21	392.6	370~432	20	391.2	362~424
		121	(73)	21	393.8	368~416	20	393.9	375~419
		217	(169)	21	396.4	371~433	20	399.6	380~431
		事後		21	408.9	390~439	20	405.3	382~436

括弧内は各投与日の投与後時間

表2.7.2.4.2-2 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの QTc 間隔の変化量

検査項目	投与日	評価時点 (h)		KW-3357 72 IU/kg n	KW-3357 72 IU/kg 平均値 (msec)	KW-3357 72 IU/kg 最小値~最大値 (msec)	pAT 製剤 60 IU/kg n	pAT 製剤 60 IU/kg 平均値 (msec)	pAT 製剤 60 IU/kg 最小値~最大値 (msec)
QTcF	1 日目	0		21	0.5	−26~19	21	−0.9	−33~16
		1		21	−0.5	−13~10	21	3.1	−13~23
		4		21	−4.8	−25~12	21	−3.0	−17~10
		10		21	0.1	−13~20	21	1.2	−16~18
	2 日目	24	(0)	21	−2.2	−17~14	21	−3.0	−19~20
		25	(1)	21	−0.1	−12~13	20	−0.2	−21~13
		28	(4)	21	−7.1	−20~8	20	−4.5	−17~7
		34	(10)	21	−4.8	−17~8	20	−2.2	−21~7
	3 日目	48	(0)	21	−3.5	−24~13	20	−4.2	−26~12
		49	(1)	21	−0.6	−10~18	20	−0.5	−17~13
		52	(4)	21	−7.0	−29~12	20	−3.9	−19~10
		58	(10)	21	−1.7	−19~10	20	0.9	−9~13
		73	(25)	21	−5.8	−17~15	20	−4.8	−20~9
		121	(73)	21	−5.0	−15~12	20	−5.2	−24~13
		217	(169)	21	−5.2	−22~8	20	−3.2	−16~20

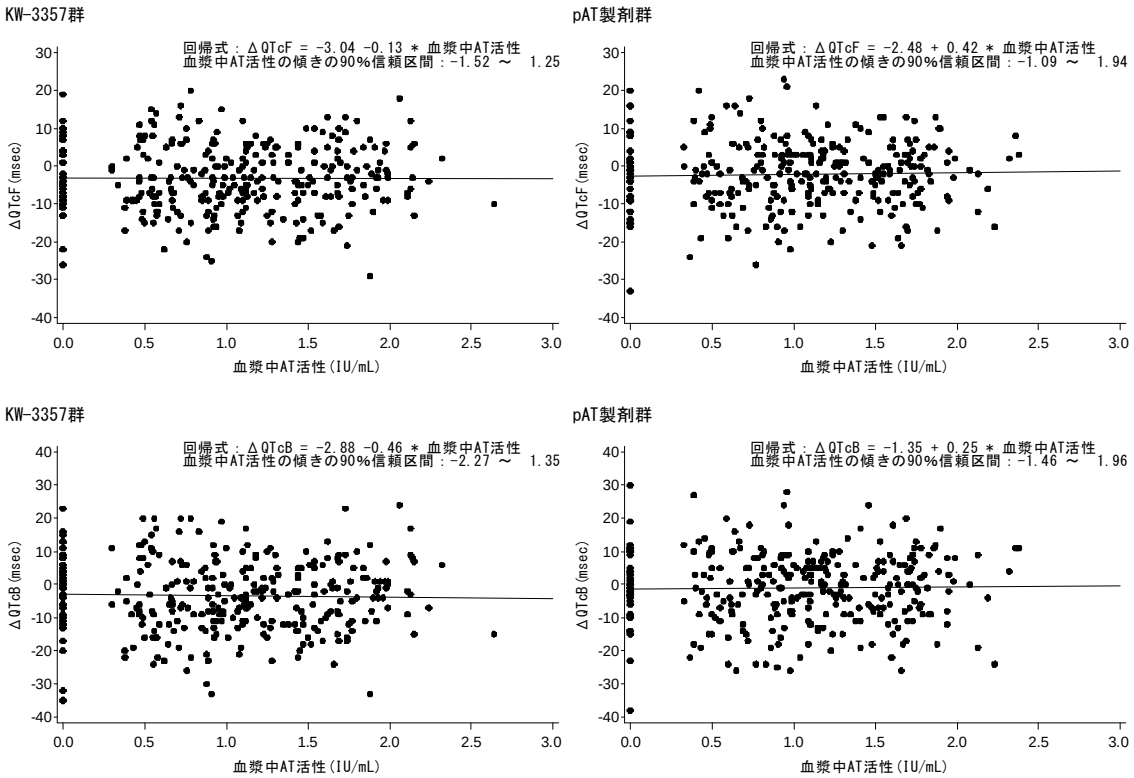
括弧内は各投与日の投与後時間

表2.7.2.4.2-2 KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの QTc 間隔の変化量（続き）

検査項目	投与日	評価時点 (h)		KW-3357 72 IU/kg			pAT 製剤 60 IU/kg		
				n	平均値 (msec)	最小値~最大値 (msec)	n	平均値 (msec)	最小値~最大値 (msec)
QTcB	1 日目	0		21	−1.5	−32~23	21	−2.3	−38~12
		1		21	−0.5	−16~12	21	3.8	−18~28
		4		21	−5.8	−33~12	21	−2.2	−25~10
		10		21	−2.9	−14~20	21	0.6	−26~20
	2 日目	24	(0)	21	−3.7	−24~20	21	−4.2	−24~14
		25	(1)	21	0.0	−15~23	20	0.6	−26~20
		28	(4)	21	−9.1	−23~6	20	−3.8	−19~14
		34	(10)	21	−5.4	−21~10	20	0.2	−18~9
	3 日目	48	(0)	21	−4.5	−30~16	20	−4.7	−26~11
		49	(1)	21	1.0	−15~24	20	0.4	−24~17
		52	(4)	21	−8.6	−33~10	20	−3.3	−22~8
		58	(10)	21	−2.2	−18~9	20	2.6	−15~24
		73	(25)	21	−4.2	−21~19	20	−5.2	−22~18
		121	(73)	21	−3.0	−16~20	20	−2.5	−22~11
		217	(169)	21	−0.4	−35~16	20	3.3	−15~30

括弧内は各投与日の投与後時間

本試験ではプラセボ群を設定していないため、「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（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号）」のガイドラインで推奨されている時間を一致させた QTc 間隔の変化量についてのプラセボ群との差を解析することはできなかった。そこで、KW-3357 又は pAT 製剤を投与したときの血漿中 AT 活性と QTc 間隔の変化量（ΔQTcF、ΔQTcB）の関係を検討した（図 2.7.2.4.2-1）。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。



図中の線：ΔQTcF（ΔQTcB）を応答変数、血漿中 AT 活性を説明変数とし、変量切片及び変量回帰係数を設定した混合効果モデルを適用したときの回帰直線

図2.7.2.4.2-1　KW-3357 又は pAT 製剤を投与したときの血漿中 AT 活性と QTc 間隔の変化量（ΔQTcF、ΔQTcB）の関係

2.7.2.5　付録

図表は本文中に組み入れた。

KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

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）
DIC	Disseminated intravascular coagulation（汎発性血管内凝固症候群）
pAT 製剤	血漿由来アンチトロンビン製剤
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome（全身性炎症反応症候群）

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）
$AUC_{48\text{-}t}$	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
$C_{max,3rd}$	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（SIRS、血小板数、PT 比、FDP 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（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
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
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
IU	国際単位
PPS	治験実施計画書に適合した解析集団
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）
SD	標準偏差
SOFA	Sepsis related organ failure assessment（臓器障害スコア）
感染症 DIC 患者	感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者
血漿中 AT 活性	抗トロンビン活性を指標として測定した AT 活性
終了時検査	終了時検査は、投与開始後 28~30 日目に実施することとした。
中止時 1	3357-004 試験、3357-005 試験、3357-006 試験において、治験薬投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに中止時 1 の検査を実施することとした。
中止時 2	3357-004 試験、3357-005 試験、3357-006 試験において、治験薬投与後に中止した場合、28~30 日目に中止時 2 の検査を実施することとした。
治験期間	3357-004 試験、3357-005 試験、3357-006 試験における各被験者の治験期間は、同意取得日から終了時（又は中止時 2）検査終了までとした。
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 3
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン 7
2.7.3.1.2 有効性評価項目 8
2.7.3.1.3 解析手法 9
2.7.3.1.3.1 解析方法 9
2.7.3.1.3.2 解析対象集団 10
2.7.3.1.3.3 欠落、不採用及び異常データの取扱い手順 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 比較対照試験 12
2.7.3.2.1.1 004 試験（5.3.5.1-1） 12
2.7.3.2.2 一般臨床試験 13
2.7.3.2.2.1 005 試験（5.3.5.2-1） 13
2.7.3.2.2.2 006 試験（5.3.5.2-2） 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.3.3.1 試験対象集団 16
2.7.3.3.1.1 対象患者の選択 16
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 17
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 28
2.7.3.3.2.1 DIC 離脱の有無（主要評価項目） 28
2.7.3.3.2.2 DIC スコア 29
2.7.3.3.2.3 被験者の転帰 34
2.7.3.3.2.4 臓器症状（SOFA スコア） 34
2.7.3.3.2.5 重症度（APACHE II スコア） 37
2.7.3.3.2.6 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定） 39
2.7.3.3.2.7 その他 43
2.7.3.3.2.7.1 基礎疾患の状態 43
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 45
2.7.3.3.3.1 被験者の「有効性評価の部分集団」の使用 45
2.7.3.3.3.2 部分集団の検討 45
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 49
2.7.3.6 付録 50
2.7.3.6.1 急性期 DIC 診断基準 52
2.7.3.6.2 厚生省 DIC 診断基準 54

2.7.3.6.3 SOFA スコア 56
2.7.3.6.4 APACHE II スコア 57

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

KW-3357 は、既存の血漿由来アンチトロンビン製剤（pAT 製剤）と同一の効能・効果及び同一の用法を有する遺伝子組換え医薬品として開発を開始した。

KW-3357 の有効性の評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1に示した。各試験の詳細は 2.7.6 に記載した。

表2.7.3.1-1 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	感染症汎発性血管内凝固症候群（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

KW-3357 の開発経緯は以下のとおりである。

[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月に健康成人男性を対象とした単回投与試験（3357-[redacted]01 試験）を実施した。その後、pAT 製剤を対照薬として、健康成人男性を対象に KW-3357 60 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与する薬物動態比較試験（3357-002 試験、以下、002 試験）を実施したところ、KW-3357 の投与量を pAT 製剤の 1.2 倍量とすることで血漿中 AT 活性が同等となることが示唆された。したがって、KW-3357 の投与量を pAT 製剤の 1.2 倍量とし、健康成人男性を対象に 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両製剤の生物学的同等性を判定する検証試験（3357-003 試験、以下、003 試験）を実施した。その結果、KW-3357 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg は生物学的に同等であることを確認した。続いて、KW-3357 の有効性を評価する第 III 相臨床試験として、DIC 患者を対象とした 3357-004 試験（以下、004 試験）、3357-005 試験（以下、005 試験）、3357-006 試験（以下、006 試験）を実施した。第 III 相臨床試験の KW-3357 の投与量は、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・用量である 30 IU/kg をもとに、その 1.2 倍量である 36 IU/kg と設定した。投与期間は、「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」[3)]では pAT 製剤の投与最長期間は一般的に 5 日間とされていること、pAT 製剤であるノイアート®の臨床試験では DIC 患者に対し最長 5 日間投与することにより有効性が認められ、安全性も確認されていることから、十分な治療効果が期待できる 5 日間と設定した。004 試験は、急性期 DIC 診断基準による感染症 DIC 患者を対象として、KW-3357 36 IU/kg 又は pAT 製剤 30 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間投与した際の有効性及び安全性を検討する比較対照試験とし、005 試験及び 006 試験は DIC の診断基準ごと（それ

ぞれ厚生省 DIC 診断基準及び急性期 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た。

以上、DIC 患者を対象とした KW-3357 の有効性は 004 試験、005 試験、006 試験の 3 試験の結果を用いて評価した。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。

なお、004 試験、005 試験、006 試験については、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の医薬品[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-2）及び[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日の医薬品[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-3）にて独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）より助言を得た上で試験デザインを作成した。DIC の診断基準については、総合機構より「[redacted]」との助言を得ており、005 試験は厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者を、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することとした。

2.7.3.1.1 試験デザイン

1）用法・用量、投与方法

比較対照試験（004 試験）、一般臨床試験（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。各被験者の投与量は登録時の体重に基づいて算出した。いずれの試験もヘパリン類の併用のもとに投与することとしたが、004 試験ではヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合は KW-3357 又は pAT 製剤を単独投与することを可とした。

2）盲検レベル、無作為化の方法

比較対照試験（004 試験）、一般臨床試験（005 試験、006 試験）はいずれも非盲検とした。004 試験は、置換ブロック法により、登録適格と判定された被験者をブロックごとに KW-3357 群又は pAT 製剤群に無作為に割り付けた。

3）治験期間

比較対照試験（004 試験）の治験デザインを図 2.7.3.1.1-1に、一般臨床試験（005 試験、006 試験）の治験デザインを図 2.7.3.1.1-2に示した。

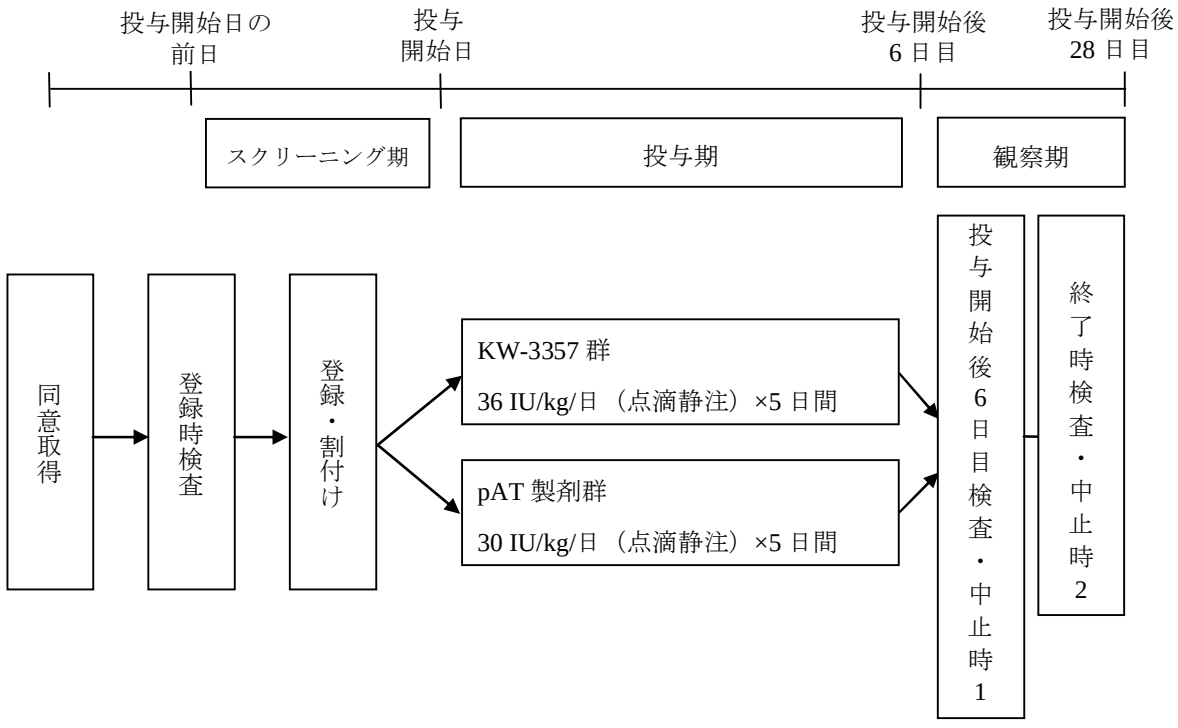


図2.7.3.1.1-1 治験デザイン（004 試験）

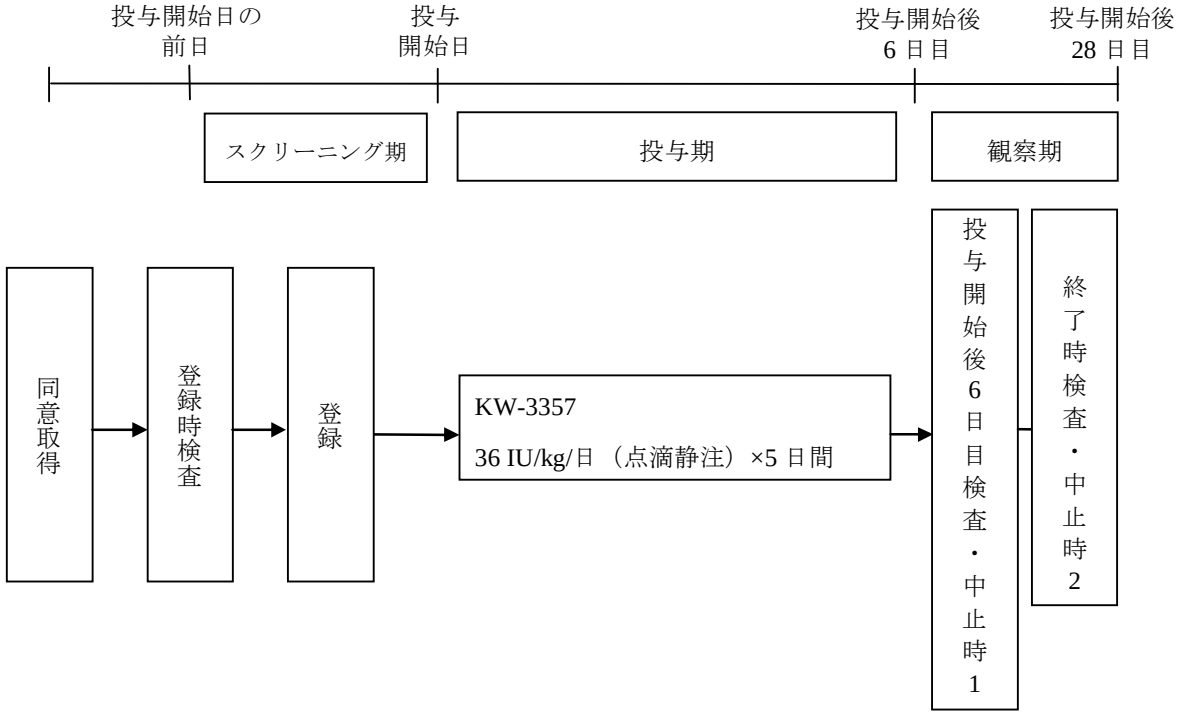


図2.7.3.1.1-2 治験デザイン（005 試験、006 試験）

2.7.3.1.2 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 2.7.3.1.2-1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2.7.3.1.2-1 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（全身性炎症反応症候群（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。

2.7.3.1.3 解析手法

各試験における有効性の解析方法及び解析対象集団を以下に示した。

2.7.3.1.3.1 解析方法

1）DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））

004 試験

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

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）DIC スコア

004 試験

各時点の DIC スコア及び投与開始前からの DIC スコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

005 試験

各時点の DIC スコア及び投与開始前からの DIC スコアの変化量に関して、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、基本統計量を算出した。

006 試験

各時点の DIC スコア及び投与開始前からの DIC スコアの変化量に関して、基本統計量を算出した。

3）被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

004 試験

投与開始後 28 日目の転帰を投与群ごとに生存割合で要約した。併せて、登録時 AT 活性別（50%未満、50%以上 70%以下）の生存割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した投与群ごとの生存割合を算出した。

005 試験、006 試験

投与開始後 28 日目の転帰を生存割合で要約した。

4）臓器症状（SOFA スコア）

004 試験

各時点の SOFA スコア及び投与開始前からの SOFA スコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

006 試験

各時点の SOFA スコア及び投与開始前からの SOFA スコアの変化量に関して、基本統計量を算出した。

5）重症度（APACHE II スコア）

004 試験

各時点の APACHE II スコア及び投与開始前からの APACHE II スコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。

006 試験

各時点の APACHE II スコア及び投与開始前からの APACHE II スコアの変化量に関して、基本統計量を算出した。

6）血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

004 試験

各時点の AT 活性及び投与開始前からの AT 活性の変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。AT 活性は集中測定の抗トロンビン活性で評価した。

005 試験、006 試験

各時点の AT 活性及び投与開始前からの AT 活性の変化量に関して、基本統計量を算出した。AT 活性は集中測定の抗トロンビン活性で評価した。

2.7.3.1.3.2 解析対象集団

004 試験

- ITT : 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、主たる解析対象とした。投与群は登録時に割り付けられた群に従った。
- PPS : ITT のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた被験者からなる集団を PPS とした。有効性の主要評価項目について主たる解析の安定性を確認することを目的として設定した。
  - 有効性の評価項目に影響を与えうる選択基準を満たさない又は除外基準に抵触する被験者
  - 治験薬投与開始日、投与開始後 2 日目又は 3 日目の投与がなされていない被験者
  - 治験薬投与開始後 4 日目以降の DIC スコアが存在しない被験者
  - 有効性の評価項目に影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱被験者

005 試験、006 試験

- 有効性解析対象集団：登録適格被験者のうち以下に該当する被験者を除いた集団
  - 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者

2.7.3.1.3.3 欠落、不採用及び異常データの取扱い手順

2.7.3.1.3.1に示す解析に用いるデータの取扱いは、以下のとおりとした。

これに合致しないデータが得られた場合や、個々の被験者について治験開始時には予想されなかった事象により、取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについて各試験のデータ固定前までに決定することとした。

- DIC の離脱の集計において、投与開始後 6 日目又は中止時 1 のデータが欠落している場合には、治験薬投与後から投与開始後 6 日目までに得られたデータの中で最終時点のデータにより補完する。投与開始後に評価可能な DIC スコアが存在しない被験者は離脱しなかった被験者として扱う。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

KW-3357 の有効性の評価に用いた臨床試験の要約を以下に示した。なお、各試験の詳細は 2.7.6 に記載した。

2.7.3.2.1 比較対照試験

2.7.3.2.1.1 004 試験（5.3.5.1-1）

本治験は、感染症 DIC 患者を対象に、pAT 製剤を対照薬とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較法により、KW-3357 の有効性及び安全性を検討する第 III 相臨床試験として実施した。主要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。

1）被験者の内訳

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。

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。

2）有効性評価

【主要評価項目】

（1）DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））

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 離脱と定義した。

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。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。

【副次評価項目】

（1）DIC スコア

登録時の DIC スコアは、KW-3357 群で 5.6±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、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。

（2）被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

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。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。

（3）臓器症状（SOFA スコア）

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。

（4）重症度（APACHE II スコア）

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。

（5）血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

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。

3）結論

pAT 製剤を対照薬として、感染症 DIC 患者を対象に KW-3357 の有効性を検討した結果、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%）、pAT 製剤群では 112 名中 59 名（52.7%）で DIC 離脱が認められた。副次評価項目である DIC スコア、被験者の転帰、SOFA スコア、APACHE II スコア、血漿中 AT 活性についても、KW-3357 群と pAT 製剤群で同様の結果が得られた。以上より、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。

2.7.3.2.2 一般臨床試験

2.7.3.2.2.1 005 試験（5.3.5.2-1）

本治験は、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を対象に、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第 III 相臨床試験として実施した。有効性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。

1）被験者の内訳

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、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。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。

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に採用した。

2）有効性評価

（1）DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））

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。

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 離脱の有無について解析した結果、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）において 15 名中 6 名（40.0%（16.3~67.7%））で DIC 離脱が認められた。

（2）DIC スコア

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 スコアの変化量は、白血病群で−0.4±2.2、非白血病群で−1.3±3.4 であった。

（3）被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

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。

（4）血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

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。

3）結論

厚生省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断された 15 名を対象に、ヘパリン類併用下で KW-3357 の有効性を検討した結果、KW-3357 投与開始後 6 日目（又は中止時 1）に 15 名中 6 名（40.0%）で DIC 離脱が認められた。投与開始後の生存割合は 73.3%であった。また、DIC スコアは投与開始後に経時的に低下し、血漿中 AT 活性は投与開始後経時的に上昇した。

以上より、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 KW-3357 を 5 日間投与したとき、KW-3357 は有効であることが確認された。

2.7.3.2.2.2　006 試験（5.3.5.2-2）

本治験は、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象に、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第 III 相臨床試験として実施した。有効性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。

1）被験者の内訳

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、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。

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に採用した。

2）有効性評価

（1）DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））

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 離脱の有無について解析した結果、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。

（2）DIC スコア

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。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−2.4±1.5 であった。

（3）被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

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。

（4）臓器症状（SOFA スコア）

登録時の SOFA スコアは 11.0±3.2 で、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。

（5）重症度（APACHE II スコア）

登録時の APACHE II スコアは 21.4±3.4 で、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。

（6）血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

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。

3）結論

急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者 5 名を対象に、ヘパリン類併用下で KW-3357 の有効性を検討した結果、KW-3357 投与開始後 6 日目（又は中止時 1）に 5 名中 3 名（60.0%）で DIC 離脱が認められた。投与開始後 28 日目の生存割合は 60.0%であった。また、DIC スコアは投与開始後に経時的に低下し、SOFA スコア及び APACHE II スコアともにスコアが改善した。血漿中 AT 活性は投与開始後経時的に上昇した。

以上より、少数での検討ではあるが、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 KW-3357 を 5 日間投与したとき、KW-3357 は有効であることが確認された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

KW-3357 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。各試験の対象及び有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.3-1に示した。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。

表2.7.3.3-1 対象及び有効性評価項目の一覧（004 試験、005 試験、006 試験）

	004 試験 （急性期 DIC 診断基準）	005 試験 （厚生省 DIC 診断基準）	006 試験 （急性期 DIC 診断基準）
対象	感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者（感染症 DIC 患者）	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	急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者
有効性評価項目	DIC 離脱の有無	DIC 離脱の有無	DIC 離脱の有無
	DIC スコア	DIC スコア	DIC スコア
	被験者の転帰	被験者の転帰	被験者の転帰
	臓器症状（SOFA スコア）	－	臓器症状（SOFA スコア）
	重症度（APACHE II スコア）	－	重症度（APACHE II スコア）
	血漿中 AT 活性	血漿中 AT 活性	血漿中 AT 活性

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象患者の選択

比較対照試験（004 試験）及び一般臨床試験（005 試験、006 試験）の選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.3.1.1-1及び表 2.7.3.3.1.1-2に示した。

004 試験では、米国胸部専門医学会及び米国集中治療医学会（ACCP/SCCM）sepsis 基準を満たし、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断（DIC スコア 4 以上）された感染症 DIC 患者を対象とした。005 試験では厚生省 DIC 診断基準を用い、白血病群では DIC スコア 3 以上、非白血病群では DIC スコア 6 以上の DIC 又は DIC 疑いの患者を対象とした。006 試験では急性期 DIC 診断基準を用い DIC と診断（DIC スコア 4 以上）された患者を対象とした。いずれも登録時検査の AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者を対象とした。なお、登録時検査の AT 活性については、各試験の治験実施計画書第 2.0 版より前の基準では「50%以上 70%以下」としていたが、pAT 製剤等は AT 活性が 70%以下に低下した場合に投与されており、AT 活性が 50%未満の患者においても KW-3357 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、「70%以下」に改訂した。

表2.7.3.3.1.1-1　比較対照試験（004 試験）の選択基準及び除外基準

選択基準
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2.7.3.3.1.1-2　一般臨床試験（005 試験、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。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

1）比較対照試験（004 試験）

004 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-1に示した。

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。中止理由は、「登録後、他院に転院した場合」が最も多く 49 名（KW-3357 群 19 名、pAT 製剤群 30 名）であり、次いで「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 33 名（KW-3357 群 10 名、pAT 製剤群 23 名）であった。KW-3357 群及び pAT 製剤群で中止理由及び中止被験者数に大きな差は認められなかった。

時期別の中止被験者は、「治験薬投与開始前」が KW-3357 群で 1 名、「治験薬投与開始～投与開始後 6 日目」が KW-3357 群及び pAT 製剤群で各 13 名、「投与開始後 7 日目～終了時」が KW-3357 群で 34 名及び pAT 製剤群で 42 名であった。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。

表2.7.3.3.1.2-1 被験者の内訳（004 試験）

	全体	pAT 製剤	KW-3357
同意取得被験者	228		
不適格/脱落した被験者	6		
不適格/脱落理由別被験者：			
選択基準 1[a)]	1		
選択基準 2[b)]	1		
選択基準 3[c)]	2		
除外基準 7[d)]	2		
除外基準 8[e)]	4		
無作為化された被験者	222 （100.0%）	112 （100.0%）	110 （100.0%）
治験薬未投与の被験者	1 （0.5%）	0 （0.0%）	1 （0.9%）
治験薬投与被験者	221 （99.5%）	112 （100.0%）	109 （99.1%）
中止被験者	103 （46.4%）[f)]	55 （49.1%）	48 （43.6%）[f)]
理由別中止被験者：			
有害事象	33	23	10
被験者より中止の申し出	4	0	4
選択基準違反/除外基準抵触	4	1	3
観察、検査の実施不可能	7	0	7
転院	49	30	19
基礎疾患悪化	1	0	1
その他、医師判断	5	1	4
時期別中止被験者：			
治験薬投与開始前	1	0	1
～投与開始後 6 日目	26	13	13
～終了時	76	42	34
完了被験者	119 （53.6%）	57 （50.9%）	62 （56.4%）
時期別完了被験者：			
治験薬投与開始	221	112	109
～投与開始後 6 日目	195	99	96
～終了時	119	57	62

括弧内は無作為化された被験者に対する割合
a）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）
b）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
c）登録時検査で AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者
d）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
e）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
f）治験薬投与開始前に中止した 1 名を含む

2）一般臨床試験（005 試験）

005 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-2に示した。

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。治験を中止した 4 名における中止理由はいずれも「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」であった。中止時期は、「治験薬投与開始～投与開始後 6 日目」が 2 名、「投与開始後 7 日目～終了時」が 2 名であった。なお、投与開始後 6 日目までに治験を中止した 2

名のうち 1 名は、投与開始後 5 日目の治験薬投与後に中止したため、当該被験者については本治験で予定された治験薬投与はすべて完了した。

表2.7.3.3.1.2-2　被験者の内訳（005 試験）

	被験者数
同意取得被験者	15
不適格／脱落した被験者	0
登録適格被験者	15
治験薬未投与の被験者	0　（0.0%）
治験薬投与被験者	15　（100.0%）
中止被験者	4　（26.7%）
理由別中止被験者：	
有害事象	4
時期別中止被験者：	
治験薬投与開始前	0
～投与開始後 6 日目	2
～終了時	2
完了被験者	11　（73.3%）
時期別完了被験者：	
投与開始後 6 日目	13
終了時	11

括弧内は登録適格被験者に対する割合

3）一般臨床試験（006 試験）

006 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-3に示した。

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。治験を中止した 3 名の中止理由は、2 名が「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、1 名が「登録後、他院に転院した場合」であった。中止時期はいずれも「投与開始後 7 日目～終了時」であった。

表2.7.3.3.1.2-3　被験者の内訳（006 試験）

	被験者数	
同意取得被験者	5	
不適格/脱落した被験者	0	
登録適格被験者	5	
治験薬未投与の被験者	0	（0.0%）
治験薬投与被験者	5	（100.0%）
中止被験者	3	（60.0%）
理由別中止被験者：		
有害事象	2	
転院	1	
時期別中止被験者：		
治験薬投与開始前	0	
～投与開始後 6 日目	0	
～終了時	3	
完了被験者	2	（40.0%）
時期別完了被験者：		
投与開始後 6 日目	5	
終了時	2	

括弧内は登録適格被験者に対する割合

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

1）比較対照試験（004 試験）

004 試験の主たる解析対象集団である ITT の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-1に示した。また、PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を付録の表 2.7.3.6-1に示した。

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。

表2.7.3.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）（004 試験）

	投与群	pAT 製剤	KW-3357
	N	112	110
性別	女	51（45.5%）	51（46.4%）
	男	61（54.5%）	59（53.6%）
年齢	n	112	110
（歳）	Mean	71.0	70.4
	SD	15.5	15.2
	Min	22	26
	Median	74.0	75.0
	Max	97	95
	<65	24（21.4%）	34（30.9%）
	65~<75	34（30.4%）	20（18.2%）
	75~<85	36（32.1%）	41（37.3%）
	85~	18（16.1%）	15（13.6%）
体重	n	112	110
（kg）	Mean	54.3	53.8
	SD	12.3	14.0
	Min	31	26
	Median	53.5	52.5
	Max	84	105
	<55	57（50.9%）	63（57.3%）
	55~	55（49.1%）	47（42.7%）
基礎疾患	髄膜炎	1（0.9%）	2（1.8%）
	肺炎	36（32.1%）	29（26.4%）
	腹膜炎	13（11.6%）	11（10.0%）
	胆道感染症	5（4.5%）	10（9.1%）
	尿路感染症	25（22.3%）	22（20.0%）
	カテーテル関連感染症	2（1.8%）	1（0.9%）
	菌血症	3（2.7%）	4（3.6%）
	敗血症（感染症部位不明）	17（15.2%）	14（12.7%）
	その他	10（8.9%）	17（15.5%）
登録時出血症状	なし	90（80.4%）	93（84.5%）
	あり	22（19.6%）	17（15.5%）
登録時	n	112	109
DIC スコア	Mean	5.6	5.6
	SD	1.4	1.2
	Min	4	4
	Median	5.0	5.0
	Max	8	8
	<6	60（53.6%）	62（56.4%）
	6~	52（46.4%）	47（42.7%）
登録時	n	111	108
SOFA スコア	Mean	8.9	9.1
	SD	3.7	3.3
	Min	2	1
	Median	8.0	9.0
	Max	20	19
	<10	64（57.1%）	58（52.7%）
	10~	47（42.0%）	50（45.5%）

表2.7.3.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）（004 試験）（続き）

	投与群	pAT 製剤	KW-3357
	N	112	110
登録時 APACHE II スコア	n	109	108
	Mean	18.8	18.2
	SD	6.8	6.5
	Min	5	6
	Median	18.0	18.0
	Max	42	32
	<20	68（60.7%）	61（55.5%）
	20~	41（36.6%）	47（42.7%）
登録時 AT 活性（%）（施設測定）	n	112	109
	Mean	50.9	51.5
	SD	12.3	11.6
	Min	5	12
	Median	52.7	52.0
	Max	69	69
	<50	43（38.4%）	41（37.3%）
	50~70	69（61.6%）	68（61.8%）
	70<	0	0
登録時 AT 活性（%）（集中測定）	n	112	109
	Mean	53.1	54.2
	SD	14.1	11.3
	Min	22	26
	Median	52.0	54.0
	Max	138	78
	<50	46（41.1%）	35（31.8%）
	50~70	59（52.7%）	63（57.3%）
	70<	7（6.3%）	11（10.0%）

2）一般臨床試験（005 試験）

005 試験の有効性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-2 に示した。

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。

表2.7.3.3.1.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（005 試験）

		被験者数（%）
	N	15
性別	女	6（40.0%）
	男	9（60.0%）
年齢	n	15
（歳）	Mean	66.7
	SD	15.3
	Min	21
	Median	71.0
	Max	89
	<65	5（33.3%）
	65-<75	6（40.0%）
	75-<85	3（20.0%）
	85-	1（6.7%）
体重	n	15
（kg）	Mean	49.8
	SD	9.1
	Min	34
	Median	50.0
	Max	65
	<55	10（66.7%）
	55-	5（33.3%）
基礎疾患	急性骨髄性白血病	2（13.3%）
	急性リンパ性白血病	0
	慢性骨髄性白血病	0
	骨髄異形成症候群	2（13.3%）
	多発性骨髄腫	1（6.7%）
	ホジキンリンパ腫	0
	非ホジキンリンパ腫	4（26.7%）
	その他	6（40.0%）
DIC 発症の直接誘引	基礎疾患	5（33.3%）
	感染症	10（66.7%）
	化学療法	0
	放射線療法	0
	手術	0
	その他	0
厚生省 DIC スコア	白血病群	9（60.0%）
	非白血病群	6（40.0%）
登録時	n	9
DIC スコア	Mean	3.7
（白血病群）	SD	1.4
	Min	3
	Median	3.0
	Max	7
	<4	7（46.7%）
	4-	2（13.3%）
登録時	n	6
DIC スコア	Mean	7.0
（非白血病群）	SD	0.9
	Min	6
	Median	7.0
	Max	8
	<7	2（13.3%）
	7-	4（26.7%）

表2.7.3.3.1.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（005 試験）（続き）

		被験者数（%）
	N	15
登録時 AT 活性（%）（施設測定）	n	15
	Mean	53.4
	SD	9.2
	Min	36
	Median	55.0
	Max	67
	<50	6（40.0%）
	50-70	9（60.0%）
	70<	0
登録時 AT 活性（%）（集中測定）	n	15
	Mean	54.2
	SD	14.1
	Min	16
	Median	58.0
	Max	69
	<50	4（26.7%）
	50-70	11（73.3%）
	70<	0

3）一般臨床試験（006 試験）

006 試験の有効性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-3 に示した。

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。

表2.7.3.3.1.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（006 試験）

		被験者数（%）
	N	5
性別	女	2（40.0%）
	男	3（60.0%）
年齢	n	5
（歳）	Mean	67.8
	SD	15.0
	Min	46
	Median	71.0
	Max	81
	<65	2（40.0%）
	65-<75	1（20.0%）
	75-<85	2（40.0%）
	85-	0
体重	n	5
（kg）	Mean	53.8
	SD	10.9
	Min	41
	Median	56.0
	Max	68
	<55	2（40.0%）
	55-	3（60.0%）
基礎疾患	感染症	2（40.0%）
	その他	3（60.0%）
DIC 発症の直接誘引	基礎疾患	5（100.0%）
	感染症	0
	手術	0
	その他	0
登録時出血症状	なし	5（100.0%）
	あり	0
登録時	n	5
DIC スコア	Mean	5.2
	SD	1.6
	Min	4
	Median	5.0
	Max	8
	<6	4（80.0%）
	6-	1（20.0%）
登録時	n	5
SOFA スコア	Mean	11.0
	SD	3.2
	Min	8
	Median	9.0
	Max	15
	<10	3（60.0%）
	10-	2（40.0%）

表2.7.3.3.1.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（006 試験）（続き）

		被験者数（%）
	N	5
登録時	n	5
APACHE II スコア	Mean	21.4
	SD	3.4
	Min	18
	Median	20.0
	Max	27
	<20	1（20.0%）
	20-	4（80.0%）
登録時	n	5
AT 活性（%）	Mean	44.4
（施設測定）	SD	14.5
	Min	25
	Median	52.0
	Max	58
	<50	2（40.0%）
	50-70	3（60.0%）
	70<	0
登録時	n	5
AT 活性（%）	Mean	53.4
（集中測定）	SD	11.1
	Min	40
	Median	55.0
	Max	65
	<50	2（40.0%）
	50-70	3（60.0%）
	70<	0

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

KW-3357 では、第 III 相臨床試験（比較対照試験：004 試験、一般臨床試験：005 試験及び 006 試験）の結果を用いて有効性を評価した。各試験の成績は併合しなかった。

2.7.3.3.2.1 DIC 離脱の有無（主要評価項目）

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 2.7.3.3.2.1-1、表 2.7.3.3.2.1-2、表 2.7.3.3.2.1-3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2.7.3.3.2.1-1 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	離脱	%	KW-3357 N	離脱	%
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2.7.3.3.2.1-2 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2.7.3.3.2.1-3 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）

2.7.3.3.2.2 DIC スコア

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 2.7.3.3.2.2-1、表 2.7.3.3.2.2-2、表 2.7.3.3.2.2-3に示した。また、縦軸に DIC スコアの平均値、横軸に時点をとった推移図を作成し、004 試験、005 試験（白血病群、非白血病群）、006 試験の結果をそれぞれ図 2.7.3.3.2.2-1、図 2.7.3.3.2.2-2、図 2.7.3.3.2.2-3、図 2.7.3.3.2.2-4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（平均値±標準偏差、以下同様）、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2.7.3.3.2.2-1 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2.7.3.3.2.2-2 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2.7.3.3.2.2-3 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

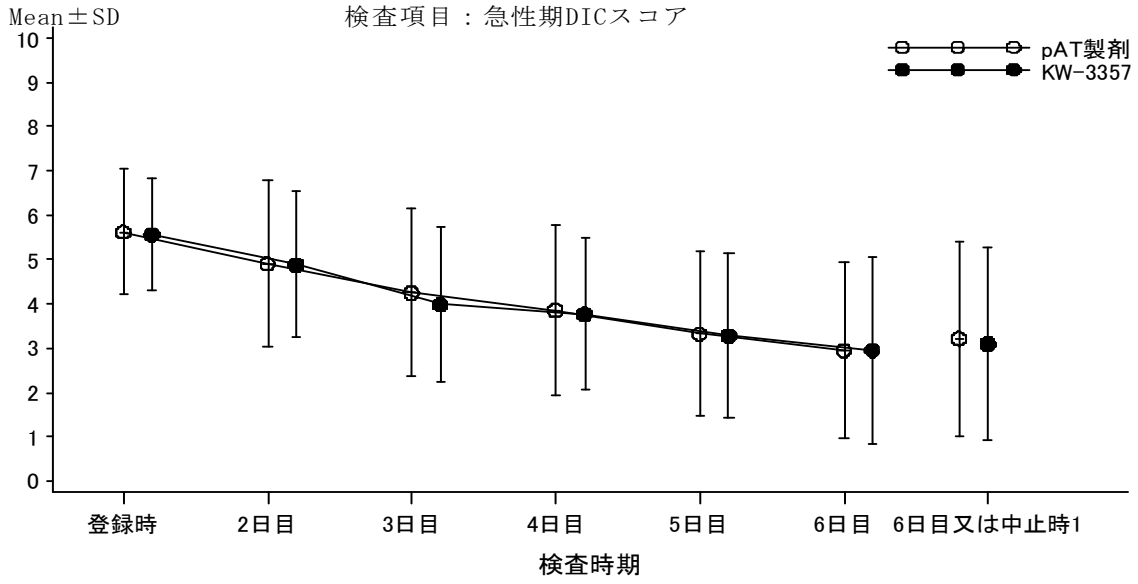


図2.7.3.3.2.2-1　DIC スコアの推移（004 試験）

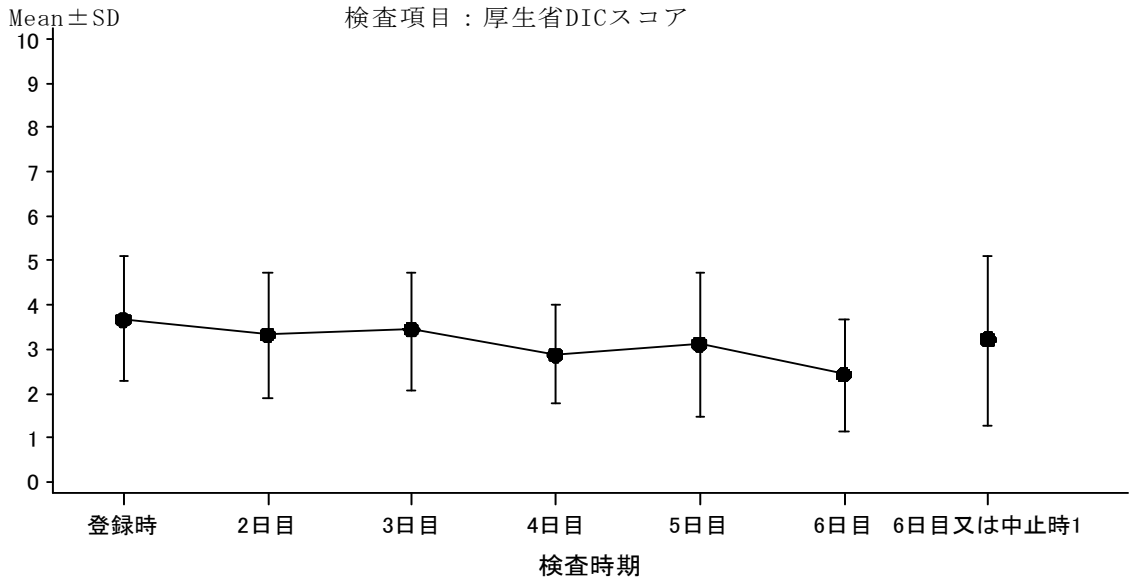


図2.7.3.3.2.2-2　DIC スコアの推移（白血病群：005 試験）

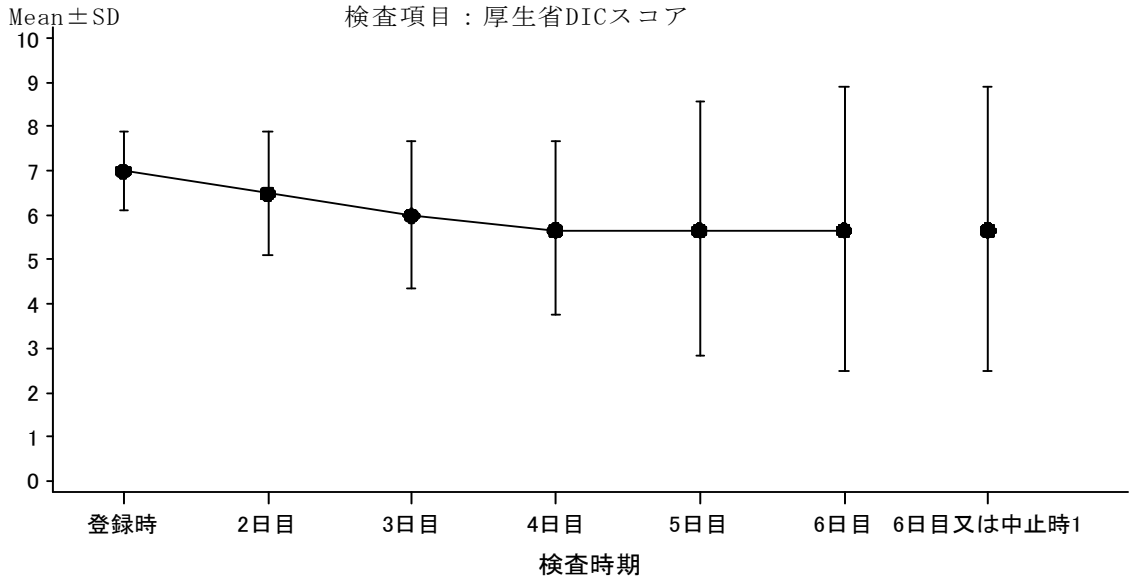


図2.7.3.3.2.2-3　DIC スコアの推移（非白血病群：005 試験）

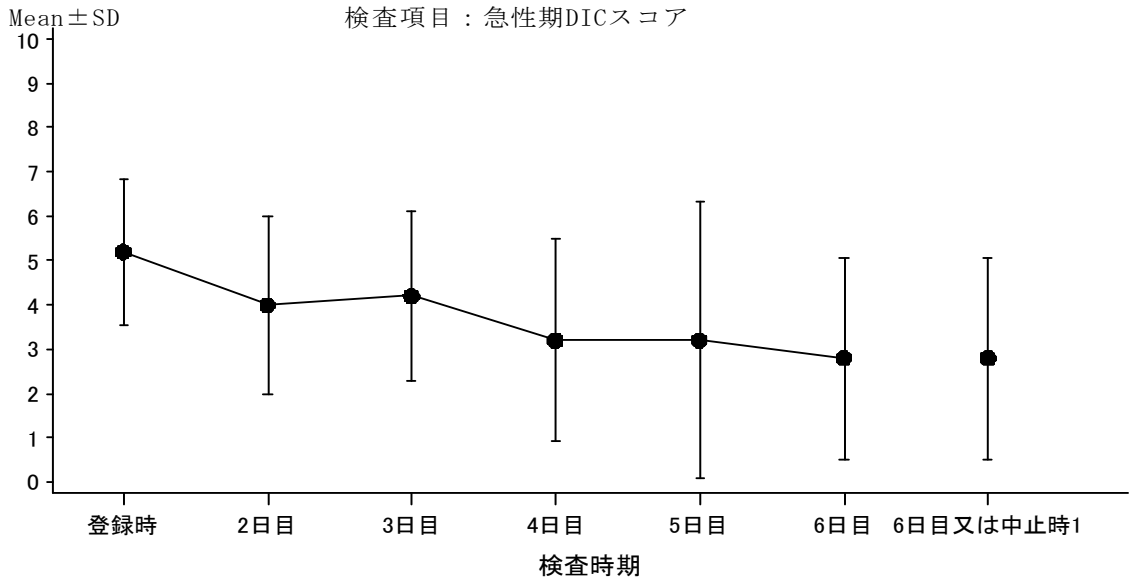


図2.7.3.3.2.2-4　DIC スコアの推移（006 試験）

2.7.3.3.2.3 被験者の転帰

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 2.7.3.3.2.3-1、表 2.7.3.3.2.3-2、表 2.7.3.3.2.3-3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2.7.3.3.2.3-1 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2.7.3.3.2.3-2 被験者の転帰（005 試験）

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

表2.7.3.3.2.3-3 被験者の転帰（006 試験）

	N	n	%（95%CI）
生存	5	3	60.0 （14.7~94.7）

2.7.3.3.2.4 臓器症状（SOFA スコア）

004 試験及び 006 試験について、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）までの各時点の SOFA スコアの基本統計量をそれぞれ表 2.7.3.3.2.4-1、表 2.7.3.3.2.4-2に示した。また、各時点の SOFA スコアの推移をそれぞれ図 2.7.3.3.2.4-1及び図 2.7.3.3.2.4-2に示した。

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。

表2.7.3.3.2.4-1 臓器症状（SOFA 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
SOFA スコア								
	pAT 製剤	登録時	111	8.9	3.7	2	8.0	20
		4 日目	103	7.3	4.1	0	7.0	18
			102	−1.4	3.3	−10	−1.0	12
		6 日目	97	6.2	4.4	0	5.0	21
			97	−2.8	3.3	−11	−3.0	8
		6 日目（又は中止時 1）	105	6.3	4.5	0	5.0	21
			104	−2.6	3.6	−11	−3.0	12
	KW-3357	登録時	108	9.1	3.3	1	9.0	19
		4 日目	97	7.0	3.9	1	6.0	18
			96	−2.0	2.8	−8	−2.0	6
		6 日目	91	5.6	3.8	0	5.0	17
			91	−3.4	3.2	−10	−3.0	7
		6 日目（又は中止時 1）	105	6.0	3.9	0	5.0	17
			103	−3.1	3.3	−10	−3.0	7

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2.7.3.3.2.4-2 臓器症状（SOFA 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
SOFA スコア							
	登録時	5	11.0	3.2	8	9.0	15
	4 日目	5	9.0	3.2	4	10.0	12
		5	−2.0	2.7	−5	−2.0	2
	6 日目	5	7.2	3.2	3	8.0	11
		5	−3.8	5.0	−10	−5.0	3
	6 日目（又は中止時 1）	5	7.2	3.2	3	8.0	11
		5	−3.8	5.0	−10	−5.0	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

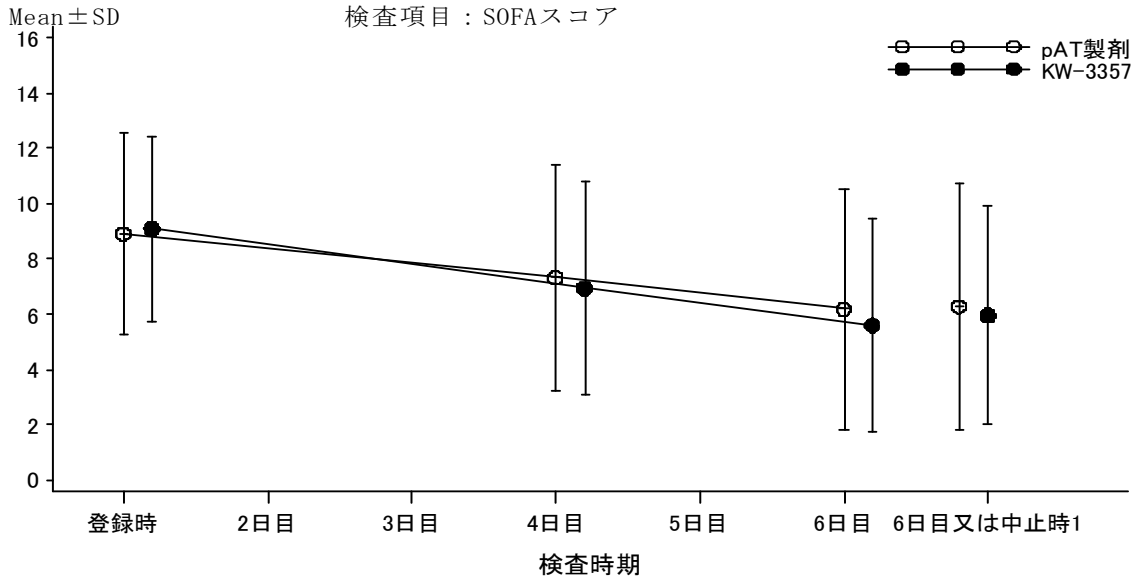


図2.7.3.3.2.4-1 臓器症状（SOFA スコア）の推移（004 試験）

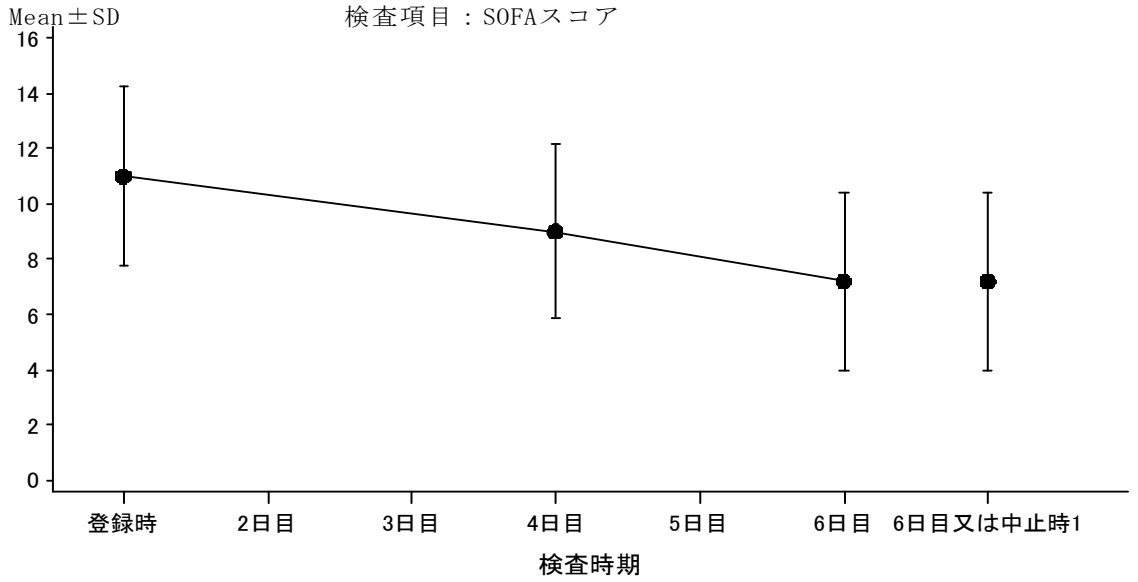


図2.7.3.3.2.4-2 臓器症状（SOFA スコア）の推移（006 試験）

2.7.3.3.2.5 重症度（APACHE II スコア）

004 試験及び 006 試験について、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）までの各時点の APACHE II スコアの基本統計量をそれぞれ表 2.7.3.3.2.5-1、表 2.7.3.3.2.5-2に示した。また、各時点の APACHE II スコアの推移をそれぞれ図 2.7.3.3.2.5-1及び図 2.7.3.3.2.5-2に示した。

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。

表2.7.3.3.2.5-1 重症度（APACHE II 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
APACHE II スコア								
	pAT 製剤	登録時	109	18.8	6.8	5	18.0	42
		4 日目	101	16.5	7.3	6	15.0	38
			100	−2.0	5.9	−17	−2.0	22
		6 日目	95	15.7	6.9	4	15.0	36
			95	−3.2	5.7	−19	−3.0	10
		6 日目（又は中止時 1）	103	15.7	7.3	4	15.0	38
			102	−2.8	6.1	−19	−3.0	22
	KW-3357	登録時	108	18.2	6.5	6	18.0	32
		4 日目	97	14.7	6.3	3	14.0	37
			96	−3.1	5.3	−19	−3.0	14
		6 日目	90	13.9	6.9	1	13.0	31
			90	−3.7	5.9	−22	−3.0	10
		6 日目（又は中止時 1）	104	14.4	7.5	1	14.0	37
			102	−3.5	6.1	−22	−3.0	14

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2.7.3.3.2.5-2 重症度（APACHE II 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
APACHE II スコア							
	登録時	5	21.4	3.4	18	20.0	27
	4 日目	5	16.4	5.5	9	17.0	23
		5	−5.0	4.0	−9	−7.0	1
	6 日目	5	17.6	6.0	11	19.0	25
		5	−3.8	4.7	−8	−6.0	3
	6 日目（又は中止時 1）	5	17.6	6.0	11	19.0	25
		5	−3.8	4.7	−8	−6.0	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

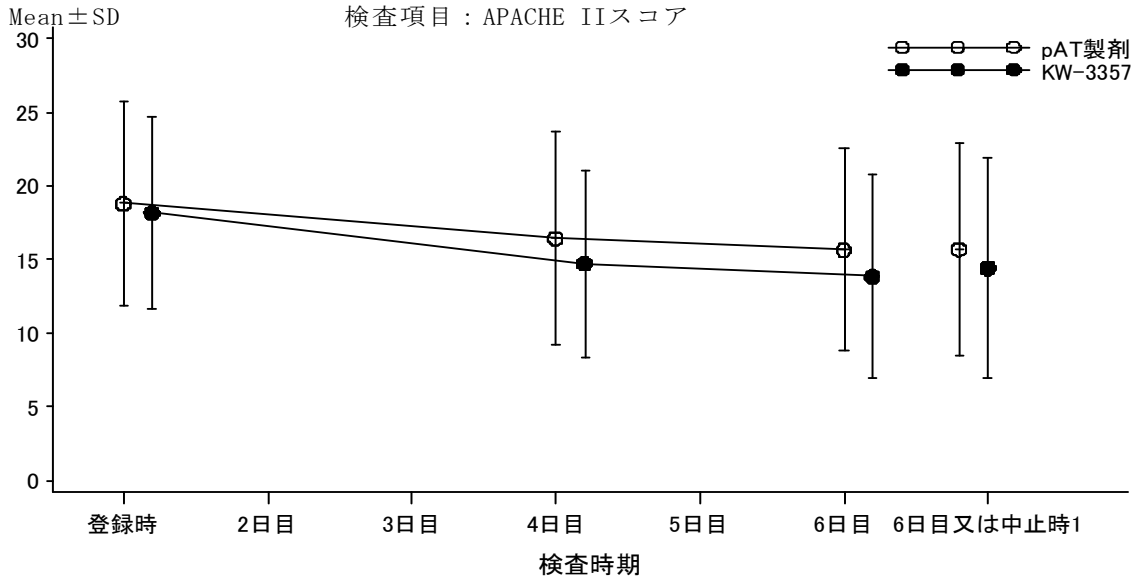


図2.7.3.3.2.5-1　重症度（APACHE II スコア）の推移（004 試験）

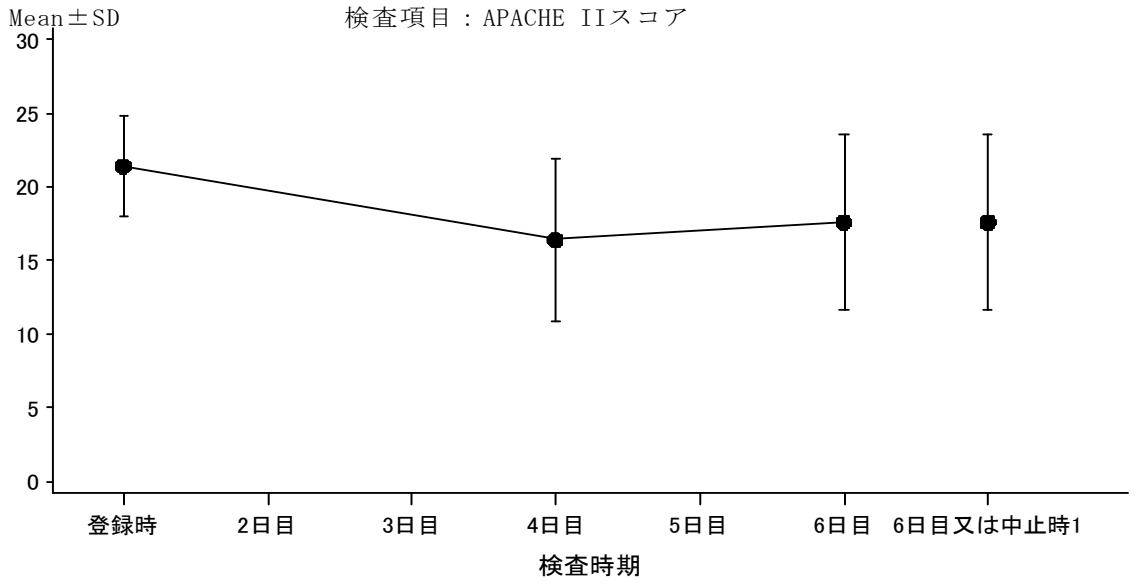


図2.7.3.3.2.5-2　重症度（APACHE II スコア）の推移（006 試験）

2.7.3.3.2.6 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

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 2.7.3.3.2.6-1、表 2.7.3.3.2.6-2、表 2.7.3.3.2.6-3 に示した。また、血漿中 AT 活性の推移図を作成し、004 試験、005 試験、006 試験の結果をそれぞれ図 2.7.3.3.2.6-1、図 2.7.3.3.2.6-2、図 2.7.3.3.2.6-3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（2.7.3.3.2.1）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2.7.3.3.2.6-1 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2.7.3.3.2.6-2 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2.7.3.3.2.6-3 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

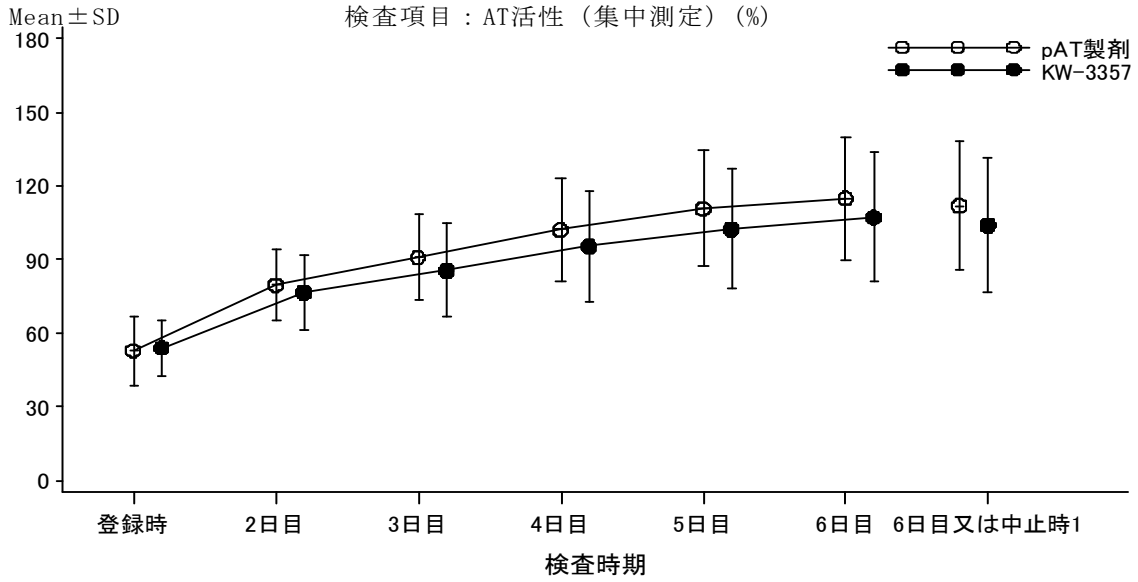


図2.7.3.3.2.6-1　血漿中 AT 活性の推移（004 試験）

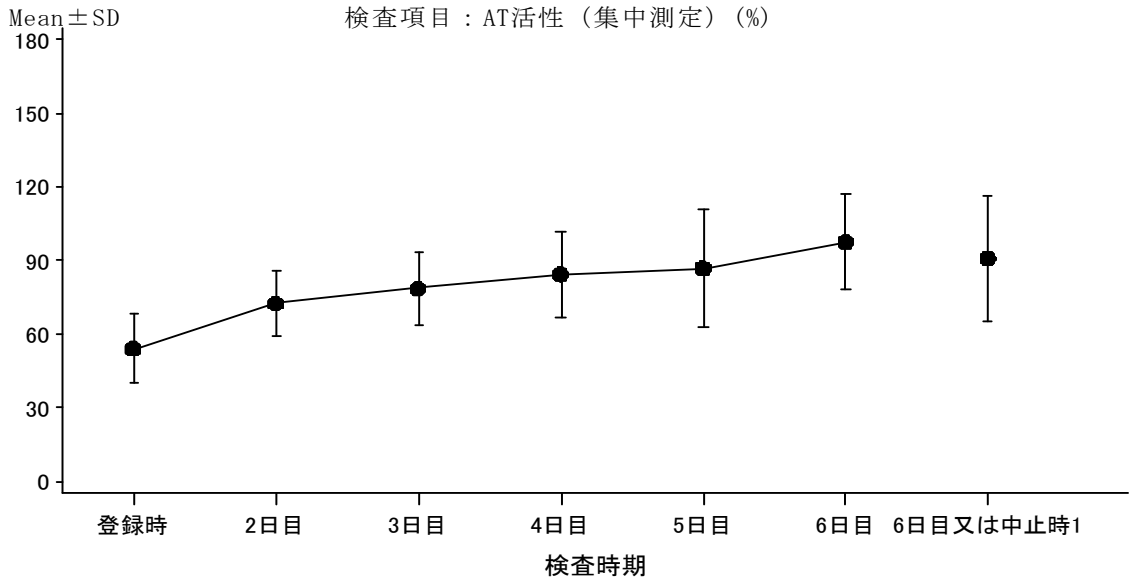


図2.7.3.3.2.6-2　血漿中 AT 活性の推移（005 試験）

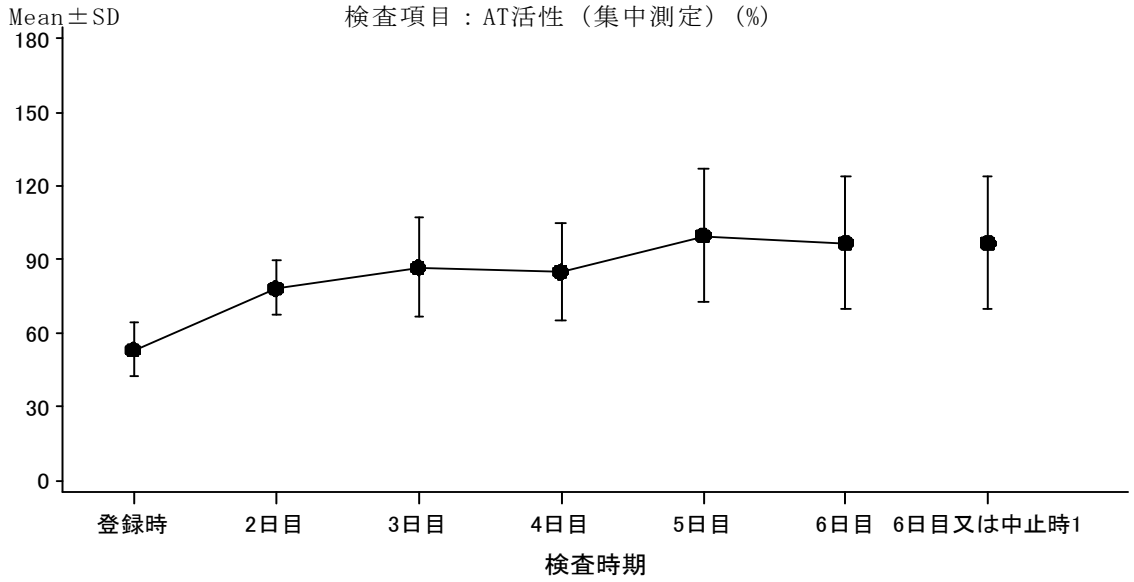


図2.7.3.3.2.6-3　血漿中 AT 活性の推移（006 試験）

2.7.3.3.2.7　その他

2.7.3.3.2.7.1　基礎疾患の状態

004 試験、005 試験、006 試験の基礎疾患の状態（登録時の状態を基点とした医師判定）について、「改善」、「不変」、「悪化」別に治験薬投与開始後 4 日目及び 6 日目（又は中止時 1）の被験者数及び割合をそれぞれ表 2.7.3.3.2.7.1-1、表 2.7.3.3.2.7.1-2、表 2.7.3.3.2.7.1-3に示した。

004 試験では、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）において、「改善」が KW-3357 群で 107 名中 78 名（72.9%）及び pAT 製剤群で 106 名中 78 名（73.6%）、「不変」が KW-3357 群で 107 名中 20 名（18.7%）及び pAT 製剤群で 106 名中 20 名（18.9%）、「悪化」が KW-3357 群で 107 名中 9 名（8.4%）及び pAT 製剤群で 106 名中 8 名（7.5%）であった。

005 試験では、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）において、「改善」が 14 名中 5 名（35.7%）、「不変」が 6 名（42.9%）、「悪化」が 3 名（21.4%）であった。

006 試験では、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）において、「改善」が 5 名中 3 名（60.0%）、「不変」が 2 名（40.0%）であり、「悪化」と判定された被験者はいなかった。

表2.7.3.3.2.7.1-1 基礎疾患の状態（004 試験）

投与群	検査時期	n	基礎疾患の状態		
			改善(%)	不変(%)	悪化(%)
pAT 製剤	4 日目	104	66（63.5）	31（29.8）	7（6.7）
	6 日目	102	78（76.5）	19（18.6）	5（4.9）
	6 日目（又は中止時 1）	106	78（73.6）	20（18.9）	8（7.5）
KW-3357	4 日目	100	64（64.0）	31（31.0）	5（5.0）
	6 日目	97	76（78.4）	16（16.5）	5（5.2）
	6 日目（又は中止時 1）	107	78（72.9）	20（18.7）	9（8.4）

%は n を分母に算出

表2.7.3.3.2.7.1-2 基礎疾患の状態（005 試験）

検査時期	n	基礎疾患の状態		
		改善（%）	不変（%）	悪化（%）
4 日目	14	5（35.7）	5（35.7）	4（28.6）
6 日目	13	5（38.5）	6（46.2）	2（15.4）
6 日目（又は中止時 1）	14	5（35.7）	6（42.9）	3（21.4）

%は n を分母に算出

表2.7.3.3.2.7.1-3 基礎疾患の状態（006 試験）

検査時期	n	基礎疾患の状態		
		改善（%）	不変（%）	悪化（%）
4 日目	5	2（40.0）	3（60.0）	0（0.0）
6 日目	5	3（60.0）	2（40.0）	0（0.0）
6 日目（又は中止時 1）	5	3（60.0）	2（40.0）	0（0.0）

%は n を分母に算出

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 被験者の「有効性評価の部分集団」の使用

004 試験では、主たる解析対象集団である ITT に加え PPS での解析を行い、主たる解析の安定性を確認した。PPS における DIC 離脱の有無を表 2.7.3.3.3.1-1に示した。投与開始後 6 日目（又は中止時 1）に、KW-3357 群では 97 名中 57 名（58.8%（48.3~68.7%））、pAT 製剤群では 94 名中 52 名（55.3%（44.7~65.6%））で DIC 離脱が認められた。また、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 58.4%（48.5~68.3%）、pAT 製剤群で 55.6%（45.7~65.5%）であり、ITT（2.7.3.3.2.1）と PPS での解析結果は同様であった。

表2.7.3.3.3.1-1 DIC 離脱の有無（004 試験）（PPS）

検査時期	登録時 AT 活性(%)	pAT 製剤 N	離脱	%	KW-3357 N	離脱	%
6 日目（又は中止時 1）	< 50	39	19	48.7	36	17	47.2
	50 - 70	55	33	60.0	61	40	65.6
	Total	94	52	55.3	97	57	58.8
	(95%CI)			(44.7-65.6)			(48.3-68.7)
	adjusted			55.6			58.4
	(95%CI)			(45.7-65.5)			(48.5-68.3)

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

2.7.3.3.3.2 部分集団の検討

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。

1）部分集団別の DIC 離脱の有無

各部分集団における DIC 離脱の有無を表 2.7.3.3.3.2-1に示した。

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。

表2.7.3.3.3.2-1 部分集団別の DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））（004 試験）

	カテゴリ	pAT 製剤			KW-3357		
		N	離脱	%	N	離脱	%
性別	女	51	24	47.1	51	31	60.8
	男	61	35	57.4	59	31	52.5
年齢（歳）	<65	24	12	50.0	34	18	52.9
	65-	88	47	53.4	76	44	57.9
体重（kg）	<55	57	32	56.1	63	33	52.4
	55-	55	27	49.1	47	29	61.7
基礎疾患	肺炎	36	20	55.6	29	16	55.2
	肺炎以外	76	39	51.3	81	46	56.8
登録時出血症状	なし	90	54	60.0	93	57	61.3
	あり	22	5	22.7	17	5	29.4
登録時 DIC スコア	<6	60	33	55.0	62	40	64.5
	6-	52	26	50.0	47	21	44.7
登録時 SOFA スコア	<10	64	41	64.1	58	40	69.0
	10-	47	18	38.3	50	21	42.0
登録時 APACHE II スコア	<20	68	44	64.7	61	40	65.6
	20-	41	13	31.7	47	21	44.7
登録時 AT 活性（%）（施設測定）	<50	43	20	46.5	41	19	46.3
	50-	69	39	56.5	68	42	61.8
登録時 AT 活性（%）（集中測定）	<50	46	21	45.7	35	16	45.7
	50-	66	38	57.6	74	46	62.2

2）部分集団別の被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

各部分集団における被験者の転帰を表 2.7.3.3.3.2-2に示した。

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。

表2.7.3.3.3.2-2 部分集団別の被験者の転帰（投与開始後 28 日目）（004 試験）

	カテゴリ	pAT 製剤			KW-3357		
		N	生存	%	N	生存	%
性別	女	51	43	84.3	51	43	84.3
	男	61	44	72.1	59	53	89.8
年齢（歳）	<65	24	20	83.3	34	29	85.3
	65-	88	67	76.1	76	67	88.2
体重（kg）	<55	57	42	73.7	63	55	87.3
	55-	55	45	81.8	47	41	87.2
基礎疾患	肺炎	36	21	58.3	29	24	82.8
	肺炎以外	76	66	86.8	81	72	88.9
登録時出血症状	なし	90	72	80.0	93	83	89.2
	あり	22	15	68.2	17	13	76.5
登録時 DIC スコア	<6	60	46	76.7	62	57	91.9
	6-	52	41	78.8	47	39	83.0
登録時 SOFA スコア	<10	64	53	82.8	58	54	93.1
	10-	47	33	70.2	50	41	82.0
登録時 APACHE II スコア	<20	68	58	85.3	61	58	95.1
	20-	41	26	63.4	47	37	78.7
登録時 AT 活性（%）（施設測定）	<50	43	33	76.7	41	35	85.4
	50-	69	54	78.3	68	61	89.7
登録時 AT 活性（%）（集中測定）	<50	46	35	76.1	35	31	88.6
	50-	66	52	78.8	74	65	87.8

3）抗凝固療法及び補充療法と DIC 離脱の有無

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 離脱の有無を表 2.7.3.3.3.2-3に示した。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。

表2.7.3.3.3.2-3 抗凝固療法及び補充療法と DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））（004 試験）

		カテゴリ	pAT 製剤			KW-3357		
			N	離脱	%	N	離脱	%
抗凝固療法	ガベキサートメシル酸塩	なし	90	44	48.9	88	50	56.8
		あり	22	15	68.2	21	12	57.1
	ナファモスタットメシル	なし	106	55	51.9	105	60	57.1
		あり	6	4	66.7	4	2	50.0
	トロンボモデュリン	なし	77	45	58.4	75	40	53.3
		あり	35	14	40.0	34	22	64.7
	ヘパリン類	なし	81	39	48.1	77	44	57.1
		あり	31	20	64.5	32	18	56.3
補充療法	新鮮凍結血漿	なし	88	53	60.2	99	59	59.6
		あり	24	6	25.0	10	3	30.0
	血小板濃厚液	なし	86	50	58.1	87	56	64.4
		あり	26	9	34.6	22	6	27.3
上記いずれかの抗凝固療法又は補充療法		なし	29	17	58.6	33	21	63.6
		あり	83	42	50.6	76	41	53.9

治験薬未投与の被験者は集計対象外

4）抗凝固療法及び補充療法と被験者の転帰

治験期間中の抗凝固療法及び補充療法と被験者の転帰を表 2.7.3.3.3.2-4に示した。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。

表2.7.3.3.3.2-4 抗凝固療法及び補充療法と被験者の転帰（投与開始後 28 日目）（004 試験）

		カテゴリ	pAT 製剤			KW-3357		
			N	生存	%	N	生存	%
抗凝固療法	ガベキサートメシル酸塩	なし	90	67	74.4	88	76	86.4
		あり	22	20	90.9	21	20	95.2
	ナファモスタットメシル	なし	106	83	78.3	105	92	87.6
		あり	6	4	66.7	4	4	100.0
	トロンボモデュリン	なし	77	62	80.5	75	64	85.3
		あり	35	25	71.4	34	32	94.1
	ヘパリン類	なし	81	62	76.5	77	70	90.9
		あり	31	25	80.6	32	26	81.3
補充療法	新鮮凍結血漿	なし	88	71	80.7	99	87	87.9
		あり	24	16	66.7	10	9	90.0
	血小板濃厚液	なし	86	65	75.6	87	77	88.5
		あり	26	22	84.6	22	19	86.4
上記いずれかの抗凝固療法又は補充療法		なし	29	25	86.2	33	28	84.8
		あり	83	62	74.7	76	68	89.5

治験薬未投与の被験者は集計対象外

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、先天性 AT 欠乏症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、先天性 AT 欠乏症患者に 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。先天性 AT 欠乏症は、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 及び先天性 AT 欠乏症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。先天性 AT 欠乏症の用量についても、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。

なお、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。

【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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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。

2.7.3.6 付録

表2.7.3.6-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（004 試験：PPS）

	投与群	pAT 製剤	KW-3357
	N	94	97
性別	女	43(45.7%)	44(45.4%)
	男	51(54.3%)	53(54.6%)
年齢	n	94	97
(歳)	Mean	71.5	70.5
	SD	15.1	14.7
	Min	22	26
	Median	74.0	74.0
	Max	97	95
	<65	19(20.2%)	30(30.9%)
	65-<75	30(31.9%)	19(19.6%)
	75-<85	28(29.8%)	35(36.1%)
	85-	17(18.1%)	13(13.4%)
体重	n	94	97
(kg)	Mean	54.0	54.7
	SD	12.6	13.9
	Min	31	26
	Median	53.0	53.0
	Max	84	105
	<55	49(52.1%)	55(56.7%)
	55-	45(47.9%)	42(43.3%)
基礎疾患	髄膜炎	1(1.1%)	2(2.1%)
	肺炎	28(29.8%)	23(23.7%)
	腹膜炎	12(12.8%)	11(11.3%)
	胆道感染症	5(5.3%)	10(10.3%)
	尿路感染症	22(23.4%)	20(20.6%)
	カテーテル関連感染症	1(1.1%)	1(1.0%)
	菌血症	3(3.2%)	4(4.1%)
	敗血症（感染症部位不明）	13(13.8%)	11(11.3%)
	その他	9(9.6%)	15(15.5%)
登録時出血症状	なし	75(79.8%)	82(84.5%)
	あり	19(20.2%)	15(15.5%)
登録時	n	94	97
DIC スコア	Mean	5.6	5.6
	SD	1.4	1.2
	Min	4	4
	Median	5.0	5.0
	Max	8	8
	<6	51(54.3%)	54(55.7%)
	6-	43(45.7%)	43(44.3%)
登録時	n	93	96
SOFA スコア	Mean	8.9	9.1
	SD	3.7	3.5
	Min	3	1
	Median	8.0	9.0
	Max	20	19
	<10	56(59.6%)	51(52.6%)
	10-	37(39.4%)	45(46.4%)

表2.7.3.6-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（004 試験：PPS）（続き）

	投与群	pAT 製剤	KW-3357
	N	94	97
登録時	n	91	96
APACHE II スコア	Mean	18.8	17.9
	SD	7.0	6.4
	Min	5	6
	Median	18.0	18.0
	Max	42	32
	<20	57(60.6%)	56(57.7%)
	20-	34(36.2%)	40(41.2%)
登録時	n	94	97
AT 活性(%)	Mean	50.3	51.8
(施設測定)	SD	12.7	11.1
	Min	5	12
	Median	52.4	53.0
	Max	69	69
	<50	39(41.5%)	36(37.1%)
	50-70	55(58.5%)	61(62.9%)
	70<	0	0
登録時	n	94	97
AT 活性(%)	Mean	52.8	54.3
(集中測定)	SD	14.6	11.6
	Min	22	26
	Median	52.0	54.0
	Max	138	78
	<50	39(41.5%)	32(33.0%)
	50-70	49(52.1%)	54(55.7%)
	70<	6(6.4%)	11(11.3%)

2.7.3.6.1 急性期 DIC 診断基準

1. 基礎疾患（全ての生体侵襲は DIC を引き起こすことを念頭におく）

1. 感染症（全ての微生物による）
2. 組織損傷　外傷、熱傷、手術
3. 血管性病変　大動脈瘤、巨大血管腫、血管炎
4. トキシン／免疫学的反応　蛇毒、薬物、輸血反応（溶血性輸血反応、大量輸血）、移植拒絶反応
5. 悪性腫瘍（骨髄抑制症例を除く）
6. 産科疾患
7. 上記以外に SIRS を引き起こす病態
   急性膵炎、劇症肝炎（急性肝不全、劇症肝不全）、ショック／低酸素、熱中症／悪性症候群、脂肪塞栓、横紋筋融解　他
8. その他

2. 鑑別すべき疾患および病態．診断に際して DIC に似た検査所見・症状を呈する以下の疾患および病態を注意深く鑑別する

1. 血小板減少
   イ）希釈・分布異常
      1）大量出血、大量輸血・輸液、他
   ロ）血小板破壊の亢進
      1）ITP、2）TTP/HUS、3）薬剤性（ヘパリン、バルプロ酸等）、4）感染（CMV、EBV、HIV 等）、5）自己免疫による破壊（輸血後、移植後等）、6）抗リン脂質抗体症候群、7）HELLP 症候群、8）SLE、9）体外循環、他
   ハ）骨髄抑制、トロンボポイエチン産生低下による血小板産生低下
      1）ウイルス感染症、2）薬物など（アルコール、化学療法、放射線療法等）、3）低栄養（Vit B12、葉酸）、4）先天性/後天性造血障害、5）肝疾患、6）血球貪食症候群（HPS）、他
   ニ）偽性血小板減少
      1）EDTA によるもの、2）検体中抗凝固剤不足、他
   ホ）その他
      1）血管内人工物、2）低体温、他
2. PT 延長
   1）抗凝固療法、抗凝固剤混入、2）Vit K 欠乏、3）肝不全、肝硬変、4）大量出血／大量輸血、他
3. FDP 上昇
   1）各種血栓症、2）創傷治癒過程、3）胸水、腹水、血腫、4）抗凝固剤混入、5）線溶療法、他
4. その他
   1）異常フィブリノゲン血症、他

3. SIRS の診断基準

体温	>38℃あるいは<36℃
心拍数	>90/分
呼吸数	>20 回/分あるいは $PaCO_2$<32 mmHg
白血球数	>12,000/mm^3 あるいは<4,000/mm^3 あるいは幼若球数>10%

4. 急性期 DIC 診断基準

スコア	SIRS	血小板（/μL）	PT 比	FDP（μg/mL）
0	0-2	≧12 万	<1.2	<10
1	≧3	≧8 万、<12 万 あるいは 24 時間以内に 30%以上の減少	≧1.2 ≧秒 <%	≧10、<25
2	―	―	―	―
3		<8 万 あるいは 24 時間以内に 50%以上の減少		≧25

DIC 4 点以上

注 1）血小板数減少はスコア算定の前後いずれの 24 時間以内でも可能。

注 2）PT 比（検体 PT 秒/正常対照値）ISI=1.0 の場合は INR に等しい。各施設において PT 比 1.2 に相当する秒数の延長または活性値の低下を使用しても良い。

注 3）FDP の代替として D-ダイマーを使用しても良い。以下の換算表を使用する。

5. D-ダイマー/FDP 換算表

測定キットを販売している会社名	FDP 10 μg/ml	FDP 25 μg/ml
	D-ダイマー（μg/ml）	D-ダイマー（μg/ml）
シスメックス	5.4	13.2
日水	10.4	27.0
シスメックスビオメリュー	6.5	8.82
三菱化学メディエンス	6.63	16.31
ロッシュ	4.1	10.1
積水メディカル	6.13	13.26
アルフレッサファーマ	5.6	13.6

2.7.3.6.2 厚生省 DIC 診断基準

I. 基礎疾患 得点

あり	1
なし	0

II. 臨床症状

1) 出血症状(注 1)

あり	1
なし	0

2) 臓器症状

あり	1
なし	0

III.検査成績

1) 血清 FDP 値（μg/mL）

40≦		3
20≦	<40	2
10≦	<20	1
10>		0

2) 血小板数（$\times 10^3/\mu L$）（注 1）

50≦		3
80≦	>50	2
120≦	>80	1
120＞		0

3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)

100≦		2
150≦	>100	1
150<		0

4) プロトロンビン時間

時間比（正常対照値で割った値）

1.67≦		2
1.25≦	<1.67	1
1.25>		0

IV. 判定（注 2）

1) 7 点以上 DIC
6 点 DIC の疑い（注 3）
5 点以下 DIC の可能性少ない

2) 白血病その他注 1 に該当する疾患
4 点以上 DIC
3 点 DIC の疑い（注 3）
2 点以下 DIC の可能性少ない

V. 診断のための補助的検査成績、所見

1) 可溶性フィブリンモノマー陽性
2) D-D ダイマーの高値
3) トロンビン・アンチトロンビン III 複合体（TAT）の高値
4) プラスミン・α_2プラスミンインヒビター複合体（PPIC）の高値
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現。
6) 抗凝固療法による改善

VI. 注 1：白血病及び類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数及び出血症状の項は 0 点とし、判定はⅣ-2)に従う。

注 2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする。

a.肝硬変及び肝硬変に近い病態の慢性肝炎（組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎）の場合には、総得点から 3 点減点した上で、Ⅳ-1)の判定基準に従う。

b.劇症肝炎及び上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。

注 3：DIC の疑われる患者でⅤ.診断のための補助的検査成績、所見のうち 2 項目以上満たせば DIC と判定する。

VII. 除外規定

1) 本診断基準は新生児、産科領域の DIC の診断に適用しない。
2) 本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない。

2.7.3.6.3 SOFA スコア

生理学的指数＼スコア		0	1	2	3	4
呼吸器	PaO_2/FiO_2 (mmHg)	＞400	≦400	≦300	≦200 呼吸器補助下	≦100 呼吸器補助下
凝固系	血小板数(×10^3/mm^3)	＞150	≦150	≦100	≦50	≦20
肝	ビリルビン値(mg/dL) (μmol/L)	＜1.2 ＜20	1.2～1.9 20～32	2.0～5.9 33～101	6.0～11.9 102～204	≧ 12.0 ＞204
心血管系	低血圧	なし	平均動脈圧 ＜70 mmHg	ドパミン≦5 γ あるいは ドブタミン投与 (投与量問わず)	ドパミン＞5 γ あるいは エピネフリン≦0.1 γ あるいは ノルエピネフリン≦0.1 γ	ドパミン＞15 γ あるいは エピネフリン＞0.1 γ あるいは ノルエピネフリン＞0.1 γ
中枢神経系	Glasgow Coma Scale*	15	13～14	10～12	6～9	＜6
腎機能	クレアチニン値(mg/dL) (μmol/L) あるいは尿量	＜1.2 ＜110	1.2～1.9 110～170	2.0～3.4 171～299	3.5～4.9 300～440 あるいは ＜500 mL/day	≧5.0 ＞440 あるいは ＜200 mL/day

*Glasgow Coma Scale = E+V+M

開眼機能(Eye opening)「E」

4 点：自発的に、またはふつうの呼びかけで開眼

3 点：強く呼びかけると開眼

2 点：痛み刺激で開眼

1 点：痛み刺激でも開眼しない

言語機能(Verbal response)「V」

5 点：見当識が保たれている

4 点：会話は成立するが見当識が混乱

3 点：発語はみられるが会話は成立しない

2 点：意味のない発声

1 点：発語みられず

運動機能(Motor response)「M」

6 点：命令に従って四肢を動かす

5 点：痛み刺激に対して手で払いのける

4 点：指への痛み刺激に対して四肢を引っ込める

3 点：痛み刺激に対して緩徐な屈曲運動（除皮質姿勢）

2 点：痛み刺激に対して緩徐な伸展運動（除脳姿勢）

1 点：運動みられず

2.7.3.6.4 APACHE II スコア

APACHE II スコア= A（下図）+ B（年齢）+ C（慢性疾患評価）

A：Total Acute Physiology Score（APS）

スコア / 生理学的指数	＞正常					＜正常			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
直腸温(℃)	≧41	39～40.9	–	38.5～38.9	36～38.4	34～35.9	32 ～ 33.9	30 ～ 31.9	≦29.9
平均動脈血圧(mmHg)	≧160	130～159	110～129	–	70 ～ 109	–	50 ～ 69	–	≦49
心拍数(/min)	≧180	140～179	110～139	–	70 ～ 109	–	55 ～ 69	40 ～ 54	≦39
呼吸数(/min)	≧50	35～49	–	25～34	12 ～ 24	10 ～ 11	6 ～ 9	–	≦5
A-aDO_2(FiO_2≧0.5)	≧500	350-499	200～349	–	＜200	–	–	–	–
PaO_2(FiO_2＜0.5)	–	–	–	–	＞70	61 ～ 70	–	55 ～ 60	＜55
pH(動脈血)	≧7.70	7.60～7.69	–	7.50～7.59	7.33 ～ 7.49	–	7.25 ～ 7.32	7.15 ～ 7.24	＜7.15
血清HCO_3（mmol/L）（血ガス未施行時）	≧52	41～51.9	–	32～40.9	22～31.9	–	18～21.9	15～17.9	＜15
血清Na(mmol/L)	≧180	160～179	155～159	150～154	130 ～ 149	–	120 ～ 129	111 ～ 119	≦110
血清K(mmol/L)	≧7.0	6.0～6.9	–	5.5～5.9	3.5 ～ 5.4	3 .0～ 3.4	2.5 ～ 2.9	–	＜2.5
血清Cr(mg/dL)(急性腎不全:×2)	≧3.5	2.0～3.4	1.5 ～ 1.9	–	0.6 ～ 1.4	–	＜0.6	–	–
ヘマトクリット値(%)	≧60	–	50 ～ 59.9	46～49.9	30 ～ 45.9	–	20 ～ 29.9	–	＜20
WBC(×1000)	≧40	–	20～39.9	15～19.9	3 ～ 14.9	–	1 ～ 2.9	–	＜1
Glasgow coma scale	15－ Glasgow coma scale								

B:年齢ポイント

年齢によって各点数を加算する。

- 44 歳以下：0 点
- 45~54 歳：2 点
- 55~64 歳：3 点
- 65~74 歳：5 点
- 75 歳以上：6 点

C:慢性疾患評価

慢性疾患状態の点数を加算する。

- 慢性併存疾患を有する非手術患者または緊急手術患者：5 点
- 慢性併存疾患を有する予定手術患者：2 点

慢性併存疾患の定義

肝：生検で肝硬変、門脈圧亢進、肝不全・肝性昏睡の既往

心血管系：NYHA Ⅳ度

呼吸器系：慢性の拘束性、閉塞性疾患・血管疾患による重度の運動障害（家事不能など）、慢性の低酸素血圧、高炭酸ガス血症、2 次性多血症、重症（40 mmHg）肺高血圧症、人工呼吸器依存状態

腎：維持透析

免疫不全：免疫抑制剤や長期または大量ステロイド投与、化学療法、照射療法、白血病、リンパ腫、AIDS

KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
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）
pAT 製剤	血漿由来 AT 製剤

用語の定義

用語	定義
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
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PT	MedDRA/J における基本語
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（Fridericia 法で補正された QTcF、Bazett 法で補正された QTcB）
SOC	MedDRA/J における器官別大分類
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 3
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性の解析方針 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 13
2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 13
2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析 21
2.7.4.2.1.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性別の集計 26
2.7.4.2.1.2 死亡 38
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 39
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 41
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 41
2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の解析 41
2.7.4.2.1.5.2 AT 製剤で懸念される有害事象及び副作用 43
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 47
2.7.4.3 臨床検査値の評価 48
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動の概要 48
2.7.4.3.2 臨床検査値の変動 50
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 51
2.7.4.4.1 バイタルサインの評価 51
2.7.4.4.1.1 バイタルサインの異常変動の概要 51
2.7.4.4.1.2 バイタルサインの変動 51
2.7.4.4.2 心電図の評価 52
2.7.4.4.3 抗体検査の評価 53
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.7.4.5.1 内因性要因 55
2.7.4.5.2 外因性要因 55
2.7.4.5.3 薬物相互作用 56
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.5 過量投与 57
2.7.4.5.6 薬物乱用 57

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 57
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 57
2.7.4.6 市販後データ 57
2.7.4.7 付録 58

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

KW-3357 の安全性は、汎発性血管内凝固症候群（DIC）に対しては国内で実施した 3 試験をもとに評価し、先天性アンチトロンビン（AT）欠乏症（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 3357-004 試験（以下、004 試験）、厚生省 DIC 診断基準[4)]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 3357-005 試験（以下、005 試験）、急性期 DIC 診断基準[5,6)]に基づいて診断された DIC 患者を対象とした 3357-006 試験（以下、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 3357-EU-001 試験（以下、EU-001 試験）を CAD における安全性評価資料とした。KW-3357 の安全性を評価した臨床試験の概略を表 2.7.4.1.1.1-1に示した。

表2.7.4.1.1.1-1 KW-3357 の安全性評価に使用した臨床試験の概略

試験番号 試験の種類 国内外	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与 被験者数	投与期間	試験報告書の添付場所
DIC						
3357-004 第 III 相 国内	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 血漿由来 AT 製剤（pAT 製剤）： 30 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注	KW-3357 群： 109 名 a) pAT 製剤群： 112 名 a)	5 日間	5.3.5.1-1
3357-005 第 III 相 国内	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	15 名	5 日間	5.3.5.2-1
3357-006 第 III 相 国内	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	5 名	5 日間	5.3.5.2-2
CAD						
3357-EU-001 第 I 相 海外	多施設共同、非盲検、単回投与試験	CAD 患者	KW-3357： 50 IU/kg を静脈内投与	16 名	単回投与	5.3.3.2-1

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、安全性解析対象集団では pAT 製剤群として扱ったため、安全性解析対象集団は KW-3357 群：108 名、pAT 製剤群：113 名とした。また、他の 1 名は、pAT 製剤群に割り付けられ、治験薬投与開始日及び投与開始後 2 日目には pAT 製剤が投与されたが、3 日目に誤って KW-3357 が投与された。当該被験者については、安全性解析対象集団では pAT 製剤群として扱った。

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。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。また、病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱った。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状もあわせて有

害事象として扱った。臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、005 試験では尿検査含む）項目については、施設基準値をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。ただし、凝固線溶系検査の各検査値の変動については、AT の薬理作用を勘案し、治験責任医師等が医学的に問題があると判断した場合に異常変動として取り扱った。

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もあわせて判定した。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。

（1）004 試験（5.3.5.1-1）

004 試験では、感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者を対象とした。KW-3357 の有効性及び安全性を検討することを目的とし、pAT 製剤を対照薬とした多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験である。各被験者にヘパリン類併用のもと、登録時の体重に基づいて KW-3357 36 IU/kg 又は pAT 製剤 30 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。ただし、ヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合は KW-3357 又は pAT 製剤の単独投与を行うこととした。投与期間中及び投与開始後 6 日目（投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合は中止時）に有効性及び安全性評価に関する検査を実施した。また、投与開始後 28 日目以降に投与開始後 28 日目の被験者の転帰を確認した。

（2）005 試験（5.3.5.2-1）

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を対象とした。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ことを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。各被験者にヘパリン類併用のもと、登録時の体重に基づいて KW-3357 36 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。投与期間中及び投与開始後 6 日目（投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合は中止時）に有効性及び安全性評価に関する検査を実施した。また、投与開始後 28 日目以降に投与開始後 28 日目の被験者の転帰を確認した。

（3）006 試験（5.3.5.2-2）

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た。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ことを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。各被験者にヘパリン類併用のもと、登録時の体重に基づいて KW-3357 36 IU/kg を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。投与期間中及び投与開始後 6 日目（投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合は中止時）に有効性及び安全性評価に関する検査を実施した。また、投与開始後 28 日目以降に投与開始後 28 日目の被験者の転帰を確認した。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

（1）EU-001 試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験は、CAD 患者を対象とし、KW-3357 50 IU/kg を単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。KW-3357 を静脈内単回投与し、以降 8 日間にわたって薬物動態解析のための採血を実施した。

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、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。正常範囲から外れた臨床検査値は、臨床的に意味のある変動と判定された場合に有害事象とした。

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。

2.7.4.1.1.2　安全性の解析方針

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

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。なお、004 試験で 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、安全性解析対象集団では pAT 製剤群として扱った。また、004 試験の他の 1 名は、pAT 製剤群に割り付けられ、治験薬投与開始日及び投与開始後 2 日目には pAT 製剤が投与されたが、3 日目に誤って KW-3357 が投与された。当該被験者については、安全性解析対象集団では pAT 製剤群として扱った。なお、当該被験者では有害事象は発現しなかった。

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

上述したように、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（5.3.3.2-1）

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。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験での KW-3357 及び pAT 製剤の投与状況を集計し、その要約を表 2.7.4.1.2-1 に示した。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（平均値±標準偏差、以下同様）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 であり、両群で同様であった（2.7.4.1.3）。

表2.7.4.1.2-1　投与状況の要約（004、005、006 試験）

		pAT 製剤	KW-3357
	N	113	128
投与回数（回）	n	113	128
	Mean	4.8	4.8
	SD	0.8	0.8
	Min	1	1
	Median	5.0	5.0
	Max	5	5
	1	1（0.9%）	4（3.1%）
	2	5（4.4%）	1（0.8%）
	3	3（2.7%）	5（3.9%）
	4	2（1.8%）	2（1.6%）
	5	102（90.3%）	116（90.6%）
実投与量（IU/日）	n	113	128
	Mean	1630.1	1922.1
	SD	366.8	482.5
	Min	930	936
	Median	1620.0	1872.0
	Max	2520	3780
累積実投与量（IU）	n	113	128
	Mean	7757.6	9239.6
	SD	2177.6	2905.5
	Min	1350	936
	Median	7800.0	9000.0
	Max	12600	18900

N：安全性解析対象集団の被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験での KW-3357 の投与状況を表 2.7.4.1.2-2に示した。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。

表2.7.4.1.2-2　投与状況（EU-001 試験）

	KW-3357 50 IU/kg（N=16） n（%）
投与を完了しなかった被験者数	1（6.3）
投与完了被験者数	15（93.8）
投与を中断した被験者数	2（12.5）

%：安全性解析対象集団に対する割合
N：安全性解析対象集団の被験者数

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験での安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1に示した。

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特性及びその他の特性に偏りはみられなかった。

表2.7.4.1.3-1 人口統計学的特性及びその他の特性（004、005、006 試験）

	投与群	pAT 製剤	KW-3357
	N	113	128
性別	女	51（45.1%）	58（45.3%）
	男	62（54.9%）	70（54.7%）
年齢（歳）	n	113	128
	Mean	70.8	70.3
	SD	15.5	14.8
	Min	22	21
	Median	74.0	74.0
	Max	97	95
	<65	25（22.1%）	39（30.5%）
	65~<75	34（30.1%）	27（21.1%）
	75~<85	36（31.9%）	46（35.9%）
	85~	18（15.9%）	16（12.5%）
体重（kg）	n	113	128
	Mean	54.3	53.4
	SD	12.2	13.4
	Min	31	26
	Median	54.0	52.0
	Max	84	105
	<55	57（50.4%）	74（57.8%）
	55~	56（49.6%）	54（42.2%）
基礎疾患	感染症	113（100.0%）	123（96.1%）
	その他	0	5（3.9%）
登録時 AT 活性（%）（施設測定）	n	113	127
	Mean	50.9	51.7
	SD	12.2	11.1
	Min	5	12
	Median	52.7	53.0
	Max	69	69
	<50	44（38.9%）	47（36.7%）
	50~70	69（61.1%）	80（62.5%）
	70<	0	0
登録時 AT 活性（%）（集中測定）	n	113	128
	Mean	53.1	54.1
	SD	14.0	11.6
	Min	22	16
	Median	52.0	54.0
	Max	138	78
	<50	46（40.7%）	41（32.0%）
	50~70	60（53.1%）	76（59.4%）
	70<	7（6.2%）	11（8.6%）

N：安全性解析対象集団の被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-2に、ベースライン時（投与前日（Day −1）又はスクリーニング検査）の AT 活性を表 2.7.4.1.3-3に示した。

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。

表2.7.4.1.3-2 人口統計学的特性及びその他の特性（EU-001 試験）

	KW-3357 50 IU/kg （N=16）
年齢（歳）	
Mean	49.3
SD	13.49
Min	24
Median	47.0
Max	73
性別（n（%））	
女	9（56.3%）
男	7（43.8%）
人種（n（%））	
白人	14（87.5%）
黒人	2（12.5%）
身長（cm）	
Mean	169.0
SD	9.55
Min	154
Median	168.0
Max	185
体重（kg）	
Mean	76.4
SD	15.47
Min	53.1
Median	75.5
Max	115.1
Body Mass Index（kg/m^2）	
Mean	26.51
SD	3.35
Min	20.1
Median	26.80
Max	35.1

%：安全性解析対象集団に対する割合
N：安全性解析対象集団の被験者数

表2.7.4.1.3-3 ベースライン時の AT 活性（EU-001 試験）

平均 AT 活性（%）	KW-3357 50 IU/kg （N=16）
Mean	48.79
SD	6.769
Min	35.0
Median	50.38
Max	56.5

基本統計量は、各被験者におけるベースライン時の 2 回の平均血漿 AT 活性に基づき算出した。
N：安全性解析対象集団の被験者数

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験での有害事象及び副作用の発現状況について、KW-3357 群及び pAT 製剤群で集計し、要約を表 2.7.4.2.1-1に示した。

KW-3357 群及び pAT 製剤群で、有害事象はそれぞれ 128 名中 104 名（81.3%）及び 113 名中 99 名（87.6%）に発現し、副作用はそれぞれ 24 名（18.8%）及び 16 名（14.2%）に発現した。

死亡に至った有害事象は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 16 名（12.5%）及び 22 名（19.5%）に発現した。その他の重篤な有害事象は、それぞれ 17 名（13.3%）及び 7 名（6.2%）に発現した。その他の重要な有害事象はいずれの群にも発現しなかった。

死亡に至った副作用は、KW-3357 群の 2 名（1.6%）に発現したが、pAT 製剤群では発現しなかった。その他の重篤な副作用は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 3 名（2.3%）及び 1 名（0.9%）に発現した。

表2.7.4.2.1-1 有害事象・副作用発現状況の要約（004、005、006 試験）

分類	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
有害事象	99	87.6	104	81.3
死亡に至った有害事象	22	19.5	16	12.5
その他の重篤な有害事象	7	6.2	17	13.3
その他の重要な有害事象	0		0	
副作用	16	14.2	24	18.8
死亡に至った副作用	0		2	1.6
その他の重篤な副作用	1	0.9	3	2.3
その他の重要な副作用	0		0	

N：安全性解析対象集団の被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

有害事象及び副作用の発現状況について要約し、表 2.7.4.2.1-2に示した。

有害事象は 16 名中 11 名（68.8%）に発現し、副作用は 5 名（31.3%）に発現した。

死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象は発現しなかった。

表2.7.4.2.1-2 有害事象・副作用発現状況の要約（EU-001 試験）

	KW-3357 50 IU/kg (N=16)	
	n	(%)
有害事象	11	68.8
副作用	5	31.3
死亡に至った有害事象	0	0.0
その他の重篤な有害事象	0	0.0
中止に至った有害事象	0	0.0

N：安全性解析対象集団の被験者数

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　比較的よく見られる有害事象の表示

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

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。

比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-1に、副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-2に示した。また、004、005、006 試験で発現したすべての有害事象及び副作用（PT）を各事象が分類される SOC とともに表示し、それぞれ付録の表 2.7.4.7-1及び表 2.7.4.7-2に示した。

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。

表2.7.4.2.1.1.1-1 比較的よく見られる有害事象（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
全体	99	87.6	104	81.3
紅斑	12	10.6	19	14.8
下痢	6	5.3	19	14.8
褥瘡性潰瘍	10	8.8	13	10.2
嘔吐	7	6.2	11	8.6
便秘	4	3.5	11	8.6
肺炎	6	5.3	10	7.8
不眠症	10	8.8	9	7.0
貧血	8	7.1	8	6.3
敗血症	8	7.1	8	6.3
低カリウム血症	9	8.0	6	4.7
口内炎	2	1.8	6	4.7
譫妄	6	5.3	5	3.9
心房細動	5	4.4	5	3.9
薬疹	3	2.7	5	3.9
皮膚びらん	3	2.7	5	3.9
皮膚剥脱	11	9.7	4	3.1
胸水	8	7.1	4	3.1
悪心	7	6.2	4	3.1
高ナトリウム血症	6	5.3	4	3.1
偽膜性大腸炎	5	4.4	4	3.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.5	4	3.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.8	4	3.1
胃腸出血	2	1.8	4	3.1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.8	4	3.1
心不全	1	0.9	4	3.1
全身性浮腫	1	0.9	4	3.1
肝障害	1	0.9	4	3.1
薬物性肝障害	1	0.9	4	3.1
腹痛	0		4	3.1
発熱性好中球減少症	0		4	3.1
そう痒症	0		4	3.1
血中ビリルビン増加	6	5.3	3	2.3
肝機能異常	6	5.3	3	2.3
肝機能検査異常	5	4.4	3	2.3
尿路感染	5	4.4	3	2.3
口腔ヘルペス	5	4.4	3	2.3
皮下出血	4	3.5	3	2.3
誤嚥性肺炎	4	3.5	3	2.3
急性呼吸窮迫症候群	2	1.8	3	2.3
落ち着きのなさ	2	1.8	3	2.3
皮膚潰瘍	2	1.8	3	2.3
処置後出血	2	1.8	3	2.3
血管穿刺部位出血	2	1.8	3	2.3
心停止	1	0.9	3	2.3
脳梗塞	1	0.9	3	2.3
真菌感染	1	0.9	3	2.3
高血圧	1	0.9	3	2.3
発熱	1	0.9	3	2.3

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.1-1 比較的よく見られる有害事象（004、005、006 試験）（続き）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
高血糖	0		3	2.3
高カリウム血症	5	4.4	2	1.6
気胸	5	4.4	2	1.6
口唇炎	4	3.5	2	1.6
痙攣	4	3.5	2	1.6
低血糖症	4	3.5	2	1.6
肝酵素上昇	4	3.5	2	1.6
背部痛	3	2.7	2	1.6
水疱	3	2.7	2	1.6
血尿	3	2.7	2	1.6
口腔内出血	3	2.7	2	1.6
腹水	4	3.5	1	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.7	1	0.8
血小板数減少	3	2.7	1	0.8
医療機器関連感染	3	2.7	1	0.8
血中クロール増加	4	3.5	0	
鼻出血	4	3.5	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	3	2.7	0	
循環虚脱	3	2.7	0	
性器カンジダ症	3	2.7	0	
高炭酸ガス血症	3	2.7	0	
注射部位静脈炎	3	2.7	0	
股部白癬	3	2.7	0	
心室性頻脈	3	2.7	0	
縫合部離開	3	2.7	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.1-2 副作用（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
全体	16	14.2	24	18.8
皮下出血	2	1.8	2	1.6
貧血	1	0.9	2	1.6
血中ビリルビン増加	0		2	1.6
脳梗塞	0		2	1.6
薬疹	0		2	1.6
胃腸出血	0		2	1.6
血尿	2	1.8	1	0.8
肝機能検査異常	2	1.8	1	0.8
卒中の出血性変化	1	0.9	1	0.8
肝酵素上昇	1	0.9	1	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	0.8
血圧低下	0		1	0.8
便秘	0		1	0.8
痙攣	0		1	0.8
下痢	0		1	0.8
丹毒	0		1	0.8
紅斑	0		1	0.8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	0.8
ヘモグロビン減少	0		1	0.8
出血性脳梗塞	0		1	0.8
帯状疱疹	0		1	0.8
黄疸	0		1	0.8
喉頭浮腫	0		1	0.8
メレナ	0		1	0.8
点状出血	0		1	0.8
敗血症	0		1	0.8
敗血症性ショック	0		1	0.8
口内炎	0		1	0.8
嘔吐	0		1	0.8
サイトメガロウイルス性腸炎	0		1	0.8
中毒性皮疹	0		1	0.8
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	0.8
成人発症スチル病	0		1	0.8
血管穿刺部位血腫	0		1	0.8
口腔ヘルペス	0		1	0.8
薬物性肝障害	0		1	0.8
アフタ性口内炎	1	0.9	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	0	
徐脈	1	0.9	0	
鼻出血	1	0.9	0	
喀血	1	0.9	0	
血胸	1	0.9	0	
穿刺部位出血	1	0.9	0	
創傷出血	1	0.9	0	
高アミラーゼ血症	1	0.9	0	
腹壁血腫	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

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、重症度別にそれぞれ表 2.7.4.2.1.1.1-3及び表 2.7.4.2.1.1.1-4に示した。

比較的よく見られる有害事象のうち、重症度が高度の有害事象は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 128 名中 38 名及び 113 名中 37 名に発現した。複数の被験者に発現した重症度が

高度の有害事象は、KW-3357 群では「敗血症」（8 名）、「心停止」（3 名）、「肺炎」、「胃腸出血」、「急性呼吸窮迫症候群」（各 2 名）であった。同様に pAT 製剤群では、「敗血症」（7 名）、「気胸」（3 名）、「肺炎」、「高炭酸ガス血漿」（各 2 名）であった。

重症度が高度の副作用は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 6 名及び 3 名に発現した。事象別では、KW-3357 群で「脳梗塞」、「胃腸出血」、「卒中の出血性変化」、「血圧低下」、「敗血症」、「敗血症性ショック」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「成人発症スチル病」が各 1 名に発現した。同様に pAT 製剤群で「卒中の出血性変化」、「血胸」、「腹壁血腫」が各 1 名に発現した。

表2.7.4.2.1.1.1-3 比較的よく見られる重症度別有害事象（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=128				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
全体	99	87.6	32	30	37	104	81.3	38	28	38
紅斑	12	10.6	12	0	0	19	14.8	18	1	0
下痢	6	5.3	6	0	0	19	14.8	15	4	0
褥瘡性潰瘍	10	8.8	9	1	0	13	10.2	13	0	0
嘔吐	7	6.2	7	0	0	11	8.6	10	1	0
便秘	4	3.5	2	2	0	11	8.6	9	2	0
肺炎	6	5.3	2	2	2	10	7.8	1	7	2
不眠症	10	8.8	9	1	0	9	7.0	7	2	0
貧血	8	7.1	7	1	0	8	6.3	5	2	1
敗血症	8	7.1	0	1	7	8	6.3	0	0	8
低カリウム血症	9	8.0	8	1	0	6	4.7	5	1	0
口内炎	2	1.8	2	0	0	6	4.7	5	1	0
譫妄	6	5.3	6	0	0	5	3.9	4	1	0
心房細動	5	4.4	3	2	0	5	3.9	2	3	0
薬疹	3	2.7	3	0	0	5	3.9	5	0	0
皮膚びらん	3	2.7	2	1	0	5	3.9	4	1	0
皮膚剥脱	11	9.7	11	0	0	4	3.1	4	0	0
胸水	8	7.1	0	7	1	4	3.1	1	3	0
悪心	7	6.2	6	1	0	4	3.1	4	0	0
高ナトリウム血症	6	5.3	4	2	0	4	3.1	3	1	0
偽膜性大腸炎	5	4.4	2	2	1	4	3.1	1	3	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.5	4	0	0	4	3.1	4	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.8	2	0	0	4	3.1	4	0	0
胃腸出血	2	1.8	2	0	0	4	3.1	0	2	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.8	2	0	0	4	3.1	4	0	0
心不全	1	0.9	1	0	0	4	3.1	0	3	1
全身性浮腫	1	0.9	1	0	0	4	3.1	1	2	1
肝障害	1	0.9	0	1	0	4	3.1	3	1	0
薬物性肝障害	1	0.9	1	0	0	4	3.1	3	1	0
腹痛	0		0	0	0	4	3.1	3	1	0
発熱性好中球減少症	0		0	0	0	4	3.1	0	3	1
そう痒症	0		0	0	0	4	3.1	3	1	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.1-3 比較的よく見られる重症度別有害事象（004、005、006 試験）（続き）

PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=128				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
血中ビリルビン増加	6	5.3	6	0	0	3	2.3	3	0	0
肝機能異常	6	5.3	4	1	1	3	2.3	2	1	0
肝機能検査異常	5	4.4	4	1	0	3	2.3	2	1	0
尿路感染	5	4.4	4	1	0	3	2.3	2	1	0
口腔ヘルペス	5	4.4	4	1	0	3	2.3	2	1	0
皮下出血	4	3.5	4	0	0	3	2.3	2	1	0
誤嚥性肺炎	4	3.5	0	3	1	3	2.3	1	1	1
急性呼吸窮迫症候群	2	1.8	0	2	0	3	2.3	0	1	2
落ち着きのなさ	2	1.8	2	0	0	3	2.3	2	1	0
皮膚潰瘍	2	1.8	1	1	0	3	2.3	3	0	0
処置後出血	2	1.8	0	2	0	3	2.3	2	1	0
血管穿刺部位出血	2	1.8	2	0	0	3	2.3	2	1	0
心停止	1	0.9	0	0	1	3	2.3	0	0	3
脳梗塞	1	0.9	0	0	1	3	2.3	0	2	1
真菌感染	1	0.9	1	0	0	3	2.3	2	1	0
高血圧	1	0.9	1	0	0	3	2.3	3	0	0
発熱	1	0.9	1	0	0	3	2.3	3	0	0
高血糖	0		0	0	0	3	2.3	0	3	0
高カリウム血症	5	4.4	3	2	0	2	1.6	2	0	0
気胸	5	4.4	0	2	3	2	1.6	0	1	1
口唇炎	4	3.5	3	1	0	2	1.6	2	0	0
痙攣	4	3.5	1	3	0	2	1.6	1	1	0
低血糖症	4	3.5	4	0	0	2	1.6	1	0	1
肝酵素上昇	4	3.5	1	3	0	2	1.6	2	0	0
背部痛	3	2.7	3	0	0	2	1.6	1	1	0
水疱	3	2.7	3	0	0	2	1.6	2	0	0
血尿	3	2.7	2	1	0	2	1.6	2	0	0
口腔内出血	3	2.7	2	1	0	2	1.6	2	0	0
腹水	4	3.5	1	3	0	1	0.8	0	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.7	3	0	0	1	0.8	1	0	0
血小板数減少	3	2.7	2	1	0	1	0.8	1	0	0
医療機器関連感染	3	2.7	1	2	0	1	0.8	1	0	0
血中クロール増加	4	3.5	3	1	0	0		0	0	0
鼻出血	4	3.5	4	0	0	0		0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
循環虚脱	3	2.7	1	1	1	0		0	0	0
性器カンジダ症	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
高炭酸ガス血症	3	2.7	0	1	2	0		0	0	0
注射部位静脈炎	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
股部白癬	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
心室性頻脈	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
縫合部離開	3	2.7	1	2	0	0		0	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.1-4 重症度別副作用（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=128				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
全体	16	14.2	10	3	3	24	18.8	16	2	6
皮下出血	2	1.8	2	0	0	2	1.6	1	1	0
貧血	1	0.9	1	0	0	2	1.6	0	2	0
血中ビリルビン増加	0		0	0	0	2	1.6	2	0	0
脳梗塞	0		0	0	0	2	1.6	0	1	1
薬疹	0		0	0	0	2	1.6	2	0	0
胃腸出血	0		0	0	0	2	1.6	0	1	1
血尿	2	1.8	1	1	0	1	0.8	1	0	0
肝機能検査異常	2	1.8	2	0	0	1	0.8	1	0	0
卒中の出血性変化	1	0.9	0	0	1	1	0.8	0	0	1
肝酵素上昇	1	0.9	0	1	0	1	0.8	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
血圧低下	0		0	0	0	1	0.8	0	0	1
便秘	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
痙攣	0		0	0	0	1	0.8	0	1	0
下痢	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
丹毒	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
紅斑	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
ヘモグロビン減少	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
出血性脳梗塞	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
帯状疱疹	0		0	0	0	1	0.8	0	1	0
黄疸	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
喉頭浮腫	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
メレナ	0		0	0	0	1	0.8	0	1	0
点状出血	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
敗血症	0		0	0	0	1	0.8	0	0	1
敗血症性ショック	0		0	0	0	1	0.8	0	0	1
口内炎	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
嘔吐	0		0	0	0	1	0.8	0	1	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0		0	0	0	1	0.8	0	0	1
中毒性皮疹	0		0	0	0	1	0.8	0	1	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
成人発症スチル病	0		0	0	0	1	0.8	0	0	1
血管穿刺部位血腫	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
口腔ヘルペス	0		0	0	0	1	0.8	0	1	0
薬物性肝障害	0		0	0	0	1	0.8	1	0	0
アフタ性口内炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
徐脈	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
鼻出血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
喀血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血胸	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
穿刺部位出血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
創傷出血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
高アミラーゼ血症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
腹壁血腫	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験で認められたすべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-5に、重症度別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-6にそれぞれ示した。

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。

重症度は「下痢」及び「腹痛」が中等度であったが、それ以外の事象はすべて軽度であった。

表2.7.4.2.1.1.1-5 有害事象及び副作用（EU-001 試験）

[SOC] PT	KW-3357 50 IU/kg （N=16）			
	有害事象		副作用	
	n	（%）	n	（%）
全体	11	68.8	5	31.3
[眼障害]	1	6.3	1	6.3
瞼裂斑	1	6.3	1	6.3
[胃腸障害]	1	6.3	1	6.3
腹痛	1	6.3	1	6.3
下痢	1	6.3	1	6.3
悪心	1	6.3	1	6.3
[全身障害および投与局所様態]	2	12.5	0	
注入部位血腫	1	6.3	0	
血管穿刺部位血腫	1	6.3	0	
[感染症および寄生虫症]	3	18.8	0	
鼻咽頭炎	2	12.5	0	
細菌性創感染	1	6.3	0	
[臨床検査]	1	6.3	1	6.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	6.3
[神経系障害]	3	18.8	0	
頭痛	2	12.5	0	
血管迷走神経性失神	1	6.3	0	
[生殖系および乳房障害]	1	6.3	0	
腟分泌物	1	6.3	0	
[皮膚および皮下組織障害]	3	18.8	3	18.8
そう痒症	2	12.5	2	12.5
発疹	2	12.5	2	12.5
そう痒性皮疹	1	6.3	1	6.3
[血管障害]	1	6.3	1	6.3
ほてり	1	6.3	1	6.3

MedDRA/J version 11.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.1-6 重症度別有害事象（EU-001 試験）

[SOC] PT	KW-3357 50 IU/kg （N=16）					
	軽度 （Mild）		中等度 （Moderate）		高度 （Severe）	
	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	10	62.5	1	6.3	0	
[眼障害]	1	6.3	0		0	
瞼裂斑	1	6.3	0		0	
[胃腸障害]	1	6.3	1	6.3	0	
腹痛	0		1	6.3	0	
下痢	0		1	6.3	0	
悪心	1	6.3	0		0	
[全身障害および投与局所様態]	2	12.5	0		0	
注入部位血腫	1	6.3	0		0	
血管穿刺部位血腫	1	6.3	0		0	
[感染症および寄生虫症]	3	18.8	0		0	
鼻咽頭炎	2	12.5	0		0	
細菌性創感染	1	6.3	0		0	
[臨床検査]	1	6.3	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	6.3	0		0	
[神経系障害]	3	18.8	0		0	
頭痛	2	12.5	0		0	
血管迷走神経性失神	1	6.3	0		0	
[生殖系および乳房障害]	1	6.3	0		0	
腟分泌物	1	6.3	0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	3	18.8	0		0	
そう痒症	2	12.5	0		0	
発疹	2	12.5	0		0	
そう痒性皮疹	1	6.3	0		0	
[血管障害]	1	6.3	0		0	
ほてり	1	6.3	0		0	

MedDRA/J version 11.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

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い、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2-1及び表 2.7.4.2.1.1.2-2に示した。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。

安全性評価試験で、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。

表2.7.4.2.1.1.2-1 初回発現時期別有害事象発現状況（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤		KW-3357	
	治験薬投与開始後		治験薬投与開始後	
	6 日目まで N=113	7 日目以降 N=99	6 日目まで N=128	7 日目以降 N=114
	n	n	n	n
全体	86	13	83	21
紅斑	5	7	11	8
下痢	1	5	7	12
褥瘡性潰瘍	7	3	8	5
嘔吐	3	4	6	5
便秘	2	2	4	7
肺炎	3	3	5	5
不眠症	4	6	0	9
貧血	4	4	6	2
敗血症	4	4	4	4
低カリウム血症	6	3	5	1
口内炎	2	0	3	3
譫妄	3	3	4	1
心房細動	3	2	4	1
薬疹	0	3	2	3
皮膚びらん	2	1	4	1
皮膚剥脱	6	5	2	2
胸水	0	8	3	1
悪心	2	5	3	1
高ナトリウム血症	3	3	2	2
偽膜性大腸炎	3	2	2	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	1	2	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0	2	2
胃腸出血	1	1	1	3
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0	1	3
心不全	0	1	3	1
全身性浮腫	1	0	4	0
肝障害	1	0	3	1
薬物性肝障害	1	0	2	2
腹痛	0	0	2	2
発熱性好中球減少症	0	0	1	3
そう痒症	0	0	2	2
血中ビリルビン増加	5	1	2	1
肝機能異常	3	3	2	1
肝機能検査異常	2	3	2	1
尿路感染	0	5	0	3
口腔ヘルペス	4	1	3	0
皮下出血	2	2	2	1
誤嚥性肺炎	0	4	2	1
急性呼吸窮迫症候群	2	0	3	0
落ち着きのなさ	0	2	2	1
皮膚潰瘍	0	2	1	2
処置後出血	0	2	0	3
血管穿刺部位出血	2	0	1	2
心停止	0	1	2	1

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の発現時期区分別の対象被験者数（7 日目以降の解析対象は治験薬投与開始後 6 日目までに中止されていない被験者）

n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.2-1 初回発現時期別有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

PT	pAT 製剤		KW-3357	
	治験薬投与開始後		治験薬投与開始後	
	6 日目まで N=113	7 日目以降 N=99	6 日目まで N=128	7 日目以降 N=114
	n	n	n	n
脳梗塞	0	1	1	2
真菌感染	0	1	2	1
高血圧	1	0	1	2
発熱	0	1	0	3
高血糖	0	0	2	1
高カリウム血症	2	3	0	2
気胸	1	4	1	1
口唇炎	3	1	1	1
痙攣	1	3	2	0
低血糖症	2	2	1	1
肝酵素上昇	4	0	2	0
背部痛	0	3	1	1
水疱	2	1	1	1
血尿	1	2	1	1
口腔内出血	3	0	1	1
腹水	1	3	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	0	1	0
血小板数減少	1	2	1	0
医療機器関連感染	2	1	0	1
血中クロール増加	4	0	0	0
鼻出血	1	3	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0	0	0
循環虚脱	1	2	0	0
性器カンジダ症	1	2	0	0
高炭酸ガス血症	0	3	0	0
注射部位静脈炎	1	2	0	0
股部白癬	0	3	0	0
心室性頻脈	1	2	0	0
縫合部離開	1	2	0	0

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の発現時期区分別の対象被験者数（7 日目以降の解析対象は治験薬投与開始後 6 日目までに中止されていない被験者）

n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.2-2 初回発現時期別副作用発現状況（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤		KW-3357	
	治験薬投与開始後		治験薬投与開始後	
	6 日目まで N=113	7 日目以降 N=99	6 日目まで N=128	7 日目以降 N=114
	n	n	n	n
全体	11	5	18	6
皮下出血	1	1	1	1
貧血	0	1	2	0
血中ビリルビン増加	0	0	1	1
脳梗塞	0	0	1	1
薬疹	0	0	1	1
胃腸出血	0	0	1	1
血尿	1	1	1	0
肝機能検査異常	1	1	1	0
卒中の出血性変化	0	1	1	0
肝酵素上昇	1	0	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0
血圧低下	0	0	1	0
便秘	0	0	0	1
痙攣	0	0	1	0
下痢	0	0	1	0
丹毒	0	0	1	0
紅斑	0	0	0	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1
出血性脳梗塞	0	0	1	0
帯状疱疹	0	0	1	0
黄疸	0	0	1	0
喉頭浮腫	0	0	1	0
メレナ	0	0	1	0
点状出血	0	0	0	1
敗血症	0	0	1	0
敗血症性ショック	0	0	1	0
口内炎	0	0	0	1
嘔吐	0	0	1	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	0	1
中毒性皮疹	0	0	0	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1	0
成人発症スチル病	0	0	1	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1	0
口腔ヘルペス	0	0	1	0
薬物性肝障害	0	0	1	0
アフタ性口内炎	0	1	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0
徐脈	1	0	0	0
鼻出血	1	0	0	0
喀血	0	1	0	0
血胸	1	0	0	0
穿刺部位出血	1	0	0	0
創傷出血	1	0	0	0
高アミラーゼ血症	1	0	0	0
腹壁血腫	1	0	0	0

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の発現時期区分別の対象被験者数（7 日目以降の解析対象は治験薬投与開始後 6 日目までに中止されていない被験者）

n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

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。

2.7.4.2.1.1.3　人口統計学的特性及びその他の特性別の集計

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

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、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。

（1）性別

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性別に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.3-1及び表 2.7.4.2.1.1.3-2に示した。

有害事象は、KW-3357 群では女性 58 名中 44 名（75.9%）、男性 70 名中 60 名（85.7%）に発現し、pAT 製剤群では女性 51 名中 45 名（88.2%）、男性 62 名中 54 名（87.1%）に発現した。KW-3357 群の女性では「嘔吐」及び「便秘」が最も多く各 6 名（10.3%）に発現し、次いで「紅斑」及び「貧血」が各 5 名（8.6%）、「下痢」、「褥瘡性潰瘍」、「敗血症」、「悪心」、「発熱性好中球減少症」が各 4 名（6.9%）に発現した。KW-3357 群の男性では「下痢」が最も多く 15 名（21.4%）に発現し、次いで「紅斑」が 14 名（20.0%）、「褥瘡性潰瘍」が 9 名（12.9%）、「肺炎」及び「不眠症」が各 8 名（11.4%）に発現した。pAT 製剤群の女性では「紅斑」及び「低カリウム血症」が最も多く 6 名（11.8%）に発現し、次いで「不眠症」、「悪心」、「肝機能異常」が 5 名（9.8%）に発現した。pAT 製剤群の男性では「褥瘡性潰瘍」が最も多く 8 名（12.9%）に発現し、次いで「皮膚剥脱」が 7 名（11.3%）、「紅斑」が 6 名（9.7%）、「肺炎」、「不眠症」、「敗血症」、「胸水」、「高ナトリウム血症」が 5 名（8.1%）に発現した。

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。

副作用は、KW-3357 群では女性 58 名中 9 名（15.5%）、男性 70 名中 15 名（21.4%）に発現し、pAT 製剤群では女性 51 名中 8 名（15.7%）、男性 62 名中 8 名（12.9%）に発現した。KW-3357 群の女性では、「貧血」が 2 名（3.4%）に発現した。pAT 製剤群の男性では、複数名に発現した副作用は「血尿」及び「肝機能検査異常」であり、各 2 名（3.2%）に発現した。同様に、KW-3357 群の男性では、複数名に発現した副作用は「胃腸出血」であり、2 名（2.9%）に発現した。pAT 製剤群の女性では複数名に発現した副作用はなかった。

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」及び「肝機能検査異常」であった。

以上、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、男女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、副作用の発現状況に顕著な性差は認められなかった。

表2.7.4.2.1.1.3-1 比較的よく見られる有害事象（性別）（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	女性		男性		女性		男性	
	N=51		N=62		N=58		N=70	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	45	88.2	54	87.1	44	75.9	60	85.7
紅斑	6	11.8	6	9.7	5	8.6	14	20.0
下痢	4	7.8	2	3.2	4	6.9	15	21.4
褥瘡性潰瘍	2	3.9	8	12.9	4	6.9	9	12.9
嘔吐	3	5.9	4	6.5	6	10.3	5	7.1
便秘	4	7.8	0		6	10.3	5	7.1
肺炎	1	2.0	5	8.1	2	3.4	8	11.4
不眠症	5	9.8	5	8.1	1	1.7	8	11.4
貧血	4	7.8	4	6.5	5	8.6	3	4.3
敗血症	3	5.9	5	8.1	4	6.9	4	5.7
低カリウム血症	6	11.8	3	4.8	3	5.2	3	4.3
口内炎	0		2	3.2	3	5.2	3	4.3
譫妄	3	5.9	3	4.8	3	5.2	2	2.9
心房細動	2	3.9	3	4.8	3	5.2	2	2.9
薬疹	0		3	4.8	1	1.7	4	5.7
皮膚びらん	2	3.9	1	1.6	0		5	7.1
皮膚剥脱	4	7.8	7	11.3	1	1.7	3	4.3
胸水	3	5.9	5	8.1	2	3.4	2	2.9
悪心	5	9.8	2	3.2	4	6.9	0	
高ナトリウム血症	1	2.0	5	8.1	2	3.4	2	2.9
偽膜性大腸炎	2	3.9	3	4.8	3	5.2	1	1.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.0	3	4.8	2	3.4	2	2.9
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		2	3.2	1	1.7	3	4.3
胃腸出血	0		2	3.2	0		4	5.7
血中アルカリホスファターゼ増加	0		2	3.2	1	1.7	3	4.3
心不全	1	2.0	0		1	1.7	3	4.3
全身性浮腫	0		1	1.6	1	1.7	3	4.3
肝障害	0		1	1.6	1	1.7	3	4.3
薬物性肝障害	0		1	1.6	2	3.4	2	2.9
腹痛	0		0		3	5.2	1	1.4
発熱性好中球減少症	0		0		4	6.9	0	
そう痒症	0		0		1	1.7	3	4.3
血中ビリルビン増加	3	5.9	3	4.8	1	1.7	2	2.9
肝機能異常	5	9.8	1	1.6	2	3.4	1	1.4
肝機能検査異常	1	2.0	4	6.5	0		3	4.3
尿路感染	1	2.0	4	6.5	0		3	4.3
口腔ヘルペス	3	5.9	2	3.2	1	1.7	2	2.9
皮下出血	3	5.9	1	1.6	1	1.7	2	2.9
誤嚥性肺炎	0		4	6.5	1	1.7	2	2.9
急性呼吸窮迫症候群	1	2.0	1	1.6	0		3	4.3
落ち着きのなさ	0		2	3.2	1	1.7	2	2.9
皮膚潰瘍	0		2	3.2	2	3.4	1	1.4
処置後出血	1	2.0	1	1.6	1	1.7	2	2.9
血管穿刺部位出血	1	2.0	1	1.6	0		3	4.3
心停止	1	2.0	0		2	3.4	1	1.4
脳梗塞	0		1	1.6	1	1.7	2	2.9
真菌感染	0		1	1.6	1	1.7	2	2.9

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.3-1 比較的よく見られる有害事象（性別）（004、005、006 試験）（続き）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	女性		男性		女性		男性	
	N=51		N=62		N=58		N=70	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧	0		1	1.6	2	3.4	1	1.4
発熱	0		1	1.6	2	3.4	1	1.4
高血糖	0		0		2	3.4	1	1.4
高カリウム血症	1	2.0	4	6.5	0		2	2.9
気胸	3	5.9	2	3.2	1	1.7	1	1.4
口唇炎	2	3.9	2	3.2	1	1.7	1	1.4
痙攣	3	5.9	1	1.6	1	1.7	1	1.4
低血糖症	2	3.9	2	3.2	2	3.4	0	
肝酵素上昇	2	3.9	2	3.2	0		2	2.9
背部痛	2	3.9	1	1.6	1	1.7	1	1.4
水疱	2	3.9	1	1.6	1	1.7	1	1.4
血尿	1	2.0	2	3.2	1	1.7	1	1.4
口腔内出血	1	2.0	2	3.2	0		2	2.9
腹水	1	2.0	3	4.8	1	1.7	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2.0	2	3.2	0		1	1.4
血小板数減少	0		3	4.8	0		1	1.4
医療機器関連感染	1	2.0	2	3.2	1	1.7	0	
血中クロール増加	3	5.9	1	1.6	0		0	
鼻出血	3	5.9	1	1.6	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	3.9	1	1.6	0		0	
循環虚脱	2	3.9	1	1.6	0		0	
性器カンジダ症	2	3.9	1	1.6	0		0	
高炭酸ガス血症	2	3.9	1	1.6	0		0	
注射部位静脈炎	0		3	4.8	0		0	
股部白癬	2	3.9	1	1.6	0		0	
心室性頻脈	1	2.0	2	3.2	0		0	
縫合部離開	2	3.9	1	1.6	0		0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.3-2 副作用（性別）（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	女性		男性		女性		男性	
	N=51		N=62		N=58		N=70	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	8	15.7	8	12.9	9	15.5	15	21.4
皮下出血	1	2.0	1	1.6	1	1.7	1	1.4
貧血	1	2.0	0		2	3.4	0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	1.7	1	1.4
脳梗塞	0		0		1	1.7	1	1.4
薬疹	0		0		1	1.7	1	1.4
胃腸出血	0		0		0		2	2.9
血尿	0		2	3.2	0		1	1.4
肝機能検査異常	0		2	3.2	0		1	1.4
卒中の出血性変化	1	2.0	0		0		1	1.4
肝酵素上昇	0		1	1.6	0		1	1.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	1.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	1.4
血圧低下	0		0		0		1	1.4
便秘	0		0		1	1.7	0	
痙攣	0		0		0		1	1.4
下痢	0		0		0		1	1.4
丹毒	0		0		0		1	1.4
紅斑	0		0		0		1	1.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	1.4
ヘモグロビン減少	0		0		1	1.7	0	
出血性脳梗塞	0		0		1	1.7	0	
帯状疱疹	0		0		0		1	1.4
黄疸	0		0		0		1	1.4
喉頭浮腫	0		0		0		1	1.4
メレナ	0		0		1	1.7	0	
点状出血	0		0		1	1.7	0	
敗血症	0		0		1	1.7	0	
敗血症性ショック	0		0		0		1	1.4
口内炎	0		0		1	1.7	0	
嘔吐	0		0		1	1.7	0	
サイトメガロウイルス性腸炎	0		0		0		1	1.4
中毒性皮疹	0		0		0		1	1.4
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		1	1.4
成人発症スチル病	0		0		1	1.7	0	
血管穿刺部位血腫	0		0		0		1	1.4
口腔ヘルペス	0		0		0		1	1.4
薬物性肝障害	0		0		1	1.7	0	
アフタ性口内炎	1	2.0	0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	1.6	0		0	
徐脈	1	2.0	0		0		0	
鼻出血	1	2.0	0		0		0	
喀血	0		1	1.6	0		0	
血胸	1	2.0	0		0		0	
穿刺部位出血	1	2.0	0		0		0	
創傷出血	0		1	1.6	0		0	
高アミラーゼ血症	1	2.0	0		0		0	
腹壁血腫	0		1	1.6	0		0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

（2）年齢別

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年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.3-3及び表 2.7.4.2.1.1.3-4に示した。

有害事象は、KW-3357 群では 65 歳未満の 39 名中 30 名（76.9%）、65 歳以上の 89 名中 74 名（83.1%）に発現し、pAT 製剤群では 65 歳未満の 25 名中 22 名（88.0%）、65 歳以上の 88 名中 77 名（87.5%）に発現した。KW-3357 群の 65 歳未満では「紅斑」が最も多く 8 名（20.5%）に発現し、次いで「嘔吐」が 5 名（12.8%）、「下痢」、「褥瘡性潰瘍」、「便秘」が各 4 名（10.3%）に発現した。KW-3357 群の 65 歳以上では「下痢」が最も多く 15 名（16.9%）に発現し、次いで「紅斑」が 11 名（12.4%）、「褥瘡性潰瘍」が 9 名（10.1%）、「便秘」及び「肺炎」が各 7 名（7.9%）に発現した。pAT 製剤群の 65 歳未満では「不眠症」が最も多く 6 名（24.0%）に発現し、次いで「褥瘡性潰瘍」、「低カリウム血症」、「悪心」が各 4 名（16.0%）、「敗血症」、「胸水」、「腹水」が各 3 名（12.0%）に発現した。pAT 製剤群の 65 歳以上では「紅斑」が最も多く 11 名（12.5%）に発現し、次いで「皮膚剥脱」が 9 名（10.2%）、「褥瘡性潰瘍」、「肺炎」、「貧血」が各 6 名（6.8%）に発現した。

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。

副作用は、KW-3357 群では 65 歳未満の 39 名中 8 名（20.5%）、65 歳以上の 89 名中 16 名（18.0%）に発現し、pAT 製剤群では 65 歳未満の 25 名中 3 名（12.0%）、65 歳以上の 88 名中 13 名（14.8%）に発現した。KW-3357 群の 65 歳未満では、複数名に発現した副作用はなかった。KW-3357 群の 65 歳以上では「貧血」及び「血中ビリルビン増加」が各 2 名（2.2%）に発現した。pAT 製剤群の 65 歳未満では、複数名に発現した副作用はなかった。pAT 製剤群の 65 歳以上では「皮下出血」及び「肝機能検査異常」が各 2 名（2.3%）に発現した。

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。

以上、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、年齢別の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、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。

表2.7.4.2.1.1.3-3 比較的よく見られる有害事象（年齢別）（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
	N=25		N=88		N=39		N=89	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	22	88.0	77	87.5	30	76.9	74	83.1
紅斑	1	4.0	11	12.5	8	20.5	11	12.4
下痢	1	4.0	5	5.7	4	10.3	15	16.9
褥瘡性潰瘍	4	16.0	6	6.8	4	10.3	9	10.1
嘔吐	2	8.0	5	5.7	5	12.8	6	6.7
便秘	0		4	4.5	4	10.3	7	7.9
肺炎	0		6	6.8	3	7.7	7	7.9
不眠症	6	24.0	4	4.5	3	7.7	6	6.7
貧血	2	8.0	6	6.8	2	5.1	6	6.7
敗血症	3	12.0	5	5.7	2	5.1	6	6.7
低カリウム血症	4	16.0	5	5.7	3	7.7	3	3.4
口内炎	1	4.0	1	1.1	1	2.6	5	5.6
譫妄	1	4.0	5	5.7	0		5	5.6
心房細動	0		5	5.7	0		5	5.6
薬疹	1	4.0	2	2.3	3	7.7	2	2.2
皮膚びらん	0		3	3.4	1	2.6	4	4.5
皮膚剥脱	2	8.0	9	10.2	2	5.1	2	2.2
胸水	3	12.0	5	5.7	1	2.6	3	3.4
悪心	4	16.0	3	3.4	2	5.1	2	2.2
高ナトリウム血症	1	4.0	5	5.7	1	2.6	3	3.4
偽膜性大腸炎	1	4.0	4	4.5	2	5.1	2	2.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.0	3	3.4	1	2.6	3	3.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		2	2.3	1	2.6	3	3.4
胃腸出血	1	4.0	1	1.1	1	2.6	3	3.4
血中アルカリホスファターゼ増加	0		2	2.3	2	5.1	2	2.2
心不全	0		1	1.1	1	2.6	3	3.4
全身性浮腫	0		1	1.1	2	5.1	2	2.2
肝障害	1	4.0	0		0		4	4.5
薬物性肝障害	0		1	1.1	0		4	4.5
腹痛	0		0		2	5.1	2	2.2
発熱性好中球減少症	0		0		1	2.6	3	3.4
そう痒症	0		0		1	2.6	3	3.4
血中ビリルビン増加	1	4.0	5	5.7	0		3	3.4
肝機能異常	2	8.0	4	4.5	1	2.6	2	2.2
肝機能検査異常	0		5	5.7	1	2.6	2	2.2
尿路感染	0		5	5.7	0		3	3.4
口腔ヘルペス	1	4.0	4	4.5	1	2.6	2	2.2
皮下出血	0		4	4.5	1	2.6	2	2.2
誤嚥性肺炎	0		4	4.5	1	2.6	2	2.2
急性呼吸窮迫症候群	0		2	2.3	1	2.6	2	2.2
落ち着きのなさ	1	4.0	1	1.1	0		3	3.4
皮膚潰瘍	1	4.0	1	1.1	0		3	3.4
処置後出血	1	4.0	1	1.1	0		3	3.4
血管穿刺部位出血	1	4.0	1	1.1	1	2.6	2	2.2
心停止	1	4.0	0		1	2.6	2	2.2
脳梗塞	0		1	1.1	1	2.6	2	2.2
真菌感染	0		1	1.1	0		3	3.4

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.3-3 比較的よく見られる有害事象（年齢別）（004、005、006 試験）（続き）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
	N=25		N=88		N=39		N=89	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧	0		1	1.1	1	2.6	2	2.2
発熱	0		1	1.1	1	2.6	2	2.2
高血糖	0		0		1	2.6	2	2.2
高カリウム血症	1	4.0	4	4.5	1	2.6	1	1.1
気胸	2	8.0	3	3.4	0		2	2.2
口唇炎	1	4.0	3	3.4	1	2.6	1	1.1
痙攣	0		4	4.5	0		2	2.2
低血糖症	1	4.0	3	3.4	0		2	2.2
肝酵素上昇	1	4.0	3	3.4	0		2	2.2
背部痛	2	8.0	1	1.1	1	2.6	1	1.1
水疱	1	4.0	2	2.3	1	2.6	1	1.1
血尿	1	4.0	2	2.3	0		2	2.2
口腔内出血	2	8.0	1	1.1	0		2	2.2
腹水	3	12.0	1	1.1	0		1	1.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	4.0	2	2.3	1	2.6	0	
血小板数減少	0		3	3.4	0		1	1.1
医療機器関連感染	2	8.0	1	1.1	0		1	1.1
血中クロール増加	0		4	4.5	0		0	
鼻出血	1	4.0	3	3.4	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	1	4.0	2	2.3	0		0	
循環虚脱	0		3	3.4	0		0	
性器カンジダ症	0		3	3.4	0		0	
高炭酸ガス血症	0		3	3.4	0		0	
注射部位静脈炎	0		3	3.4	0		0	
股部白癬	0		3	3.4	0		0	
心室性頻脈	1	4.0	2	2.3	0		0	
縫合部離開	0		3	3.4	0		0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.3-4 副作用（年齢別）（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
	N=25		N=88		N=39		N=89	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	3	12.0	13	14.8	8	20.5	16	18.0
皮下出血	0		2	2.3	1	2.6	1	1.1
貧血	0		1	1.1	0		2	2.2
血中ビリルビン増加	0		0		0		2	2.2
脳梗塞	0		0		1	2.6	1	1.1
薬疹	0		0		1	2.6	1	1.1
胃腸出血	0		0		1	2.6	1	1.1
血尿	1	4.0	1	1.1	0		1	1.1
肝機能検査異常	0		2	2.3	1	2.6	0	
卒中の出血性変化	0		1	1.1	1	2.6	0	
肝酵素上昇	0		1	1.1	0		1	1.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	2.6	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	2.6	0	
血圧低下	0		0		1	2.6	0	
便秘	0		0		0		1	1.1
痙攣	0		0		0		1	1.1
下痢	0		0		0		1	1.1
丹毒	0		0		1	2.6	0	
紅斑	0		0		1	2.6	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	1.1
ヘモグロビン減少	0		0		0		1	1.1
出血性脳梗塞	0		0		0		1	1.1
帯状疱疹	0		0		0		1	1.1
黄疸	0		0		1	2.6	0	
喉頭浮腫	0		0		0		1	1.1
メレナ	0		0		0		1	1.1
点状出血	0		0		0		1	1.1
敗血症	0		0		0		1	1.1
敗血症性ショック	0		0		1	2.6	0	
口内炎	0		0		0		1	1.1
嘔吐	0		0		0		1	1.1
サイトメガロウイルス性腸炎	0		0		0		1	1.1
中毒性皮疹	0		0		0		1	1.1
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	2.6	0	
成人発症スチル病	0		0		0		1	1.1
血管穿刺部位血腫	0		0		0		1	1.1
口腔ヘルペス	0		0		0		1	1.1
薬物性肝障害	0		0		0		1	1.1
アフタ性口内炎	0		1	1.1	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	1.1	0		0	
徐脈	1	4.0	0		0		0	
鼻出血	0		1	1.1	0		0	
喀血	0		1	1.1	0		0	
血胸	0		1	1.1	0		0	
穿刺部位出血	0		1	1.1	0		0	
創傷出血	0		1	1.1	0		0	
高アミラーゼ血症	1	4.0	0		0		0	
腹壁血腫	0		1	1.1	0		0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

（3）投与期間中のヘパリン類の併用の有無別

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、投与期間中のヘパリン類の併用の有無別（併用あり、併用なし）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.3-5及び表 2.7.4.2.1.1.3-6に示した。

有害事象は、KW-3357群では併用ありの52名中42名（80.8%）、併用なしの76名中62名（81.6%）に発現し、pAT製剤群では併用ありの31名中30名（96.8%）、併用なしの82名中69名（84.1%）に発現した。KW-3357 群の併用ありでは「紅斑」及び「下痢」が最も多く各 7 名（13.5%）に発現し、次いで「褥瘡性潰瘍」及び「嘔吐」が各 5 名（9.6%）、「皮膚剥脱」及び「発熱性好中球減少症」が各 4 名（7.7%）に発現した。KW-3357 群の併用なしでは「紅斑」及び「下痢」が最も多く各 12 名（15.8%）に発現し、次いで「褥瘡性潰瘍」及び「便秘」が各 8 名（10.5%）、「肺炎」及び「貧血」が各 7 名（9.2%）に発現した。pAT 製剤群の併用ありでは「皮膚剥脱」が最も多く 10 名（32.3%）に発現し、次いで「紅斑」、「不眠症」、「胸水」、「高ナトリウム血症」が各 5 名（16.1%）、「褥瘡性潰瘍」及び「気胸」が各 4 名（12.9%）に発現した。pAT 製剤群の併用なしでは「紅斑」及び「低カリウム血症」が最も多く各 7 名（8.5%）に発現し、次いで「褥瘡性潰瘍」、「嘔吐」、「貧血」、「敗血症」、「悪心」が各 6 名（7.3%）に発現した。

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。

副作用は、KW-3357群では併用ありの52名中7名（13.5%）、併用なしの76名中17名（22.4%）に発現し、pAT製剤群では併用ありの31名中7名（22.6%）、併用なしの82名中9名（11.0%）に発現した。KW-3357 群の併用ありでは「皮下出血」が 2 名（3.8%）に発現した。KW-3357 群の併用なしでは「貧血」、「脳梗塞」、「胃腸出血」が各 2 名（2.6%）に発現した。pAT 製剤群の併用ありでは「血尿」が 2 名（6.5%）に発現した。pAT 製剤群の併用なしでは複数名に発現した有害事象はなかった。

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。

以上、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、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、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。

表2.7.4.2.1.1.3-5 比較的よく見られる有害事象（投与期間中のヘパリン類の併用の有無別）
（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	併用なし		併用あり		併用なし		併用あり	
	N=82		N=31		N=76		N=52	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	69	84.1	30	96.8	62	81.6	42	80.8
紅斑	7	8.5	5	16.1	12	15.8	7	13.5
下痢	3	3.7	3	9.7	12	15.8	7	13.5
褥瘡性潰瘍	6	7.3	4	12.9	8	10.5	5	9.6
嘔吐	6	7.3	1	3.2	6	7.9	5	9.6
便秘	3	3.7	1	3.2	8	10.5	3	5.8
肺炎	3	3.7	3	9.7	7	9.2	3	5.8
不眠症	5	6.1	5	16.1	6	7.9	3	5.8
貧血	6	7.3	2	6.5	7	9.2	1	1.9
敗血症	6	7.3	2	6.5	6	7.9	2	3.8
低カリウム血症	7	8.5	2	6.5	3	3.9	3	5.8
口内炎	2	2.4	0		4	5.3	2	3.8
譫妄	3	3.7	3	9.7	2	2.6	3	5.8
心房細動	2	2.4	3	9.7	3	3.9	2	3.8
薬疹	2	2.4	1	3.2	3	3.9	2	3.8
皮膚びらん	2	2.4	1	3.2	5	6.6	0	
皮膚剥脱	1	1.2	10	32.3	0		4	7.7
胸水	3	3.7	5	16.1	3	3.9	1	1.9
悪心	6	7.3	1	3.2	2	2.6	2	3.8
高ナトリウム血症	1	1.2	5	16.1	2	2.6	2	3.8
偽膜性大腸炎	5	6.1	0		3	3.9	1	1.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3.7	1	3.2	4	5.3	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2.4	0		3	3.9	1	1.9
胃腸出血	2	2.4	0		4	5.3	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2.4	0		2	2.6	2	3.8
心不全	1	1.2	0		2	2.6	2	3.8
全身性浮腫	0		1	3.2	1	1.3	3	5.8
肝障害	1	1.2	0		2	2.6	2	3.8
薬物性肝障害	1	1.2	0		1	1.3	3	5.8
腹痛	0		0		3	3.9	1	1.9
発熱性好中球減少症	0		0		0		4	7.7
そう痒症	0		0		2	2.6	2	3.8
血中ビリルビン増加	4	4.9	2	6.5	2	2.6	1	1.9
肝機能異常	4	4.9	2	6.5	2	2.6	1	1.9
肝機能検査異常	3	3.7	2	6.5	1	1.3	2	3.8
尿路感染	5	6.1	0		2	2.6	1	1.9
口腔ヘルペス	4	4.9	1	3.2	3	3.9	0	
皮下出血	2	2.4	2	6.5	0		3	5.8
誤嚥性肺炎	3	3.7	1	3.2	2	2.6	1	1.9
急性呼吸窮迫症候群	1	1.2	1	3.2	3	3.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.3-5 比較的よく見られる有害事象（投与期間中のヘパリン類の併用の有無別）（004、005、006 試験）（続き）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	併用なし		併用あり		併用なし		併用あり	
	N=82		N=31		N=76		N=52	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
落ち着きのなさ	2	2.4	0		3	3.9	0	
皮膚潰瘍	1	1.2	1	3.2	0		3	5.8
処置後出血	0		2	6.5	1	1.3	2	3.8
血管穿刺部位出血	1	1.2	1	3.2	2	2.6	1	1.9
心停止	0		1	3.2	1	1.3	2	3.8
脳梗塞	0		1	3.2	3	3.9	0	
真菌感染	1	1.2	0		3	3.9	0	
高血圧	1	1.2	0		3	3.9	0	
発熱	1	1.2	0		2	2.6	1	1.9
高血糖	0		0		1	1.3	2	3.8
高カリウム血症	4	4.9	1	3.2	1	1.3	1	1.9
気胸	1	1.2	4	12.9	1	1.3	1	1.9
口唇炎	3	3.7	1	3.2	2	2.6	0	
痙攣	3	3.7	1	3.2	1	1.3	1	1.9
低血糖症	1	1.2	3	9.7	1	1.3	1	1.9
肝酵素上昇	4	4.9	0		2	2.6	0	
背部痛	2	2.4	1	3.2	1	1.3	1	1.9
水疱	2	2.4	1	3.2	1	1.3	1	1.9
血尿	1	1.2	2	6.5	2	2.6	0	
口腔内出血	2	2.4	1	3.2	1	1.3	1	1.9
腹水	1	1.2	3	9.7	1	1.3	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2.4	1	3.2	1	1.3	0	
血小板数減少	1	1.2	2	6.5	0		1	1.9
医療機器関連感染	1	1.2	2	6.5	0		1	1.9
血中クロール増加	4	4.9	0		0		0	
鼻出血	3	3.7	1	3.2	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	2.4	1	3.2	0		0	
循環虚脱	2	2.4	1	3.2	0		0	
性器カンジダ症	1	1.2	2	6.5	0		0	
高炭酸ガス血症	2	2.4	1	3.2	0		0	
注射部位静脈炎	0		3	9.7	0		0	
股部白癬	3	3.7	0		0		0	
心室性頻脈	2	2.4	1	3.2	0		0	
縫合部離開	0		3	9.7	0		0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.1.3-6 副作用（投与期間中のヘパリン類の併用の有無別）（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤				KW-3357			
	併用なし		併用あり		併用なし		併用あり	
	N=82		N=31		N=76		N=52	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	9	11.0	7	22.6	17	22.4	7	13.5
皮下出血	1	1.2	1	3.2	0		2	3.8
貧血	1	1.2	0		2	2.6	0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	1.3	1	1.9
脳梗塞	0		0		2	2.6	0	
薬疹	0		0		1	1.3	1	1.9
胃腸出血	0		0		2	2.6	0	
血尿	0		2	6.5	1	1.3	0	
肝機能検査異常	1	1.2	1	3.2	0		1	1.9
卒中の出血性変化	1	1.2	0		1	1.3	0	
肝酵素上昇	1	1.2	0		1	1.3	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	1.3	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	1.3	0	
血圧低下	0		0		0		1	1.9
便秘	0		0		1	1.3	0	
痙攣	0		0		1	1.3	0	
下痢	0		0		1	1.3	0	
丹毒	0		0		0		1	1.9
紅斑	0		0		1	1.3	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	1.3	0	
ヘモグロビン減少	0		0		0		1	1.9
出血性脳梗塞	0		0		0		1	1.9
帯状疱疹	0		0		1	1.3	0	
黄疸	0		0		0		1	1.9
喉頭浮腫	0		0		1	1.3	0	
メレナ	0		0		1	1.3	0	
点状出血	0		0		1	1.3	0	
敗血症	0		0		1	1.3	0	
敗血症性ショック	0		0		0		1	1.9
口内炎	0		0		1	1.3	0	
嘔吐	0		0		1	1.3	0	
サイトメガロウイルス性腸炎	0		0		1	1.3	0	
中毒性皮疹	0		0		1	1.3	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		1	1.9
成人発症スチル病	0		0		1	1.3	0	
血管穿刺部位血腫	0		0		1	1.3	0	
口腔ヘルペス	0		0		1	1.3	0	
薬物性肝障害	0		0		0		1	1.9
アフタ性口内炎	1	1.2	0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	3.2	0		0	
徐脈	0		1	3.2	0		0	
鼻出血	1	1.2	0		0		0	
喀血	0		1	3.2	0		0	
血胸	0		1	3.2	0		0	
穿刺部位出血	1	1.2	0		0		0	
創傷出血	0		1	3.2	0		0	
高アミラーゼ血症	1	1.2	0		0		0	
腹壁血腫	1	1.2	0		0		0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験は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。

2.7.4.2.1.2　死亡

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験で発現した死亡に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.2-1に示した。また、004、005、006 試験で発現した死亡に至った有害事象及び副作用の詳細を、それぞれ付録の表 2.7.4.7-3、表 2.7.4.7-4、表 2.7.4.7-5に示した。

004、005、006 試験で死亡に至った有害事象は、KW-3357 群では 128 名中 16 名（12.5%）、pAT 製剤群では 113 名中 22 名（19.5%）に発現した。死亡に至った副作用は KW-3357 群で 2 名（1.6%）に発現し、pAT 製剤群では発現しなかった。

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、004 試験で発現した「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。

表2.7.4.2.1.2-1 死亡に至った有害事象・副作用発現状況（004、005、006 試験）

[SOC] PT	有害事象				副作用			
	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128		pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	22	19.5	16	12.5	0		2	1.6
[心臓障害]	0		1	0.8				
心停止	0		1	0.8				
[内分泌障害]	0		1	0.8				
甲状腺中毒クリーゼ	0		1	0.8				
[胃腸障害]	0		1	0.8				
大腸穿孔	0		1	0.8				
[一般・全身障害および投与部位の状態]	5	4.4	2	1.6				
多臓器不全	2	1.8	2	1.6				
状態悪化	2	1.8	0					
疾患進行	1	0.9	0					
[肝胆道系障害]	1	0.9	0					
肝機能異常	1	0.9	0					
[感染症および寄生虫症]	13	11.5	6	4.7	0		2	1.6
敗血症	7	6.2	5	3.9	0		1	0.8
敗血症性ショック	2	1.8	1	0.8	0		1	0.8
心内膜炎	2	1.8	0					
肺炎	2	1.8	0					
[筋骨格系および結合組織障害]	0		1	0.8	0		1	0.8
成人発症スチル病	0		1	0.8	0		1	0.8
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0		2	1.6				
肺の悪性新生物	0		1	0.8				
非小細胞肺癌	0		1	0.8				
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	4	3.5	3	2.3				
急性呼吸不全	0		2	1.6				
誤嚥性肺炎	1	0.9	1	0.8				
呼吸不全	2	1.8	0					
窒息	1	0.9	0					

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験で発現したその他の重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.3-1に示した。また、004、005、006 試験で発現したその他の重篤な有害事象及び副作用の詳細を、それぞれ付録の表 2.7.4.7-6、表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.7-8に示した。

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 製剤群では複数名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はいずれも004試験で発現した。「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。

表2.7.4.2.1.3-1 その他の重篤な有害事象・副作用発現状況（004、005、006試験）

[SOC] PT	有害事象				副作用			
	pAT製剤 N=113		KW-3357 N=128		pAT製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	7	6.2	17	13.3	1	0.9	3	2.3
[心臓障害]	0		2	1.6				
心停止	0		2	1.6				
[胃腸障害]	1	0.9	2	1.6	0		1	0.8
胃腸出血	0		2	1.6	0		1	0.8
大腸穿孔	1	0.9	0					
[肝胆道系障害]	1	0.9	0					
急性胆嚢炎	1	0.9	0					
[感染症および寄生虫症]	1	0.9	7	5.5				
敗血症	0		3	2.3				
蜂巣炎	0		1	0.8				
心内膜炎	0		1	0.8				
腹膜炎	1	0.9	0					
肺炎	0		1	0.8				
細菌性関節炎	0		1	0.8				
感染性胆嚢炎	0		1	0.8				
[傷害、中毒および処置合併症]	0		1	0.8				
創離開	0		1	0.8				
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0		1	0.8				
小腸癌	0		1	0.8				
[神経系障害]	3	2.7	3	2.3	0		2	1.6
脳梗塞	1	0.9	1	0.8	0		1	0.8
卒中の出血性変化	0		2	1.6	0		1	0.8
脳出血	1	0.9	0					
出血性脳梗塞	1	0.9	0					
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	0.9	2	1.6	1	0.9	0	
血胸	1	0.9	1	0.8	1	0.9	0	
肺浸潤	0		1	0.8				

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験では、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験では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（5.3.3.2-1）

EU-001 試験では中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の解析

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験で発現した有害事象及び副作用を MedDRA/J の SOC 別に集計し、表 2.7.4.2.1.5.1-1に示した。

有害事象は、KW-3357 群では 128 名中 104 名（81.3%）、pAT 製剤群では 113 名中 99 名（87.6%）に発現した。KW-3357 群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、57 名（44.5%）に発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 52 名（40.6%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 40 名（31.3%）、「臨床検査」に属する事象が 24 名（18.8%）に発現した。pAT 製剤群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」に属する事象で、それぞれ 47 名（41.6%）に発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 42 名（37.2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」32 名（28.3%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 28 名（24.8%）、「臨床検査」に属する事象が 24 名（21.2%）に発現した。

副作用は、KW-3357 群では 128 名中 24 名（18.8%）、pAT 製剤群では 113 名中 16 名（14.2%）に発現した。KW-3357 群で最も多く発現した副作用は「臨床検査」に属する事象で、9 名（7.0%）に発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 7 名（5.5%）、「胃腸障害」に属する事象が 6 名（4.7%）、「神経系障害」に属する事象が 5 名（3.9%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 4 名（3.1%）に発現した。pAT 製剤群で最も多く発現した副作用は「臨床検査」に属する事象で、4 名（3.5%）に発現した。次いで、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象が 3 名（2.7%）、「胃腸障害」、「腎および尿路障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 2 名（1.8%）に発現した。

表2.7.4.2.1.5.1-1 SOC 別の有害事象及び副作用発現状況（004、005、006 試験）

SOC	有害事象				副作用			
	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128		pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	99	87.6	104	81.3	16	14.2	24	18.8
血液およびリンパ系障害	11	9.7	15	11.7	1	0.9	2	1.6
心臓障害	16	14.2	16	12.5	1	0.9	0	
内分泌障害	0		2	1.6				
眼障害	2	1.8	4	3.1				
胃腸障害	47	41.6	57	44.5	2	1.8	6	4.7
一般・全身障害および投与部位の状態	22	19.5	20	15.6	1	0.9	1	0.8
肝胆道系障害	11	9.7	14	10.9	0		2	1.6
免疫系障害	0		1	0.8				
感染症および寄生虫症	47	41.6	40	31.3	0		4	3.1
傷害、中毒および処置合併症	12	10.6	14	10.9	1	0.9	0	
臨床検査	24	21.2	24	18.8	4	3.5	9	7.0
代謝および栄養障害	28	24.8	16	12.5	1	0.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	7	6.2	7	5.5	0		1	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		3	2.3				
神経系障害	11	9.7	14	10.9	1	0.9	5	3.9
精神障害	16	14.2	17	13.3				
腎および尿路障害	9	8.0	6	4.7	2	1.8	1	0.8
生殖系および乳房障害	3	2.7	3	2.3				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32	28.3	23	18.0	3	2.7	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	42	37.2	52	40.6	2	1.8	7	5.5
血管障害	12	10.6	5	3.9				

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験で発現した有害事象及び副作用を MedDRA/J の SOC 別に集計し、表 2.7.4.2.1.5.1-2 に示した。

有害事象は 16 名中 11 名（68.8%）に発現した。最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象で、各 3 名（18.8%）に発現した。次いで、「全身障害および投与局所様態」に属する事象が 2 名（12.5%）に発現した。

副作用は、16 名中 5 名（31.3%）に発現した。最も多く発現した副作用は「皮膚および皮下組織障害」に属する事象で、3 名（18.8%）に発現した。また、「眼障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「血管障害」に属する事象が各 1 名（6.3%）に発現した。

表2.7.4.2.1.5.1-2 SOC 別の有害事象及び副作用の発現状況（EU-001 試験）

SOC	KW-3357 50 IU/kg (N=16)			
	有害事象		副作用	
	n	(%)	n	(%)
全体	11	68.8	5	31.3
眼障害	1	6.3	1	6.3
胃腸障害	1	6.3	1	6.3
全身障害および投与局所様態	2	12.5	0	
感染症および寄生虫症	3	18.8	0	
臨床検査	1	6.3	1	6.3
神経系障害	3	18.8	0	
生殖系および乳房障害	1	6.3	0	
皮膚および皮下組織障害	3	18.8	3	18.8
血管障害	1	6.3	1	6.3

MedDRA/J version 11.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2.7.4.2.1.5.2 AT 製剤で懸念される有害事象及び副作用

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付録の表2.7.4.7-9に示した。

1）出血症状

pAT 製剤の添付文書で出血管理を十分行いつつ使用するよう注意喚起されていること、及びATが抗凝固作用を有することから、出血症状に関連する有害事象の発現状況を検討した。

（1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験で発現した出血症状に関連する有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5-3及び表 2.7.4.2.1.5-4に示した。

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。

表2.7.4.2.1.5-3 出血症状に関連する有害事象（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
全体	32	28.3	31	24.2
胃腸出血	2	1.8	4	3.1
皮下出血	4	3.5	3	2.3
処置後出血	2	1.8	3	2.3
血管穿刺部位出血	2	1.8	3	2.3
血尿	3	2.7	2	1.6
口腔内出血	3	2.7	2	1.6
創傷出血	1	0.9	2	1.6
卒中の出血性変化	1	0.9	2	1.6
変色便	0		2	1.6
創部分泌	0		2	1.6
喀血	2	1.8	1	0.8
血胸	2	1.8	1	0.8
出血	2	1.8	1	0.8
出血性胃潰瘍	1	0.9	1	0.8
出血性脳梗塞	1	0.9	1	0.8
メレナ	1	0.9	1	0.8
紫斑	1	0.9	1	0.8
出血性小腸潰瘍	1	0.9	1	0.8
処置による出血	1	0.9	1	0.8
出血性十二指腸潰瘍	0		1	0.8
食道静脈瘤出血	0		1	0.8
陰茎出血	0		1	0.8
点状出血	0		1	0.8
カテーテル留置部位出血	0		1	0.8
出血性素因	0		1	0.8
甲状腺出血	0		1	0.8
血管穿刺部位血腫	0		1	0.8
鼻出血	4	3.5	0	
穿刺部位出血	2	1.8	0	
脳出血	1	0.9	0	
吐血	1	0.9	0	
筋肉内出血	1	0.9	0	
肺胞出血	1	0.9	0	
上部消化管出血	1	0.9	0	
出血性貧血	1	0.9	0	
痔出血	1	0.9	0	
膵液漏出	1	0.9	0	
外陰部出血	1	0.9	0	
腹壁血腫	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.5-4 出血症状に関連する副作用（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	（%）	n	（%）
全体	9	8.0	10	7.8
皮下出血	2	1.8	2	1.6
胃腸出血	0		2	1.6
血尿	2	1.8	1	0.8
卒中の出血性変化	1	0.9	1	0.8
出血性脳梗塞	0		1	0.8
メレナ	0		1	0.8
点状出血	0		1	0.8
血管穿刺部位血腫	0		1	0.8
鼻出血	1	0.9	0	
喀血	1	0.9	0	
血胸	1	0.9	0	
穿刺部位出血	1	0.9	0	
創傷出血	1	0.9	0	
腹壁血腫	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

（2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験で発現した出血症状に関連する有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.5-5 に示した。

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。

表2.7.4.2.1.5-5 出血症状に関連する有害事象及び副作用（EU-001 試験）

PT	KW-3357 50 IU/kg （N=16）			
	有害事象		副作用	
	n	（%）	n	（%）
全体	1	6.3	0	
血管穿刺部位血腫	1	6.3	0	

MedDRA/J version 11.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）過敏症

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ることから、過敏症に関連する有害事象の発現状況を検討した。

（1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験で発現した過敏症に関連する有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5-6及び表 2.7.4.2.1.5-7に示した。

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。

表2.7.4.2.1.5-6 過敏症に関連する有害事象（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
全体	16	14.2	32	25.0
紅斑	12	10.6	19	14.8
薬疹	3	2.7	5	3.9
そう痒症	0		4	3.1
蕁麻疹	0		2	1.6
全身紅斑	2	1.8	1	0.8
眼瞼浮腫	0		1	0.8
発疹	0		1	0.8
輸血反応	0		1	0.8
全身性そう痒症	0		1	0.8
中毒性皮疹	0		1	0.8
アレルギー性輸血反応	0		1	0.8
紅斑性皮疹	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.2.1.5-7 過敏症に関連する副作用（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
全体	0		4	3.1
薬疹	0		2	1.6
紅斑	0		1	0.8
中毒性皮疹	0		1	0.8

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

（2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験で発現した過敏症に関連する有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.5-8に示した。

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。

表2.7.4.2.1.5-8 過敏症に関連する有害事象及び副作用（EU-001 試験）

PT	KW-3357 50 IU/kg（N=16）			
	有害事象		副作用	
	n	（%）	n	（%）
全体	3	18.8	3	18.8
そう痒症	2	12.5	2	12.5
発疹	2	12.5	2	12.5

MedDRA/J version 11.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

死亡及びその他の重篤な有害事象の文章による説明は、それぞれCTD第5部に添付した004、005、006試験の治験総括報告書（それぞれ5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に記載した。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動の概要

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

いずれの試験でも、治験責任医師等が治験薬投与後の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、005 試験では尿検査含む）の変動を異常変動と判断した場合には、有害事象として取り扱った。ただし、凝固線溶系検査の各検査値の変動については、AT の薬理作用を勘案し、治験責任医師等が医学的に問題があると判断した場合に異常変動として取り扱った。臨床検査値の異常変動の発現状況を検討するため、MedDRA/J の SOC で「臨床検査」に属する有害事象のうち、臨床検査値に関する有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.3.1-1及び表 2.7.4.3.1-2に示した。

「臨床検査」に属する有害事象のうち臨床検査値に関する事象では、KW-3357 群で「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く、各 4 名（3.1%）に発現した。次いで、「血中ビリルビン増加」及び「肝機能検査異常」が各 3 名（2.3%）、「肝酵素上昇」、「血中ナトリウム減少」、「ヘモグロビン減少」が各 2 名（1.6%）に発現した。pAT 製剤群では「血中ビリルビン増加」が最も多く 6 名（5.3%）に発現した。次いで、「肝機能検査異常」が 5 名（4.4%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「肝酵素上昇」、「血中クロール増加」が各 4 名（3.5%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「血小板数減少」、「血中乳酸脱水素酵素増加」が各 3 名（2.7%）に発現した。

複数名に発現した臨床検査値に関する副作用は、KW-3357 群では 2 名（1.6%）に発現した「血中ビリルビン増加」であり、pAT 製剤群では 2 名（1.8%）に発現した「肝機能検査異常」であった。

これら臨床検査値に関する有害事象のうち、死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表2.7.4.3.1-1　臨床検査値に関する有害事象（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.5	4	3.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.8	4	3.1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.8	4	3.1
血中ビリルビン増加	6	5.3	3	2.3
肝機能検査異常	5	4.4	3	2.3
肝酵素上昇	4	3.5	2	1.6
血中ナトリウム減少	1	0.9	2	1.6
ヘモグロビン減少	1	0.9	2	1.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.7	1	0.8
血小板数減少	3	2.7	1	0.8
血中尿素増加	2	1.8	1	0.8
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		1	0.8
血中クレアチニン増加	0		1	0.8
血中ブドウ糖減少	0		1	0.8
血中ブドウ糖増加	0		1	0.8
血中クロール増加	4	3.5	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	3	2.7	0	
血中ナトリウム増加	2	1.8	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	0	
白血球数減少	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.3.1-2　臨床検査値に関する副作用（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
血中ビリルビン増加	0		2	1.6
肝機能検査異常	2	1.8	1	0.8
肝酵素上昇	1	0.9	1	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	0.8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	0.8
ヘモグロビン減少	0		1	0.8
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験では、正常範囲から外れた臨床検査値は、臨床的に意味のある変動と判定された場合に有害事象とした。臨床検査値の異常変動の発現状況を検討するため、MedDRA/J の SOC で「臨床検査」（Investigations）に属する有害事象のうち、臨床検査値に関する有害事象及び副作用を表 2.7.4.3.1-3に示した。

「臨床検査」に属する有害事象のうち臨床検査値に関する事象は、1 名（6.3%）に発現した「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」であり、当該事象の治験薬との因果関係は否定されなかった。

表2.7.4.3.1-3　臨床検査値に関する有害事象及び副作用（EU-001 試験）

PT	KW-3357 50 IU/kg（N=16）			
	有害事象		副作用	
	n	（%）	n	（%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	6.3

MedDRA/J version 11.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2.7.4.3.2　臨床検査値の変動

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

004、005、006 試験の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、凝固線溶系検査、005 試験は尿検査含む）は、各試験の治験総括報告書（それぞれ 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に示した（004 試験：データ一覧 14.3.4-1~14.3.4-8、表 14.3.5-1~14.3.5-6、図 14.3.5-1~14.3.5-3、005 試験：データ一覧 14.3.4-1~14.3.4-10、表 14.3.5-1~14.3.5-7、図 14.3.5-1~14.3.5-3、006 試験：データ一覧 14.3.4-1~14.3.4-8、表 14.3.5-1~14.3.5-6、図 14.3.5-1~14.3.5-3）。KW-3357 群、pAT 製剤群のいずれにおいても治験期間中に検査値が変動した被験者が散見された。004 試験の CRP については、高値ながらいずれの群でも治験薬投与開始後に経時的に低下する傾向が認められたが、その他の項目については、いずれの試験でも推移に一定の傾向がある検査項目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

EU-001 試験の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固系検査）は、治験総括報告書の Table 14.2-1.2~14.2-1.4、Table 14.3-1.1~14.3-1.4、Listing 16.2.8-1.1~16.2.8-1.3、Listing 16.2.8-1.6）に示した（5.3.3.2-1）。検査値はおおむね基準範囲内で推移し、治験薬投与後の平均値はベースライン値と同様であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサインの評価

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの異常変動の概要

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験でのバイタルサインの異常変動の発現状況を検討するため、SOC「臨床検査」に分類される事象のうち、バイタルサインに関する有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.4.1.1-1及び表 2.7.4.4.1.1-2に示した。

バイタルサインに関する有害事象として、KW-3357 群で「血圧低下」が 2 名（1.6%）、「血圧上昇」及び「体重増加」が各 1 名（0.8%）に発現した。pAT 製剤群では、「血圧低下」、「血圧上昇」、「体重減少」が各 1 名（0.9%）に発現した。バイタルサインに関連する副作用は、KW-3357 群の 1 名（0.8%）に発現した「血圧低下」であった。

バイタルサイン関連で死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

表2.7.4.4.1.1-1 バイタルサインに関する有害事象（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
血圧低下	1	0.9	2	1.6
血圧上昇	1	0.9	1	0.8
体重増加	0		1	0.8
体重減少	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.4.1.1-2 バイタルサインに関する副作用（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
血圧低下	0		1	0.8

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験では、バイタルサインに関する有害事象及び副作用は発現せず、血圧、体温、脈拍数及び呼吸数はおおむね基準範囲内であった。

2.7.4.4.1.2 バイタルサインの変動

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

004、005、006 試験のバイタルサインは、各試験の治験総括報告書（それぞれ 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）の表 14.3.6-1、図 14.3.6-1、データ一覧 14.3.6-1 に示した。KW-3357 群、pAT 製剤群のいずれにおいても治験薬投与開始後に一部の被験者で検査値に一過性の変化が認められたが、各被験者の推移に一定の傾向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

EU-001 試験のバイタルサインは、治験総括報告書の Table 14.3-2.1 及び Listing 16.2.9-1.2 に示した（5.3.3.2-1）。治験薬投与前と比較して治験薬投与後に検査値が変動した被験者が認められたが、治験薬投与後の値はおおむねベースライン値と同様であった。

2.7.4.4.2 心電図の評価

健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（3357-003 試験）で、12 誘導心電図から QTc 間隔を算出した。KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに、治験期間を通じて QTc 間隔（QTcF、QTcB）及びその変化量が、それぞれ絶対値の基準値とした 450 msec 及び変化量の基準値とした 30 msec を超えた所見は認められなかった。また、時間を一致させた KW-3357 群と pAT 製剤群の QTc 間隔（QTcF、QTcB）の平均値の群間差が 5 msec を、その 90%両側信頼区間の上限が 10 msec を超えた時点はなかった。当該評価の詳細は 5.3.1.2-2 に記載した。

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

004、005、006 試験での心電図異常に関連する有害事象の発現状況を検討するため、MedDRA/J の SOC で「心臓障害」に属する有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.4.2-1及び表 2.7.4.4.2-2 に示した。

「心臓障害」に属する有害事象として、KW-3357 群で「心房細動」が 5 名（3.9%）、「心不全」が 4 名（3.1%）、「心停止」が 3 名（2.3%）、「うっ血性心不全」及び「頻脈」が各 2 名（1.6%）に発現した。pAT 製剤群では、「心房細動」が 5 名（4.4%）、「心室性頻脈」が 3 名（2.7%）、「上室性頻脈」、「徐脈」、「上室性期外収縮」、「心室性期外収縮」が各 2 名（1.8%）に発現した。「心臓障害」に分類される副作用は、pAT 製剤群の 1 名（0.9%）に発現した「徐脈」であった。

「心臓障害」に属し、死亡に至った有害事象として、004 試験の KW-3357 群で「心停止」が 1 名（0.9%）に発現した。当該被験者は 61 歳の男性であり、KW-3357 を 4 日間投与された後、その翌日に「心停止」を発現して同日死亡した。当該有害事象の治験薬との因果関係は否定された。「心臓障害」に属するその他の重篤な有害事象として、KW-3357 群で「心停止」が 1 名（0.9%）に発現した。この被験者は上記と同一の 61 歳の男性であり、KW-3357 投与開始後 4 日目に「心停止」を発現し、同日に消失・回復が確認された。当該被験者は翌日に再度「心停止」を発現して死亡した。当該事象の治験薬との因果関係は否定された。

表2.7.4.4.2-1 「心臓障害」に属する有害事象（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
心房細動	5	4.4	5	3.9
心不全	1	0.9	4	3.1
心停止	1	0.9	3	2.3
うっ血性心不全	1	0.9	2	1.6
頻脈	0		2	1.6
上室性頻脈	2	1.8	1	0.8
慢性心不全	0		1	0.8
心室性頻脈	3	2.7	0	
徐脈	2	1.8	0	
上室性期外収縮	2	1.8	0	
心室性期外収縮	2	1.8	0	
動悸	1	0.9	0	
心臓内血栓	1	0.9	0	
ストレス心筋症	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.4.4.2-2 「心臓障害」に属する副作用（004、005、006 試験）

PT	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)
徐脈	1	0.9	0	

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験では、SOC で「心臓障害」に属する有害事象は発現しなかった。

12 誘導心電図に関して、1 名で QRS 間隔の延長が認められたが、この事象は房室順次ペースメーカー調律に関連するものであり、臨床的に意義のある変動ではなかった。

2.7.4.4.3 抗体検査の評価

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験

004、005、006 試験での抗体検査の結果は、いずれも治験総括報告書のデータ一覧 14.3.6-2 に示した（それぞれ 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）。

いずれの試験でも、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 試験での抗体検査の結果は、治験総括報告書の Table 14.3-1.5 に示した（5.3.3.2-1）。

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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

KW-3357 の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、004、005、006 試験で発現した有害事象を、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義されるもののうち、性別及び年齢別に集計することとした。安全性評価試験で比較的よく見られる有害事象及び副作用を、性別及び年齢別に集計し、その結果を2.7.4.2.1.1.3に示した。

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」及び「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。

2）CAD での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.3.2-1）

EU-001 試験は少数の被験者を対象とした試験であるため、内因性要因の検討として比較的よく見られる有害事象及び副作用についての性別及び年齢別の集計は行わなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

1）DIC での安全性評価に使用した臨床試験（5.3.5.3-1）

KW-3357 の安全性に及ぼす外因性要因の影響を検討するため、004、005、006 試験で発現した有害事象を、投与期間中のヘパリン類の併用の有無別に集計することとした。安全性評価試

験で比較的よく見られる有害事象及び副作用を、投与期間中のヘパリン類の併用の有無別に集計し、その結果を2.7.4.2.1.1.3に示した。

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（5.3.3.2-1）

EU-001 試験は少数の被験者を対象とした試験であるため、外因性要因の検討として比較的よく見られる有害事象及び副作用について、投与期間中のヘパリン類の併用の有無別集計は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

KW-3357 の臨床試験では、除外基準として妊婦又は授乳婦を設定しており、これらの被験者に対する KW-3357 の投与経験はない。

KW-3357 投与による非臨床生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）では、ラット及びウサギのいずれでも催奇形性は認められなかったものの、妊娠ウサギでは高用量（500 IU/kg/日）の KW-3357 の反復静脈内投与により、腟からの出血、子宮内の血液貯留、胎盤の一部灰白色化の発現頻度の増加、胎児体重の低値及び骨化遅延が認められた（2.6.6.6）。

また、分娩後ラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したところ、投与後 8 時間以降、乳汁中の放射能濃度は血漿中放射能濃度を上回り、2.2~2.7 倍で推移したが、血漿中放射能濃度と並行して経時的に低下した（2.6.4.6）。このことから、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。

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。

2.7.4.5.5 過量投与

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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KW-3357 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する試験は実施していない。

004、005、006 試験では、MedDRA/J の SOC で「神経系障害」に属する副作用として、KW-3357 群に「脳梗塞」、「卒中の出血性変化」、「痙攣」、「出血性脳梗塞」が発現したが、いずれも発現被験者数は 1 名又は 2 名であった。また、その他に運動能及び機械操作能への影響を示唆する副作用は認められなかった。以上のことから、KW-3357 が運動能及び機械操作能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

KW-3357 は国内、海外を含め市販されていない。

2.7.4.7 付録

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）

[SOC] PT	004				005		006		Total	
	pAT 製剤 N=113		KW-3357 N=108		KW-3357 N=15		KW-3357 N=5		KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	99	87.6	89	82.4	12	80.0	3	60.0	104	81.3
[血液およびリンパ系障害]	11	9.7	10	9.3	4	26.7	1	20.0	15	11.7
貧血	8	7.1	7	6.5	1	6.7	0		8	6.3
発熱性好中球減少症	0		0		4	26.7	0		4	3.1
血小板減少症	1	0.9	0		2	13.3	0		2	1.6
ヘパリン起因性血小板減少症	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
播種性血管内凝固	0		0		1	6.7	0		1	0.8
血管内溶血	0		0		0		1	20.0	1	0.8
好中球減少症	0		0		1	6.7	0		1	0.8
汎血球減少症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
出血性素因	0		1	0.9	0		0		1	0.8
白血球減少症	1	0.9	0		0		0		0	
出血性貧血	1	0.9	0		0		0		0	
[心臓障害]	16	14.2	12	11.1	1	6.7	3	60.0	16	12.5
心房細動	5	4.4	3	2.8	0		2	40.0	5	3.9
心不全	1	0.9	2	1.9	1	6.7	1	20.0	4	3.1
心停止	1	0.9	2	1.9	0		1	20.0	3	2.3
うっ血性心不全	1	0.9	1	0.9	0		1	20.0	2	1.6
頻脈	0		2	1.9	0		0		2	1.6
上室性頻脈	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
慢性心不全	0		1	0.9	0		0		1	0.8
心室性頻脈	3	2.7	0		0		0		0	
徐脈	2	1.8	0		0		0		0	
上室性期外収縮	2	1.8	0		0		0		0	
心室性期外収縮	2	1.8	0		0		0		0	
動悸	1	0.9	0		0		0		0	
心臓内血栓	1	0.9	0		0		0		0	
ストレス心筋症	1	0.9	0		0		0		0	
[内分泌障害]	0		2	1.9	0		0		2	1.6
甲状腺中毒クリーゼ	0		1	0.9	0		0		1	0.8
甲状腺出血	0		1	0.9	0		0		1	0.8
[眼障害]	2	1.8	3	2.8	1	6.7	0		4	3.1
眼の異常感	0		1	0.9	0		0		1	0.8
結膜炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
眼瞼浮腫	0		0		1	6.7	0		1	0.8
眼瞼下垂	0		1	0.9	0		0		1	0.8
糖尿病網膜症	1	0.9	0		0		0		0	
眼乾燥	1	0.9	0		0		0		0	
硝子体浮遊物	1	0.9	0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[胃腸障害]	47	41.6	51	47.2	5	33.3	1	20.0	57	44.5
下痢	6	5.3	17	15.7	2	13.3	0		19	14.8
嘔吐	7	6.2	9	8.3	2	13.3	0		11	8.6
便秘	4	3.5	9	8.3	2	13.3	0		11	8.6
口内炎	2	1.8	5	4.6	1	6.7	0		6	4.7
悪心	7	6.2	3	2.8	1	6.7	0		4	3.1
胃腸出血	2	1.8	4	3.7	0		0		4	3.1
腹痛	0		3	2.8	1	6.7	0		4	3.1
口唇炎	4	3.5	2	1.9	0		0		2	1.6
口腔内出血	3	2.7	1	0.9	0		1	20.0	2	1.6
肛門周囲紅斑	2	1.8	2	1.9	0		0		2	1.6
腹部膨満	0		2	1.9	0		0		2	1.6
上腹部痛	0		2	1.9	0		0		2	1.6
変色便	0		1	0.9	1	6.7	0		2	1.6
胃炎	0		2	1.9	0		0		2	1.6
腹水	4	3.5	1	0.9	0		0		1	0.8
急性膵炎	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
出血性胃潰瘍	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
痔核	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
大腸穿孔	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
口唇潰瘍	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
メレナ	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
出血性小腸潰瘍	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
口内乾燥	0		1	0.9	0		0		1	0.8
出血性十二指腸潰瘍	0		1	0.9	0		0		1	0.8
胃食道逆流性疾患	0		1	0.9	0		0		1	0.8
歯肉痛	0		1	0.9	0		0		1	0.8
舌痛	0		0		1	6.7	0		1	0.8
食道静脈瘤出血	0		1	0.9	0		0		1	0.8
膵嚢胞	0		1	0.9	0		0		1	0.8
肛門周囲痛	0		1	0.9	0		0		1	0.8
舌壊死	0		1	0.9	0		0		1	0.8
アフタ性口内炎	2	1.8	0		0		0		0	
麻痺性イレウス	2	1.8	0		0		0		0	
舌苔	2	1.8	0		0		0		0	
舌潰瘍	2	1.8	0		0		0		0	
腹部不快感	1	0.9	0		0		0		0	
下腹部痛	1	0.9	0		0		0		0	
裂肛	1	0.9	0		0		0		0	
吐血	1	0.9	0		0		0		0	
膵炎	1	0.9	0		0		0		0	
直腸炎	1	0.9	0		0		0		0	
上部消化管出血	1	0.9	0		0		0		0	
歯肉潰瘍	1	0.9	0		0		0		0	
大腸ポリープ	1	0.9	0		0		0		0	
口唇びらん	1	0.9	0		0		0		0	
痔出血	1	0.9	0		0		0		0	
腹壁血腫	1	0.9	0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	22	19.5	13	12.0	5	33.3	2	40.0	20	15.6
全身性浮腫	1	0.9	1	0.9	3	20.0	0		4	3.1
血管穿刺部位出血	2	1.8	2	1.9	0		1	20.0	3	2.3
発熱	1	0.9	2	1.9	1	6.7	0		3	2.3
多臓器不全	2	1.8	0		1	6.7	1	20.0	2	1.6
末梢性浮腫	2	1.8	2	1.9	0		0		2	1.6
疼痛	1	0.9	1	0.9	1	6.7	0		2	1.6
状態悪化	2	1.8	0		1	6.7	0		1	0.8
口渇	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
潰瘍	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
顔面浮腫	0		0		1	6.7	0		1	0.8
カテーテル留置部位出血	0		0		1	6.7	0		1	0.8
血管穿刺部位反応	0		1	0.9	0		0		1	0.8
適用部位皮膚剥脱	0		1	0.9	0		0		1	0.8
血管穿刺部位血腫	0		1	0.9	0		0		1	0.8
注射部位静脈炎	3	2.7	0		0		0		0	
穿刺部位出血	2	1.8	0		0		0		0	
倦怠感	1	0.9	0		0		0		0	
壊死	1	0.9	0		0		0		0	
浮腫	1	0.9	0		0		0		0	
医療機器不具合	1	0.9	0		0		0		0	
疾患進行	1	0.9	0		0		0		0	
医療機器使用部位反応	1	0.9	0		0		0		0	
[肝胆道系障害]	11	9.7	12	11.1	1	6.7	1	20.0	14	10.9
肝障害	1	0.9	3	2.8	1	6.7	0		4	3.1
薬物性肝障害	1	0.9	3	2.8	0		1	20.0	4	3.1
肝機能異常	6	5.3	3	2.8	0		0		3	2.3
胆管炎	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
胆石症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
黄疸	0		1	0.9	0		0		1	0.8
急性胆嚢炎	1	0.9	0		0		0		0	
肝臓うっ血	1	0.9	0		0		0		0	
[免疫系障害]	0		0		1	6.7	0		1	0.8
移植片対宿主病	0		0		1	6.7	0		1	0.8

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[感染症および寄生虫症]	47	41.6	36	33.3	3	20.0	1	20.0	40	31.3
肺炎	6	5.3	10	9.3	0		0		10	7.8
敗血症	8	7.1	6	5.6	2	13.3	0		8	6.3
偽膜性大腸炎	5	4.4	4	3.7	0		0		4	3.1
尿路感染	5	4.4	3	2.8	0		0		3	2.3
口腔ヘルペス	5	4.4	3	2.8	0		0		3	2.3
真菌感染	1	0.9	3	2.8	0		0		3	2.3
ブドウ球菌性肺炎	2	1.8	2	1.9	0		0		2	1.6
帯状疱疹	0		2	1.9	0		0		2	1.6
医療機器関連感染	3	2.7	1	0.9	0		0		1	0.8
心内膜炎	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
敗血症性ショック	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
サイトメガロウイルス感染	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
皮膚カンジダ	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
感染性胸水	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
蜂巣炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
丹毒	0		1	0.9	0		0		1	0.8
陰部ヘルペス	0		1	0.9	0		0		1	0.8
ヘルペスウイルス感染	0		1	0.9	0		0		1	0.8
口腔カンジダ症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
中耳炎	0		0		1	6.7	0		1	0.8
歯周炎	0		0		1	6.7	0		1	0.8
鼻炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
副鼻腔炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
外陰部腟カンジダ症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
膵膿瘍	0		0		0		1	20.0	1	0.8
サイトメガロウイルス性腸炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
全身性真菌症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
細菌性関節炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
ブドウ球菌感染	0		1	0.9	0		0		1	0.8
白癬感染	0		1	0.9	0		0		1	0.8
軟部組織感染	0		1	0.9	0		0		1	0.8
感染性胆嚢炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
真菌性眼内炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
性器カンジダ症	3	2.7	0		0		0		0	
股部白癬	3	2.7	0		0		0		0	
ブドウ球菌性胃腸炎	2	1.8	0		0		0		0	
カンジダ症	1	0.9	0		0		0		0	
膀胱炎	1	0.9	0		0		0		0	
毛包炎	1	0.9	0		0		0		0	
単純ヘルペス	1	0.9	0		0		0		0	
肺膿瘍	1	0.9	0		0		0		0	
食道カンジダ症	1	0.9	0		0		0		0	
爪真菌症	1	0.9	0		0		0		0	
腹膜炎	1	0.9	0		0		0		0	
術後創感染	1	0.9	0		0		0		0	
筋膿瘍	1	0.9	0		0		0		0	
緑膿菌性肺炎	1	0.9	0		0		0		0	
創部膿瘍	1	0.9	0		0		0		0	
切開部位蜂巣炎	1	0.9	0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[傷害、中毒および処置合併症]	12	10.6	12	11.1	1	6.7	1	20.0	14	10.9
処置後出血	2	1.8	2	1.9	0		1	20.0	3	2.3
創傷出血	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
創離開	0		2	1.9	0		0		2	1.6
創部分泌	0		2	1.9	0		0		2	1.6
処置による疼痛	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
処置による出血	1	0.9	0		0		1	20.0	1	0.8
吻合不全	0		1	0.9	0		0		1	0.8
輸血反応	0		1	0.9	0		0		1	0.8
擦過傷	0		1	0.9	0		0		1	0.8
アレルギー性輸血反応	0		0		1	6.7	0		1	0.8
外傷性肺損傷	0		1	0.9	0		0		1	0.8
縫合部離開	3	2.7	0		0		0		0	
異物誤嚥	1	0.9	0		0		0		0	
尿道損傷	1	0.9	0		0		0		0	
血管損傷	1	0.9	0		0		0		0	
血管偽動脈瘤	1	0.9	0		0		0		0	
創壊死	1	0.9	0		0		0		0	
術後イレウス	1	0.9	0		0		0		0	
膵液漏出	1	0.9	0		0		0		0	
[臨床検査]	24	21.2	23	21.3	1	6.7	0		24	18.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.5	4	3.7	0		0		4	3.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.8	4	3.7	0		0		4	3.1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.8	4	3.7	0		0		4	3.1
血中ビリルビン増加	6	5.3	3	2.8	0		0		3	2.3
肝機能検査異常	5	4.4	3	2.8	0		0		3	2.3
肝酵素上昇	4	3.5	2	1.9	0		0		2	1.6
血圧低下	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
血中ナトリウム減少	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
ヘモグロビン減少	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.7	1	0.9	0		0		1	0.8
血小板数減少	3	2.7	1	0.9	0		0		1	0.8
血中尿素増加	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
血圧上昇	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		1	6.7	0		1	0.8
血中クレアチニン増加	0		1	0.9	0		0		1	0.8
血中ブドウ糖減少	0		1	0.9	0		0		1	0.8
血中ブドウ糖増加	0		1	0.9	0		0		1	0.8
体重増加	0		1	0.9	0		0		1	0.8
血中クロール増加	4	3.5	0		0		0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	3	2.7	0		0		0		0	
血中ナトリウム増加	2	1.8	0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	0		0		0		0	
体重減少	1	0.9	0		0		0		0	
白血球数減少	1	0.9	0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[代謝および栄養障害]	28	24.8	13	12.0	2	13.3	1	20.0	16	12.5
低カリウム血症	9	8.0	5	4.6	1	6.7	0		6	4.7
高ナトリウム血症	6	5.3	4	3.7	0		0		4	3.1
高血糖	0		1	0.9	1	6.7	1	20.0	3	2.3
高カリウム血症	5	4.4	2	1.9	0		0		2	1.6
低血糖症	4	3.5	1	0.9	0		1	20.0	2	1.6
電解質失調	2	1.8	1	0.9	0		1	20.0	2	1.6
低ナトリウム血症	2	1.8	2	1.9	0		0		2	1.6
高アンモニア血症	2	1.8	0		1	6.7	0		1	0.8
高クロール血症	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
高アミラーゼ血症	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
低カルシウム血症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
低リン酸血症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
代謝性アシドーシス	0		1	0.9	0		0		1	0.8
代謝性アルカローシス	0		1	0.9	0		0		1	0.8
食欲減退	0		0		1	6.7	0		1	0.8
高リパーゼ血症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
アシドーシス	2	1.8	0		0		0		0	
低アルブミン血症	2	1.8	0		0		0		0	
高尿酸血症	1	0.9	0		0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	7	6.2	7	6.5	0		0		7	5.5
背部痛	3	2.7	2	1.9	0		0		2	1.6
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
筋力低下	0		1	0.9	0		0		1	0.8
頚部痛	0		1	0.9	0		0		1	0.8
四肢痛	0		1	0.9	0		0		1	0.8
成人発症スチル病	0		1	0.9	0		0		1	0.8
関節痛	1	0.9	0		0		0		0	
筋肉内出血	1	0.9	0		0		0		0	
筋骨格痛	1	0.9	0		0		0		0	
腱鞘炎	1	0.9	0		0		0		0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0		2	1.9	1	6.7	0		3	2.3
小腸癌	0		1	0.9	0		0		1	0.8
肺の悪性新生物	0		1	0.9	0		0		1	0.8
非小細胞肺癌	0		0		1	6.7	0		1	0.8

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[神経系障害]	11	9.7	14	13.0	0		0		14	10.9
脳梗塞	1	0.9	3	2.8	0		0		3	2.3
痙攣	4	3.5	2	1.9	0		0		2	1.6
卒中の出血性変化	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
構音障害	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
出血性脳梗塞	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
錐体外路障害	0		1	0.9	0		0		1	0.8
感覚鈍麻	0		1	0.9	0		0		1	0.8
麻痺	0		1	0.9	0		0		1	0.8
傾眠	0		1	0.9	0		0		1	0.8
振戦	0		1	0.9	0		0		1	0.8
幻痛	0		1	0.9	0		0		1	0.8
脳出血	1	0.9	0		0		0		0	
体位性めまい	1	0.9	0		0		0		0	
頭痛	1	0.9	0		0		0		0	
高血圧性脳症	1	0.9	0		0		0		0	
声帯麻痺	1	0.9	0		0		0		0	
頚動脈硬化症	1	0.9	0		0		0		0	
[精神障害]	16	14.2	15	13.9	2	13.3	0		17	13.3
不眠症	10	8.8	9	8.3	0		0		9	7.0
譫妄	6	5.3	3	2.8	2	13.3	0		5	3.9
落ち着きのなさ	2	1.8	3	2.8	0		0		3	2.3
失見当識	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
幻聴	0		1	0.9	0		0		1	0.8
[腎および尿路障害]	9	8.0	5	4.6	1	6.7	0		6	4.7
血尿	3	2.7	2	1.9	0		0		2	1.6
急性腎不全	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
排尿困難	0		1	0.9	0		0		1	0.8
水腎症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
腎前性腎不全	0		0		1	6.7	0		1	0.8
腎機能障害	2	1.8	0		0		0		0	
ネフローゼ症候群	1	0.9	0		0		0		0	
頻尿	1	0.9	0		0		0		0	
腎不全	1	0.9	0		0		0		0	
[生殖系および乳房障害]	3	2.7	3	2.8	0		0		3	2.3
陰茎出血	0		1	0.9	0		0		1	0.8
陰嚢潰瘍	0		1	0.9	0		0		1	0.8
性器びらん	0		1	0.9	0		0		1	0.8
月経困難症	1	0.9	0		0		0		0	
性器潰瘍形成	1	0.9	0		0		0		0	
外陰部出血	1	0.9	0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	32	28.3	18	16.7	3	20.0	2	40.0	23	18.0
胸水	8	7.1	4	3.7	0		0		4	3.1
誤嚥性肺炎	4	3.5	3	2.8	0		0		3	2.3
急性呼吸窮迫症候群	2	1.8	3	2.8	0		0		3	2.3
気胸	5	4.4	1	0.9	0		1	20.0	2	1.6
肺うっ血	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
急性呼吸不全	0		0		1	6.7	1	20.0	2	1.6
無気肺	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
喀血	2	1.8	0		1	6.7	0		1	0.8
血胸	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
喉頭浮腫	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
呼吸不全	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
咳嗽	1	0.9	0		1	6.7	0		1	0.8
しゃっくり	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
肺浸潤	0		0		1	6.7	0		1	0.8
鼻潰瘍	0		1	0.9	0		0		1	0.8
上気道の炎症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
口腔咽頭不快感	0		0		1	6.7	0		1	0.8
鼻出血	4	3.5	0		0		0		0	
高炭酸ガス血症	3	2.7	0		0		0		0	
急性肺水腫	1	0.9	0		0		0		0	
窒息	1	0.9	0		0		0		0	
喘息	1	0.9	0		0		0		0	
呼吸困難	1	0.9	0		0		0		0	
肺胞出血	1	0.9	0		0		0		0	
肺水腫	1	0.9	0		0		0		0	
気縦隔症	1	0.9	0		0		0		0	
上気道閉塞	1	0.9	0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-1 有害事象発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[皮膚および皮下組織障害]	42	37.2	44	40.7	6	40.0	2	40.0	52	40.6
紅斑	12	10.6	18	16.7	1	6.7	0		19	14.8
褥瘡性潰瘍	10	8.8	12	11.1	0		1	20.0	13	10.2
薬疹	3	2.7	5	4.6	0		0		5	3.9
皮膚びらん	3	2.7	5	4.6	0		0		5	3.9
皮膚剥脱	11	9.7	3	2.8	0		1	20.0	4	3.1
そう痒症	0		2	1.9	2	13.3	0		4	3.1
皮下出血	4	3.5	3	2.8	0		0		3	2.3
皮膚潰瘍	2	1.8	1	0.9	2	13.3	0		3	2.3
水疱	3	2.7	2	1.9	0		0		2	1.6
接触性皮膚炎	0		2	1.9	0		0		2	1.6
蕁麻疹	0		2	1.9	0		0		2	1.6
全身紅斑	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
紫斑	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
脱毛症	0		0		1	6.7	0		1	0.8
点状出血	0		1	0.9	0		0		1	0.8
発疹	0		0		1	6.7	0		1	0.8
全身性そう痒症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
中毒性皮疹	0		1	0.9	0		0		1	0.8
皮膚炎	2	1.8	0		0		0		0	
おむつ皮膚炎	1	0.9	0		0		0		0	
皮脂欠乏性湿疹	1	0.9	0		0		0		0	
陰茎潰瘍形成	1	0.9	0		0		0		0	
紅斑性皮疹	1	0.9	0		0		0		0	
皮膚障害	1	0.9	0		0		0		0	
[血管障害]	12	10.6	5	4.6	0		0		5	3.9
高血圧	1	0.9	3	2.8	0		0		3	2.3
出血	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
動脈塞栓症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
低血圧	0		1	0.9	0		0		1	0.8
末梢循環不全	0		1	0.9	0		0		1	0.8
循環虚脱	3	2.7	0		0		0		0	
四肢壊死	2	1.8	0		0		0		0	
大動脈解離	1	0.9	0		0		0		0	
大静脈血栓症	1	0.9	0		0		0		0	
静脈血栓症	1	0.9	0		0		0		0	
深部静脈血栓症	1	0.9	0		0		0		0	
高血圧緊急症	1	0.9	0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-2 副作用発現状況（004、005、006 試験）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	16	14.2	24	22.2	0		0		24	18.8
[血液およびリンパ系障害]	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
貧血	1	0.9	2	1.9	0		0		2	1.6
[心臓障害]	1	0.9	0		0		0		0	
徐脈	1	0.9	0		0		0		0	
[胃腸障害]	2	1.8	6	5.6	0		0		6	4.7
胃腸出血	0		2	1.9	0		0		2	1.6
便秘	0		1	0.9	0		0		1	0.8
下痢	0		1	0.9	0		0		1	0.8
メレナ	0		1	0.9	0		0		1	0.8
口内炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
嘔吐	0		1	0.9	0		0		1	0.8
アフタ性口内炎	1	0.9	0		0		0		0	
腹壁血腫	1	0.9	0		0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
血管穿刺部位血腫	0		1	0.9	0		0		1	0.8
穿刺部位出血	1	0.9	0		0		0		0	
[肝胆道系障害]	0		2	1.9	0		0		2	1.6
黄疸	0		1	0.9	0		0		1	0.8
薬物性肝障害	0		1	0.9	0		0		1	0.8
[感染症および寄生虫症]	0		4	3.7	0		0		4	3.1
丹毒	0		1	0.9	0		0		1	0.8
帯状疱疹	0		1	0.9	0		0		1	0.8
敗血症	0		1	0.9	0		0		1	0.8
敗血症性ショック	0		1	0.9	0		0		1	0.8
サイトメガロウイルス性腸炎	0		1	0.9	0		0		1	0.8
口腔ヘルペス	0		1	0.9	0		0		1	0.8
[傷害、中毒および処置合併症]	1	0.9	0		0		0		0	
創傷出血	1	0.9	0		0		0		0	
[臨床検査]	4	3.5	9	8.3	0		0		9	7.0
血中ビリルビン増加	0		2	1.9	0		0		2	1.6
肝機能検査異常	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
肝酵素上昇	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	0.9	0		0		1	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	0.9	0		0		1	0.8
血圧低下	0		1	0.9	0		0		1	0.8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	0.9	0		0		1	0.8
ヘモグロビン減少	0		1	0.9	0		0		1	0.8
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	0.9	0		0		1	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	0		0		0		0	
[代謝および栄養障害]	1	0.9	0		0		0		0	
高アミラーゼ血症	1	0.9	0		0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	0		1	0.9	0		0		1	0.8
成人発症スチル病	0		1	0.9	0		0		1	0.8

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-2 副作用発現状況（004、005、006 試験）（続き）

[SOC] PT	004 pAT 製剤 N=113		004 KW-3357 N=108		005 KW-3357 N=15		006 KW-3357 N=5		Total KW-3357 N=128	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[神経系障害]	1	0.9	5	4.6	0		0		5	3.9
脳梗塞	0		2	1.9	0		0		2	1.6
卒中の出血性変化	1	0.9	1	0.9	0		0		1	0.8
痙攣	0		1	0.9	0		0		1	0.8
出血性脳梗塞	0		1	0.9	0		0		1	0.8
[腎および尿路障害]	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
血尿	2	1.8	1	0.9	0		0		1	0.8
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	2.7	1	0.9	0		0		1	0.8
喉頭浮腫	0		1	0.9	0		0		1	0.8
鼻出血	1	0.9	0		0		0		0	
喀血	1	0.9	0		0		0		0	
血胸	1	0.9	0		0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	2	1.8	7	6.5	0		0		7	5.5
皮下出血	2	1.8	2	1.9	0		0		2	1.6
薬疹	0		2	1.9	0		0		2	1.6
紅斑	0		1	0.9	0		0		1	0.8
点状出血	0		1	0.9	0		0		1	0.8
中毒性皮疹	0		1	0.9	0		0		1	0.8

MedDRA/J version 16.0

表2.7.4.7-3 死亡に至った有害事象及び副作用（004 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	02-01	男	60	誤嚥性肺炎を主因とする敗血症性ショック (敗血症性ショック) [感染症および寄生虫症]	2012-01-28(2) 2012-01-30(4)	高度 重篤 関連あるかもしれない	中止 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	02-05	男	89	原疾患の悪化による死亡 (疾患進行) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-12-05(10) 2012-12-05(10)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	04-01	男	85	誤嚥性肺炎(増悪) (誤嚥性肺炎) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2011-10-03(18) 2011-10-13(28)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 死亡のため追跡不可能				
KW-3357	05-01	男	61	肺癌の進行 (肺の悪性新生物) [良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	2012-03-19(14) 2012-03-28(23)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
KW-3357	05-03	女	73	合併症の悪化(成人 Still 病) (成人発症スチル病) [筋骨格系および結合組織障害]	2012-06-27(3) 2012-06-30(6)	高度 重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	死亡
				備考：				
				基礎疾患の悪化(敗血症(感染部位不明)) (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-06-27(3) 2012-06-30(6)	高度 重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	死亡
				備考：				
pAT 製剤	10-03	男	83	多臓器不全 (多臓器不全) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-07-09(2) 2012-07-10(3)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 基礎疾患の増悪によるもの				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-3 死亡に至った有害事象及び副作用（004 試験）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	10-07	女	66	S 状結腸穿孔 (大腸穿孔) [胃腸障害]	2012-10-24(10) 2012-10-26(12)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	11-09	男	80	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-01-18(3) 2012-01-18(3)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	11-13	男	89	低酸素性脳症に伴う全身状態の悪化 (状態悪化) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-05-22(16) 2012-05-25(19)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	11-17	男	80	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-07-04(10) 2012-07-04(10)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	11-22	男	59	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-11-14(2) 2012-11-14(2)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	11-31	女	83	全身状態の悪化 (状態悪化) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2013-03-06(2) 2013-03-06(2)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	14-02	男	49	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-10-25(3) 2012-10-25(3)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 臨床経過、剖検結果より、死亡原因は原疾患である敗血症の悪化によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定的				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-3 死亡に至った有害事象及び副作用（004 試験）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
pAT 製剤	15-06	男	45	誤嚥による窒息の疑い (窒息) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2013-03-11(14) 2013-03-11(14)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 肺炎に伴う呼吸不全の状態で、虫垂癌、癌性腹膜炎、腸閉塞による通過障害に伴い、誤嚥を引き起こし窒息死に至ったため、治験薬との因果関係はないと考える				
KW-3357	15-07	女	72	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2013-03-06(7) 2013-03-06(7)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 偽膜性腸炎により敗血症となり DIC を併発した。感染症の治療と DIC の治療を並行して行っていたが、敗血症の悪化に伴う循環不全、呼吸不全、ショック状態を防ぎ得ず死に至った。				
pAT 製剤	16-01	男	73	急性呼吸器不全 (呼吸不全) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-02-18(11) 2012-02-19(12)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 血圧低下を認めた。治験薬投与期間中は DIC スコア、ATⅢの改善を認めたことと、治験薬投与終了から時間が経過していることから、因果関係はないと考える。				
pAT 製剤	16-03	女	78	多臓器不全 (多臓器不全) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-09-09(1) 2012-09-11(3)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 多臓器不全と DIC が重篤化しており、インフルエンザ A 型感染症も合併していたための死亡であり、治験薬との因果関係はなし。				
pAT 製剤	17-09	男	84	敗血症性ショック (敗血症性ショック) [感染症および寄生虫症]	2013-04-20(13) 2013-04-21(14)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
KW-3357	18-16	女	83	甲状腺クリーゼの悪化 (甲状腺中毒クリーゼ) [内分泌障害]	2012-08-23(2) 2012-08-23(2)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 甲状腺クリーゼに肺炎を合併した症例であり、集学的治療に反応せず死亡に至った。治験薬との因果関係はないものと考える。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-3 死亡に至った有害事象及び副作用（004 試験）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
pAT 製剤	18-28	女	72	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2013-01-29(10) 2013-02-02(14)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 転帰不良例であり、治験薬との因果関係はないと考える。(2/2 に重篤と判断)				
KW-3357	18-32	女	76	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2013-03-07(1) 2013-03-08(2)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：敗血症に伴う急性腎不全と、急性副腎不全による高 K 血症が誘因と考えられる心停止であり治験薬との因果関係はないと考える。重篤の判断は 2013.3.8				
KW-3357	19-05	男	82	誤嚥性肺炎の悪化 (誤嚥性肺炎) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-08-16(2) 2012-08-16(2)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 基礎疾患のコントロール不良による悪化によるもので、治験薬との因果関係はない。				
KW-3357	19-07	女	79	敗血症の増悪 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-11-07(8) 2012-11-13(14)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	19-09	男	78	肺炎の増悪 (肺炎) [感染症および寄生虫症]	2013-05-01(8) 2013-05-15(22)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	20-01	女	67	感染性心内膜炎の増悪 (心内膜炎) [感染症および寄生虫症]	2012-03-11(16) 2012-03-11(16)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 細菌性心内膜炎の増悪は対照薬 PAT(ノイアート)終了後 11 日後の事象であり全身状態悪化し死亡に至ったことにより対照薬 PAT(ノイアート)との因果関係はないと判断する				
pAT 製剤	20-07	男	52	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2013-03-26(2) 2013-03-29(5)	高度 重篤 関連なし	中止 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-3 死亡に至った有害事象及び副作用（004 試験）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	21-06	男	61	心停止 (心停止) [心臓障害]	2012-11-16(5) 2012-11-16(5)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更／その他(CPR により蘇生)	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 基礎疾患悪化による				
pAT 製剤	27-01	女	70	呼吸不全による死亡 (呼吸不全) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-11-06(21) 2012-11-06(21)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 肺癌合併症である呼吸不全の悪化が直接の原因と考えられるため。				
pAT 製剤	30-03	男	83	肺炎の悪化 (肺炎) [感染症および寄生虫症]	2012-08-24(2) 2012-08-28(6)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
				肝機能障害 (肝機能異常) [肝胆道系障害]	2012-08-24(2) 2012-08-28(6)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	30-05	男	68	感染性心内膜炎 (心内膜炎) [感染症および寄生虫症]	2012-10-16(19) 2012-10-16(19)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	30-06	女	94	敗血症性ショック (敗血症性ショック) [感染症および寄生虫症]	2012-10-13(2) 2012-10-15(4)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
pAT 製剤	30-12	女	85	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2013-04-10(14) 2013-04-11(15)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 偽膜性腸炎発症により抗生剤が使用できず、基礎疾患の感染コントロールが困難になったことが原因と考える。また、治験薬投与終了後、時間が経過してから発現しており、因果関係はない。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-4　死亡に至った有害事象（005 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	01-03	男	61	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-11-02(4) 2012-11-03(5)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 敗血症自体の改善が得られなく循環不全および多臓器不全による死亡と考えられた。				
KW-3357	03-01	男	64	非小細胞肺癌の進行 (非小細胞肺癌) [良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	2012-10-13(4) 2012-10-20(11)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考：				
KW-3357	08-02	男	79	急性呼吸不全 (急性呼吸不全) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-09-26(14) 2012-09-26(14)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 喀痰による気道閉塞が直接的な原因であり、治験薬との因果関係はないと判断する				
KW-3357	08-04	男	77	多臓器不全 (多臓器不全) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-11-03(2) 2012-11-04(3)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 多臓器不全の進行によるため、治験薬との因果関係はないと考える				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-5　死亡に至った有害事象（006 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	01-01	女	81	多臓器不全の悪化 (多臓器不全) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-02-24(11) 2012-02-26(13)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 原疾患に伴う悪化の為治験薬との因果関係はないと判断する				
KW-3357	06-02	男	71	慢性呼吸不全急性増悪 (急性呼吸不全) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-10-14(25) 2012-10-14(25)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 元々の気管支拡張症による慢性呼吸不全で在宅酸素療法が導入されており、肺性心を呈していた。今回の肺炎治療のため、人工呼吸器管理を行ったが、呼吸機能のさらなる低下のため抜管できず、気管切開を行った。それでも人工呼吸器管理の離脱は困難で次第に 1 回換気量の低下、気道内圧の上昇、肺線進化が逆行したとみられ、死亡に至った。したがって慢性呼吸不全による急性増悪による死亡と考えられ、因果関係はないと判断した。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-6 その他の重篤な有害事象及び副作用（004 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	01-01	女	43	左血胸 (血胸) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2011-09-18(24) 2011-09-19(25)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考：				
KW-3357	01-04	男	55	敗血症の再燃 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-02-09(10) 2012-02-13(14)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復
				備考：				
KW-3357	03-02	男	95	腹壁創し開 (創離開) [傷害、中毒および処置合併症]	2012-08-16(8) 2012-09-12(35)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考： 対象患者が高齢で組織が脆弱であったためで因果関係はない。				
pAT 製剤	07-06	女	72	右血胸 (血胸) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2011-12-20(4) 2012-01-13(28)	高度 重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考： 12/21 に高度 Hb 低下を伴い、重篤と判断				
KW-3357	07-13	男	55	肺炎 (肺炎) [感染症および寄生虫症]	2013-02-07(25) 2013-02-21(39)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考：				
KW-3357	09-10	女	69	脳梗塞 (卒中の出血性変化) [神経系障害]	2012-10-04(4) 2012-10-31(31)	高度 重篤 関連なし	中止 他剤使用・変更	軽快 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： なお、10/15CT にて脳梗塞巣は出血性脳梗塞所見となっていたが、ショックバイタルによる血行動態のため。今後は変化認めないと考え治験の追跡は不要、通常診療でフォロー				
pAT 製剤	09-11	男	70	新たな消化管穿孔による腹膜炎の再発 (腹膜炎) [感染症および寄生虫症]	2013-02-17(4) 2013-03-14(29)	高度 重篤 関連なし	中止 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	軽快 当該被験者の中止に至った有害事象
				備考： 基礎疾患に起因するもの 治験としての追跡は終了とし転科先にてフォローとする。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-6 その他の重篤な有害事象及び副作用（004 試験）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
pAT 製剤	10-01	女	81	右脳出血 (脳出血) [神経系障害]	2011-09-19(14) 2011-10-03(28)	中等度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快
				備考： 高血圧脳症に伴う事象のため治験薬との因果関係なし 軽快傾向にありコントロール可能なため追跡不要と判断した				
KW-3357	10-02	女	85	脳梗塞 (脳梗塞) [神経系障害]	2012-05-15(5) 2012-05-24(14)	高度 重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快
				備考： 意識障害改善認められて、転院先にて継続治療されることから、追跡不要とした。				
pAT 製剤	11-03	女	81	急性胆のう炎 (急性胆嚢炎) [肝胆道系障害]	2011-08-03(13) 2011-08-17(27)	中等度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復
				備考：				
KW-3357	11-10	男	65	消化管出血 (胃腸出血) [胃腸障害]	2012-02-10(9) 2012-02-23(22)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復
				備考： 本事象は治験薬投与終了後に発生した事象であり、治験薬が原因で発生したとは考えにくい為、本事象と治験薬との因果関係は否定できる。				
KW-3357	11-26	男	63	脳梗塞 (卒中の出血性変化) [神経系障害]	2013-01-27(6) 2013-02-26(36)	高度 重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	後遺症あり
				備考： 治験としての追跡は終了し、今後は日常診療にてフォロー。出血の合併あったが、事象発現から 1 か月程度経過しており臨床症状に影響を与えるものでなかった。				
KW-3357	17-05	男	63	壊疽性胆のう炎 (感染性胆嚢炎) [感染症および寄生虫症]	2012-07-10(15) 2012-07-21(26)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考： 7/10 頃から食欲低下、右季助部痛あり、CT 検査施行し、診断に至る。偶発的事象と考え、治験薬との因果関係はないと判断する。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-6 その他の重篤な有害事象及び副作用（004 試験）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
pAT 製剤	18-14	女	80	出血性脳梗塞 (出血性脳梗塞) [神経系障害]	2012-08-23(16) 2012-09-25(49)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	後遺症あり
				備考： 治験薬投与終了してから、時間的にも経過していることより偶発的なものと推定し、因果関係否定できると考える。今後も状態変わらないと思われること、及び転院に伴い、治験としての追跡は終了とする。				
pAT 製剤	19-09	男	78	脳梗塞 (脳梗塞) [神経系障害]	2013-04-30(7) 2013-05-15(22)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復
				備考： 死亡のため、追跡不可。				
pAT 製剤	20-06	女	80	下行結腸穿孔 (大腸穿孔) [胃腸障害]	2013-04-03(12) 2013-05-02(41)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考： 留置していたドレーンから出血を疑う黄褐色の排液あり、開腹し、当該事象を確認 出血に関しては、本事象により生じた D.I.C. によるものであり治験薬との因果関係はない。				
KW-3357	21-06	男	61	心停止 (心停止) [心臓障害]	2012-11-15(4) 2012-11-15(4)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更／その他(CPR により蘇生)	消失・回復
				備考： 基礎疾患悪化による				
KW-3357	26-04	男	75	感染性心内膜炎 (心内膜炎) [感染症および寄生虫症]	2012-10-15(2) 2012-10-31(18)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復
				備考： 合併症「多発性脳梗塞」の原因が感染性心内膜炎と考える。治験薬投与前から脳梗塞は存在しているため、本事象も治験薬投与前から存在していたと考えられ、因果関係はない				
				十二指腸癌 (小腸癌) [良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	2012-11-01(19) 2012-11-12(30)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復
				備考： 本事象の特性上、治験薬投与開始後に発症したことは時間的に考えられないため、因果関係はない。因果関係がないため、追跡は不要と考える。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-6 その他の重篤な有害事象及び副作用（004 試験）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	26-05	男	41	消化管出血 (胃腸出血) [胃腸障害]	2013-04-10(9) 2013-04-24(23)	高度 重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考： 治験薬の半減期より、治験薬と因果関係がある可能性は低いと考える。				
KW-3357	27-03	男	77	敗血症の再燃 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-12-30(28) 2013-01-10(39)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考：				
KW-3357	30-10	女	85	右化膿性膝関節炎の悪化 (細菌性関節炎) [感染症および寄生虫症]	2013-01-21(6) 2013-02-19(35)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考：				
				右下肢蜂巣炎の悪化 (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2013-01-21(6) 2013-02-19(35)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考：				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-7　その他の重篤な有害事象（005 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	01-02	男	71	敗血症の悪化 (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2012-05-26(3) 2012-06-05(13)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考：				
KW-3357	04-02	男	75	肺浸潤の悪化 (肺浸潤) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-08-17(4) 2012-09-10(28)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	軽快
				備考： 原疾患の増悪であり、治験薬との因果関係はなく、追跡は不要と判断する。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-8　その他の重篤な有害事象（006 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名（症例報告書記載名） (PT) [SOC]	発現日（経過日数） 転帰日（経過日数）	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止
KW-3357	01-01	女	81	心停止 (心停止) [心臓障害]	2012-02-14(1) 2012-02-15(2)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復
				備考： 熱中症が原因の代謝性アシドーシスによるものであり、治験薬との因果関係はなしと考える。				

MedDRA/J version 16.0
経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

表2.7.4.7-9　出血症状及び過敏症の対象事象一覧

SOC	PT	出血症状	過敏症
血液およびリンパ系障害	出血性貧血	○	
	出血性素因	○	
内分泌障害	甲状腺出血	○	
眼障害	眼瞼浮腫		○
胃腸障害	出血性十二指腸潰瘍	○	
	変色便	○	
	出血性胃潰瘍	○	
	胃腸出血	○	
	吐血	○	
	メレナ	○	
	口腔内出血	○	
	食道静脈瘤出血	○	
	上部消化管出血	○	
	痔出血	○	
	出血性小腸潰瘍	○	
	腹壁血腫	○	
一般・全身障害および投与部位の状態	カテーテル留置部位出血	○	
	穿刺部位出血	○	
	血管穿刺部位出血	○	
	血管穿刺部位血腫	○	
傷害、中毒および処置合併症	輸血反応		○
	創部分泌	○	
	処置後出血	○	
	創傷出血	○	
	膵液漏出	○	
	アレルギー性輸血反応		○
	処置による出血	○	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	○	
神経系障害	脳出血	○	
	出血性脳梗塞	○	
	卒中の出血性変化	○	
腎および尿路障害	血尿	○	
生殖系および乳房障害	陰茎出血	○	
	外陰部出血	○	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	○	
	喀血	○	
	血胸	○	
	肺胞出血	○	
皮膚および皮下組織障害	薬疹		○
	紅斑		○
	皮下出血	○	
	点状出血	○	
	そう痒症		○
	紫斑	○	
	発疹		○
	紅斑性皮疹		○
	蕁麻疹		○
	全身紅斑		○
	全身性そう痒症		○
	中毒性皮疹		○
血管障害	出血	○	

MedDRA/J version 16.0

KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

2.7.5 参考文献

1. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093-5.
2. Ilias W, List W, Decruyenaere J, Lignian H, Knaub S, Schindel F, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis : a pharmacolinetic study. Intensive Care Med. 2000;26:704-15.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

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（先天性アンチトロンビン欠乏症）
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）
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome（全身性炎症反応症候群）
pAT 製剤	血漿由来アンチトロンビン製剤

用語の定義

用語	定義
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE II	The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（重症度スコア）
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中 AT 活性―時間曲線下面積
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（又は AT 抗原濃度）―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty,m}$	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（t_m（KW-3357 又は pAT 製剤の血漿中 AT 活性平均値の最終算出時点のうち、より早い時点）までの AUC_{0-tm} を算出し、$k_{el,m}$ を用いて無限大時間まで外挿）
AUC_{48-121}	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から初回投与開始後 121 時間までの血漿中 AT 活性―時間曲線下面積
AUC_{48-t}	3357-002 試験： KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）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 3357-003 試験： KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から t 時間（最終検出時間）までの血漿中 AT 活性―時間曲線下面積

用語	定義
$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$	3357-002 試験： KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から血漿中 AT 抗原濃度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 抗原濃度―時間曲線下面積 3357-003 試験： KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から t 時間（最終検出時間）までの血漿中 AT 抗原濃度―時間曲線下面積
$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$	3357-002 試験： KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から血漿中抗 Xa 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）までの血漿中抗 Xa 活性―時間曲線下面積 3357-003 試験： KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与開始（初回投与開始後 48 時間）から t 時間（最終検出時間）までの血漿中抗 Xa 活性―時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）／身長（m）^{2}）
Ca	カルシウム
CL	全身クリアランス
Cl	クロール
C_{max}	最高血漿中 AT 活性、又は血漿中 AT 抗原濃度
$C_{max,1st}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 1 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
$C_{max,2nd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 2 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
$C_{max,3rd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中 AT 活性
$C_{max,3rd(antithrombin)}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中 AT 抗原濃度
$C_{max,3rd(antiXa)}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回目投与後の最高血漿中抗 Xa 活性
CRF	症例報告書
CRP	C-反応性蛋白
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
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
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。
INR	国際正規化比
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
IU	国際単位
K	カリウム

用語	定義
k_{el}	消失速度定数
$k_{el,m}$	t_m（KW-3357 又は pAT 製剤の血漿中 AT 活性平均値の最終算出時点のうち、より早い時点）以前の消失相から算出した消失速度定数
LDH	乳酸脱水素酵素
LLT	MedDRA/J における下層語
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	平均滞留時間
MRT_m	$AUC_{0-\infty,m}$ 及びその 1 次モーメントである $AUMC_{0-\infty,m}$ を用いて算出した平均滞留時間
Na	ナトリウム
PAI-1	プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1
PIC	α_2-プラスミンインヒビター・プラスミン複合体
PT	MedDRA/J における基本語
PPS	治験実施計画書に適合した解析集団
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）
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTcF、Bazett 法で補正された QTcB）
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
$t_{1/2,m}$	t_m（KW-3357 又は pAT 製剤の血漿中 AT 活性平均値の最終算出時点のうち、より早い時点）以前の血漿中 AT 活性データから算出した消失半減期
TAT	トロンビン・AT 複合体
t_m	KW-3357 又は pAT 製剤の血漿中 AT 活性平均値の最終算出時点のうち、より早い時点
t_{max}	最高血漿中 AT 活性到達時間、又は最高血漿中 AT 抗原濃度到達時間
$t_{max,3rd}$	KW-3357 又は pAT 製剤の 3 回投与後の最高血漿中 AT 活性到達時間
V_{ss}	定常状態の分布容積
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
血漿中 AT 活性	抗トロンビン活性を指標として測定した AT 活性
抗 Xa 活性	抗 Xa 活性を指標として測定した AT 活性
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
被験者番号	被験者識別コードのうち治験実施計画書番号を除いた被験者ごとの番号とする。
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 5
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較試験（試験番号：3357-002）（5.3.1.2-1） 8
2.7.6.2 KW-3357 と pAT 製剤の生物学的同等性試験（試験番号：3357-003）（5.3.1.2-2） 23
2.7.6.3 KW-3357 の健康成人男性を対象とした単回投与試験（試験番号：3357-[redacted]01）（5.3.3.1-1） 39
2.7.6.4 CAD 患者を対象とした第 I 相臨床試験（試験番号：3357-EU-001）（5.3.3.2-1） 56
2.7.6.5 感染症に伴い発症した DIC 患者を対象とした KW-3357 の第 III 相実薬対照非盲検比較試験（試験番号：3357-004）（5.3.5.1-1） 66
2.7.6.6 厚生省 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象とした第 III 相一般臨床試験（試験番号：3357-005）（5.3.5.2-1） 158
2.7.6.7 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た第 III 相一般臨床試験（試験番号：3357-006）（5.3.5.2-2） 180

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、表 2.7.6-1に示した。

表2.7.6-1　臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
3357-002 薬物動態比較 国内	薬物動態 安全性	単施設、無作為化、 実薬対照、非盲検、 並行群間比較試験	健康成人男性	KW-3357： 60 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注 血漿由来アンチトロンビン製剤（pAT 製剤）： 60 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注	KW-3357 群：10 名 pAT 製剤群：10 名	3 日間	完了 完全な報告書	5.3.1.2-1
3357-003 生物学的同等性 国内	生物学的同等性 安全性	単施設、無作為化、 実薬対照、非盲検、 並行群間比較試験	健康成人男性	KW-3357： 72 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注 pAT 製剤： 60 IU/kg を 1 日 1 回点滴静注	KW-3357 群：21 名 pAT 製剤群：21 名	3 日間	完了 完全な報告書	5.3.1.2-2
3357-[redacted]01 第 I 相 国内	薬物動態 安全性	単施設、非盲検、群逐次増量、単回投与試験	健康成人男性	KW-3357： 5、20、60、120 IU/kg を点滴静注	5 IU/kg 群　：6 名 20 IU/kg 群　：6 名 60 IU/kg 群　：6 名 120 IU/kg 群：6 名	単回投与	完了 完全な報告書	5.3.3.1-1
3357-EU-001 第 I 相 海外	薬物動態 安全性 忍容性	多施設共同、非盲検、 単回投与試験	先天性アンチトロンビン欠乏症（CAD）患者	KW-3357： 50 IU/kg を静脈内投与	16 名	単回投与	完了 完全な報告書	5.3.3.2-1
3357-004 第 III 相 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	感染症汎発性血管内凝固症候群（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	KW-3357 群：109 名 pAT 製剤群：112 名	5 日間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
3357-005 第 III 相 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	15 名	5 日間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
3357-006 第 III 相 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	5 名	5 日間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-2

2.7.6.1 KW-3357 と pAT 製剤の薬物動態比較試験（試験番号：3357-002）（5.3.1.2-1）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KW-3357 と血漿由来アンチトロンビン製剤の薬物動態比較試験
実施国（施設数）	日本（1）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	健康成人男性を対象として、KW-3357（60 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与した際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する。あわせて、KW-3357 を 1 日 1 回 3 日間反復投与した際の安全性を検討する。主要評価項目は血漿中アンチトロンビン（AT）活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ とする。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	健康成人男性を対象に、KW-3357（60 IU/kg）又は pAT 製剤（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与した際の薬物動態として、血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性を比較した。試験デザインは、無作為化並行群間比較試験とし、投与前日の体重に基づいて算出された用量の KW-3357 又は pAT 製剤を、1 時間かけて点滴静注した。なお、被験者に投与する薬液量は 200 mL とした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：20 名（KW-3357 群 10 名、pAT 製剤群 10 名） **設定根拠** KW-3357 の健康成人男性を対象とした単回投与試験より、KW-3357 60 IU/kg 投与時又は 120 IU/kg 投与時の血漿中 AT 活性（投与前補正あり）より算出された C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$（t：血漿中 AT 活性が定量下限未満となる被験者が発現した最も早い時点）の常用対数値の分散は、最大で 0.0028 であった。この分散を用いると、KW-3357 と pAT 製剤に差がないと仮定した場合に、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の対数値による平均値の差の 90%信頼区間は、1 群 8 名で実施したとき、90%以上の確率で log(0.80)~log(1.25)に入る。本治験では 3 回投与時の C_{max} 及び AUC を指標とするため、分散が増大する可能性も考慮して、目標被験者数を 1 群 10 名、計 20 名と設定した。 **解析時** 投与被験者数：20 名（KW-3357 群 10 名、pAT 製剤群 10 名） 薬物動態解析対象集団：20 名（KW-3357 群 10 名、pAT 製剤群 10 名） 安全性解析対象集団：20 名（KW-3357 群 10 名、pAT 製剤群 10 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 健康成人男性 **組入れ基準** 1） 本治験開始前に治験薬及び本治験の目的･内容について十分な説明を受け、よく理解したうえ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者 2） 同意取得時に 20 歳以上 45 歳未満の日本人男性 3） 事前検査時に BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 **除外基準** 1） 治療を必要とする現病を有する者 2） 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する者

項目	内容
	3） 異常出血、血栓症の既往歴又は家族歴を有する者 4） 顕性の消化管出血（下血、吐血等）の既往歴又は現病を有する者 5） アルコール又は薬物依存者 6） 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒検査）で全項目陰性とならなかった者 7） 治験薬の投与開始前 4 週間以内に薬剤（市販薬及び外用剤を含む）を使用した者 8） 治験薬の投与開始前 4 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者 9） 治験薬の投与開始前 3 ヵ月以内に入院又は手術の治療を受けた者、又は 200 mL を超える採血（献血）を行った者 10） 過去に KW-3357 の投与を受けた者 11） 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者
使用薬剤	KW-3357 500 IU/バイアル（ロット [redacted]） pAT 製剤 乾燥濃縮人 AT III（製品名：ノイアート®静注用 500 単位）500 IU/バイアル（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	KW-3357 用量は 60 IU/kg/日とし、投与前日の体重に基づいて算出された用量の KW-3357 を、1 時間かけて点滴静注した。被験者に投与する薬液量は 200 mL とした。 pAT 製剤 用量は 60 IU/kg/日とし、投与前日の体重に基づいて算出された用量の pAT 製剤を、1 時間かけて点滴静注した。被験者に投与する薬液量は 200 mL とした。 **投与期間** 3 日間
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.1.1-1に示す。
評価項目	**薬物動態** 測定される血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性は、投与された治験薬と内因性 AT に由来する測定値となるため、治験薬投与後の測定値から投与前値を差し引いた値（投与前補正あり）を用いた。 **主要評価項目** • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性より算出される以下の薬物動態パラメータ $C_{max,3rd}$、$AUC_{48\text{-}t}$ **副次評価項目** • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性より算出される以下の薬物動態パラメータ incremental recovery、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、$t_{max,3rd}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、k_{el} • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 抗原濃度より算出される以下の薬物動態パラメータ $C_{max,3rd(antithrombin)}$、$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性及び AT 抗原濃度 • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中抗 Xa 活性

項目	内容
	安全性 有害事象
統計手法	**薬物動態の評価** **1）KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性** 投与群ごとに血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性データを一覧に示し、採血時点ごとの基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値）を算出した。また、実数及び対数スケールによって、各採血時点における血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性の推移を、被験者ごとのデータ又は平均値でグラフ化した。 投与群ごとの血漿中 AT 活性と抗 Xa 活性の関連性について比較検討した。 **2）KW-3357 又は pAT 製剤投与時の薬物動態パラメータ** 血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ について、投与群ごとに基本統計量（算出被験者数、対象被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値）を算出した。これらの薬物動態パラメータの対数変換値について、投与群を因子とした分散分析により解析した。また、パラメータの対数変換値の平均値の投与群差に対する 90%信頼区間を算出した。 血漿中 AT 活性の $C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、$t_{max,3rd}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、k_{el}、incremental recovery、血漿中 AT 抗原濃度の $C_{max,3rd(antithrombin)}$、$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ 及び血漿中抗 Xa 活性の $C_{max,3rd(antiXa)}$、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$ について、投与群ごとに基本統計量（平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値）を算出した。これらの薬物動態パラメータについて、投与群を因子とした分散分析により、KW-3357 と pAT 製剤の平均値が等しいとおいた帰無仮説に対する検定を行った。なお、$t_{max,3rd}$ を除くパラメータの値は対数変換して解析した。 **安全性の評価** すべての有害事象は医師記載名をもとに MedDRA/J version 12.1 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA/J の PT、SOC 別に行った。また、重症度別の発現被験者数を投与群ごとに集計した。臨床検査及び生理学的検査については項目ごとに推移図を作成した。尿検査（定性）、心電図（正異）、眼底検査については投与前後のシフト表を作成した。また、抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体データを一覧に示した。 有害事象と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」、「関連あり」の 4 段階で判定し、「関連なし」以外の事象を副作用と定義した。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「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、治験薬の投与を中止した非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」とした。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数回・複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。その際に、重篤性、重症度は最も重いものを採用し、治験薬投与との因果関係は最も関連性の高い判定を採用した。

表2.7.6.1.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

観察・調査・検査項目	事前検査 (投与前4週間以内)	投与前日			投与1日目											4日目			5日目			6日目		
					投与2日目																			
					投与3日目																			
時刻[1]			14時	19時	投与前	9時	9時30分	10時	10時30分	11時	13時	14時	16時	19時	22時	10時	14時	19時	10時	14時	19時	10時	14時	19時
経過時間（時間）[2]						0	0.5	1	1.5	2	4	5	7	10	13	25	29	34	49	53	58	73	77	82
入院期間		←																						→
投与（投与状況調査）						←		→																
食事[3]			○	○	○							○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
同意取得	○																							
適格性調査	←				→																			
被験者背景	○																							
医師の診察	○	○			○			○		○	○		○			○			○			○		
身長	○																							
体重	○	○			○											○						○		
血圧・脈拍数（臥位）	○	○			○		○	○	○	○	○		○	○	○	○			○			○		
体温（腋窩）	○	○			○		○	○	○	○	○		○	○	○	○			○			○		
12誘導心電図	○	○			○											○						○		
眼底検査	○															○								
臨床検査	○	○			○											○						○		
凝固線溶系検査	△				○			○			○			○		○			○			○		
感染症検査	○																							
乱用薬物検査	○																							
採血[4]（抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体）					☆											○								
採血（血漿中AT活性、AT抗原濃度、抗Xa活性）					○			○			○			○		○			○			○		

1) 時刻は、治験薬投与開始を 9 時、投与終了を 10 時と想定した場合の目安。
2) 経過時間は、投与 1、2 及び 3 日目では、その日の投与開始時を基点として、4 日目以降では、投与 3 日目の投与開始時を基点として記載。
3) 食事の時刻は目安（臨床検査実施後に食事を摂取する）。
4) KW-3357 群のみ測定。
△ TAT、PIC、PAI-1 は除く。
☆ 1 日目のみ測定。

抗 KW-3357 抗体、AT 活性阻害抗体、血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度、抗 Xa 活性測定のための各採血時点のずれの許容範囲
d1, 投与前： 治験薬投与開始前（時間の規定なし）
d2, 投与前、d3, 投与前： 治験薬投与開始時 −5 分以内
d1, 1 h、d2, 1 h、d3, 1 h： ±2 分（初回投与開始時を基点とする）
d1, 4 h、d1, 10 h、d2, 4 h、d2, 10 h、d3, 4 h、d3, 10 h、d3, 25 h： ±5 分（初回投与開始時を基点とする）
d3, 49 h、d3, 73 h： ±10 分（初回投与開始時を基点とする）
その他の観察・調査・検査項目のずれの許容範囲
d1, 投与前： 治験薬投与開始前（時間の規定なし）
d1, 0.5 h、d1, 1 h、d1, 1.5 h、d1, 2 h、
d2, 0.5 h、d2, 1 h、d2, 1.5 h、d2, 2 h、
d3, 0.5 h、d3, 1 h、d3, 1.5 h、d3, 2 h： ±15 分（初回投与開始時を基点とする）
d1, 4 h、d1, 7 h、d1, 10 h、d1, 13 h、
d2, 4 h、d2, 7 h、d2, 10 h、d2, 13 h、
d3, 4 h、d3, 7 h、d3, 10 h、d3, 13 h： ±30 分（初回投与開始時を基点とする）
上記以外：±1 時間（初回投与開始時を基点とする）（体重、臨床検査は、起床時以降に実施可）

表2.7.6.1.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（続き）

観察・調査・検査項目	7日目			8日目			9日目			10日目	事後検査1 (初回投与から17～23日目)	事後検査2 (初回投与から45～51日目)	事後検査3 (初回投与から93～99日目)	中止時1	中止時2
時刻[1]	10時	14時	19時	10時	14時	19時	10時	14時	19時	10時					
経過時間（時間）[2]	97	101	106	121	125	130	145	149	154	169					
入院期間	←									→					
投与（投与状況調査）															
食事[3]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○					
同意取得															
適格性調査															
被験者背景															
医師の診察	○			○			○			○	○		○	○	○
身長															
体重										○	○			○	
血圧・脈拍数（臥位）	○			○			○			○	○			○	
体温（腋窩）	○			○			○			○	○			○	
12誘導心電図										○	○			○	
眼底検査										○	○			○	
臨床検査										○	○		○	○	○
凝固線溶系検査				○						○	○			○	
感染症検査													□		□
乱用薬物検査															
採血[4]（抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体）										○	○	○	○	○	○
採血（血漿中AT活性、AT抗原濃度、抗Xa活性）	○			○			○			○	○				

1) 時刻は、治験薬投与開始を 9 時、投与終了を 10 時と想定した場合の目安。
2) 経過時間は、投与 1、2 及び 3 日目では、その日の投与開始時を基点として、4 日目以降では、投与 3 日目の投与開始時を基点として記載。
3) 食事の時刻は目安（臨床検査実施後に食事を摂取する）。
4) KW-3357 群のみ測定。
□ pAT 製剤群のみ測定。

抗 KW-3357 抗体、AT 活性阻害抗体、血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度、抗 Xa 活性測定のための各採血時点のずれの許容範囲
d3, 97 h、d3, 121 h、d3, 145 h、d3, 169 h： ±10 分（初回投与開始時を基点とする）
眼底検査のずれの許容範囲
d3, 169 h： ±3 時間（初回投与開始時を基点とする）
その他の観察・調査・検査項目のずれの許容範囲： ±1 時間（初回投与開始時を基点とする）（体重、臨床検査は、起床時以降に実施可）

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1に示した。

本治験の参加について同意が得られた被験者のうち適格性が確認された 20 名を KW-3357 群又は pAT 製剤群にそれぞれ 10 名ずつ無作為に割り付けた。治験を中止した被験者は認められず、治験薬を投与したすべての被験者が治験を完了した。

治験薬が投与された 20 名すべての被験者を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用し、薬物動態及び安全性の評価を実施した。

表2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

	KW-3357	pAT 製剤
治験薬投与被験者	10（100.0%）	10（100.0%）
完了した被験者	10（100.0%）	10（100.0%）
中止した被験者	0（0.0%）	0（0.0%）

2）人口統計学的特性及び他の基準値

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の要約を表 2.7.6.1.2-2に示した。

KW-3357 群及び pAT 製剤群の年齢はそれぞれ 21.6±1.3（平均値±標準偏差、以下同様）及び 22.1±1.7 歳、身長はそれぞれ 170.9±4.8 及び 173.5±5.6 cm、体重はそれぞれ 59.1±6.9 及び 64.3±4.5 kg、BMI はそれぞれ 20.2±1.7 及び 21.4±1.6 kg/m^2 であった。これらの項目において両製剤群間に顕著な差は認められなかった。

表2.7.6.1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

		KW-3357	pAT 製剤
	対象被験者数	10	10
年齢（歳）	平均値	21.6	22.1
	標準偏差	1.3	1.7
	中央値	22.0	22.0
	最小値	20	20
	最大値	23	25
身長 a)（cm）	平均値	170.87	173.52
	標準偏差	4.82	5.64
	中央値	169.35	174.45
	最小値	166.0	160.4
	最大値	180.5	180.3
体重 a)（kg）	平均値	59.12	64.33
	標準偏差	6.91	4.46
	中央値	59.15	63.40
	最小値	51.5	58.4
	最大値	67.2	71.8
BMI a)（kg/m^2）	平均値	20.20	21.39
	標準偏差	1.68	1.55
	中央値	19.70	21.50
	最小値	18.6	18.8
	最大値	22.7	23.3
既往歴・薬物アレルギー歴・合併症	あり	2（20.0%）	1（10.0%）
	なし	8（80.0%）	9（90.0%）

a) 事前検査時

2.7.6.1.3 試験結果

2.7.6.1.3.1 薬物動態

測定される血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性は、投与された治験薬と内因性 AT に由来する測定値となるため、治験薬投与後の測定値から投与前値を差し引いた値（投与前補正あり）を用いた。各被験者の血漿中 AT 活性は投与前との値の差が 300 mIU/mL 未満の場合、また、血漿中 AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性では測定値が投与前値の 120%未満の場合に、定量下限未満（N.D.）とした。なお、基本統計量の算出の際、N.D.は 0 として取り扱ったが、最小値、最大値、幾何平均値の算出では除いた。

1）主要評価項目

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性から算出した $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の基本統計量を表 2.7.6.1.3.1-1に、$C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の分散分析を表 2.7.6.1.3.1-2に示した。

$C_{max,3rd}$ は、KW-3357 群及び pAT 製剤群（各 n=10、以下同様）でそれぞれ 1.67±0.31（平均値±標準偏差、以下同様）及び 1.77±0.16 IU/mL であり、$AUC_{48\text{-}t}$ はそれぞれ 58.44±11.72 及び 91.44±9.58 IU·h/mL であった。

$C_{max,3rd}$ 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（90%信頼区間）は、それぞれ 92.6%（82.5~104.0%）及び 63.2%（56.0~71.3%）であった。$AUC_{48\text{-}t}$ において、両製剤群間に有意な差が認められた（p<0.001）。

表2.7.6.1.3.1-1 血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の要約

投与群	薬物動態パラメータ	算出被験者数	対象被験者数	基本統計量						
				平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357 (10)	$C_{max,3rd}$(IU/mL)	10 (0)	10	1.67	0.31	18.8	1.18	1.62	2.05	1.64
	$AUC_{48\text{-}t}$(IU･h/mL)	10 (0)	10	58.44	11.72	20.0	44.25	55.67	83.94	57.46
pAT 製剤 (10)	$C_{max,3rd}$(IU/mL)	10 (0)	10	1.77	0.16	8.8	1.52	1.75	2.01	1.77
	$AUC_{48\text{-}t}$(IU･h/mL)	10 (0)	10	91.44	9.58	10.5	74.38	93.83	102.96	90.97

投与群：括弧内は薬物動態解析対象被験者数
算出被験者数：括弧内は薬物動態パラメータの算出被験者数に含まれる解析除外の被験者数
対象被験者数：算出被験者数から解析除外となった被験者数を除いた被験者数
基本統計量：対象被験者数が薬物動態解析対象被験者数の半数以下の場合は、最小値と最大値のみ表示した
変動係数の単位：%

表2.7.6.1.3.1-2 血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析			
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値	
$C_{max,3rd}$(IU/mL)	−0.03316	−0.08351	0.01719	92.6	82.5	104.0	1,18.0	1.304	0.268	
$AUC_{48\text{-}t}$(IU･h/mL)	−0.19952	−0.25199	−0.14706	63.2	56.0	71.3	1,18.0	43.489	<.001	**

パラメータの常用対数変換値に対する解析結果
**：p<0.01 *：p<0.05
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

2）副次評価項目

（1）KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性の推移を図 2.7.6.1.3.1-1に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、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、pAT 製剤群より低く推移した。

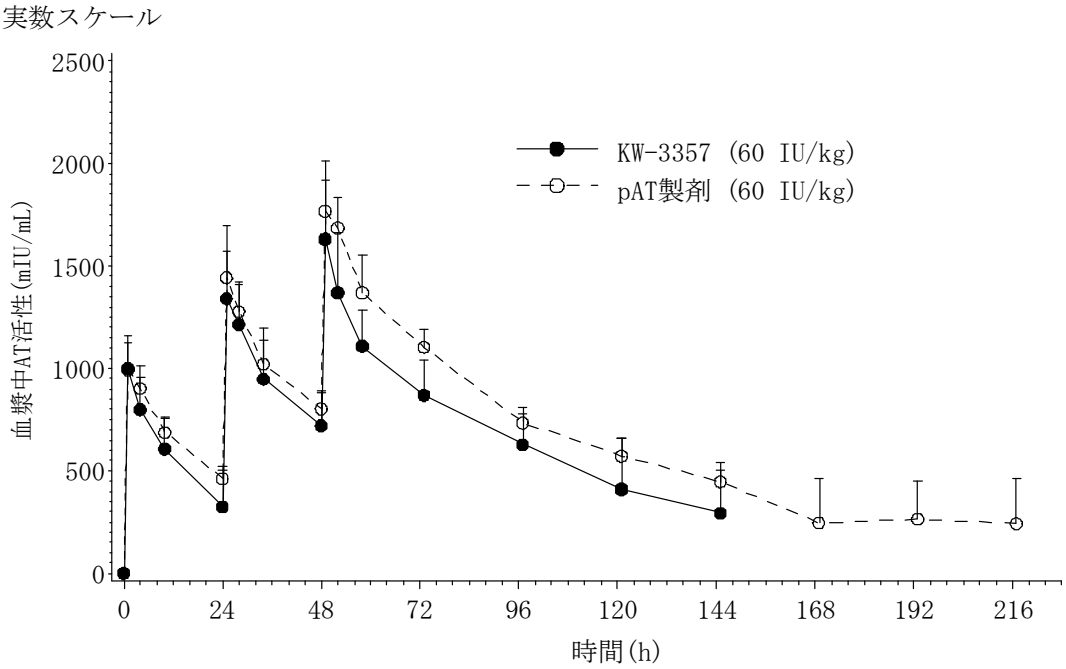


図2.7.6.1.3.1-1　血漿中 AT 活性の推移（平均値+標準偏差、各 n=10）

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 抗原濃度の推移及び血漿中抗 Xa 活性の推移をそれぞれ図 2.7.6.1.3.1-2及び図 2.7.6.1.3.1-3に示した。

血漿中 AT 抗原濃度及び血漿中抗 Xa 活性についても、KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、3 回目投与（1 回目投与後 48 時間）後の KW-3357 群の血漿中 AT 抗原濃度及び血漿中抗 Xa 活性は、pAT 製剤群より低く推移した。

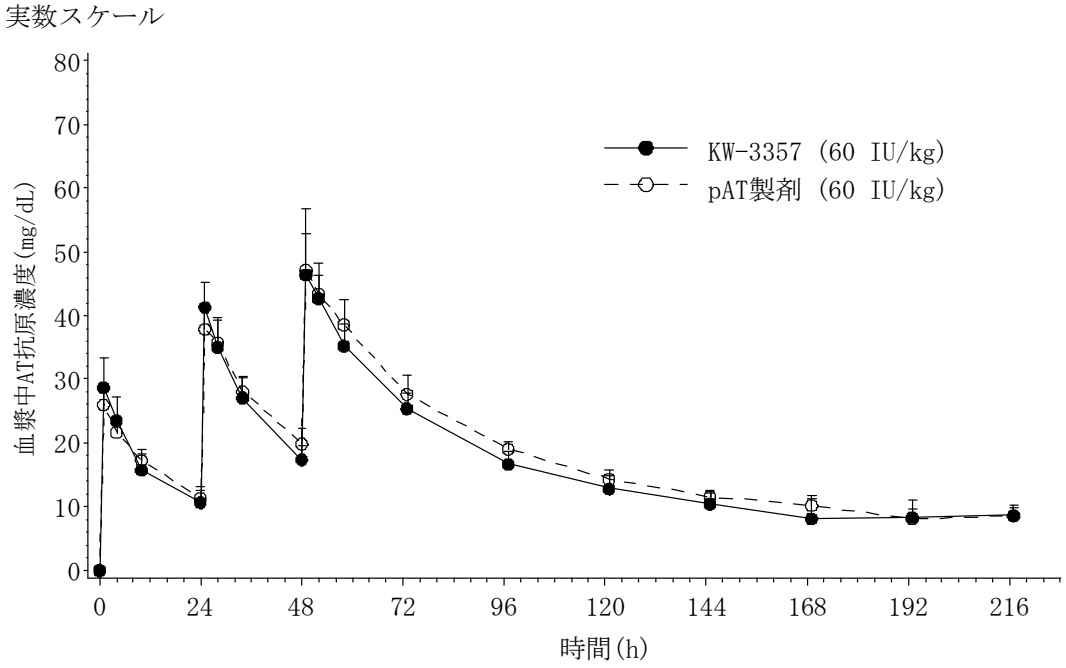


図2.7.6.1.3.1-2　血漿中 AT 抗原濃度の推移（平均値+標準偏差、各 n=10）

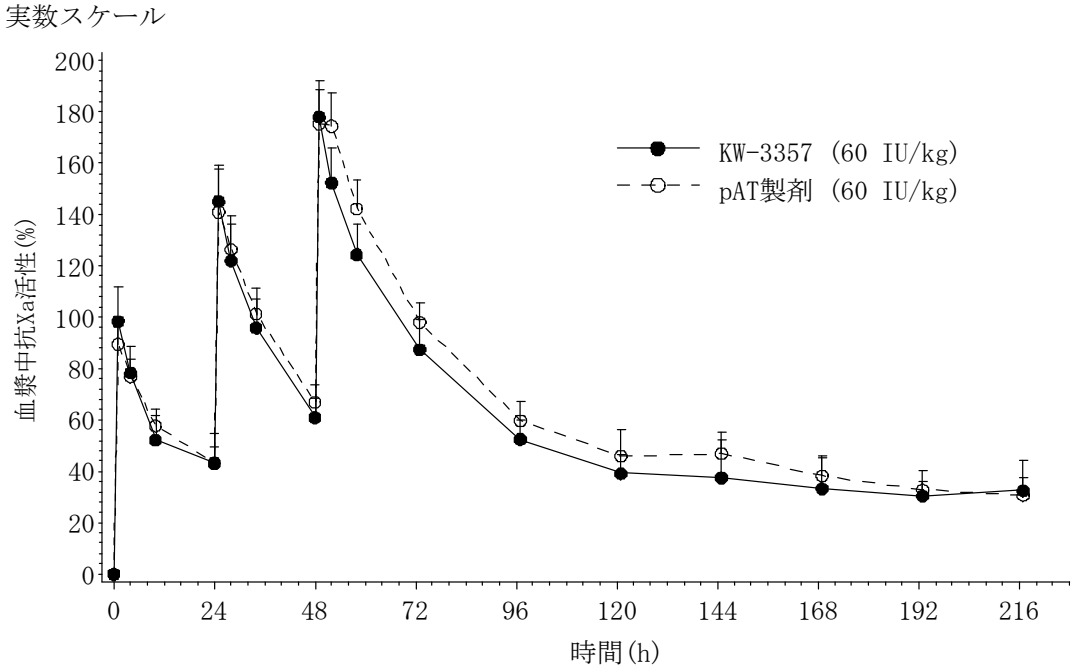


図2.7.6.1.3.1-3　血漿中抗 Xa 活性の推移（平均値+標準偏差、各 n=10）

（2）血漿中 AT 活性から算出した薬物動態パラメータ

血漿中 AT 活性の incremental recovery、$t_{max,3rd}$、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-\infty,m}$、$t_{1/2}$、$t_{1/2,m}$、MRT、MRT_m、k_{el} 及び $k_{el,m}$ を算出した。各薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.1.3.1-3に、分散分析を表 2.7.6.1.3.1-4に示した。

Incremental recovery は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 1.67±0.27 及び 1.67±0.21%/IU/kg であり、両製剤群で同様の値を示した。その他、KW-3357 群及び pAT 製剤群の $t_{max,3rd}$ はそれぞれ 1.30±0.95 及び 1.60±1.26 時間、$C_{max,1st}$ はそれぞれ 1.00±0.16 及び 1.00±0.12 IU/mL、$C_{max,2nd}$ はそれぞれ 1.40±0.29 及び 1.46±0.11 IU/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 95.30±17.64 及び 132.37±10.95 IU･h/mL であった。

消失相の k_{el} が算出できた被験者は KW-3357 群で 5 名、pAT 製剤群で 3 名であり、KW-3357 群及び pAT 製剤群の $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 105.76~204.41（n=5）（最小値~最大値、以下同様）及び 136.39~266.47 IU･h/mL（n=3）、$t_{1/2}$ はそれぞれ 33.09~69.04（n=5）及び 43.69~242.50 時間（n=3）、MRT はそれぞれ 68.87~110.96（n=5）及び 85.78~284.39 時間（n=3）であった。また、t_m は KW-3357 又は pAT 製剤の AT 活性の平均値のより早い方の最終算出時点（KW-3357 1 回目投与後 145 時間）であるが、t_m 以前の消失相の傾きから算出した消失速度定数（$k_{el,m}$）を用いて、$AUC_{0-\infty,m}$、$t_{1/2,m}$ 及び MRT_m を算出した。$AUC_{0-\infty,m}$ は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 142.07±26.13（n=8）及び 157.76±12.75 IU･h/mL（n=8）、$t_{1/2,m}$ はそれぞれ 58.33±14.99（n=8）及び 52.36±7.24 時間（n=8）、MRT_m はそれぞれ 101.49±17.97（n=8）及び 95.60±7.94 時間（n=8）であった。

薬物動態パラメータについて、投与群を因子とした分散分析の結果、AUC_{0-t} で両製剤群間に有意な差が認められた（p<0.001）以外は、KW-3357 群及び pAT 製剤群間に有意な差は認められなかった。

なお、AUC_{48-t} は KW-3357 又は pAT 製剤を 3 回投与したとき、それぞれの群で 3 回目投与（1 回目投与後 48 時間）から血漿中 AT 活性が N.D.になる被験者が発現した最も早い時間（t）までの血漿中 AT 活性－時間曲線下面積であるが、t は KW-3357 群で 121 時間、pAT 製剤群で 169 時間と異なった。そこで、追加解析として両製剤群で同じ t（121 時間）までの AUC_{48-121} を算出した。

AUC_{48-121} は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 58.44±11.72 及び 71.94±5.29 IU･h/mL であった。また、AUC_{48-121} 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 80.1%、90%信頼区間は 71.5~89.6%であった。AUC_{48-121} において、両製剤群間に有意な差が認められた（p=0.003）。

表2.7.6.1.3.1-3 血漿中 AT 活性の薬物動態パラメータの要約

投与群	薬物動態パラメータ	算出被験者数	対象被験者数	基本統計量						
				平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357 (10)	incremental recovery(%/IU/kg)	10 (0)	10	1.67	0.27	16.0	1.33	1.64	2.00	1.65
	$t_{max,3rd}$(h)	10 (0)	10	1.30	0.95	73.0	1.00	1.00	4.00	1.15
	$C_{max,1st}$(IU/mL)	10 (0)	10	1.00	0.16	16.0	0.800	0.985	1.20	0.989
	$C_{max,2nd}$(IU/mL)	10 (0)	10	1.40	0.29	20.4	1.06	1.36	2.02	1.38
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	10 (0)	10	95.30	17.64	18.5	77.05	90.40	137.02	94.00
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	5 (0)	5	−	−	−	105.76	−	204.41	−
	$AUC_{0-\infty,m}$(IU･h/mL)	8 (0)	8	142.07	26.13	18.4	105.76	139.61	194.12	140.07
	$t_{1/2}$(h)	5 (0)	5	−	−	−	33.09	−	69.04	−
	$t_{1/2,m}$(h)	8 (0)	8	58.33	14.99	25.7	33.09	62.65	77.75	56.39
	MRT(h)	5 (0)	5	−	−	−	68.87	−	110.96	−
	MRT_m(h)	8 (0)	8	101.49	17.97	17.7	68.87	107.53	123.81	99.93
	k_{el}(1/h)	5 (0)	5	−	−	−	0.0100	−	0.0209	−
	$k_{el,m}$(1/h)	8 (0)	8	0.0128	0.0041	32.1	0.0089	0.0111	0.0209	0.0123
pAT 製剤 (10)	incremental recovery(%/IU/kg)	10 (0)	10	1.67	0.21	12.4	1.41	1.65	2.00	1.66
	$t_{max,3rd}$(h)	10 (0)	10	1.60	1.26	79.1	1.00	1.00	4.00	1.32
	$C_{max,1st}$(IU/mL)	10 (0)	10	1.00	0.12	12.4	0.847	0.990	1.20	0.995
	$C_{max,2nd}$(IU/mL)	10 (0)	10	1.46	0.11	7.7	1.30	1.44	1.67	1.46
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	10 (0)	10	132.37	10.95	8.3	114.95	133.89	147.04	131.95
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	3 (0)	3	−	−	−	136.39	−	266.47	−
	$AUC_{0-\infty,m}$(IU･h/mL)	8 (0)	8	157.76	12.75	8.1	136.39	157.20	178.18	157.30
	$t_{1/2}$(h)	3 (0)	3	−	−	−	43.69	−	242.50	−
	$t_{1/2,m}$(h)	8 (0)	8	52.36	7.24	13.8	43.69	50.94	65.03	51.93
	MRT(h)	3 (0)	3	−	−	−	85.78	−	284.39	−
	MRT_m(h)	8 (0)	8	95.60	7.94	8.3	85.78	94.78	109.26	95.31
	k_{el}(1/h)	3 (0)	3	−	−	−	0.0029	−	0.0159	−
	$k_{el,m}$(1/h)	8 (0)	8	0.0135	0.0018	13.3	0.0107	0.0137	0.0159	0.0134

投与群：括弧内は薬物動態解析対象被験者数
算出被験者数：括弧内は薬物動態パラメータの算出被験者数に含まれる解析除外の被験者数
対象被験者数：算出被験者数から解析除外となった被験者数を除いた被験者数
基本統計量：対象被験者数が薬物動態解析対象被験者数の半数以下の場合は、最小値と最大値のみ表示した
変動係数の単位：%

表2.7.6.1.3.1-4 血漿中 AT 活性の薬物動態パラメータの分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析			
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値	
incremental recovery(%/IU/kg)	−0.00286	−0.05124	0.04553	99.3	88.9	111.1	1,18.0	0.010	0.920	
$t_{max,3rd}$(h)	−0.30000	−1.16703	0.56703	−	−	−	1,18.0	0.360	0.556	
$C_{max,1st}$(IU/mL)	−0.00234	−0.05066	0.04597	99.5	89.0	111.2	1,18.0	0.007	0.934	
$C_{max,2nd}$(IU/mL)	−0.02516	−0.07430	0.02398	94.4	84.3	105.7	1,18.0	0.788	0.386	
AUC_{0-t}(IU･h/mL)	−0.14731	−0.19257	−0.10204	71.2	64.2	79.1	1,18.0	31.845	<.001	**
$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	−0.12846	−0.29834	0.04142	74.4	50.3	110.0	1,6.0	2.159	0.192	
$AUC_{0-\infty,m}$(IU･h/mL)	−0.05041	−0.10354	0.00273	89.0	78.8	100.6	1,14.0	2.792	0.117	
$t_{1/2}$(h)	−0.25665	−0.60713	0.09383	55.4	24.7	124.1	1,6.0	2.025	0.205	
$t_{1/2,m}$(h)	0.03574	−0.05089	0.12237	108.6	88.9	132.5	1,14.0	0.528	0.479	
MRT(h)	−0.19775	−0.43935	0.04385	63.4	36.4	110.6	1,6.0	2.530	0.163	
MRT_m(h)	0.02056	−0.03627	0.07739	104.8	92.0	119.5	1,14.0	0.406	0.534	
k_{el}(1/h)	0.25382	−0.09429	0.60192	179.4	80.5	399.9	1,6.0	2.007	0.206	
$k_{el,m}$(1/h)	−0.03633	−0.12268	0.05003	92.0	75.4	112.2	1,14.0	0.549	0.471	

パラメータ(t_{max}を除く)の常用対数変換値に対する解析結果
**：p<0.01 *：p<0.05
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

（3）血漿中 AT 抗原濃度から算出した薬物動態パラメータ

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 抗原濃度から算出した薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.1.3.1-5に、血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータの分散分析を表 2.7.6.1.3.1-6に示した。

$C_{max,3rd(antithrombin)}$は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 48.4±6.7 及び 47.5±5.4 mg/dL であり、$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$はそれぞれ 2216±199 及び 2662±149 mg·h/dL であった。

$C_{max,3rd(antithrombin)}$及び$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$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（90%信頼区間）は、それぞれ 101.7%（92.1~112.2%）及び 83.0%（78.3~88.1%）であった。

表2.7.6.1.3.1-5　血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータの要約

投与群	薬物動態パラメータ	算出被験者数	対象被験者数	基本統計量						
				平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357 (10)	$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	10 (0)	10	48.4	6.7	13.8	39.4	47.9	59.4	48.0
	$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ (mg・h/dL)	10 (0)	10	2216	199	9.0	1876	2215	2521	2208
pAT 製剤 (10)	$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	10 (0)	10	47.5	5.4	11.4	41.5	47.0	55.1	47.2
	$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ (mg・h/dL)	10 (0)	10	2662	149	5.6	2397	2702	2855	2658

投与群：括弧内は薬物動態解析対象被験者数
算出被験者数：括弧内は薬物動態パラメータの算出被験者数に含まれる解析除外の被験者数
対象被験者数：算出被験者数から解析除外となった被験者数を除いた被験者数
基本統計量：対象被験者数が薬物動態解析対象被験者数の半数以下の場合は、最小値と最大値のみ表示した
変動係数の単位：%

表2.7.6.1.3.1-6　血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータの分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析			
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値	
$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	0.00723	−0.03555	0.05000	101.7	92.1	112.2	1,18.0	0.086	0.773	
$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ (mg·h/dL)	−0.08072	−0.10622	−0.05522	83.0	78.3	88.1	1,18.0	30.120	<.001	**

パラメータの常用対数変換値に対する解析結果
**：p<0.01 *：p<0.05
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

（4）血漿中抗 Xa 活性から算出した薬物動態パラメータ

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中抗 Xa 活性から算出した薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.1.3.1-7に、血漿中抗 Xa 活性の薬物動態パラメータの分散分析を表 2.7.6.1.3.1-8に示した。

$C_{max,3rd(antiXa)}$は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 178±14 及び 178±14%であり、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$はそれぞれ 6736±770 及び 10280±1060%·h であった。

$C_{max,3rd(antiXa)}$及び$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$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（90%信頼区間）は、それぞれ 99.8%（94.0~106.0%）及び 65.4%（60.2~71.1%）であった。

表2.7.6.1.3.1-7 血漿中抗 Xa 活性の薬物動態パラメータの要約

投与群	薬物動態パラメータ	算出被験者数	対象被験者数	基本統計量						
				平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357	$C_{max,3rd(antiXa)}$(%)	10 (0)	10	178	14	7.8	163	175	203	178
(10)	$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$(%･h)	10 (0)	10	6736	770	11.4	5415	6680	8005	6696
pAT 製剤	$C_{max,3rd(antiXa)}$(%)	10 (0)	10	178	14	7.7	156	178	198	178
(10)	$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$(%･h)	10 (0)	10	10280	1060	10.3	9075	10120	12530	10230

投与群：括弧内は薬物動態解析対象被験者数
算出被験者数：括弧内は薬物動態パラメータの算出被験者数に含まれる解析除外の被験者数
対象被験者数：算出被験者数から解析除外となった被験者数を除いた被験者数
基本統計量：対象被験者数が薬物動態解析対象被験者数の半数以下の場合は、最小値と最大値のみ表示した
変動係数の単位：%

表2.7.6.1.3.1-8 血漿中抗 Xa 活性の薬物動態パラメータの分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析		
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値
$C_{max,3rd(antiXa)}$(%)	−0.00073	−0.02682	0.02536	99.8	94.0	106.0	1,18.0	0.002	0.962
$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$(%･h)	−0.18426	−0.22066	−0.14785	65.4	60.2	71.1	1,18.0	77.025	<.001 **

パラメータの常用対数変換値に対する解析結果
**：p<0.01 *：p<0.05
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

2.7.6.1.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.1.3.2-1に示した。

有害事象は、KW-3357 群及び pAT 製剤群で、各 10 名中 2 名（20%）に発現した。その内訳は、KW-3357 群で「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「好酸球百分率増加」及び「紅斑」が各 1 名（10%）、pAT 製剤群で「下痢」及び「鼻咽頭炎」が各 1 名（10%）であった。

副作用は、KW-3357 群で 1 名（10%）に発現した。その内訳は、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 件であった。pAT 製剤群では、副作用の発現は認められなかった。

なお、発現した有害事象及び副作用の重症度はいずれも「軽度」であった。

表2.7.6.1.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	有害事象						副作用					
	KW-3357 (N=10)			pAT 製剤 (N=10)			KW-3357 (N=10)			pAT 製剤 (N=10)		
PT	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
全体	2	20.0	4	2	20.0	2	1	10.0	2	0		0
[胃腸障害]												
下痢	0		0	1	10.0	1						
[感染症および寄生虫症]												
鼻咽頭炎	0		0	1	10.0	1						
[臨床検査]												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	10.0	1	0		0	1	10.0	1	0		0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	10.0	1	0		0	1	10.0	1	0		0
好酸球百分率増加	1	10.0	1	0		0						
[皮膚および皮下組織障害]												
紅斑	1	10.0	1	0		0						

MedDRA/J version 12.1

N：解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

3）死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

5）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

治験期間を通じて、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固線溶系検査）及び生理学的検査（体重、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図、眼底検査）に特筆すべき変動は認められなかった。

7）抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体生成

抗 KW-3357 抗体は、いずれの測定時点においても、KW-3357 が投与されたすべての被験者で「陰性」と判定された。すべての被験者で抗 KW-3357 抗体の生成が認められなかったことから、AT 活性阻害抗体の測定は実施しなかった。

2.7.6.1.4　結論

健康成人男性を対象に、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及び安全性を検討した。

薬物動態として血漿中 AT 活性を測定した結果、KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、KW-3357 群の血漿中 AT 活性は pAT 製剤群より低く推移し、3 回目投与後の KW-3357 と pAT 製剤の $C_{max,3rd}$ 比（KW-3357/pAT 製剤）は 92.6%（90%信頼区間：82.5~104.0%）、$AUC_{48\text{-}t}$ 比は 63.2%（90%信頼区間：56.0~71.3%）であった。

安全性について、本治験で発現した有害事象はいずれも軽度で、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、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、KW-3357 の血漿中 AT 活性は pAT 製剤に比べ低く推移することが示され、また KW-3357（60 IU/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの安全性が確認された。

2.7.6.2 KW-3357 と pAT 製剤の生物学的同等性試験（試験番号：3357-003）（5.3.1.2-2）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KW-3357 と血漿由来アンチトロンビン製剤の生物学的同等性試験
実施国（施設数）	日本（1）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	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 $AUC_{48\text{-}t}$ をパラメータとして両製剤の生物学的同等性を検証する。あわせて、KW-3357 を 1 日 1 回 3 日間反復投与した際の安全性を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	健康成人男性を対象に、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、血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性を指標とした薬物動態を比較した。試験デザインは無作為化並行群間比較試験とし、投与前日の体重に基づいて算出された用量の KW-3357 又は pAT 製剤を、1 時間かけて静脈内持続投与した。なお、被験者に投与する液量はいずれの製剤も 1 回 200 mL とした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：42 名（KW-3357 群 21 名、pAT 製剤群 21 名） **設定根拠** 薬物動態比較試験（3357-002 試験）の結果より得られた $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の常用対数値の平均値及び分散、また、本剤を pAT 製剤の 1.2 倍量投与した場合における本剤の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ 推定値をもとに計算すると、$C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の対数値による平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の基準（80~125%）に入る確率は、1 群 21 名、計 42 名のとき 80%以上となるため、1 群 21 名、計 42 名とした。 **解析時** 投与被験者数：42 名（KW-3357 群 21 名、pAT 製剤群 21 名） 薬物動態解析対象集団：42 名（KW-3357 群 21 名、pAT 製剤群 21 名） 安全性解析対象集団：42 名（KW-3357 群 21 名、pAT 製剤群 21 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 健康成人男性 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている者 2） 同意取得時に 20 歳以上 45 歳未満の日本人男性 3） 事前検査時に BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 **除外基準** 1） 治療を必要とする現病を有する者 2） 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する者 3） 異常出血、血栓症、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の既往歴又は家族歴を有する者 4） 顕性の消化管出血（下血、吐血等）の既往歴又は現病を有する者 5） アルコール若しくは薬物依存症の者又は乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった者

項目	内容
	6） 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒検査）で全項目陰性とならなかった者 7） 治験薬の投与開始前 4 週間以内に薬剤（一般薬、外用剤、ビタミン剤及び漢方薬を含む）を使用した者 8） 治験薬の投与開始前 4 ヵ月以内に新有効成分含有医薬品の臨床試験又はそれに準ずる試験に参加し、投与された者 9） 治験薬の投与開始前3ヵ月以内に入院した者若しくは手術を受けた者、又は 200 mL を超える採血（献血、成分献血を含む）を行った者 10） 過去に KW-3357 の投与を受けた者 11） 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者
使用薬剤	KW-3357 1 バイアル中に KW-3357 を 500 IU 含有し、用時溶解して用いる白色の凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 10 mL の注射用水で溶解する。（ロット [redacted]） pAT 製剤 1 バイアル中に ATIII を 500 IU 含有し、用時溶解して用いる白色の凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 10 mL の注射用水で溶解する。（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	KW-3357 用量は 72 IU/kg/日とし、投与前日の体重に基づいて算出された用量の KW-3357 を、1 時間かけて静脈内持続投与した。被験者に投与する薬液量は 200 mL とした。 pAT 製剤 用量は 60 IU/kg/日とし、投与前日の体重に基づいて算出された用量の pAT 製剤を、1 時間かけて静脈内持続投与した。被験者に投与する薬液量は 200 mL とした。 投与期間 3 日間
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.2.1-1に示す。
評価項目	薬物動態 測定される血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性は、投与された治験薬と内因性 AT に由来する測定値となるため、治験薬投与後の測定値から投与前値を差し引いた値を用いた。 主要評価項目 • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性より算出される以下の生物学的同等性判定パラメータ $C_{max,3rd}$、$AUC_{48\text{-}t}$ 副次評価項目 • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性より算出される以下の薬物動態パラメータ incremental recovery、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、$t_{max,3rd}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、k_{el} • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 抗原濃度より算出される以下の薬物動態パラメータ $C_{max,3rd(antithrombin)}$、$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ • KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中抗 Xa 活性より算出される以下の薬物動態パラメータ $C_{max,3rd(antiXa)}$、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$

項目	内容
	• KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性 **安全性** 有害事象
統計手法	**薬物動態の評価** 薬物動態解析対象集団を解析対象とした。ただし、血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ については、規定どおり治験薬の投与を 3 回受け、かつ 3 日目の治験薬投与前及び投与後の血漿サンプルが規定どおり得られている被験者を対象に算出した。 **1）生物学的同等性** $C_{max,3rd}$ 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した。 **2）KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性** 投与群ごとに血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性データを一覧に示し、採血時点ごとの基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値）を算出した。また、各採血時点における血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性の推移を、被験者ごとのデータ又は平均値でグラフ化した。投与群ごとの血漿中 AT 活性と抗 Xa 活性の関連性について比較検討した。 **3）KW-3357 又は pAT 製剤投与時の薬物動態パラメータ** 血漿中 AT 活性の incremental recovery、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、$t_{max,3rd}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、k_{el}、血漿中 AT 抗原濃度の $C_{max,3rd(antithrombin)}$、$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$及び血漿中抗 Xa 活性の $C_{max,3rd(antiXa)}$、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$について、投与群ごとに基本統計量（平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値）を算出した。これらの薬物動態パラメータ（incremental recovery は除く）について、投与群を因子とした分散分析により、KW-3357 と pAT 製剤の平均値が等しいとおいた帰無仮説に対する検定を行った。なお、$t_{max,3rd}$ を除くパラメータの値は対数変換して解析した。 **安全性の評価** すべての有害事象は医師記載名をもとに MedDRA/J version 13.1 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。治験薬投与開始後に発現した又は悪化したすべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA/J の PT、SOC 別に実施した。また、重症度別の発現被験者数を投与群ごとに集計した。臨床検査及び生理学的検査については項目ごとに推移図を作成した。尿検査（定性）、心電図（正異）、眼底検査については投与前後のシフト表を作成した。また、抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体データを一覧に示した。 有害事象と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」、「関連あり」の 4 段階で判定し、「関連なし」以外の事象を副作用と定義した。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、治験を中止した非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。その際に、重篤性、重症度は最も重いものを採用し、治験薬投与との因果関係は

項目	内容
	最も関連性の高い判定を採用した。

表2.7.6.2.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

観察・調査・検査項目	事前検査 (投与前4週間以内)	投与前々日 (入院)	投与前日						投与1日目											4日目			
									投与2日目														
									投与3日目														
時刻[1]				9時	10時	13時	14時	19時	投与前	9時	9時30分	10時	10時30分	11時	13時	14時	16時	19時	22時	8時	10時	14時	19時
経過時間（時間）[2]				0	1	4	5	10		0	0.5	1	1.5	2	4	5	7	10	13	23	25	29	34
入院期間		←	→																				
投与（投与状況調査）										←	→												
食事[3]				○[3]			○	○	○[3]							○		○		○		○	○
同意取得	○																						
適格性調査	←	→							→														
被験者背景	○																						
医師の診察	○			○					○			○		○	○		○				○		
身長	○																						
体重	○			○					○											○			
血圧・脈拍数（臥位）	○			○					○		○	○	○	○	○		○	○	○		○		
体温（腋窩）	○			○					○		○	○	○	○	○		○	○	○		○		
12誘導心電図	○			○		○	○		○			○			○			○			○		
眼底検査	○																				○		
臨床検査	○			○					○											○			
凝固線溶系検査	△								○			○			○			○		○			
感染症検査	○																						
乱用薬物検査	○																						
抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体[4]									☆												○		
血漿中AT活性、AT抗原濃度、抗Xa活性									○			○			○			○			○		

観察・調査・検査項目	5日目			6日目				7日目			8日目			9日目			10日目		事後検査1 (初回投与から17～23日目)	事後検査2 (初回投与から45～51日目)	事後検査3 (初回投与から93～99日目)	中止時1	中止時2	中止時3
時刻[1]	10時	14時	19時	8時	10時	14時	19時	10時	14時	19時	10時	14時	19時	10時	14時	19時	8時	10時						
経過時間（時間）[2]	49	53	58	71	73	77	82	97	101	106	121	125	130	145	149	154	167	169						
入院期間	←																	→						
食事[3]	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○							
被験者背景																								
医師の診察	○				○			○			○			○				○	○		○	○		○
体重				○													○		○			○		
血圧・脈拍数（臥位）	○				○			○			○			○				○	○			○		
体温（腋窩）	○				○			○			○			○				○	○			○		
12誘導心電図					○													○	○			○		
眼底検査																		○	○			○		
臨床検査				○													○		○		○	○		○
凝固線溶系検査	○			○							○						○		○			○		
感染症検査																					□			□
抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体[4]																		○	○	○	○	○	○	○
血漿中AT活性、AT抗原濃度、抗Xa活性	○				○			○			○			○				○	○					

1) 時刻は、治験薬投与開始を 9 時、投与終了を 10 時と想定した場合の目安。
2) 経過時間は、投与前日は 9 時を起点として、投与 1、2 及び 3 日目ではその日の投与開始時を起点として、4 日目以降では投与 3 日目の投与開始時を起点として記載。
3) 食事の時刻は目安。投与前日、治験薬投与 1~4 日目、6 日目及び 10 日目は 8 時頃。投与 5 日目及び 7~9 日目は 10 時頃。なお、臨床検査実施後に食事を摂取する。
4) KW-3357 群のみ測定。
△ TAT、PIC、PAI-1 は除く。
☆ 1 日目のみ測定。
□ pAT 製剤群のみ測定。

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.2-1に示した。

本治験の参加について同意が得られた被験者のうち、適格性が確認された 42 名を KW-3357 群又は pAT 製剤群にそれぞれ 21 名ずつ無作為に割り付けた。pAT 製剤群の 1 名（被験者番号：208）が 1 回目の投与後、被験者からの申し出により治験を中止したため、治験を完了した被験者は KW-3357 群 21 名、pAT 製剤群 20 名の合計 41 名であった。

表2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

	KW-3357	pAT 製剤
治験薬投与被験者	21（100.0%）	21（100.0%）
完了した被験者	21（100.0%）	20（95.2%）
中止した被験者	0（0.0%）	1（4.8%）
中止理由 a)：		
1)	0	0
2)	0	0
3)	0	0
4)	0	0
5)	0	1
6)	0	0
7)	0	0
中止時期：		
投与 3 日間完了前	0	1
～投与 10 日目観察前	0	0
～事後検査 1 観察前	0	0
～事後検査 2 観察前	0	0
～事後検査 3 観察前	0	0

a) 中止理由：
1) 有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した
2) 治験開始後に被験者より中止の申し出があった
3) 退院後の事後検査等において被験者が来院しなかった
4) 治験開始後に選択基準又は除外基準に抵触し、対象として不適切であることが判明した
5) 治験開始後に被験者の都合で必要な観察、調査、検査の実施が不可能であることが判明した
6) 1 又は 5 日目の治験薬の投与が規定どおりに行われなかった
7) 治験責任医師等が中止すべきであると判断した

薬物動態及び安全性解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.2-2に示した。

薬物動態解析対象集団の取扱い基準に従って被験者の取扱いを検討した。pAT 製剤群の 1 名（被験者番号：208）が 1 回目の治験薬投与後 4 時間の検査終了後、被験者の申し出により中止となったが、投与後 7 時間、10 時間及び 2 回目の治験薬投与前までの検査及び薬物濃度測定用採血を実施し、安全性に問題ないことが確認された。また、当該被験者の 1 回目投与時のデータは、薬物動態解析対象集団の取扱い基準により採用できるため、当該被験者を含めた治験薬投与被験者すべてとなる 42 名を薬物動態解析集団に採用した。

また、安全性解析対象集団の取扱い基準に従って検討した結果、治験薬が投与された KW-3357 群 21 名及び pAT 製剤群 21 名の合計 42 名を安全性解析対象集団に採用した。

表2.7.6.2.2-2　解析対象集団の内訳

	KW-3357	pAT 製剤
治験薬投与被験者	21（100.0%）	21（100.0%）
安全性解析対象集団	21（100.0%）	21（100.0%）
薬物動態解析対象集団	21（100.0%）	21（100.0%）

2）人口統計学的特性及び他の基準値

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値を表2.7.6.2.2-3に示した。

KW-3357 群及び pAT 製剤群の年齢はそれぞれ 24.6±4.7（平均値±標準偏差、以下同様）及び 24.3±3.9 歳、身長はそれぞれ 168.0±3.7 及び 168.7±5.1 cm、体重はそれぞれ 55.6±2.3 及び 55.4±2.5 kg、BMI はそれぞれ 19.7±0.7 及び 19.5±0.7 kg/m^2 であった。これらの項目において両製剤群間に顕著な差は認められなかった。

表2.7.6.2.2-3　人口統計学的特性及び他の基準値

		KW-3357	pAT 製剤
	対象被験者数	21	21
年齢（歳）	平均値	24.6	24.3
	標準偏差	4.7	3.9
	中央値	23.0	23.0
	最小値	20	20
	最大値	37	34
身長 a)（cm）	平均値	167.98	168.69
	標準偏差	3.68	5.11
	中央値	167.50	168.20
	最小値	160.5	158.5
	最大値	177.0	176.5
体重 a)（kg）	平均値	55.62	55.39
	標準偏差	2.28	2.49
	中央値	55.90	55.30
	最小値	51.5	50.1
	最大値	58.5	59.8
BMI a)（kg/m^2）	平均値	19.72	19.48
	標準偏差	0.72	0.69
	中央値	19.80	19.20
	最小値	18.6	18.6
	最大値	20.9	21.2

a) 事前検査時

2.7.6.2.3 試験結果

2.7.6.2.3.1 薬物動態

測定される血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性は、投与された治験薬と内因性 AT に由来する測定値となるため、治験薬投与後の測定値から投与前値を差し引いた値（投与前補正あり）を用いた。

各被験者の血漿中 AT 活性が 300 mIU/mL 未満の場合、また、血漿中 AT 抗原濃度及び血漿中抗 Xa 活性では、測定値が治験薬投与前値の 20%未満の場合には N.D.とし、基本統計量の算出の際、N.D.は 0 として取り扱った。なお、血漿中 AT 活性については、平均値、最小値、中央値、最大値及び幾何平均値が定量下限未満となる場合には N.D.とし、血漿中 AT 抗原濃度及び血漿中抗 Xa 活性については、算出された平均値がその投与群の被験者の中で一番高い投与前値の 20%未満の場合 N.D.とした。

2.7.6.2.3.1.1 主要評価項目

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性から算出した $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の基本統計量を表 2.7.6.2.3.1.1-1に、$C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の分散分析を表 2.7.6.2.3.1.1-2に示した。

$C_{max,3rd}$ は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 2.08±0.17（平均値±標準偏差、以下同様）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。

$C_{max,3rd}$ 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（90%信頼区間）は、それぞれ 105.7%（100.3~111.3%）及び 100.5%（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。

表2.7.6.2.3.1.1-1 血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の要約

投与群	薬物動態パラメータ	n	基本統計量						
			平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357	$C_{max,3rd}$(IU/mL)	21	2.08	0.17	8.1	1.91	2.06	2.64	2.08
	$AUC_{48\text{-}t}$(IU･h/mL)	21	98.71	13.94	14.1	58.63	97.57	121.88	97.65
pAT 製剤	$C_{max,3rd}$(IU/mL)	20	1.98	0.23	11.7	1.58	1.95	2.38	1.97
	$AUC_{48\text{-}t}$(IU･h/mL)	20	98.99	19.82	20.0	63.97	98.62	140.21	97.15

n：基本統計量算出のための被験者数
変動係数の単位：%

表2.7.6.2.3.1.1-2 血漿中 AT 活性の $C_{max,3rd}$ 及び $AUC_{48\text{-}t}$ の分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析		
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値
$C_{max,3rd}$(IU/mL)	0.02388	0.00144	0.04631	105.7	100.3	111.3	1,39.0	3.214	0.081
$AUC_{48\text{-}t}$(IU･h/mL)	0.00226	−0.03850	0.04302	100.5	91.5	110.4	1,39.0	0.009	0.926

パラメータの常用対数変換値に対する解析結果
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

2.7.6.2.3.1.2 副次評価項目

1）KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性、AT 抗原濃度及び抗 Xa 活性

（1）血漿中 AT 活性

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 活性の推移を図 2.7.6.2.3.1.2-1に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、両製剤の血漿中 AT 活性は、同様の推移を示した。

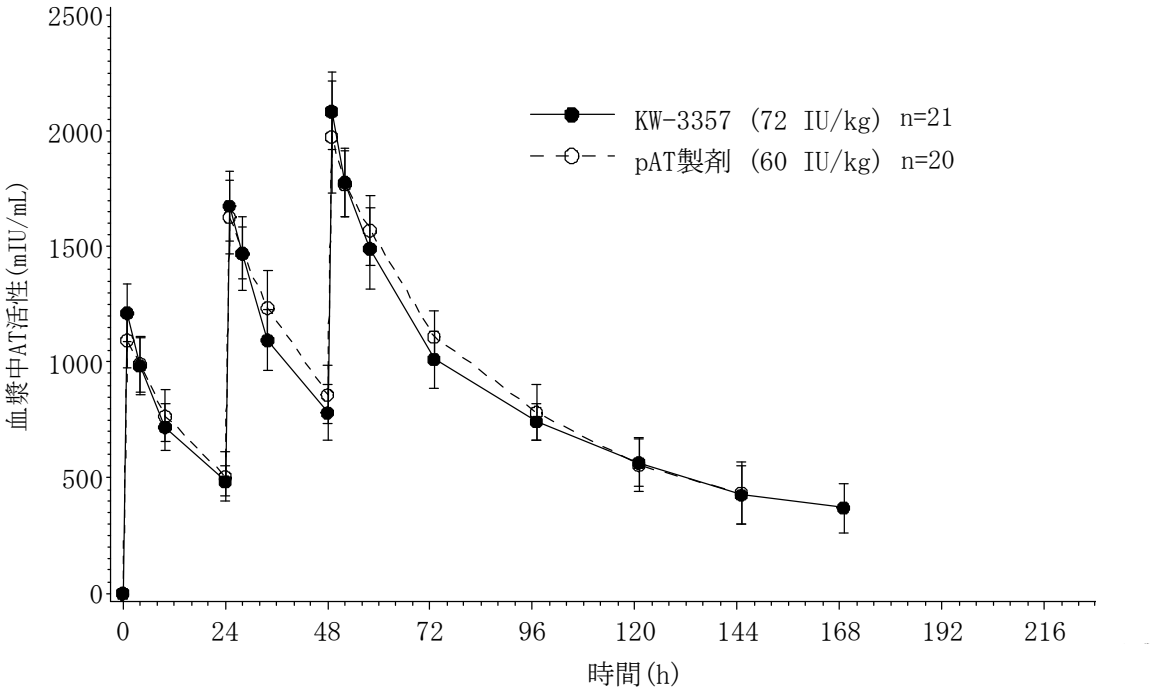


図2.7.6.2.3.1.2-1 血漿中 AT 活性の推移（平均値±標準偏差）

（2）血漿中 AT 抗原濃度

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 抗原濃度の推移を図 2.7.6.2.3.1.2-2に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、両製剤の血漿中 AT 抗原濃度は、同様の推移を示した。

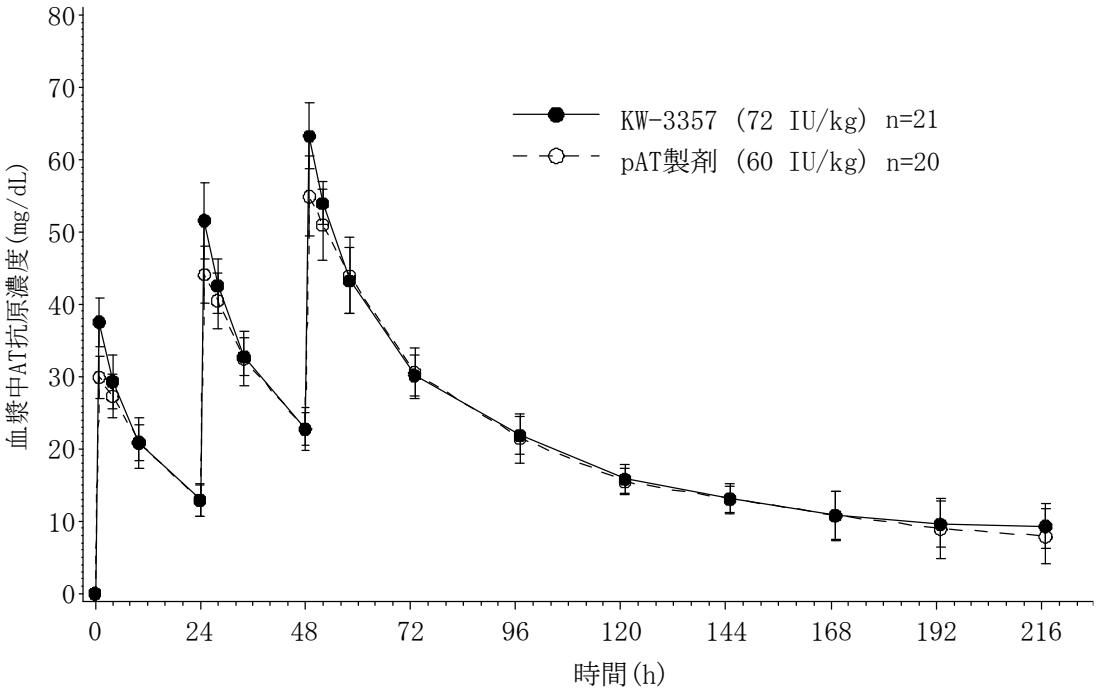


図2.7.6.2.3.1.2-2 血漿中 AT 抗原濃度の推移（平均値±標準偏差）

（3）血漿中抗 Xa 活性

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中抗 Xa 活性の推移を図 2.7.6.2.3.1.2-3に示した。

KW-3357 又は pAT 製剤を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、両製剤の血漿中抗 Xa 活性は、同様の推移を示した。

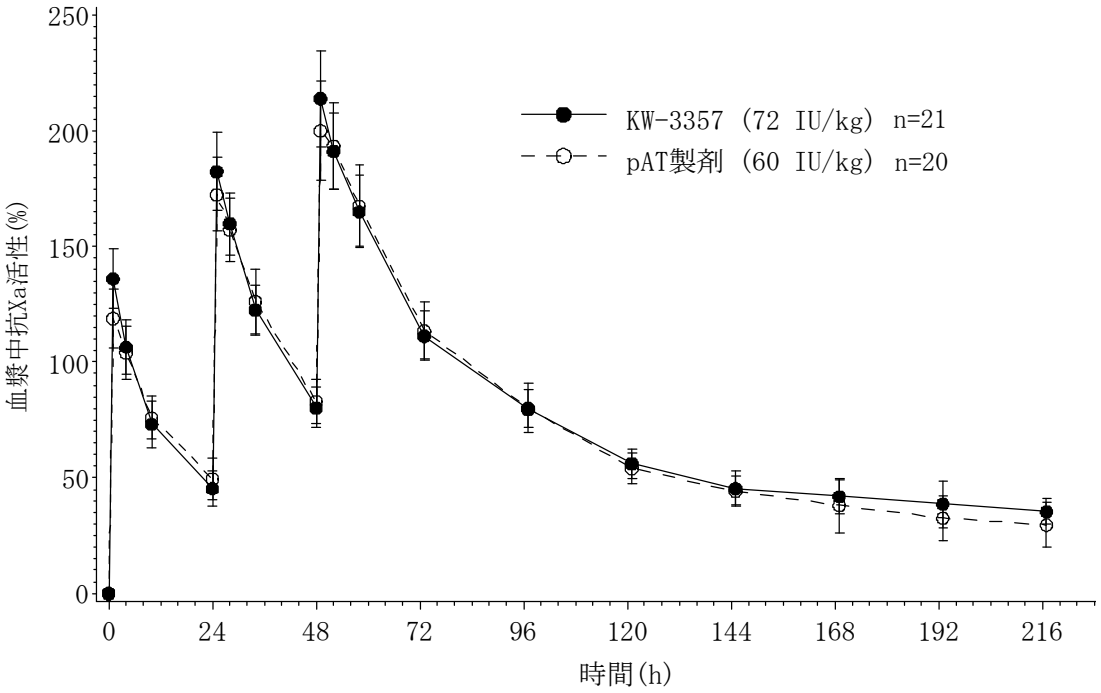


図2.7.6.2.3.1.2-3 血漿中抗 Xa 活性の推移（平均値±標準偏差）

2）血漿中 AT 活性から算出した薬物動態パラメータ

血漿中 AT 活性の incremental recovery、$C_{max,1st}$、$C_{max,2nd}$、$t_{max,3rd}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MRT 及び k_{el} を算出した。各薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.2.3.1.2-1に、分散分析を表 2.7.6.2.3.1.2-2に示した。

Incremental recovery は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 1.69±0.17 及び 1.84±0.20%/IU/kg であった。その他、KW-3357 群及び pAT 製剤群の $t_{max,3rd}$ はそれぞれ 1.00±0.00 及び 1.45±1.10 時間、$C_{max,1st}$ はそれぞれ 1.21±0.12 及び 1.10±0.12 IU/mL、$C_{max,2nd}$ はそれぞれ 1.68±0.15 及び 1.63±0.16 IU/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 142.86±16.21 及び 145.25±23.37 IU･h/mL であった。

消失相の k_{el} が算出できた被験者は KW-3357 群及び pAT 製剤群で各 18 名であり、KW-3357 群及び pAT 製剤群の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 188.27±34.71 及び 176.75±33.63 IU·h/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 81.82±50.07 及び 58.02±18.52 時間、MRT はそれぞれ 128.10±53.96 及び 102.40±21.00 時間であった。

薬物動態パラメータについて、投与群を因子とした分散分析の結果、$C_{max,1st}$、$t_{1/2}$、MRT 及び k_{el} に有意差が認められた（$p<0.05$）。

表2.7.6.2.3.1.2-1　血漿中 AT 活性の薬物動態パラメータの要約

投与群	薬物動態パラメータ	n	基本統計量						
			平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357	incremental recovery (%/IU/kg)	21	1.69	0.17	10.2	1.38	1.65	2.07	1.68
	$t_{max,3rd}$(h)	21	1.00	0.00	0.0	1.00	1.00	1.00	1.00
	$C_{max,1st}$(IU/mL)	21	1.21	0.12	10.2	0.990	1.19	1.49	1.21
	$C_{max,2nd}$(IU/mL)	21	1.68	0.15	8.9	1.31	1.68	1.93	1.67
	$C_{max,3rd}$(IU/mL)	21	2.08	0.17	8.1	1.91	2.06	2.64	2.08
	AUC_{48-t}(IU･h/mL)	21	98.71	13.94	14.1	58.63	97.57	121.88	97.65
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	21	142.86	16.21	11.3	93.88	140.33	168.01	141.88
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	18	188.27	34.71	18.4	147.93	183.31	295.06	185.68
	$t_{1/2}$(h)	18	81.82	50.07	61.2	51.27	63.60	254.72	73.47
	MRT(h)	18	128.10	53.96	42.1	94.22	112.14	319.17	121.33
	k_{el}(1/h)	18	0.0101	0.0032	31.3	0.0027	0.0109	0.0135	0.0094
pAT 製剤	incremental recovery (%/IU/kg)	21	1.84	0.20	10.7	1.55	1.85	2.10	1.83
	$t_{max,3rd}$(h)	20	1.45	1.10	75.8	1.00	1.00	4.00	1.23
	$C_{max,1st}$(IU/mL)	21	1.10	0.12	10.7	0.930	1.11	1.26	1.10
	$C_{max,2nd}$(IU/mL)	20	1.63	0.16	9.9	1.21	1.67	1.84	1.62
	$C_{max,3rd}$(IU/mL)	20	1.98	0.23	11.7	1.58	1.95	2.38	1.97
	AUC_{48-t}(IU･h/mL)	20	98.99	19.82	20.0	63.97	98.62	140.21	97.15
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	20	145.25	23.37	16.1	105.58	140.41	191.49	143.49
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	18	176.75	33.63	19.0	122.72	174.83	250.81	173.86
	$t_{1/2}$(h)	18	58.02	18.52	31.9	32.37	54.30	106.15	55.50
	MRT(h)	18	102.40	21.00	20.5	70.22	96.50	155.34	100.50
	k_{el}(1/h)	18	0.0130	0.0038	29.3	0.0065	0.0128	0.0214	0.0125

n：基本統計量算出のための被験者数
変動係数の単位：%

表2.7.6.2.3.1.2-2 血漿中 AT 活性の薬物動態パラメータの分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析			
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値	
$t_{max,3rd}$(h)	−0.45000	−0.85383	−0.04617	−	−	−	1,39.0	3.525	0.068	
$C_{max,1st}$(IU/mL)	0.04130	0.01784	0.06476	110.0	104.2	116.1	1,40.0	8.787	0.005	**
$C_{max,2nd}$(IU/mL)	0.01299	−0.00955	0.03554	103.0	97.8	108.5	1,39.0	0.943	0.338	
$AUC_{0\text{-}t}$(IU･h/mL)	−0.00492	−0.03753	0.02770	98.9	91.7	106.6	1,39.0	0.065	0.801	
$AUC_{0\text{-}\infty}$(IU･h/mL)	0.02859	−0.01451	0.07168	106.8	96.7	117.9	1,34.0	1.258	0.270	
$t_{1/2}$(h)	0.12182	0.03145	0.21219	132.4	107.5	163.0	1,34.0	5.196	0.029	*
MRT(h)	0.08178	0.01876	0.14481	120.7	104.4	139.6	1,34.0	4.815	0.035	*
k_{el}(1/h)	−0.12191	−0.21260	−0.03121	75.5	61.3	93.1	1,34.0	5.166	0.029	*

パラメータ（t_{max} を除く）の常用対数変換値に対する解析結果
**：p<0.01 *：p<0.05
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

3）血漿中 AT 抗原濃度から算出した薬物動態パラメータ

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中 AT 抗原濃度から算出した薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.2.3.1.2-3に、血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータの分散分析を表 2.7.6.2.3.1.2-4に示した。

$C_{max,3rd(antithrombin)}$は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 63.3±4.6 及び 55.0±5.4 mg/dL、$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$はそれぞれ 3234±341 及び 3161±438 mg･h/dL であった。

$C_{max,3rd(antithrombin)}$及び$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$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（90%信頼区間）は、それぞれ 115.3%（110.1~120.7%）及び 102.6%（95.5~110.3%）であった。

表2.7.6.2.3.1.2-3 血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータの要約

投与群	薬物動態パラメータ	n	基本統計量						
			平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357	$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	21	63.3	4.6	7.3	55.8	63.0	72.7	63.1
	$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ (mg･h/dL)	21	3234	341	10.5	1938	3286	3560	3212
pAT 製剤	$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	20	55.0	5.4	9.8	45.3	54.6	66.5	54.8
	$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ (mg･h/dL)	20	3161	438	13.8	2063	3275	4013	3130

n：基本統計量算出のための被験者数
変動係数の単位：%

表2.7.6.2.3.1.2-4 血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータの分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析			
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値	
$C_{max,3rd(antithrombin)}$ (mg/dL)	0.06176	0.04192	0.08161	115.3	110.1	120.7	1,39.0	27.504	<.001	**
$AUC_{48\text{-}t(antithrombin)}$ (mg･h/dL)	0.01119	−0.02015	0.04253	102.6	95.5	110.3	1,39.0	0.362	0.551	

パラメータの常用対数変換値に対する解析結果
**：p<0.01 *：p<0.05
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

4）血漿中抗 Xa 活性から算出した薬物動態パラメータ

KW-3357 又は pAT 製剤投与時の血漿中抗 Xa 活性から算出した薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.2.3.1.2-5に、血漿中抗 Xa 活性の薬物動態パラメータの分散分析を表 2.7.6.2.3.1.2-6 に示した。

$C_{max,3rd(antiXa)}$は、KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 215±20 及び 203±20%、$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$はそれぞれ 11940±1000 及び 11600±1280%･h であった。

$C_{max,3rd(antiXa)}$及び$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$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（90%信頼区間）は、それぞれ 106.1%（101.0~111.4%）及び 103.1%（97.7~108.8%）であった。

表2.7.6.2.3.1.2-5 血漿中抗 Xa 活性の薬物動態パラメータの要約

投与群	薬物動態パラメータ	n	基本統計量						
			平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
KW-3357	$C_{max,3rd\ (antiXa)}$(%)	21	215	20	9.2	190	209	259	214
	$AUC_{48\text{-}t\ (antiXa)}$(%･h)	21	11940	1000	8.4	8488	12190	13250	11890
pAT 製剤	$C_{max,3rd\ (antiXa)}$(%)	20	203	20	9.8	167	203	252	202
	$AUC_{48\text{-}t\ (antiXa)}$(%･h)	20	11600	1280	11.0	8916	11500	14080	11530

n：基本統計量算出のための被験者数
変動係数の単位：%

表2.7.6.2.3.1.2-6 血漿中抗 Xa 活性の薬物動態パラメータの分散分析

薬物動態パラメータ	差			比(%)			分散分析			
	推定値	90%LCL	90%UCL	推定値	90%LCL	90%UCL	自由度	F 値	p 値	
$C_{max,3rd(antiXa)}$(%)	0.02552	0.00432	0.04673	106.1	101.0	111.4	1,39.0	4.114	0.049	*
$AUC_{48\text{-}t(antiXa)}$(%･h)	0.01338	−0.01005	0.03682	103.1	97.7	108.8	1,39.0	0.926	0.342	

パラメータの常用対数変換値に対する解析結果
**：p<0.01 *：p<0.05
差：KW-3357−pAT 製剤、比（%）：差の逆変換により算出、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限
分散分析：投与群を固定効果としたモデルによる

2.7.6.2.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.3.2-1に示した。

有害事象は、KW-3357 群で 21 名中 13 名（62%）、pAT 製剤群で 21 名中 4 名（19%）に発現した。KW-3357 群で複数の被験者に発現が認められた事象は、「C−反応性蛋白増加」が 3 名（14%）、「歯冠周囲炎」、「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「頭痛」が各 2 名（10%）であった。pAT 製剤群で複数の被験者に発現した事象はなかった。

副作用は、KW-3357 群で 21 名中 5 名（24%）に発現し、pAT 製剤群では発現しなかった。KW-3357 群で発現した副作用は、「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」が 2 名（10%）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「C−反応性蛋白増加」及び「発疹」が各 1 名（5%）であった。

発現した有害事象及び副作用で、重症度が「高度」と判定された事象は認められなかった。重症度が「中等度」と判定された事象として、KW-3357 群で「歯冠周囲炎」が 21 名中 2 名（10%）に認められた。それ以外の事象の重症度はすべて「軽度」であった。

表2.7.6.2.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	KW-3357 (N=21)			pAT 製剤 (N=21)			KW-3357 (N=21)			pAT 製剤 (N=21)		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
全体	13	61.9	20	4	19.0	6	5	23.8	6	0		0
[胃腸障害]	2	9.5	2	1	4.8	1						
齲歯	1	4.8	1									
下痢	1	4.8	1									
口内炎				1	4.8	1						
[一般・全身障害および投与部位の状態]				1	4.8	2						
倦怠感				1	4.8	1						
発熱				1	4.8	1						
[感染症および寄生虫症]	3	14.3	3	1	4.8	1						
胃腸炎				1	4.8	1						
鼻咽頭炎	1	4.8	1									
歯冠周囲炎	2	9.5	2									
[傷害、中毒および処置合併症]				2	9.5	2						
創傷				1	4.8	1						
処置によるめまい				1	4.8	1						
[臨床検査]	7	33.3	12				4	19.0	5			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	9.5	3				2	9.5	3			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.8	1				1	4.8	1			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	9.5	2									
血中乳酸脱水素酵素増加	1	4.8	1									
C−反応性蛋白増加	3	14.3	3				1	4.8	1			
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	4.8	1									
血中アルカリホスファターゼ増加	1	4.8	1									
[神経系障害]	2	9.5	2									
頭痛	2	9.5	2									
[皮膚および皮下組織障害]	1	4.8	1				1	4.8	1			
発疹	1	4.8	1				1	4.8	1			

MedDRA/J version 13.1

N：解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

3）死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

5）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査については、治験期間中に基準範囲を逸脱した検査項目が散見されたが、特筆すべき変動は認められなかった。

バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数、体温）及び他の観察項目は治験薬投与開始後に異常値又は異常変動を示す被験者が散見されたが、臨床上特に問題となるような変動は認められなかった。

7）心電図

KW-3357 群及び pAT 製剤群ともに、治験期間を通じて QTc 間隔（QTcF、QTcB）が絶対値として 450 msec、変化量として 30 msec を超えた所見は 1 時点も認められなかった。また、時間を一致させた KW-3357 群と pAT 製剤群の QTc 間隔（QTcF、QTcB）の平均値の群間差が 5 msec を、その 90%両側信頼区間の上限が 10 msec を超えた時点はなかった。

8）抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体生成

抗 KW-3357 抗体は、いずれの測定時点においても、すべての被験者で「陰性」と判定された。すべての被験者で抗 KW-3357 抗体の生成が認められなかったことから、AT 活性阻害抗体の測定は実施しなかった。

2.7.6.2.4 結論

健康成人男性を対象に、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両製剤の生物学的同等性を検証し、あわせて安全性を検討した。

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、両製剤の血漿中 AT 活性は同様な推移を示した。また、血漿中 AT 活性 $C_{max,3rd}$ 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（90%信頼区間）は、それぞれ 105.7%（100.3~111.3%）及び 100.5%（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。

安全性について、有害事象は KW-3357 群及び pAT 製剤群でそれぞれ 62%（21 名中 13 名）及び 19%（21 名中 4 名）、副作用は KW-3357 群のみで 24%（21 名中 5 名）に発現した。有害事象及び副作用ともに KW-3357 群で多く発現しているが、KW-3357 群で発現した有害事象のうち 8 名の有害事象は退院後に発現しており、歯の治療に関するものや、飲酒の影響によると考えられる事象であった。また、副作用は KW-3357 群のみで認められているが、いずれも治験薬投与後の変化であることから因果関係が完全には否定できず副作用とされたものであり、すべての副作用の重症度は軽度であった。以上より、いずれの事象も臨床上問題となるようなものではなく、両製剤における発現割合の差についても、臨床上問題となる差ではないと考えられた。

以上の結果、KW-3357（72 IU/kg）及び pAT 製剤（60 IU/kg）は生物学的に同等であり、KW-3357 72 IU/kg の安全性についても問題ないことが確認された。

2.7.6.3 KW-3357 の健康成人男性を対象とした単回投与試験（試験番号：3357-[redacted]01）（5.3.3.1-1）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KW-3357 の健康成人男性を対象とした単回投与試験
実施国（施設数）	日本（1）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	日本人健康成人男性を対象として、KW-3357（5、20、60、120 IU/kg）単回投与時の安全性及び薬物動態を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	健康成人男性を対象に、KW-3357（5、20、60、120 IU/kg）を単回投与した際の薬物動態として、血漿中 AT 活性及び AT 抗原濃度を検討した。試験デザインは群逐次増量法を用いた単施設、非盲検の臨床薬理試験とした。ステップごとに、投与前日の体重に基づいて算出された用量を 1 時間かけて静脈内持続投与した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：24 名（6 名×4 ステップ） **設定根拠** この種の試験で適切と考えられる被験者数として、1 ステップあたり 6 名と設定した。有意水準と検出力を考慮した被験者数の設定は行っていない。 **解析時** 投与被験者数：24 名（6 名×4 ステップ） 薬物動態解析対象集団：24 名（6 名×4 ステップ） 抗抗体評価対象集団：24 名（6 名×4 ステップ） 安全性解析対象集団：24 名（6 名×4 ステップ）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 日本人健康成人男性 **組入れ基準** 1） 本治験開始前に治験薬及び本治験の目的･内容について十分な説明を受け、よく理解したうえ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者 2） 同意取得時に 20 歳以上 45 歳未満の日本人男性 3） 事前検査時に BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 **除外基準** 1） 治療を必要とする現病を有する者 2） 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する者 3） 本人及びその家系において異常出血、血栓症の既往を有する者 4） 消化管出血の既往、現罹患を有する者 5） アルコール又は薬物依存者 6） 感染症検査で全項目陰性とならなかった者 7） 治験薬の投与開始前 4 週間以内に薬剤（一般薬、市販薬及び外用剤を含む）を使用した者 8） 治験薬の投与開始前 4 週間以内に喫煙した者（ニコチン含有品の咀嚼・喫食、ニコチンパッチの貼付等をした者） 9） 治験薬の投与開始前 4 ヵ月以内に新有効成分含有医薬品の臨床試験又はそれに準ずる試験に参加し、投与された者

項目	内容
	10） 治験薬の投与開始前 3 ヵ月以内に入院、手術の治療を受けた者、又は 200 mL を超える採血（献血）を行った者 11） KW-3357 の投与を過去に受けた者 12） その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した者
使用薬剤	KW-3357 500 IU/バイアル（ロット [redacted]、[redacted]） KW-3357（皮内反応試験） 500 IU/バイアル（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	KW-3357 5、20、60、120 IU/kg（ステップ 1、2、3、4）を 1 時間かけて点滴静注した。用量は投与前日の体重に基づいて算出し、被験者に投与する薬液量は 230 mL とした。なお、治験薬投与前日に皮内反応試験を実施し、陰性であった被験者のみに治験薬を投与した。 次ステップへの移行可否は、当該ステップの被験者の治験薬投与から 15~21 日目に行われる事後検査終了後に判断した。 投与期間 単回投与（1 時間） KW-3357（皮内反応試験） 被験者の前腕掌側に試験液 0.02 mL（KW-3357 0.1 IU を含有）を皮内注射した。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.3.1-1に示す。
評価項目	薬物動態 測定される血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度は、投与された KW-3357 と内因性 AT に由来する測定値となるため、測定値そのもの（投与前補正なし）と投与前値に対する差（投与前補正あり）について評価を行った。 1）血漿中 AT 活性及びそれより算出される薬物動態パラメータ 投与前補正なし：t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t} 投与前補正あり：incremental recovery、t_{max}、C_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL、MRT 2）血漿中 AT 抗原濃度及びそれより算出される薬物動態パラメータ 投与前補正なし：t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t} 投与前補正あり：t_{max}、C_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL、V_{ss}、MRT 3）抗 KW-3357 抗体生成 4）AT 活性阻害抗体生成 安全性 有害事象、副作用の有無及び内容
統計手法	薬物動態の評価 1）血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度推移 血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度データを一覧に示し、測定時点ごとの基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、以下同様）をステップ別に示した。また、実数及び対数スケールによって、各採血時点における血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度の推移を、被験者ごとのデータ又は平均値でステップ別にグラフ化した。 2）薬物動態パラメータ

項目	内容
	血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータを一覧に示し、基本統計量をステップ別に示した。 **3）線形性** 血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度の薬物動態パラメータのうち、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$（投与前補正ありの場合のみ）と C_{max} について、それぞれの対数値と投与量の対数値による以下の線形モデル（パワーモデル）、 log（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ or C_{max}）= α + β × log（Dose） を適用し、線形性（dose proportionality）を検討した。β の 95%信頼区間に 0 は含まれないが 1 は含まれるとき、線形性は成立していると評価した。はじめにデータが得られた全投与量範囲で検討し、線形性が成立していない場合には、最高用量群又は最低用量群を除いた投与量範囲で検討した。 なお、パワーモデルは薬物動態パラメータの対数値と投与量の対数値の関係が線形（linear relationship）であることを仮定しているため、線形関係を仮定したモデルと仮定しないモデルの尤度比検定を行い、線形関係を仮定しないモデルの方が 5%水準で有意に当てはまりが良ければ、線形性の検討は行わないこととした。 **4）抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体の評価** 抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体データを一覧に示した。 **安全性の評価** すべての有害事象は医師記載名をもとに MedDRA/J version 11.0 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合をステップ別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA/J の PT、SOC 別に行った。また、重症度別の発現被験者数をステップ別に集計した。 臨床検査及び生理学的検査について、治験薬投与前後の変動に一定の傾向がないか探索的に検討するために、投与前値との差について基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を示し、Wilcoxon の 1 標本検定による p 値を算出した。また、ステップ別に項目ごとに推移図を作成し、尿検査（定性、pH）、心電図（正異）、眼底検査については投与前後のシフト表を作成した。 有害事象と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」、「関連あり」の 4 段階で判定し、「関連なし」以外の事象を副作用と定義した。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「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、治験薬が投与された被験者に発現し、処置を必要とした有害事象を「他の重要な有害事象」とした。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、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回・複数件観察されたとしても集計では 1 件にまとめた。その際に、重篤性、重症度は最も重いものを採用し、治験薬投与との因果関係は最も関連性の高い判定を採用した。

表2.7.6.3.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

観察・検査項目	事前検査（投与前4週間以内）	投与前日			投与日														2日目		
時刻			13時	19時	投与前	8時	8時30分	9時	9時15分	9時30分	9時45分	10時	12時	13時	15時	18時	19時	21時	9時	13時	19時
経過時間(h)						−1	−0.5	0	0.25	0.5	0.75	1	3	4	6	9	10	12	24	28	34
入院期間		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
投与（投与状況調査）						←	—	→													
食事			○	○	○									○			○		○	○	○
同意取得	○																				
適格性調査	←	—	—	—	→																
被験者背景	○																				
医師の診察	○	○			○		○	○		○		○	○		○				○		
身長	○																				
体重	○	○			○														○		
血圧・脈拍数(臥位)	○	○			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○		○	○		
体温(腋窩)	○	○			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○		○	○		
12誘導心電図	○	○			○														○		
モニター心電図					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
眼底検査	○																		○		
血液学的検査・血液生化学検査・尿検査	○	○			○														○		
凝固線溶系検査	△	△			○			○				○	○		○				○		
血小板凝集能		○																	○		
皮内反応試験		○																			
感染症検査・乱用薬物検査	○																				
採血（血漿中AT活性）					○			○	○	○	○	○	○		○	○		○	○		
採血(抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体)																					
採血（血漿中AT抗原濃度）					○			○	○	○	○	○	○		○	○		○	○		

※ 時刻は、治験薬投与終了を9時と想定した場合の目安（投与開始は8時）。
△ TAT、PIC、PAI-1は除く。

血漿中AT活性、血漿中AT抗原濃度、抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体の各採血時点のずれの許容範囲
0、0.25、0.5、0.75、1時間 ：±2分
3、6、9、12、24時間 ：±5分

その他の調査項目のずれの許容範囲（食事は許容範囲を設けない）
−0.5、0、0.25、0.5、0.75、1時間 ：±10分
3、6、9、12時間 ：±30分
上記以外 ：±1時間※1)
※1）臨床検査と体重は、起床時以降で実施可

表2.7.6.3.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（続き）

観察・検査項目	3日目			4日目			5日目			6日目			7日目			8日目	事後検査1（投与から15～21日目）	事後検査2（投与から43～49日目）	中止時
時刻	9時	13時	19時	9時	13時	19時	9時	13時	19時	9時	13時	19時	9時	13時	19時	9時			
経過時間(h)	48	52	58	72	76	82	96	100	106	120	124	130	144	148	154	168			
入院期間	←															→			
投与（投与状況調査）																			
食事	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
同意取得																			
適格性調査																			
被験者背景																			
医師の診察	○			○			○			○			○			○	○		○
身長																			
体重				○												○	○		○
血圧・脈拍数(臥位)	○			○			○			○			○			○	○		○
体温(腋窩)	○			○			○			○			○			○	○		○
12誘導心電図				○												○	○		○
モニター心電図																			
眼底検査																○	○		○
血液学的検査・血液生化学検査・尿検査				○												○	○		○
凝固線溶系検査	○			○						○						○	○		○
血小板凝集能																			×
皮内反応試験																			
感染症検査・乱用薬物検査																			
採血（血漿中AT活性）	○			○			○			○			○			○	○		
採血(抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体)																		○	
採血（血漿中AT抗原濃度）	○			○			○			○			○			○	○		

※時刻は、治験薬投与終了を9時と想定した場合の目安（投与開始は8時）。
×投与後24時間を経過している場合は測定不要。

血漿中AT活性、血漿中AT抗原濃度、抗KW-3357抗体、AT活性阻害抗体測定のための各採血時点のずれの許容範囲
（3~8日目）48、72、96、120、144、168時間 ：±10分

その他の調査項目のずれの許容範囲（食事は許容範囲を設けない） ：±1時間※1)
※1）臨床検査と体重は、起床時以降で実施可

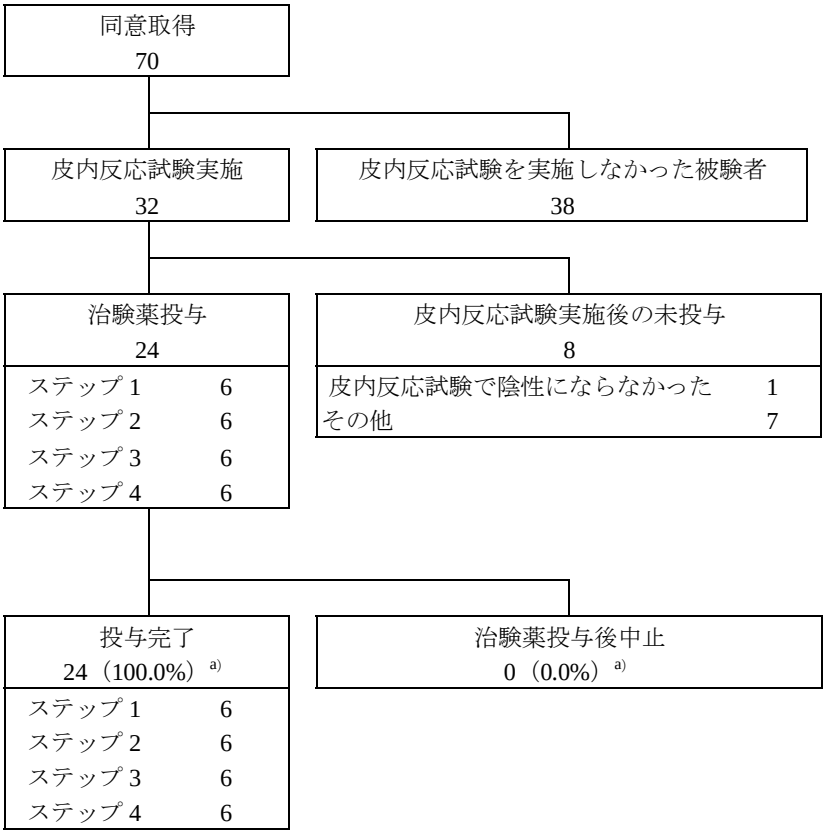
2.7.6.3.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.2-1に示した。

本治験では事前検査にあたり 70 名から文書同意が得られた。このうち、皮内反応試験を受けた被験者は 32 名であり、31 名は陰性、1 名は陽性であった。皮内反応試験で陰性であった 31 名のうち、24 名に KW-3357 を点滴静注し、全被験者が治験を完了し、治験薬投与後の中止は認められなかった。治験薬が投与された 24 名すべての被験者を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

表2.7.6.3.2-1 被験者の内訳



a）治験薬投与被験者に対する割合

2）人口統計学的特性及び他の基準値

薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の要約を表 2.7.6.3.2-2に示した。

年齢、身長、体重、BMI のいずれの項目においても、ステップ（投与量）ごとの基本統計量に大きな隔たりは認められなかった。

表2.7.6.3.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値

		ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3	ステップ 4	全体
	対象被験者数	6	6	6	6	24
年齢(歳)	平均値	23.5	25.8	23.3	24.8	24.4
	標準偏差	0.5	3.5	3.6	5.5	3.6
	中央値	23.5	27.0	22.5	22.5	23.0
	最小値	23	21	20	21	20
	最大値	24	29	30	35	35
身長 a)(cm)	平均値	171.82	173.33	172.62	170.37	172.03
	標準偏差	7.70	4.47	5.86	6.69	5.98
	中央値	174.20	174.90	173.95	172.15	174.20
	最小値	161.0	167.0	161.6	162.1	161.0
	最大値	181.3	178.0	179.0	177.5	181.3
体重 a)(kg)	平均値	64.93	67.38	66.85	67.07	66.56
	標準偏差	5.13	9.03	6.91	9.36	7.34
	中央値	64.20	70.40	68.05	68.25	67.95
	最小値	59.2	53.4	58.2	51.1	51.1
	最大値	72.4	76.2	77.1	77.8	77.8
BMI a)(kg/m^2)	平均値	22.03	22.32	22.42	23.00	22.44
	標準偏差	1.31	1.99	1.53	1.88	1.62
	中央値	22.00	22.95	22.70	23.55	22.85
	最小値	19.8	19.1	19.6	19.4	19.1
	最大値	23.7	24.4	24.1	24.7	24.7
既往歴・薬物アレルギー歴・合併症	あり	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	なし	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	24(100.0%)

a）事前検査時の測定値

2.7.6.3.3 試験結果

2.7.6.3.3.1 薬物動態

測定される血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度は、投与された KW-3357 と内因性 AT に由来する測定値となるため、測定値そのもの（投与前補正なし）と治験薬投与後の測定値から投与前値を差し引いた値（投与前補正あり）について評価を行った。投与前補正ありデータでは、各被験者の血漿中 AT 活性は、投与前値との差が 300 mIU/mL 未満の場合、また、血漿中 AT 抗原濃度データは測定値が投与前値の 120%未満の場合に、N.D.とした。なお、基本統計量の算出の際、N.D.は 0 として取り扱ったが、最小値、最大値、幾何平均値の算出では除いた。以下、投与前補正ありの場合の結果を示した。

1）血漿中 AT 活性を指標とした薬物動態の評価

KW-3357 を静脈内持続投与したときの血漿中 AT 活性推移を図 2.7.6.3.3.1-1に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.3.1-1に示した。

KW-3357 の 5 IU/kg（n=6）を投与したとき、平均血漿中 AT 活性は投与後すべての時点で N.D.であった。KW-3357 の 20、60、120 IU/kg（各 n=6、以下同様）を投与したとき、平均血漿中 AT 活性は、それぞれ投与後 2、49、169 時間まで算出された。20 及び 60 IU/kg 投与では定量できた時点が少なく十分な消失相の評価はできなかったが、120 IU/kg 投与後の平均血漿中 AT 活性は t_{max} 以後ほぼ 2 相性に消失した。

KW-3357 の 20、60、120 IU/kg を投与したときの t_{max} はそれぞれ投与後 1.50±0.39（平均値±標準偏差、以下同様）、1.13±0.21 及び 1.33±0.38 時間、C_{max} はそれぞれ 0.363±0.056、1.08±0.06 及び 2.07±0.22 IU/mL であった。Incremental recovery はそれぞれ 1.82±0.28、1.80±0.10、1.72±0.18%/IU/kg であった。60 及び 120 IU/kg を投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ 15.68~16.37（n=2）及び 143.88~200.28 時間（n=2）であった。60 IU/kg を投与したときの $t_{1/2}$ は 120 IU/kg 投与に比べ短いものであったが、これは算出可能であった被験者の k_{el} が消失相ではなく分布相で算出されているためと考えられた。60 及び 120 IU/kg を投与したときの CL はそれぞれ 2.51~2.70（n=2）及び 0.67~0.73 mL/h/kg（n=2）、MRT はそれぞれ 22.92~23.17（n=2）及び 189.55~275.75 時間（n=2）であった。20、60、120 IU/kg を投与したときの AUC_{0-t} はそれぞれ 1.17±1.56、25.86±11.26、77.58±21.27 IU·h/mL であった。C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量の増量とともに増加した。

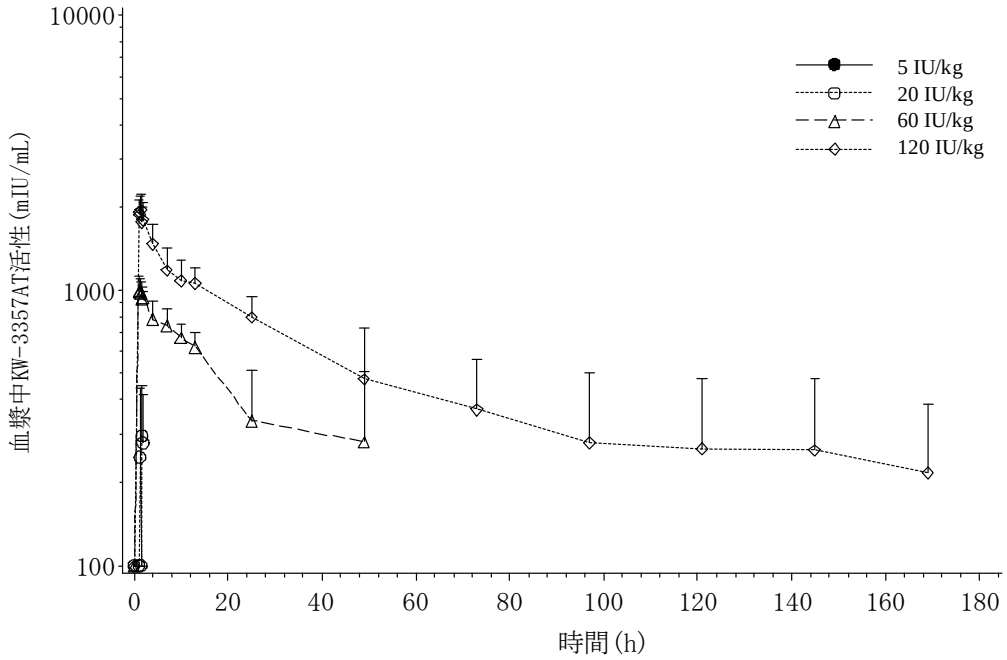


図2.7.6.3.3.1-1 血漿中 AT 活性（投与前補正あり）の推移（平均値+標準偏差、各 n=6）

表2.7.6.3.3.1-1 血漿中 AT 活性（投与前補正あり）の薬物動態パラメータ

ステップ	薬物動態パラメータ	算出被験者数	対象被験者数	基本統計量						
				平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
1 5 IU/kg (6)	incremental recovery(%/IU/kg)	1 (0)	1	−	−	−	10.60	−	10.60	−
	t_{max}(h)	1 (0)	1	−	−	−	1.50	−	1.50	−
	C_{max}(IU/mL)	1 (0)	1	−	−	−	0.530	−	0.530	−
	$t_{1/2}$(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	1 (0)	1	−	−	−	67.66	−	67.66	−
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	CL(mL/h/kg)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	MRT(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
2 20 IU/kg (6)	incremental recovery(%/IU/kg)	6 (0)	6	1.82	0.28	15.6	1.52	1.78	2.27	1.80
	t_{max}(h)	6 (0)	6	1.50	0.39	25.8	1.00	1.50	2.00	1.46
	C_{max}(IU/mL)	6 (0)	6	0.363	0.056	15.5	0.304	0.355	0.453	0.360
	$t_{1/2}$(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	6 (0)	6	1.17	1.56	133.4	0.04	0.72	4.10	0.40
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	CL(mL/h/kg)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	MRT(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
3 60 IU/kg (6)	incremental recovery(%/IU/kg)	6 (0)	6	1.80	0.10	5.8	1.68	1.80	1.98	1.80
	t_{max}(h)	6 (0)	6	1.13	0.21	18.6	1.00	1.00	1.50	1.11
	C_{max}(IU/mL)	6 (0)	6	1.08	0.06	5.9	1.01	1.08	1.19	1.08
	$t_{1/2}$(h)	2 (0)	2	−	−	−	15.68	−	16.37	−
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	6 (0)	6	25.86	11.26	43.5	14.42	25.55	38.53	23.73
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	2 (0)	2	−	−	−	22.20	−	23.91	−
	CL(mL/h/kg)	2 (0)	2	−	−	−	2.51	−	2.70	−
	MRT(h)	2 (0)	2	−	−	−	22.92	−	23.17	−
4 120 IU/kg (6)	incremental recovery(%/IU/kg)	6 (0)	6	1.72	0.18	10.6	1.45	1.76	1.90	1.71
	t_{max}(h)	6 (0)	6	1.33	0.38	28.2	1.00	1.25	2.00	1.29
	C_{max}(IU/mL)	6 (0)	6	2.07	0.22	10.6	1.74	2.11	2.28	2.06
	$t_{1/2}$(h)	2 (0)	2	−	−	−	143.88	−	200.28	−
	AUC_{0-t}(IU･h/mL)	6 (0)	6	77.58	21.27	27.4	44.10	82.33	98.37	74.77
	$AUC_{0-\infty}$(IU･h/mL)	2 (0)	2	−	−	−	164.32	−	179.71	−
	CL(mL/h/kg)	2 (0)	2	−	−	−	0.67	−	0.73	−
	MRT(h)	2 (0)	2	−	−	−	189.55	−	275.75	−

ステップ ：括弧内は薬物動態解析対象被験者数
算出被験者数：括弧内は薬物動態パラメータの算出被験者数に含まれる解析除外の被験者数
対象被験者数：算出被験者数から解析除外となった被験者を除いた被験者数
基本統計量：対象被験者数が薬物動態解析対象被験者数の半数以下の場合は、最小値、最大値のみ表示する
変動係数の単位：%

2）血漿中 AT 抗原濃度を指標とした薬物動態の評価

KW-3357 を静脈内持続投与したときの血漿中 AT 抗原濃度推移を図 2.7.6.3.3.1-2に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.3.1-2に示した。

KW-3357 の 5 IU/kg を投与したとき、平均血漿中 AT 抗原濃度は投与後すべての時点で N.D. であった。KW-3357 の 20、60、120 IU/kg を投与したとき、平均血漿中 AT 抗原濃度はそれぞれ投与後 2、25、121 時間まで算出された。20 IU/kg 投与では算出された時点が少なく消失相の評価はできなかったが、60 及び 120 IU/kg 投与後の平均血漿中 AT 抗原濃度は t_{max} 以後ほぼ 2 相性に消失した。

KW-3357 の 20、60、120 IU/kg を投与したときの t_{max} はそれぞれ投与後 1.50±0.27、1.46±0.37 及び 1.25±0.39 時間、C_{max} は 8.55±1.19、20.8±1.1 及び 47.8±5.4 mg/dL であった。消失相の $t_{1/2}$ 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、それぞれ 8.26 及び 16.85 時間であった。20、60、120 IU/kg を投与したときの AUC_{0-t} はそれぞれ 34.47±18.52、742.98±484.83、1729.72±510.63 mg·h/dL であった。また、20 及び 60 IU/kg を投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は 118.42、408.21 mg·h/dL（n=1）、CL は 2.52 及び 2.19 mL/h/kg、V_{ss} は 30.23 及び 55.64 mL/kg、MRT は 11.99 及び 25.36 時間であった。C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量の増量とともに増加した。

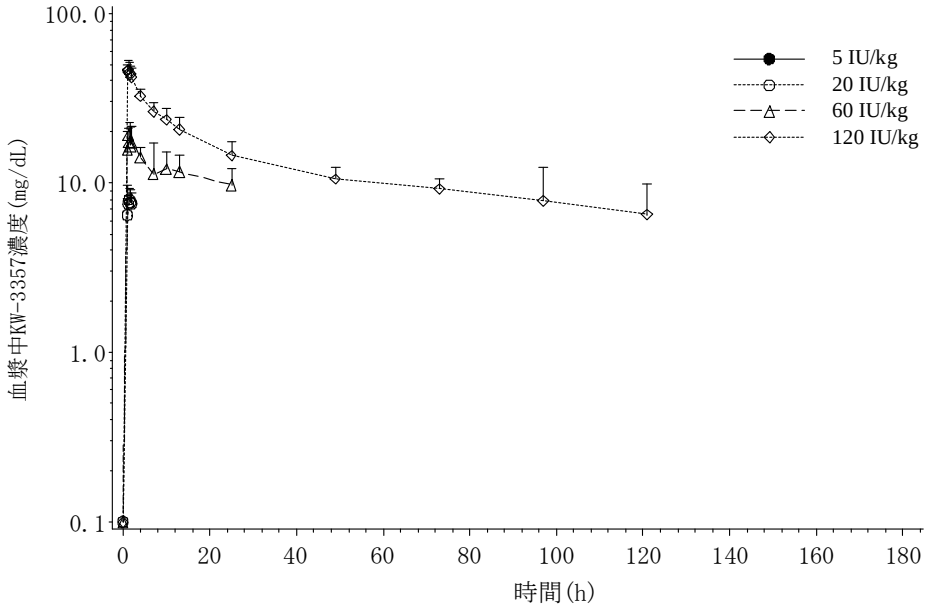


図2.7.6.3.3.1-2 血漿中 AT 抗原濃度（投与前補正あり）の推移（平均値+標準偏差、各 n=6）

表2.7.6.3.3.1-2 血漿中 AT 抗原濃度（投与前補正あり）の薬物動態パラメータ

ステップ	薬物動態パラメータ	算出被験者数	対象被験者数	基本統計量						
				平均値	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	幾何平均値
1	t_{max}(h)	1 (0)	1	−	−	−	1.00	−	1.00	−
5 IU/kg	C_{max}(mg/dL)	1 (0)	1	−	−	−	12.3	−	12.3	−
(6)	$t_{1/2}$(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	AUC_{0-t}(mg･h/dL)	1 (0)	1	−	−	−	1658.41	−	1658.41	−
	$AUC_{0-\infty}$(mg･h/dL)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	CL(mL/h/kg)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	V_{ss}(mL/kg)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	MRT(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
2	t_{max}(h)	6 (0)	6	1.50	0.27	18.3	1.00	1.50	1.75	1.48
20 IU/kg	C_{max}(mg/dL)	6 (0)	6	8.55	1.19	14.0	6.70	8.65	9.80	8.48
(6)	$t_{1/2}$(h)	1 (0)	1	−	−	−	8.26	−	8.26	−
	AUC_{0-t}(mg･h/dL)	6 (0)	6	34.47	18.52	53.7	5.38	35.04	56.03	27.72
	$AUC_{0-\infty}$(mg･h/dL)	1 (0)	1	−	−	−	118.42	−	118.42	−
	CL(mL/h/kg)	1 (0)	1	−	−	−	2.52	−	2.52	−
	V_{ss}(mL/kg)	1 (0)	1	−	−	−	30.23	−	30.23	−
	MRT(h)	1 (0)	1	−	−	−	11.99	−	11.99	−
3	t_{max}(h)	6 (0)	6	1.46	0.37	25.2	1.00	1.38	2.00	1.42
60 IU/kg	C_{max}(mg/dL)	6 (0)	6	20.8	1.1	5.1	19.6	20.9	22.1	20.8
(6)	$t_{1/2}$(h)	1 (0)	1	−	−	−	16.85	−	16.85	−
	AUC_{0-t}(mg･h/dL)	6 (0)	6	742.98	484.83	65.3	247.82	593.40	1544.45	620.85
	$AUC_{0-\infty}$(mg･h/dL)	1 (0)	1	−	−	−	408.21	−	408.21	−
	CL(mL/h/kg)	1 (0)	1	−	−	−	2.19	−	2.19	−
	V_{ss}(mL/kg)	1 (0)	1	−	−	−	55.64	−	55.64	−
	MRT(h)	1 (0)	1	−	−	−	25.36	−	25.36	−
4	t_{max}(h)	6 (0)	6	1.25	0.39	31.0	1.00	1.13	2.00	1.21
120 IU/kg	C_{max}(mg/dL)	6 (0)	6	47.8	5.4	11.3	40.9	47.9	56.6	47.5
(6)	$t_{1/2}$(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	AUC_{0-t}(mg･h/dL)	6 (0)	6	1729.72	510.63	29.5	907.28	1860.86	2221.18	1655.05
	$AUC_{0-\infty}$(mg･h/dL)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	CL(mL/h/kg)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	V_{ss}(mL/kg)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−
	MRT(h)	0 (0)	0	−	−	−	−	−	−	−

ステップ ：括弧内は薬物動態解析対象被験者数
算出被験者数：括弧内は薬物動態パラメータの算出被験者数に含まれる解析除外の被験者数
対象被験者数：算出被験者数から解析除外となった被験者を除いた被験者数
基本統計量：対象被験者数が薬物動態解析対象被験者数の半数以下の場合は、最小値、最大値のみ表示する
変動係数の単位：%

3）線形性の評価

投与前補正ありの血漿中AT活性及びAT抗原濃度を指標としたときの薬物動態の線形性について、3投与群以上で値が得られた C_{max} 及び AUC_{0-t} を指標としたパワーモデルを用いて検討した。C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値と投与量の対数値を以下の線形モデル（パワーモデル）、

$\log(C_{max} \text{ or } AUC_{0-t}) = \alpha + \beta \times \log(\text{Dose})$

にあてはめ、算出された α、β の推定値及び95%信頼区間を表 2.7.6.3.3.1-3及び表 2.7.6.3.3.1-4に示した。

血漿中 AT 活性の C_{max} 及び AUC_{0-t} について、20~120 IU/kg の投与量範囲であれば、パワーモデルをあてはめることに問題がないと考えられた。C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値について β の推定値はそれぞれ 0.975 及び 2.994、その 95%信頼区間はそれぞれ 0.905~1.046 及び 2.261~3.726 であった。C_{max} についてはβの95%信頼区間に0は含まれないが1は含まれることから、20~120 IU/kg の投与量範囲で線形性が成り立っていることが示されたが、AUC_{0-t} については 95%信頼区間が 1 を含まず、20~120 IU/kg の投与量範囲での線形性は成立しなかった。

血漿中 AT 抗原濃度については、AUC_{0-t}のみ 20~120 IU/kg の投与量範囲であれば、パワーモデルをあてはめることに問題がないと考えられた。そこで、パワーモデルで線形性を検討したところ、AUC_{0-t}の対数値についてβの推定値は 2.332、その 95%信頼区間は 1.883~2.782 であり、95%信頼区間が 1 を含まなかったことより血漿中 AT 抗原濃度の AUC_{0-t}についても 20~120 IU/kg の投与量範囲での線形性は成立しなかった。

表2.7.6.3.3.1-3 血漿中 AT 活性（投与前補正あり）における薬物動態パラメータの線形性

薬物動態パラメータ	用量範囲（IU/kg）	対象被験者数	尤度比検定		パワーモデルパラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
			統計量	p 値				LCL	UCL
C_{max}	5~120	19	45.01	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	5~60	13	32.58	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	20~120	18	0.34	0.561	α	−1.710	0.058	−1.833	−1.586
					β	0.975	0.033	0.905	1.046
AUC_{0-t}	5~120	19	26.26	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	5~60	13	17.53	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	20~120	18	2.80	0.095	α	−4.197	0.604	−5.478	−2.917
					β	2.994	0.345	2.261	3.726

パワーモデル：log（薬物動態パラメータ）= α+ β×log（Dose）、LCL：信頼区間下限、UCL： 信頼区間上限
尤度比検定：線形関係を仮定しないモデル log（薬物動態パラメータ）= α+ βi×log（Dose）（βi：第 i 用量の係数）に対するパワーモデルの尤度比検定。尤度比検定の結果が p<0.05 の場合は、推定値、標準誤差、95%信頼区間は算出しない

表2.7.6.3.3.1-4 血漿中 AT 抗原濃度（投与前補正あり）における薬物動態パラメータの線形性

薬物動態パラメータ	用量範囲（IU/kg）	対象被験者数	尤度比検定		パワーモデルパラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
			統計量	p 値				LCL	UCL
C_{max}	5~120	19	46.88	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	5~60	13	29.98	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	20~120	18	7.90	0.005	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
AUC_{0-t}	5~120	19	34.39	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	5~60	13	23.58	<.001	α	−	−	−	−
					β	−	−	−	−
	20~120	18	3.57	0.059	α	−1.525	0.371	−2.311	−0.740
					β	2.332	0.212	1.883	2.782

パワーモデル：log（薬物動態パラメータ）= α+ β×log（Dose）、LCL：信頼区間下限、UCL： 信頼区間上限
尤度比検定：線形関係を仮定しないモデル log（薬物動態パラメータ）= α+ βi×log（Dose）（βi：第 i 用量の係数）に対するパワーモデルの尤度比検定。尤度比検定の結果が p<0.05 の場合は、推定値、標準誤差、95%信頼区間は算出しない

血漿中 AT 活性の C_{max} 及び AUC_{0-t} について、パワーモデルによる 60 及び 120 IU/kg の 2 投与量間での線形性について検討を加えた。結果をそれぞれ表 2.7.6.3.3.1-5及び表 2.7.6.3.3.1-6に示した。血漿中 AT 活性の C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値について β の推定値はそれぞれ 0.929 及び 1.656、その 95%信頼区間はそれぞれ 0.781~1.077 及び 0.990~2.321 であった。血漿中 AT 活性の C_{max} 及び AUC_{0-t} についてはいずれも β の 95%信頼区間に 0 は含まれないが 1 は含まれることから、60~120 IU/kg の投与量範囲で線形性が成り立っていることが示された。血漿中 AT 抗原濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値について β の推定値はそれぞれ 1.191 及び 1.415、その 95%信頼区間はそれぞれ 1.045~1.338 及び 0.519~2.310 であった。C_{max} については β の 95%信頼区間が 1 を含まず、60~120 IU/kg の投与量範囲での線形性は成立しなかったが、AUC_{0-t} については 95%信頼区間に 0 は含まれないが 1 は含まれることから、60~120 IU/kg の投与量範囲で線形性が成り立っていることが示された。

表2.7.6.3.3.1-5 血漿中 AT 活性（投与前補正あり）における薬物動態パラメータの線形性：60~120 IU/kg

薬物動態パラメータ	用量範囲（IU/kg）	対象被験者数	パワーモデルパラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
						LCL	UCL
C_{max}	60~120	12	α	−1.618	0.128	−1.905	−1.332
			β	0.929	0.066	0.781	1.077
AUC_{0-t}	60~120	12	α	−1.568	0.578	−2.856	−0.281
			β	1.656	0.299	0.990	2.321

パワーモデル：log（薬物動態パラメータ）= α+ β×log（Dose）、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限

表2.7.6.3.3.1-6 血漿中 AT 抗原濃度（投与前補正あり）における薬物動態パラメータの線形性：60~120 IU/kg

薬物動態パラメータ	用量範囲 (IU/kg)	対象被験者数	パワーモデルパラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
						LCL	UCL
C_{max}	60~120	12	α	−0.800	0.127	−1.083	−0.517
			β	1.191	0.066	1.045	1.338
AUC_{0-t}	60~120	12	α	0.278	0.778	−1.455	2.010
			β	1.415	0.402	0.519	2.310

パワーモデル：log（薬物動態パラメータ）= α+ β×log（Dose）、LCL：信頼区間下限、UCL：信頼区間上限

以上の結果より、血漿中 AT 活性の C_{max} については 20~120 IU/kg、AUC_{0-t} については 60~120 IU/kg の投与量範囲で、また、血漿中 AT 抗原濃度の AUC_{0-t} については 60~120 IU/kg の投与量範囲で薬物動態パラメータの線形性が成立していることが示された。

4）抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体の評価

すべての被験者で投与前、投与後 169 時間、事後検査 1 及び事後検査 2 のいずれの時点においても抗 KW-3357 抗体は陰性であった。すべての被験者で抗 KW-3357 抗体の生成が認められなかったことより、AT 活性阻害抗体の測定は実施しなかった。

2.7.6.3.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.3.3.2-1及び表 2.7.6.3.3.2-2に示した。

有害事象は 24 名中 11 名（46%）に 15 件発現した。投与量（ステップ）ごとの有害事象発現割合は、5 IU/kg 投与（ステップ 1）で 6/6 名（100%）、20 IU/kg 投与（ステップ 2）で 4/6 名（67%）、60 IU/kg 投与（ステップ 3）で 0/6 名（0%）、120 IU/kg 投与（ステップ 4）で 1/6 名（17%）であった。

症状及び所見に関する有害事象は、5 IU/kg 投与（ステップ 1）で「網膜出血」（1/6 名）と「下痢」（1/6 名）、20 IU/kg 投与（ステップ 2）で「下痢」（1/6 名）と「熱感」（1/6 名）、120 IU/kg 投与（ステップ 4）で「下痢」（1/6 名）であった。臨床検査に関する有害事象は、いずれも「トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加」であり、5 IU/kg 投与（ステップ 1）で 6/6 名、20 IU/kg 投与（ステップ 2）で 3/6 名、120 IU/kg 投与（ステップ 4）で 1/6 名に発現した。

副作用は 24 名中 3 名（13%）に 4 件発現した。投与量（ステップ）ごとの副作用発現割合は、5 IU/kg 投与（ステップ 1）で 1/6 名（17%）、20 IU/kg 投与（ステップ 2）で 1/6 名（17%）、60 IU/kg 投与（ステップ 3）で 0/6 名（0%）、120 IU/kg 投与（ステップ 4）で 1/6 名（17%）であった。

症状及び所見に関する副作用は、5 IU/kg 投与（ステップ 1）で「下痢」（1/6 名）、20 IU/kg 投与（ステップ 2）で「下痢」（1/6 名）と「熱感」（1/6 名）、120 IU/kg 投与（ステップ 4）で「下痢」（1/6 名）であった。「下痢」については、いずれの被験者も KW-3357 投与後に水様便（医師記載名）を発現したが、処置を必要とせず、3 日以内に回復し、重症度は軽度と判定された。また、「熱感」についても、処置を必要とせず、KW-3357 投与 3 時間後に症状は消失し、軽度と判定された。なお、臨床検査に関する副作用は発現しなかった。

表2.7.6.3.3.2-1 有害事象の発現状況

[SOC] PT	ステップ 1 (N=6)			ステップ 2 (N=6)			ステップ 3 (N=6)			ステップ 4 (N=6)		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
全体	6	100.0	8	4	66.7	5	0	0.0	0	1	16.7	2
[眼障害] 網膜出血	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
[胃腸障害] 下痢	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	1	16.7	1
[全身障害および投与局所様態] 熱感	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
[臨床検査] トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加	6	100.0	6	3	50.0	3	0	0.0	0	1	16.7	1

MedDRA/J version 11.0

N：解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.3.3.2-2 副作用の発現状況

[SOC] PT	ステップ 1 (N=6)			ステップ 2 (N=6)			ステップ 3 (N=6)			ステップ 4 (N=6)		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
全体	1	16.7	1	1	16.7	2	0	0.0	0	1	16.7	1
[胃腸障害] 下痢	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	1	16.7	1
[全身障害および投与局所様態] 熱感	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0

MedDRA/J version 11.0

N：解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

3）死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

5）他の重要な有害事象

治験薬が投与された被験者に発現し、処置を必要とした有害事象は認められなかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

5 IU/kg 投与（ステップ 1）のすべての被験者（6/6 名）で、TAT の異常変動が認められた。各被験者の TAT の最高値は、それぞれ 17.3 ng/mL（被験者番号 111）、43.2 ng/mL（被験者番号 112）、15.8 ng/mL（被験者番号 113）、16.3 ng/mL（被験者番号 114）、83.1 ng/mL（被験者番号 115）、4.3 ng/mL（被験者番号 116）であった。

当初、採血が頻回となることを考慮して留置針を使用していたことから、TAT の異常値の原因として留置針の影響が考えられた。そこで、20 IU/kg 投与（ステップ 2）では前半 3 名に対して留置針を使用し、後半 3 名に対しては留置針を使用せずに採血を実施した。その結果、前半 3 名はステップ 1 と同様に TAT の異常変動が認められ、各被験者の TAT の最高値は、それぞれ 11.5 ng/mL（被験者番号 121）、6.2 ng/mL（被験者番号 122）、10.2 ng/mL（被験者番号 123）であった。留置針を使用しなかった後半 3 名（被験者番号 124、125、126）の TAT は基準範囲内（0~3 ng/mL）であった。以後、採血に留置針を使用せず 60 IU/kg 投与（ステップ 3）と 120 IU/kg 投与（ステップ 4）を実施した。その結果、ステップ 4 で血管が細いために穿刺を繰り返し、採血に時間を要した 1 名（被験者番号 141）に TAT の増加（30.8 ng/mL）が認められたが、残りの 11 名では、TAT の増加は認められなかった。

以上のことから、ステップ 1、2、4 で認められた TAT の異常変動は、留置針使用等による採血手技的なものと判明した。これらのことから、いずれの被験者でも「トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加」の治験薬との関連性は否定された。なお、その他の臨床検査値はおおむね基準範囲内を推移し、各投与量を通じて一定の傾向のある変化は認められなかった。

体重、血圧、脈拍数及び体温について、臨床的に重要な変化は認められなかった。また、全被験者で、12 誘導心電図、モニター心電図の検査所見に問題は認められなかった。眼底検査については、5 IU/kg 投与の 1 名（被験者番号 112）に、15 日目の眼底検査にて右眼底上部分岐付近に点状の網膜出血を認めた。追跡検査にて網膜出血の回復を確認し、発現のタイミングより

治験薬との関連性は「関連なし」と判定された。その他の被験者では眼底検査の検査所見に問題は認められなかった。

2.7.6.3.4 結論

日本人健康成人男性を対象に KW-3357 の 5、20、60、120 IU/kg を 1 時間かけて静脈内持続投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

KW-3357 を 120 IU/kg 投与したとき血漿中 AT 活性はほぼ 2 相性に消失した。20、60 及び 120 IU/kg 投与後の C_{max} は 0.363、1.08 及び 2.07 IU/mL（平均値、各 n=6）、incremental recovery は 1.82、1.80 及び 1.72%/IU/kg（平均値、各 n=6）であった。血漿中 AT 活性の C_{max} は 20~120 IU/kg、AUC_{0-t} は 60~120 IU/kg の投与量範囲で線形性が成立していることが示された。また、KW-3357 投与後の血漿中 AT 活性と血漿中 AT 抗原濃度は同様に推移した。

本治験で発現した有害事象はいずれも軽度で、重篤な有害事象は認められず、KW-3357 静脈内投与での忍容性は良好であった。健康成人男性に KW-3357 の 5、20、60、120 IU/kg を単回点滴静注したときの安全性が確認された。

2.7.6.4 CAD 患者を対象とした第 I 相臨床試験（試験番号：3357-EU-001）（5.3.3.2-1）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	先天性 AT 欠乏症患者に KW-3357（50 IU/kg）を単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する第 I 相試験
実施国（施設数）	ドイツ（3）、スウェーデン（3）、英国（7）、フランス（2）、イタリア（1）
治験期間	2009 年 7 月 27 日～2010 年 12 月 22 日
治験の目的	• KW-3357（50 IU/kg）を CAD 患者に単回投与したときの薬物動態プロファイルを評価する。 • KW-3357（50 IU/kg）を CAD 患者に単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	CAD 患者を対象に KW-3357 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する、多施設共同、非盲検、非無作為化試験とした。少なくとも 12 名の被験者について薬物動態を評価するため、16 名の被験者を登録する計画とした。被験者は Day 1 に KW-3357 を投与され、以降 8 日間にわたって薬物動態解析のために採血された。その後、Day 15~21 に事後検査 1、Day 43~49 に事後検査 2、Day 90~96 に事後検査 3 を実施した。また、全被験者は同じ処置を受けることとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：16 名 **設定根拠** 薬物動態を評価可能な被験者が 12~16 名となることを期待して、被験者数を 16 名と設定した。これは、欧州医薬品局のガイドライン（Note for guidance on the clinical investigation of plasma derived antithrombin products. CPMP/BPWG/2220/99）で、薬物動態試験の被験者を少なくとも 12 名とすることが求められているためである。 **解析時** 投与被験者数：16 名 薬物動態解析対象集団：16 名 安全性解析対象集団：16 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** CAD 患者 **組入れ基準** 1） 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） 2） 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 3） 年齢が 18 歳以上の患者 4） 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 5） 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 6） 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 7） 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

項目	内容
	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。 8） 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** 1） 病的肥満の患者（BMI が 40 kg/m^2 超と定義） 2） 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 3） 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 4） 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 5） 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 6） 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 7） 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 Day 15 までの間に使用予定の患者 8） 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 Day 8 までの間に使用予定の患者 9） ネフローゼ症候群を合併している患者 10） 妊娠中又は授乳中の患者 11） 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） 12） 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 13） 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 14） 治験薬の賦形剤に対してアレルギーがある患者 15） 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 16） 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

項目	内容
	間中に受ける予定の患者
使用薬剤	KW-3357 500 IU/バイアル（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	KW-3357 50 IU/kg を 15 分かけて単回静脈内投与した。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.4.1-1に示す。
評価項目	**薬物動態** • 血漿中 AT 活性 • 血漿中 AT 活性より算出される以下の KW-3357 薬物動態パラメータ incremental recovery（投与前補正ありのみ）、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL、V_z、MRT、V_{ss} • 血漿中 AT 抗原濃度 • 血漿中 AT 抗原濃度より算出される以下の KW-3357 薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL、V_z、MRT、V_{ss} **安全性** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、肝炎／HIV 抗体検査、凝固系検査（APTT、プロトロンビン時間、INR を含む）、抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体、局所忍容性評価（注入部位）、皮内反応試験
統計手法	**薬物動態の評価** 測定される血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度は、投与された KW-3357 と内因性 AT に由来する測定値となるため、測定値そのもの（投与前補正なし）と治験薬投与後の測定値から投与前値を差し引いた値（投与前補正あり）について評価を行った。 各被験者における薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出し、各パラメータについて基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数、幾何平均値（AUC 及び C_{max} のみ）、中央値、最小値、最大値、25%点、75%点）を示した。 **安全性の評価** 治験薬投与後に発現したすべての有害事象は MedDRA/J version 11.1 を用いて、対応する PT 及び SOC で示した。治験薬との因果関係は、「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）、「関連なし」（Not related）の 4 段階で判定した。なお、同一被験者で同一 PT、同一 SOC の有害事象又は副作用が複数回観察されたとき、治験薬投与との因果関係は最も関連性の高い判定を採用した。有害事象のうち治験薬との因果関係が Definite、Probable、Possible と判定された事象を「副作用」と定義した。 臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、凝固系検査、抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体、局所忍容性評価（注射部位）を被験者ごとにデータ一覧に示した。また、臨床検査値、バイタルサイン、凝固系検査について、基本統計量を示した。正常範囲から外れた臨床検査値は臨床的に意味のある変動と判定された事象を有害事象とした。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「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、治験薬投与を中止した有害事象を「他の重要な有害事象」とした。

表2.7.6.4.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

	スクリーニング	Day −1	薬物動態解析用採血期間		事後検査 1	事後検査 2	事後検査 3
Day	Day −28[a)]~	Day −1	Day 1	Day 2~8	Day 15~21	Day 43~49	Day 90~96
同意取得	○						
適格性調査	○	○[b)]					
既往歴	○						
感染症検査（HBV、HCV、HIV-1、HIV-2）	○[c)]						
皮内反応試験	○						
局所忍容性検査			○[d)]				
被験者背景	○						
身長及び体重	○	○[e)]					
尿妊娠検査[f)]	○[c)]	○				○	
卵胞刺激ホルモン（FSH）[f)]	○[c)]						
12 誘導心電図	○	○	○[g)]				
身体所見	○	○	○[h)]			○	○
バイタルサイン[j)]	○	○	○[k)]			○	○
臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）	○[c)]	○	○[h)]			○	
血液凝固検査	○[c)]	○	○[l)]	○[m)]	○	○	
KW-3357 投与			○				
AT 活性測定用採血	○[n)]		○[p,q)]	○[q)]	○[r)]	○[r)]	○[r)]
AT 抗原濃度測定用採血	○[n)]		○[p,q)]	○[q)]	○[r)]	○[r)]	○[r)]
抗 KW-3357 抗体／AT 活性阻害抗体測定用採血			○[s)]	○[t)]	○	○	○
自己免疫検査用採血	○[c,u)]						
保存用採血			○[s)]	○[t)]	○	○	○
有害事象	○						
併用薬／併用療法の確認	○						

a）スクリーニングは KW-3357 投与の 28 日前から実施可能としたが、投与前に必要な臨床検査結果（自己免疫検査結果含む）の返却及び確認に約 9 日間を許容した。
b）組入れ基準及び除外基準の確認
c）スクリーニングの臨床検査結果（自己免疫検査結果含む）の返却及び確認に約 9 日間を許容した。
d）静脈内投与部位の検査は Day 1 の投与開始直前及び投与終了後 30 分、1、3、6 時間に実施した。
e）体重のみ測定（Day −1 の体重を KW-3357 の投与量算出に用いた）
f）外科的に不妊化していない妊娠可能な女性に対する妊娠尿検査及び外科的に不妊化していない閉経後の女性に対する卵胞刺激ホルモン検査
g）Day 1 の投与後～治験実施施設を離れる前のいつでも実施できることとした。
h）Day 1 の治験実施施設を離れる直前に実施した。
j）バイタルサイン：体温、脈拍数、呼吸数、血圧
k）Day 1：体温は、投与開始直前、投与終了後 1、3、6 時間に測定した。脈拍数、呼吸数及び血圧は、投与開始直前、投与終了時（±5 分）、投与終了後 30 分（±5 分）、1、3、6 時間（±5 分）に測定した。
l）投与開始直前及び投与終了後 1、3、6 時間
m）投与終了後 24、48、72、120、168 時間（Day 2、3、4、6、8）
n）安全性に関する組入れ基準 1 で求められる場合以外は、AT 活性及び AT 抗原濃度の測定結果は投与前には不要とした。
p）ベースラインの薬物動態解析用試料は、投与開始前 30 分及び投与開始直前に採取した。
q）投与終了時、投与終了後 15、30、45 分、1、3、6 時間（Day 1）、24、48、72、96、120、144、168 時間（Day 2~8）
r）抗体検査で陽性であった場合のみ試料を解析した。
s）自己免疫に関連するマーカーの有無を確認するため、投与開始前 30 分にベースラインの試料を採取した。
t）Day 8 のみ
u）自己免疫に関連するマーカーの有無を確認するためのスクリーニングパネル：抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、抗壁細胞抗体

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験ではスクリーニングされた 27 名のうち 16 名の被験者が登録され、KW-3357 が投与された。治験薬が投与された 16 名全員が治験を完了し、治験薬投与後の中止被験者は認められなかった。ただし、50 IU/kg の KW-3357 を投与するべきところ、1 名には 54.5 IU/kg、他の 1 名には 48.3 IU/kg が投与された。しかし、これらの被験者も規定に基づき安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。

2）人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.4.2-1に示した。

年齢は 49.3±13.5 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、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、AT 活性は 48.8±6.8%であった。

表2.7.6.4.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値

		KW-3357 50 IU/kg （N=16、n=16）
年齢（歳）	Mean	49.3
	SD	13.49
	Min	24
	Median	47.0
	Max	73
性別（n（%））	男性	7（43.8）
	女性	9（56.3）
人種（n（%））	白人	14（87.5）
	黒人	2（12.5）
身長（cm）	Mean	169.0
	SD	9.55
	Min	154
	Median	168.0
	Max	185
体重（kg）	Mean	76.4
	SD	15.47
	Min	53.1
	Median	75.5
	Max	115.1
BMI（kg/m^2）	Mean	26.51
	SD	3.35
	Min	20.1
	Median	26.80
	Max	35.1
平均 AT 活性（%）[a)]	Mean	48.79
	SD	6.769
	Min	35.0
	Median	50.38
	Max	56.5

安全性解析対象集団に対する割合を表示した。
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：対象被験者数
a）各被験者におけるベースライン時の 2 回の平均血漿 AT 活性に基づき算出した。

2.7.6.4.3 試験結果

2.7.6.4.3.1 薬物動態

本治験で登録された 16 名すべてを薬物動態解析対象集団とした。なお、50 IU/kg の KW-3357 を投与するべきところ、1 名には 54.5 IU/kg、他の 1 名には 48.3 IU/kg が投与されており、これらの 2 名の被験者を除いた 14 名での薬物動態解析も実施した。両解析結果で明らかな差異はなかった。

測定される血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度は、投与された KW-3357 と内因性 AT に由来する測定値となるため、測定値そのもの（投与前補正なし）と治験薬投与後の測定値から投与前値を差し引いた値（投与前補正あり）について評価を行った。以下、特に断りのない限り、投与前補正ありの場合の結果を示した。

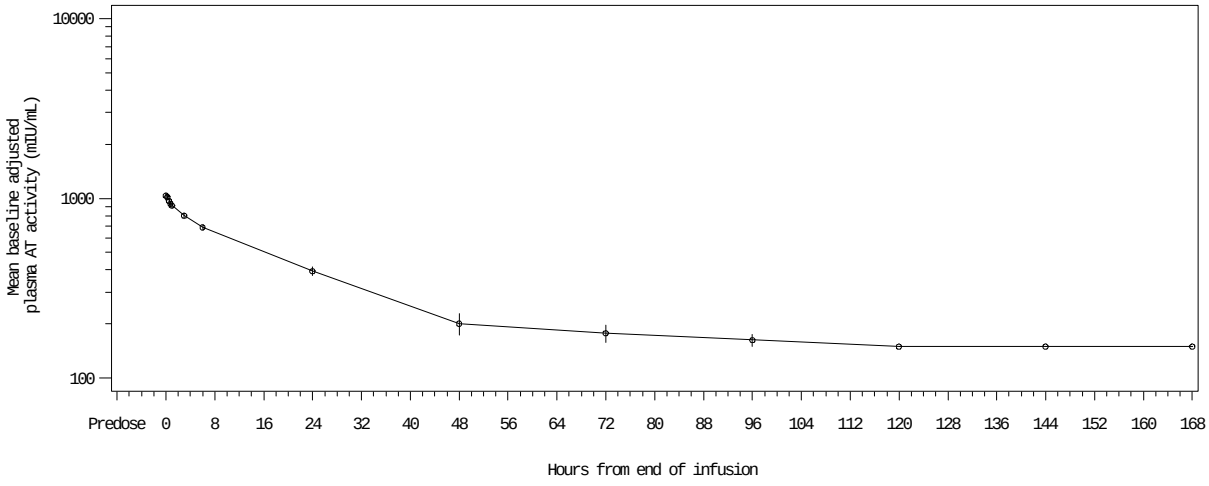
1）血漿中 AT 活性を指標とした薬物動態の評価

KW-3357 50 IU/kg を静脈内持続投与したときの血漿中 AT 活性推移を図 2.7.6.4.3.1-1に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.3.1-1に示した。

血漿中 AT 活性の平均値（N=16）は、投与終了直後に最高値に達し、投与後 48 時間以降は定量下限未満となった。投与前補正なしの血漿中 AT 活性は、投与終了後 168 時間まではベースライン値よりも高値であった。

$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値（N=16）はそれぞれ 16024 及び 27007 mIU·h/mL、C_{max} の幾何平均値は 1064 mIU/mL、incremental recovery の平均値は 21.4 (mIU/mL)/(IU/kg)であった。$t_{1/2}$ の平均値は 20.8 時間であった。

なお、投与量の異なる 2 名を除外した解析（N=14）では、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 16155 及び 27441 mIU·h/mL、C_{max} の幾何平均値は 1056 mIU/mL、incremental recovery の平均値は 21.4 (mIU/mL)/(IU/kg)であった。$t_{1/2}$ の平均値は 21.3 時間であった。



*投与後 48 時間以降は定量下限（300 mIU/mL）を下回った。

図2.7.6.4.3.1-1 血漿中 AT 活性（投与前補正あり）の推移（平均値±標準誤差、N=16）

表2.7.6.4.3.1-1 血漿中 AT 活性（投与前補正あり）の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	KW-3357 (N=16)
AUC_{0-t} [a] (mIU·h/mL)	16024 (56)
$AUC_{0-\infty}$ [a] (mIU·h/mL)	27007 (21) [b]
C_{max} [a] (mIU/mL)	1064 (14)
incremental recovery ((mIU/mL)/(IU/kg))	21.4 (14)
t_{max} (h) [c]	0.49 (0.22, 1.25)
$t_{1/2}$ (h)	20.8 (24) [b]
CL (L/h/kg)	0.001895 (20) [b]
V_{ss} (L/kg)	0.05371 (11) [b]
MRT (h)	29.6 (27) [b]

平均値（%変動係数）
a）幾何平均値
b）N=11
c）中央値（最小値, 最大値）。投与開始からの経過時間。

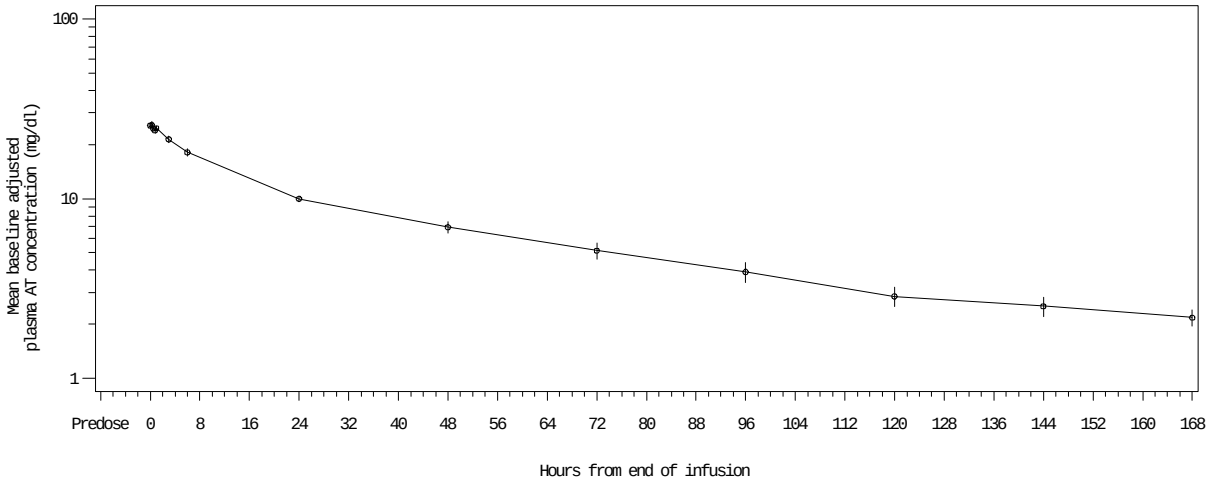
2）血漿中 AT 抗原濃度を指標とした薬物動態の評価

KW-3357 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの血漿中 AT 抗原濃度推移を図 2.7.6.4.3.1-2に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.3.1-2に示した。

血漿中 AT 抗原濃度の平均値（N=16）は、投与終了後 15 分で最高値に達し、投与後 168 時間で定量下限未満となった。投与前補正なしの血漿中 AT 抗原濃度は、投与終了後 168 時間まではベースライン値よりも高値であった。

AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値（N=16）はそれぞれ 920 及び 1271 mg·h/dL、C_{max} の幾何平均値は 27.51 mg/dL、$t_{1/2}$ の平均値は 71.9 時間であった。

なお、投与量の異なる 2 名を除外した解析（N=14）では、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 921 及び 1300 mg·h/dL、C_{max} の幾何平均値は 27.50 mg/dL、$t_{1/2}$ の平均値は 76.8 時間であった。



*投与後 168 時間時点は定量下限（ベースライン値の 20%）を下回った。

図2.7.6.4.3.1-2 血漿中 AT 抗原濃度（投与前補正あり）の推移（平均値±標準誤差、N=16）

表2.7.6.4.3.1-2 血漿中 AT 抗原濃度（投与前補正あり）の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	KW-3357 (N=16)
$AUC_{0\text{-}t}$ [a] (mg·h/dL)	920 (28)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [a] (mg·h/dL)	1271 (32) [b]
C_{max} [a] (mg/dL)	27.51 (11)
t_{max} (h) [c]	0.50 (0.22, 1.33)
$t_{1/2}$ (h)	71.9 (37) [b]
CL (L/h/kg)	0.000599 (33) [b]
V_{ss} (L/kg)	0.05063 (18) [b]
MRT (h)	92.5 (34) [b]

平均値（%変動係数）
a）幾何平均値
b）N=11
c）中央値（最小値, 最大値）。投与開始からの経過時間。

2.7.6.4.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.4.3.2-1に示した。

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。重症度は「下痢」及び「腹痛」が中等度であったが、それ以外の事象はすべて軽度であった。

表2.7.6.4.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC] PT	KW-3357 50 IU/kg （N=16）					
	有害事象			副作用		
	n	割合 (%)	件数	n	割合 (%)	件数
全体	11	68.8	21	5	31.3	11
眼障害	1	6.3	1	1	6.3	1
瞼裂斑	1	6.3	1	1	6.3	1
胃腸障害	1	6.3	3	1	6.3	3
腹痛	1	6.3	1	1	6.3	1
下痢	1	6.3	1	1	6.3	1
悪心	1	6.3	1	1	6.3	1
全身障害および投与局所様態	2	12.5	2	0		0
注入部位血腫	1	6.3	1	0		0
血管穿刺部位血腫	1	6.3	1	0		0
感染症および寄生虫症	3	18.8	4	0		0
鼻咽頭炎	2	12.5	3	0		0
細菌性創感染	1	6.3	1	0		0
臨床検査	1	6.3	1	1	6.3	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	1	6.3	1
神経系障害	3	18.8	3	0		0
頭痛	2	12.5	2	0		0
血管迷走神経性失神	1	6.3	1	0		0
生殖系および乳房障害	1	6.3	1	0		0
腟分泌物	1	6.3	1	0		0
皮膚および皮下組織障害	3	18.8	5	3	18.8	5
そう痒症	2	12.5	2	2	12.5	2
発疹	2	12.5	2	2	12.5	2
そう痒性皮疹	1	6.3	1	1	6.3	1
血管障害	1	6.3	1	1	6.3	1
ほてり	1	6.3	1	1	6.3	1

MedDRA/J version 11.1

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

3）死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

5）他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査では、1 名で AST が増加し、軽度の有害事象（副作用）として報告された。AST の基準範囲は 10~43 U/L であったが、この被験者の AST は Day −24：27 U/L、Day −1：26 U/L、Day 1（治験薬投与開始日）：50 U/L、Day 47：29 U/L と推移し、無処置で回復した。その他、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査で特筆すべき変動は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、体温、脈拍数及び呼吸数）はおおむね基準範囲内であり、身体所見は総じて正常と判断された。

12 誘導心電図に関して、1 名で QRS 間隔の延長が認められたが、この事象は房室順次ペースメーカー調律に関連するものであり、臨床的に意義のある変動ではなかった。

凝固系検査では、ビタミン K アンタゴニストを服用している被験者 10 名で、プロトロンビン時間及び PT（INR）の平均値が Day 8 までにベースラインから若干減少した（PT の減少幅：12.0~16.6%、PT（INR）の減少幅：11.5~17.3%）。しかし、これらの変動は Day 43~49（事後検査 2）までに回復した。ビタミン K アンタゴニストを服用していない被験者では、KW-3357 投与後の値はおおむねベースライン値と同様であった。

また、16 名いずれも抗 KW-3357 抗体の生成は認められなかった。

2.7.6.4.4 結論

KW-3357 50 IU/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度は、いずれも投与終了直後にほぼ最高値に達した。また、投与前補正なしの血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度は、いずれも投与終了後 168 時間までベースライン値よりも高値であった。投与前補正ありの血漿中 AT 活性及び血漿中 AT 抗原濃度の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 20.8 時間及び 71.9 時間であった。また、血漿中 AT 活性の incremental recovery の平均値（投与前補正あり）は 21.4 (mIU/mL)/(IU/kg)であった。

本治験で発現した有害事象の重症度は軽度から中等度であり、重篤な有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

2.7.6.5 感染症に伴い発症した DIC 患者を対象とした KW-3357 の第 III 相実薬対照非盲検比較試験（試験番号：3357-004）（5.3.5.1-1）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KW-3357 第 III 相臨床試験－感染症に伴い発症した汎発性血管内凝固症候群（DIC）患者を対象とした KW-3357 と血漿由来アンチトロンビン製剤の非盲検比較試験－
実施国（施設数）	日本（30）
治験期間	2011 年 6 月 28 日～2013 年 5 月 21 日
治験の目的	pAT 製剤を対照薬とした多施設共同非盲検無作為化化並行群間比較法により、感染症 DIC 患者に対する KW-3357 の有効性及び安全性を検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者を対象とした、KW-3357 36 IU/kg/日の 1 日 1 回 5 日間点滴静注による、実薬対照、多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験とした。各被験者にヘパリン類の併用のもと、登録時の体重に基づいて KW-3357 36 IU/kg/日又は pAT 製剤 30 IU/kg/日を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。KW-3357 の投与量は、生物学的同等性試験（3357-003 試験）の結果を踏まえ、pAT 製剤の投与量の 1.2 倍である 36 IU/kg と設定した。2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。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。投与期間中及び投与開始後 6 日目（投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合は中止時）に有効性及び安全性評価に関する検査を実施した。また、投与開始後 28~30 日目に終了時検査を実施し、被験者の転帰を確認した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：1 群 100 名、計 200 名（治験薬割付け被験者として） **設定根拠** 急性期 DIC 診断基準に基づく DIC 離脱割合に関して、ノイアートを含む pAT 製剤の成績は不明であり、臨床的な観点から対照薬の有効性に対する許容域を設定することが困難であるという状況及び生物学的同等性試験（003 試験）で同等性が検証されたことを踏まえ、KW-3357 及び pAT 製剤のそれぞれの DIC 離脱割合を一定以上の精度で推定する観点で被験者数を設定することとした。 ノイアートを含む pAT 製剤は、急性期 DIC 診断基準が公表される以前から広く使用されているが、いずれの pAT 製剤においても投与後の急性期 DIC 診断基準による DIC 離脱割合について本邦における成績は不明である。ノイアートを含む pAT 製剤の成績に限定しない場合であっても、急性期 DIC 診断基準による DIC 離脱割合についての成績は、現時点で以下の 2 つの報告に限られている。 1. 第二次多施設共同前向き試験 日本救急医学会がDIC特別委員会委員の所属する14施設において、2005年6月から9月までの4ヵ月間に入院加療し、年齢15歳以上かつ急性期DIC診断基準にてDICと診断された患者（スコア4以上）を対象に第二次多施設共同前向き試験（治療に対して作為的な介入は行われていない）を実施している。 この報告によると、基礎疾患を問わず、エントリー時のAT活性値が測定された192名での第3病日のDIC離脱割合は49.5%（95/192名）、このうち、エントリー時のAT活性値が50%以上70%未満であった67名でのDIC離脱割

項目	内容
	合は47.8%（32/67名）であったが、感染症DIC患者に限定したDIC離脱割合及びpAT製剤に限定したDIC離脱割合の報告はない。 2. トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）製剤の第III相臨床試験 KW-3357及びpAT製剤投与時に通常併用されるヘパリンに関して、トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）製剤の第III相臨床試験で、厚生省DIC診断基準にてDICと診断された造血器悪性腫瘍又は感染症DIC患者を対象に、ヘパリンナトリウムを対照薬とした比較試験を実施している。 この報告によると、厚生省DIC診断基準によるヘパリン投与開始7日目（又は中止時）のDIC離脱割合は、感染症DIC患者において54.9%（28/51名）、造血器悪性腫瘍患者において45.9%（28/61名）であった。感染症DIC患者において、厚生省DIC診断基準による開始時DICスコア水準注1）別のDIC離脱割合は、水準1では66.7%（6/9名）、水準2では59.4%（19/32名）、水準3では30.0%（3/10名）と相違がみられ、また、エントリー時のAT活性値が50%以上70%未満であった19名での厚生省DIC診断基準によるDIC離脱割合は63.2%（12/19名）であった。 承認審査の過程で事後的に、急性期DIC診断基準を用いてDIC離脱の有無を再解析した結果、急性期DIC診断基準によるヘパリン投与開始7日目（又は中止時）のDIC離脱割合は感染症DIC患者において53.7%（22/41名）であった。 注 1：白血病群では DIC スコア水準 0 が DIC スコア 2 点以下、1 が 3 点、2 が 4~5 点、3 が 6 点以上、非白血病群では DIC スコア水準 0 が DIC スコア 5 点以下、1 が 6 点、2 が 7~8 点、3 が 9 点以上に該当 これらの値及び第二次多施設共同前向き試験で集積された感染症 DIC 患者数、施設数及び登録期間を参考に、実施可能性も考慮し、本治験では KW-3357 及び pAT 製剤の DIC 離脱割合の 95%信頼区間幅をそれぞれ±10%以内の精度で推定できるよう、被験者数を設定することとした。KW-3357 及び pAT 製剤投与時の DIC 離脱割合が不明であることから、DIC 離脱割合を信頼区間幅が最大となる 50%と仮定し、治験薬割付け被験者として 1 群 100 名、合計 200 名を本治験の目標被験者数と設定した。 **解析時** ITT ：222 名（KW-3357 群 110 名、pAT 製剤群 112 名） PPS ：191 名（KW-3357 群 97 名、pAT 製剤群 94 名） 安全性解析対象集団：221 名（KW-3357 群 108 名、pAT 製剤群 113 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者 **組入れ基準** 1） 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（全身性炎症反応症候群（SIRS）項目のうち 2 項目以上+Infection）を満たす患者（severe sepsis、septic shock 含む） 2） 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 3） 登録時検査で AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者※ 4） 同意取得時に 20 歳以上の患者。性別は問わない 5） 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 ※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 KW-3357 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。 **除外基準** 1） 重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者 2） 劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者

項目	内容
	3） 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 4） 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 5） 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 6） 過去に KW-3357 の投与を受けた患者 7） 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 8） 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
使用薬剤	KW-3357 1 バイアル中に KW-3357 を 600 IU 含有し、用時溶解して用いる白色の凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 12 mL の注射用水で溶解する。（ロット [redacted]、[redacted]） pAT 製剤 1 バイアル中に AT III を 500 IU 含有し、用時溶解して用いる白色の凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 10 mL の注射用水で溶解する。（ロット [redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	KW-3357 投与量：36 IU/kg/日 投与方法：ヘパリン類※の併用のもと、登録時の体重に基づいて算出された 1 日用量の KW-3357 を緩徐に点滴静注した。ただし、ヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合は KW-3357 の単独投与を行うこととした。2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。 ※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。 pAT 製剤 投与量：30 IU/kg/日 投与方法：ヘパリン類※の併用のもと、登録時の体重に基づいて算出された 1 日用量の pAT 製剤を緩徐に点滴静注した。ただし、ヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合は pAT 製剤の単独投与を行うこととした。2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。 ※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。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.5.1-1に示す。
評価項目	**有効性**： **主要評価項目** • DIC 離脱*の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1）） *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する。 **副次評価項目** 1） DIC スコア* *急性期 DIC 診断基準（日本救急医学会 DIC 特別委員会（2005））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

項目	内容
	ら算定。最大 8） 2） 被験者の転帰（投与開始後 28 日目） 3） 臓器症状（臓器障害スコア（SOFA スコア）） 4） 重症度（重症度スコア（APACHE II スコア）） 5） 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定） **安全性**： 1） 有害事象 2） 抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体生成（KW-3357 投与群のみ）
統計手法	原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。 **有効性の解析**： **主要評価項目** • DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 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、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。 **副次評価項目** • DIC スコア 各時点の DIC スコア及び投与開始前からの DIC スコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。 • 被験者の転帰（投与開始後 28 日目） 投与開始後 28 日目の転帰を投与群ごとに生存割合で要約した。併せて、登録時 AT 活性別（50%未満、50%以上 70%以下）の生存割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した投与群ごとの生存割合を算出した。 • 臓器症状（SOFA スコア） 各時点の SOFA スコア及び投与開始前からの SOFA スコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。 • 重症度（APACHE II スコア） 各時点の APACHE II スコア及び投与開始前からの APACHE II スコアの変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。 • 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定） 各時点の AT 活性及び投与開始前からの AT 活性の変化量に関して、投与群ごとに基本統計量を算出した。AT 活性は集中測定の抗トロンビン活性を使用した。 **安全性の解析**： 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、投与群ごとに内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 16.0 の PT 及び SOC 別に実施した。抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体データを一覧に示した。 有害事象と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」、「関連あり」の 4 段階で判定した。有害事象のうち、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。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外で治験薬投与の投与速度減速、中断、中止又は治験を中止したすべての有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

項目	内容
	有害事象の発現被験者数は、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 察されたとしても集計では 1 名として扱うこととした。重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。

表2.7.6.5.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

検査項目				スクリーニング期	投与期										観察期		
				登録時[8]	投与開始日[1]	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目 (中止時1)[3]	·····	終了時 (中止時2)[4]
						投与前		投与前		投与前		投与前				
投与（投与状況調査）[2]					○		○		○		○		○			
同意取得				○												
登録				○												
適格性調査				○												
被験者背景				○												
妊娠検査[7]				○												
体重				○												
医師の診察				←随時→												
出血症状				○						○				○		
基礎疾患の確認				○						○				○		
有効性評価	DICスコア			○		○		○		○		○		○		
有効性評価	被験者の転帰[5]															○
有効性評価	APACHE IIスコア、SOFAスコア			○						○				○		
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性	施設内測定	○						○				○		
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性	集中測定	○		○		○		○		○		○		
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性以外（施設内及び集中測定）		○						○				○		
安全性評価	バイタルサイン			○						○				○		
安全性評価	血液学的検査			○						○				○		
安全性評価	血液生化学検査			○						○				○		
安全性評価	抗体検査			○												○[6]
安全性評価	有害事象				←→											

1）登録時検査（体重以外）から 24 時間以内に治験薬の投与を開始した。
2）2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。
3）投与開始以降、投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに中止時 1 の検査を実施した。ただし、出血症状、基礎疾患の確認、DIC スコア、APACHE II スコア、SOFA スコア、AT 活性（施設測定、集中測定）については、死亡、同意撤回等でやむを得ない場合を除き、中止決定後 36 時間以内に実施した。
4）投与開始後に中止した場合、28~30 日目に中止時 2 の検査を実施した。
5）登録されたすべての被験者で 28 日目の転帰を確認した。
6）KW-3357 投与群のみ 28~30 日目に実施した。ただし、中止により検査ができない場合、28~30 日目の直近に実施してもよいこととした。
7）妊娠の可能性のある女性のみ実施することとした。
8）登録に必要な検査以外は、投与開始前までに実施することも可とした。

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-1に示した。

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、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 群及び 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%）に治験薬が投与された。

ランダム化後に中止した被験者は、KW-3357 群 48 名（43.6%）及び pAT 製剤群 55 名（49.1%）の合計 103 名（46.4%）であった。主な中止理由は、「有害事象」及び「転院」によるもので、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」には KW-3357 群の 10 名及び pAT 製剤群の 23 名、「登録後、他院に転院した場合」には KW-3357 群の 19 名及び pAT 製剤群の 30 名が該当した。

時期別の中止被験者は、「治験薬投与開始前」が KW-3357 群の 1 名、「治験薬投与開始～投与開始後 6 日目」が KW-3357 群及び pAT 製剤群の各 13 名、「投与開始後 7 日目～終了時」が KW-3357 群の 34 名及び pAT 製剤群の 42 名であった。治験を完了した被験者は、KW-3357 群 62 名（56.4%）及び pAT 製剤群の 57 名（50.9%）の合計 119 名（53.6%）であった。

安全性解析対象集団は、無作為化された被験者 222 名のうち、治験薬の投与前に中止した KW-3357 群の 1 名を除く、221 名（KW-3357 群：108 名、pAT 製剤群：113 名）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（被験者番号：20-02）は、安全性解析対象集団では pAT 製剤群、ITT では KW-3357 群として扱った。また、他の 1 名（被験者番号：17-08）は、pAT 製剤群に割り付けられ、治験薬投与開始日及び投与開始後 2 日目には pAT 製剤が投与されたが、3 日目に誤って KW-3357 が投与され、4 日目に治験を中止した。当該被験者については、安全性解析対象集団、ITT ともに pAT 製剤群として扱った。

ITT は 222 名（KW-3357 群：110 名、pAT 製剤群：112 名）とした。

PPS は、ITT 222 名のうちの 191 名（KW-3357 群：97 名、pAT 製剤群：94 名）とした。

表2.7.6.5.2-1 被験者の内訳

	全体	pAT 製剤	KW-3357
同意取得被験者	228		
不適格/脱落した被験者	6		
不適格/脱落理由別被験者：			
組入れ基準 1 [a)]	1		
組入れ基準 2 [b)]	1		
組入れ基準 3 [c)]	2		
除外基準 7 [d)]	2		
除外基準 8 [e)]	4		
ランダム化された被験者	222 （100.0%）	112 （100.0%）	110 （100.0%）
治験薬未投与の被験者	1 （0.5%）	0 （0.0%）	1 （0.9%）
治験薬投与被験者	221 （99.5%）	112 （100.0%）	109 （99.1%）
中止被験者	103 （46.4%）	55 （49.1%）	48 （43.6%）
理由別中止被験者：			
有害事象	33	23	10
被験者より中止の申し出	4	0	4
選択基準違反/除外基準抵触	4	1	3
観察、検査の実施不可能	7	0	7
転院	49	30	19
基礎疾患悪化	1	0	1
その他、医師判断	5	1	4
時期別中止被験者：			
治験薬投与開始前	1	0	1
～投与開始後 6 日目	26	13	13
～終了時	76	42	34
完了被験者	119 （53.6%）	57 （50.9%）	62 （56.4%）
時期別完了被験者：			
治験薬投与開始	221	112	109
～投与開始後 6 日目	195	99	96
～終了時	119	57	62

括弧内はランダム化された被験者に対する割合

不適格/脱落理由

a）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）に抵触

b）登録時検査で急性期 DIC 診断基準の DIC スコアが 4 以上の患者に抵触

c）登録時検査で AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者に抵触

d）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

e）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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

有効性の主たる解析対象集団である ITT の人口統計学的特性及び他の基準値の要約を表2.7.6.5.2-2に示した。

性別は、KW-3357 群及び 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。内訳は、50%未満がそれぞれ 41 名（37.3%）及び 43 名（38.4%）、50~70%がそれぞれ 68 名（61.8%）及び 69 名（61.6%）であった。登録時の AT 活性（集中測定）は、それぞれ 54.2±11.3%及び 53.1±14.1%であった。内訳は、50%未満がそれぞれ 35 名（31.8%）及び 46 名（41.1%）、50~70%がそれぞれ 63 名（57.3%）及び 59 名（52.7%）、70%超がそれぞれ 11 名（10.0%）及び 7 名（6.3%）であった。

表2.7.6.5.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値（ITT）

	投与群	pAT 製剤	KW-3357
	N	112	110
性別	女	51（45.5%）	51（46.4%）
	男	61（54.5%）	59（53.6%）
年齢（歳）	n	112	110
	Mean	71.0	70.4
	SD	15.5	15.2
	Min	22	26
	Median	74.0	75.0
	Max	97	95
	<65	24（21.4%）	34（30.9%）
	65~<75	34（30.4%）	20（18.2%）
	75~<85	36（32.1%）	41（37.3%）
	85~	18（16.1%）	15（13.6%）
体重（kg）	n	112	110
	Mean	54.3	53.8
	SD	12.3	14.0
	Min	31	26
	Median	53.5	52.5
	Max	84	105
	<55	57（50.9%）	63（57.3%）
	55~	55（49.1%）	47（42.7%）
基礎疾患	髄膜炎	1（0.9%）	2（1.8%）
	肺炎	36（32.1%）	29（26.4%）
	腹膜炎	13（11.6%）	11（10.0%）
	胆道感染症	5（4.5%）	10（9.1%）
	尿路感染症	25（22.3%）	22（20.0%）
	カテーテル関連感染症	2（1.8%）	1（0.9%）
	菌血症	3（2.7%）	4（3.6%）
	敗血症（感染症部位不明）	17（15.2%）	14（12.7%）
	その他	10（8.9%）	17（15.5%）
登録時出血症状	なし	90（80.4%）	93（84.5%）
	あり	22（19.6%）	17（15.5%）

表2.7.6.5.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT）（続き）

	投与群	pAT 製剤	KW-3357
	N	112	110
登録時 DIC スコア	n	112	109
	Mean	5.6	5.6
	SD	1.4	1.2
	Min	4	4
	Median	5.0	5.0
	Max	8	8
	<6	60（53.6%）	62（56.4%）
	6~	52（46.4%）	47（42.7%）
登録時 SOFA スコア	n	111	108
	Mean	8.9	9.1
	SD	3.7	3.3
	Min	2	1
	Median	8.0	9.0
	Max	20	19
	<10	64（57.1%）	58（52.7%）
	10~	47（42.0%）	50（45.5%）
登録時 APACHE II スコア	n	109	108
	Mean	18.8	18.2
	SD	6.8	6.5
	Min	5	6
	Median	18.0	18.0
	Max	42	32
	<20	68（60.7%）	61（55.5%）
	20~	41（36.6%）	47（42.7%）
登録時 AT 活性（%）（施設測定）	n	112	109
	Mean	50.9	51.5
	SD	12.3	11.6
	Min	5	12
	Median	52.7	52.0
	Max	69	69
	<50	43（38.4%）	41（37.3%）
	50~70	69（61.6%）	68（61.8%）
	70<	0	0
登録時 AT 活性（%）（集中測定）	n	112	109
	Mean	53.1	54.2
	SD	14.1	11.3
	Min	22	26
	Median	52.0	54.0
	Max	138	78
	<50	46（41.1%）	35（31.8%）
	50~70	59（52.7%）	63（57.3%）
	70<	7（6.3%）	11（10.0%）

2.7.6.5.3 試験結果

2.7.6.5.3.1 有効性

2.7.6.5.3.1.1 主要評価項目

1）DIC 離脱の有無

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 離脱と定義した。投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC 離脱の有無を表 2.7.6.5.3.1.1-1に示した。

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 50~70%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 50~70%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。

表2.7.6.5.3.1.1-1 DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））−ITT−

検査時期	登録時 AT 活性（%）[a)]	pAT 製剤			KW-3357		
		N	離脱	%	N	離脱	%
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（被験者番号：18-23）は含まれていない。

2.7.6.5.3.1.2 副次的評価項目

1）DIC スコア

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）までの各時点の DIC スコア及び投与開始前からの DIC スコアの変化量について、基本統計量を表 2.7.6.5.3.1.2-1に示した。

登録時の DIC スコアは、KW-3357 群で 5.6±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、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 2 日目に 4.9±1.7 に低下し、6 日目（又は中止時 1）では 3.1±2.2 であった。pAT 製剤群では投与開始後 2 日目に 4.9±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。

表2.7.6.5.3.1.2-1 DIC スコア

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

2）被験者の転帰

投与開始後 28 日目の被験者の転帰を表 2.7.6.5.3.1.2-2に示した。

投与開始後 28 日目の生存割合は、KW-3357 群では 87.3%（110 名中 96 名（79.6~92.9%））、pAT 製剤群では 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）別の割合で層調整（Woolson-Bean の方法）した割合は、KW-3357 群では 88.1%（81.1~95.0%）、pAT 製剤群では 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 50~70%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 50~70%の被験者の生存割合は同様であった。

表2.7.6.5.3.1.2-2 被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

	登録時 AT 活性（%）[a]	pAT 製剤			KW-3357		
		N	n	%	N	n	%
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）
死亡	<50	43	10	23.3	41[b]	6	14.6
	50~70	69	15	21.7	68[b]	7	10.3
	Total	112	25	22.3	110	14	12.7
	（95%CI）			（15.0~31.2）			（7.1~20.4）
	adjusted			22.3			11.9
	（95%CI）			（15.3~29.3）			（5.0~18.9）

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（被験者番号：18-23）は含まれていない。

3）臓器症状（SOFA スコア）

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）までの各時点の SOFA スコア及び投与開始前からの SOFA スコア変化量について、基本統計量を表 2.7.6.5.3.1.2-3に示した。

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

表2.7.6.5.3.1.2-3 臓器症状（SOFA スコア）

検査項目	投与群	検査時期	基本統計量					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max
SOFA								
	pAT 製剤	登録時	111	8.9	3.7	2	8.0	20
		4 日目	103	7.3	4.1	0	7.0	18
			102	−1.4	3.3	−10	−1.0	12
		6 日目	97	6.2	4.4	0	5.0	21
			97	−2.8	3.3	−11	−3.0	8
		6 日目（又は中止時 1）	105	6.3	4.5	0	5.0	21
			104	−2.6	3.6	−11	−3.0	12
	KW-3357	登録時	108	9.1	3.3	1	9.0	19
		4 日目	97	7.0	3.9	1	6.0	18
			96	−2.0	2.8	−8	−2.0	6
		6 日目	91	5.6	3.8	0	5.0	17
			91	−3.4	3.2	−10	−3.0	7
		6 日目（又は中止時 1）	105	6.0	3.9	0	5.0	17
			103	−3.1	3.3	−10	−3.0	7

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

4）重症度（APACHE II スコア）

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）までの各時点の APACHE II スコア及び投与開始前からの APACHE II スコア変化量について、基本統計量を表 2.7.6.5.3.1.2-4に示した。

登録時の APACHE II スコアは、KW-3357 群では 18.2±6.5、pAT 製剤群では 18.8±6.8 であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）は KW-3357 群では 14.4±7.5、pAT 製剤群では 15.7±7.3 であ

った。APACHE II スコアの変化量は、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）では、KW-3357 群で−3.5±6.1、pAT 製剤群で−2.8±6.1 であった。

表2.7.6.5.3.1.2-4　重症度（APACHE II スコア）

検査項目	投与群	検査時期	基本統計量					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max
APACHE II								
	pAT 製剤	登録時	109	18.8	6.8	5	18.0	42
		4 日目	101	16.5	7.3	6	15.0	38
			100	−2.0	5.9	−17	−2.0	22
		6 日目	95	15.7	6.9	4	15.0	36
			95	−3.2	5.7	−19	−3.0	10
		6 日目（又は中止時 1）	103	15.7	7.3	4	15.0	38
			102	−2.8	6.1	−19	−3.0	22
	KW-3357	登録時	108	18.2	6.5	6	18.0	32
		4 日目	97	14.7	6.3	3	14.0	37
			96	−3.1	5.3	−19	−3.0	14
		6 日目	90	13.9	6.9	1	13.0	31
			90	−3.7	5.9	−22	−3.0	10
		6 日目（又は中止時 1）	104	14.4	7.5	1	14.0	37
			102	−3.5	6.1	−22	−3.0	14

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

5）血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）までの各時点の血漿中 AT 活性及び投与開始前からの AT 活性変化量について、基本統計量を表 2.7.6.5.3.1.2-5に示した。

登録時の 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。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 AT 活性の変化量は、KW-3357 群では 49.9±23.7%であり、pAT 製剤群では 58.8±24.9%であった。

表2.7.6.5.3.1.2-5 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

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

2.7.6.5.3.1.3 その他の項目

1）基礎疾患の状態

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）までの各時点の基礎疾患の状態（登録時の状態を基点とした医師判定）について、「改善」、「不変」、「悪化」別に被験者数及び割合を表 2.7.6.5.3.1.3-1 に示した。

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）での基礎疾患の状態は、「改善」が KW-3357 群で 107 名中 78 名（72.9%）及び pAT 製剤群で 106 名中 78 名（73.6%）、「不変」が KW-3357 群で 107 名中 20 名（18.7%）及び pAT 製剤群で 106 名中 20 名（18.9%）、「悪化」が KW-3357 群で 107 名中 9 名（8.4%）及び pAT 製剤群で 106 名中 8 名（7.5%）であった。

表2.7.6.5.3.1.3-1 基礎疾患の状態

投与群	検査時期	基礎疾患の状態			
		n	改善（%）	不変（%）	悪化（%）
pAT 製剤	4 日目	104	66（63.5）	31（29.8）	7（6.7）
	6 日目	102	78（76.5）	19（18.6）	5（4.9）
	6 日目（又は中止時 1）	106	78（73.6）	20（18.9）	8（7.5）
KW-3357	4 日目	100	64（64.0）	31（31.0）	5（5.0）
	6 日目	97	76（78.4）	16（16.5）	5（5.2）
	6 日目（又は中止時 1）	107	78（72.9）	20（18.7）	9（8.4）

%は n を分母に算出

2.7.6.5.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

安全性解析対象集団 221 名で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.5.3.2-1に示した。

有害事象は KW-3357 群の 108 名中 89 名（82.4%）、pAT 製剤群の 113 名中 99 名（87.6%）に発現した。事象別では、KW-3357 群で「紅斑」が最も多く、18 名（16.7%）に発現した。次いで、「下痢」が 17 名（15.7%）、「褥瘡性潰瘍」が 12 名（11.1%）、「肺炎」が 10 名（9.3%）、「嘔吐」、「便秘」及び「不眠症」が各 9 名（8.3%）に発現した。pAT 製剤群では「紅斑」が最も多く、12 名（10.6%）に発現した。次いで、「皮膚剥脱」が 11 名（9.7%）、「不眠症」及び「褥瘡性潰瘍」が各 10 名（8.8%）、「低カリウム血症」が 9 名（8.0%）、「貧血」、「敗血症」及び「胸水」が各 8 名（7.1%）に発現した。

副作用は KW-3357 群の 24 名（22.2%）及び pAT 製剤群の 16 名（14.2%）に発現した。事象別では、KW-3357 群で「貧血」、「胃腸出血」、「血中ビリルビン増加」、「脳梗塞」、「薬疹」及び「皮下出血」が各 2 名（1.9%）に発現した。pAT 製剤群では「肝機能検査異常」、「血尿」及び「皮下出血」が各 2 名（1.8%）に発現した。

KW-3357群とpAT製剤群の有害事象及び副作用の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

表2.7.6.5.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108			pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
全体	99	87.6	494	89	82.4	410	16	14.2	19	24	22.2	44
[血液およびリンパ系障害]	11	9.7	13	10	9.3	10	1	0.9	1	2	1.9	2
貧血	8	7.1	9	7	6.5	7	1	0.9	1	2	1.9	2
ヘパリン起因性血小板減少症	1	0.9	1	1	0.9	1						
白血球減少症	1	0.9	1	0								
汎血球減少症	0			1	0.9	1						
血小板減少症	1	0.9	1	0								
出血性貧血	1	0.9	1	0								
出血性素因	0			1	0.9	1						
[心臓障害]	16	14.2	23	12	11.1	13	1	0.9	1	0		
心房細動	5	4.4	5	3	2.8	3						
心停止	1	0.9	1	2	1.9	3						
心不全	1	0.9	1	2	1.9	2						
上室性頻脈	2	1.8	2	1	0.9	1						
心室性頻脈	3	2.7	4	0								
徐脈	2	1.8	2	0			1	0.9	1	0		
うっ血性心不全	1	0.9	1	1	0.9	1						
上室性期外収縮	2	1.8	2	0								
頻脈	0			2	1.9	2						
心室性期外収縮	2	1.8	2	0								
慢性心不全	0			1	0.9	1						
動悸	1	0.9	1	0								
心臓内血栓	1	0.9	1	0								
ストレス心筋症	1	0.9	1	0								
[内分泌障害]	0			2	1.9	2						
甲状腺中毒クリーゼ	0			1	0.9	1						
甲状腺出血	0			1	0.9	1						
[眼障害]	2	1.8	3	3	2.8	3						
眼の異常感	0			1	0.9	1						
結膜炎	0			1	0.9	1						
糖尿病網膜症	1	0.9	1	0								
眼乾燥	1	0.9	1	0								
眼瞼下垂	0			1	0.9	1						
硝子体浮遊物	1	0.9	1	0								
[胃腸障害]	47	41.6	71	51	47.2	82	2	1.8	2	6	5.6	7
下痢	6	5.3	6	17	15.7	18	0			1	0.9	1
嘔吐	7	6.2	8	9	8.3	11	0			1	0.9	1
便秘	4	3.5	5	9	8.3	9	0			1	0.9	1
悪心	7	6.2	7	3	2.8	4						
口内炎	2	1.8	2	5	4.6	5	0			1	0.9	1
口唇炎	4	3.5	4	2	1.9	2						
胃腸出血	2	1.8	2	4	3.7	4	0			2	1.9	2
腹水	4	3.5	4	1	0.9	1						
口腔内出血	3	2.7	3	1	0.9	1						
肛門周囲紅斑	2	1.8	2	2	1.9	2						
腹痛	0			3	2.8	3						
急性膵炎	2	1.8	2	1	0.9	1						
腹部膨満	0			2	1.9	2						

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108			pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
[胃腸障害]												
上腹部痛	0			2	1.9	2						
アフタ性口内炎	2	1.8	2	0			1	0.9	1	0		
出血性胃潰瘍	1	0.9	1	1	0.9	1						
胃炎	0			2	1.9	2						
痔核	1	0.9	1	1	0.9	1						
麻痺性イレウス	2	1.8	2	0								
大腸穿孔	1	0.9	1	1	0.9	1						
口唇潰瘍	1	0.9	1	1	0.9	1						
メレナ	1	0.9	1	1	0.9	1	0			1	0.9	1
舌苔	2	1.8	2	0								
舌潰瘍	2	1.8	2	0								
出血性小腸潰瘍	1	0.9	1	1	0.9	1						
腹部不快感	1	0.9	1	0								
下腹部痛	1	0.9	1	0								
裂肛	1	0.9	1	0								
口内乾燥	0			1	0.9	1						
出血性十二指腸潰瘍	0			1	0.9	1						
変色便	0			1	0.9	1						
胃食道逆流性疾患	0			1	0.9	1						
歯肉痛	0			1	0.9	1						
吐血	1	0.9	1	0								
食道静脈瘤出血	0			1	0.9	1						
膵嚢胞	0			1	0.9	1						
膵炎	1	0.9	1	0								
肛門周囲痛	0			1	0.9	1						
直腸炎	1	0.9	1	0								
上部消化管出血	1	0.9	1	0								
歯肉潰瘍	1	0.9	1	0								
大腸ポリープ	1	0.9	1	0								
口唇びらん	1	0.9	1	0								
痔出血	1	0.9	1	0								
舌壊死	0			1	0.9	1						
腹壁血腫	1	0.9	1	0			1	0.9	1	0		
[一般・全身障害および投与部位の状態]	22	19.5	26	13	12.0	14	1	0.9	1	1	0.9	1
末梢性浮腫	2	1.8	2	2	1.9	3						
血管穿刺部位出血	2	1.8	2	2	1.9	2						
注射部位静脈炎	3	2.7	3	0								
発熱	1	0.9	1	2	1.9	2						
口渇	2	1.8	2	1	0.9	1						
状態悪化	2	1.8	2	0								
全身性浮腫	1	0.9	1	1	0.9	1						
多臓器不全	2	1.8	2	0								
疼痛	1	0.9	1	1	0.9	1						
潰瘍	1	0.9	1	1	0.9	1						
穿刺部位出血	2	1.8	2	0			1	0.9	1	0		
倦怠感	1	0.9	1	0								
壊死	1	0.9	1	0								
浮腫	1	0.9	1	0								
医療機器不具合	1	0.9	1	0								

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108			pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
[一般・全身障害および投与部位の状態]												
疾患進行	1	0.9	2	0								
医療機器使用部位反応	1	0.9	1	0								
血管穿刺部位反応	0			1	0.9	1						
適用部位皮膚剥脱	0			1	0.9	1						
血管穿刺部位血腫	0			1	0.9	1	0			1	0.9	1
[肝胆道系障害]	11	9.7	11	12	11.1	12	0			2	1.9	2
肝機能異常	6	5.3	6	3	2.8	3						
肝障害	1	0.9	1	3	2.8	3						
薬物性肝障害	1	0.9	1	3	2.8	3	0			1	0.9	1
胆管炎	1	0.9	1	1	0.9	1						
急性胆嚢炎	1	0.9	1	0								
胆石症	0			1	0.9	1						
肝臓うっ血	1	0.9	1	0								
黄疸	0			1	0.9	1	0			1	0.9	1
[感染症および寄生虫症]	47	41.6	63	36	33.3	56	0			4	3.7	6
肺炎	6	5.3	6	10	9.3	10						
敗血症	8	7.1	8	6	5.6	6	0			1	0.9	1
偽膜性大腸炎	5	4.4	5	4	3.7	5						
尿路感染	5	4.4	5	3	2.8	3						
口腔ヘルペス	5	4.4	5	3	2.8	3	0			1	0.9	1
真菌感染	1	0.9	1	3	2.8	3						
ブドウ球菌性肺炎	2	1.8	2	2	1.9	2						
医療機器関連感染	3	2.7	3	1	0.9	1						
心内膜炎	2	1.8	2	1	0.9	1						
性器カンジダ症	3	2.7	3	0								
敗血症性ショック	2	1.8	2	1	0.9	1	0			1	0.9	1
股部白癬	3	2.7	3	0								
サイトメガロウイルス感染	1	0.9	1	1	0.9	1						
ブドウ球菌性胃腸炎	2	1.8	2	0								
帯状疱疹	0			2	1.9	2	0			1	0.9	1
皮膚カンジダ	1	0.9	1	1	0.9	1						
感染性胸水	1	0.9	1	1	0.9	1						
カンジダ症	1	0.9	1	0								
蜂巣炎	0			1	0.9	1						
膀胱炎	1	0.9	1	0								
丹毒	0			1	0.9	1	0			1	0.9	1
毛包炎	1	0.9	1	0								
陰部ヘルペス	0			1	0.9	1						
単純ヘルペス	1	0.9	1	0								
ヘルペスウイルス感染	0			1	0.9	1						
肺膿瘍	1	0.9	1	0								
食道カンジダ症	1	0.9	1	0								
爪真菌症	1	0.9	1	0								
口腔カンジダ症	0			1	0.9	1						
腹膜炎	1	0.9	1	0								
術後創感染	1	0.9	1	0								
鼻炎	0			1	0.9	1						
副鼻腔炎	0			1	0.9	1						
外陰部腟カンジダ症	0			1	0.9	1						

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108			pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
[感染症および寄生虫症]												
サイトメガロウイルス性腸炎	0			1	0.9	1	0			1	0.9	1
筋膿瘍	1	0.9	1	0								
緑膿菌性肺炎	1	0.9	1	0								
全身性真菌症	0			1	0.9	1						
細菌性関節炎	0			1	0.9	1						
創部膿瘍	1	0.9	1	0								
ブドウ球菌感染	0			1	0.9	1						
白癬感染	0			1	0.9	1						
軟部組織感染	0			1	0.9	1						
感染性胆嚢炎	0			1	0.9	1						
真菌性眼内炎	0			1	0.9	1						
切開部位蜂巣炎	1	0.9	1	0								
[傷害、中毒および処置合併症]	12	10.6	16	12	11.1	13	1	0.9	1	0		
処置後出血	2	1.8	2	2	1.9	2						
縫合部離開	3	2.7	4	0								
創傷出血	1	0.9	1	2	1.9	2	1	0.9	1	0		
創離開	0			2	1.9	2						
創部分泌	0			2	1.9	2						
処置による疼痛	1	0.9	1	1	0.9	1						
吻合不全	0			1	0.9	1						
異物誤嚥	1	0.9	1	0								
輸血反応	0			1	0.9	1						
尿道損傷	1	0.9	1	0								
血管損傷	1	0.9	1	0								
血管偽動脈瘤	1	0.9	1	0								
擦過傷	0			1	0.9	1						
創壊死	1	0.9	1	0								
術後イレウス	1	0.9	1	0								
膵液漏出	1	0.9	1	0								
外傷性肺損傷	0			1	0.9	1						
処置による出血	1	0.9	1	0								
[臨床検査]	24	21.2	49	23	21.3	36	4	3.5	4	9	8.3	10
血中ビリルビン増加	6	5.3	6	3	2.8	3	0			2	1.9	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.5	4	4	3.7	4	0			1	0.9	1
肝機能検査異常	5	4.4	6	3	2.8	3	2	1.8	2	1	0.9	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.8	2	4	3.7	4	0			1	0.9	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.8	3	4	3.7	4	0			1	0.9	1
肝酵素上昇	4	3.5	4	2	1.9	3	1	0.9	1	1	0.9	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.7	3	1	0.9	1	0			1	0.9	1
血中クロール増加	4	3.5	4	0								
血小板数減少	3	2.7	3	1	0.9	1						
血中乳酸脱水素酵素増加	3	2.7	3	0								
血圧低下	1	0.9	1	2	1.9	2	0			1	0.9	1

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108			pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108		
	n	（%）	件数	n	（%）	件数	n	（%）	件数	n	（%）	件数
[臨床検査]												
血中ナトリウム減少	1	0.9	1	2	1.9	2						
血中尿素増加	2	1.8	2	1	0.9	1						
ヘモグロビン減少	1	0.9	1	2	1.9	3	0			1	0.9	1
血圧上昇	1	0.9	1	1	0.9	1						
血中ナトリウム増加	2	1.8	2	0								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	1	0			1	0.9	1	0		
血中クレアチニン増加	0			1	0.9	1						
血中ブドウ糖減少	0			1	0.9	1						
血中ブドウ糖増加	0			1	0.9	1						
体重減少	1	0.9	1	0								
体重増加	0			1	0.9	1						
白血球数減少	1	0.9	1	0								
[代謝および栄養障害]	28	24.8	37	13	12.0	25	1	0.9	1	0		
低カリウム血症	9	8.0	9	5	4.6	7						
高ナトリウム血症	6	5.3	6	4	3.7	4						
高カリウム血症	5	4.4	5	2	1.9	2						
低血糖症	4	3.5	4	1	0.9	1						
低ナトリウム血症	2	1.8	2	2	1.9	2						
電解質失調	2	1.8	2	1	0.9	1						
アシドーシス	2	1.8	2	0								
高アンモニア血症	2	1.8	2	0								
高クロール血症	1	0.9	1	1	0.9	1						
低アルブミン血症	2	1.8	2	0								
高アミラーゼ血症	1	0.9	1	1	0.9	1	1	0.9	1	0		
高血糖	0			1	0.9	1						
高尿酸血症	1	0.9	1	0								
低カルシウム血症	0			1	0.9	1						
低リン酸血症	0			1	0.9	1						
代謝性アシドーシス	0			1	0.9	1						
代謝性アルカローシス	0			1	0.9	1						
高リパーゼ血症	0			1	0.9	1						
[筋骨格系および結合組織障害]	7	6.2	7	7	6.5	7	0			1	0.9	1
背部痛	3	2.7	3	2	1.9	2						
関節痛	1	0.9	1	0								
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0			1	0.9	1						
筋肉内出血	1	0.9	1	0								
筋力低下	0			1	0.9	1						
筋骨格痛	1	0.9	1	0								
頚部痛	0			1	0.9	1						
四肢痛	0			1	0.9	1						
腱鞘炎	1	0.9	1	0								
成人発症スチル病	0			1	0.9	1	0			1	0.9	1
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0			2	1.9	2						
小腸癌	0			1	0.9	1						
肺の悪性新生物	0			1	0.9	1						

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108			pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
[神経系障害]	11	9.7	14	14	13.0	15	1	0.9	1	5	4.6	5
痙攣	4	3.5	4	2	1.9	2	0			1	0.9	1
脳梗塞	1	0.9	1	3	2.8	3	0			2	1.9	2
卒中の出血性変化	1	0.9	1	2	1.9	2	1	0.9	1	1	0.9	1
構音障害	1	0.9	1	1	0.9	1						
出血性脳梗塞	1	0.9	1	1	0.9	1	0			1	0.9	1
脳出血	1	0.9	1	0								
体位性めまい	1	0.9	1	0								
錐体外路障害	0			1	0.9	1						
頭痛	1	0.9	1	0								
高血圧性脳症	1	0.9	1	0								
感覚鈍麻	0			1	0.9	1						
麻痺	0			1	0.9	1						
傾眠	0			1	0.9	1						
振戦	0			1	0.9	1						
声帯麻痺	1	0.9	1	0								
幻痛	0			1	0.9	1						
頚動脈硬化症	1	0.9	1	0								
[精神障害]	16	14.2	19	15	13.9	18						
不眠症	10	8.8	10	9	8.3	9						
譫妄	6	5.3	6	3	2.8	3						
落ち着きのなさ	2	1.8	2	3	2.8	3						
失見当識	1	0.9	1	2	1.9	2						
幻聴	0			1	0.9	1						
[腎および尿路障害]	9	8.0	9	5	4.6	5	2	1.8	2	1	0.9	1
血尿	3	2.7	3	2	1.9	2	2	1.8	2	1	0.9	1
急性腎不全	1	0.9	1	1	0.9	1						
腎機能障害	2	1.8	2	0								
排尿困難	0			1	0.9	1						
水腎症	0			1	0.9	1						
ネフローゼ症候群	1	0.9	1	0								
頻尿	1	0.9	1	0								
腎不全	1	0.9	1	0								
[生殖系および乳房障害]	3	2.7	3	3	2.8	3						
月経困難症	1	0.9	1	0								
性器潰瘍形成	1	0.9	1	0								
陰茎出血	0			1	0.9	1						
陰嚢潰瘍	0			1	0.9	1						
性器びらん	0			1	0.9	1						
外陰部出血	1	0.9	1	0								
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	32	28.3	48	18	16.7	20	3	2.7	3	1	0.9	1
胸水	8	7.1	8	4	3.7	4						
誤嚥性肺炎	4	3.5	4	3	2.8	3						
気胸	5	4.4	5	1	0.9	1						
急性呼吸窮迫症候群	2	1.8	2	3	2.8	3						
鼻出血	4	3.5	5	0			1	0.9	1	0		
無気肺	2	1.8	2	1	0.9	1						
血胸	2	1.8	2	1	0.9	1	1	0.9	1	0		
高炭酸ガス血症	3	2.7	3	0								
喉頭浮腫	2	1.8	2	1	0.9	1	0			1	0.9	1

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC] PT	有害事象						副作用					
	pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108			pAT 製剤 N=113			KW-3357 N=108		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]												
肺うっ血	1	0.9	1	2	1.9	2						
呼吸不全	2	1.8	2	1	0.9	1						
喀血	2	1.8	2	0			1	0.9	1	0		
しゃっくり	1	0.9	1	1	0.9	1						
急性肺水腫	1	0.9	1	0								
窒息	1	0.9	1	0								
喘息	1	0.9	1	0								
咳嗽	1	0.9	1	0								
呼吸困難	1	0.9	1	0								
鼻潰瘍	0			1	0.9	1						
肺胞出血	1	0.9	1	0								
肺水腫	1	0.9	1	0								
上気道の炎症	0			1	0.9	1						
気縦隔症	1	0.9	1	0								
上気道閉塞	1	0.9	1	0								
[皮膚および皮下組織障害]	42	37.2	69	44	40.7	67	2	1.8	2	7	6.5	8
紅斑	12	10.6	14	18	16.7	19	0			1	0.9	1
褥瘡性潰瘍	10	8.8	12	12	11.1	13						
皮膚剥脱	11	9.7	17	3	2.8	3						
薬疹	3	2.7	3	5	4.6	5	0			2	1.9	2
皮膚びらん	3	2.7	4	5	4.6	5						
皮下出血	4	3.5	4	3	2.8	5	2	1.8	2	2	1.9	3
水疱	3	2.7	3	2	1.9	2						
皮膚潰瘍	2	1.8	2	1	0.9	1						
全身紅斑	2	1.8	2	1	0.9	1						
皮膚炎	2	1.8	2	0								
接触性皮膚炎	0			2	1.9	2						
そう痒症	0			2	1.9	3						
紫斑	1	0.9	1	1	0.9	3						
蕁麻疹	0			2	1.9	2						
おむつ皮膚炎	1	0.9	1	0								
皮脂欠乏性湿疹	1	0.9	1	0								
陰茎潰瘍形成	1	0.9	1	0								
点状出血	0			1	0.9	1	0			1	0.9	1
紅斑性皮疹	1	0.9	1	0								
皮膚障害	1	0.9	1	0								
全身性そう痒症	0			1	0.9	1						
中毒性皮疹	0			1	0.9	1	0			1	0.9	1
[血管障害]	12	10.6	13	5	4.6	7						
高血圧	1	0.9	1	3	2.8	3						
循環虚脱	3	2.7	3	0								
出血	2	1.8	2	1	0.9	1						
四肢壊死	2	1.8	2	0								
大動脈解離	1	0.9	1	0								
動脈塞栓症	0			1	0.9	1						
低血圧	0			1	0.9	1						
末梢循環不全	0			1	0.9	1						
大静脈血栓症	1	0.9	1	0								
静脈血栓症	1	0.9	1	0								
深部静脈血栓症	1	0.9	1	0								
高血圧緊急症	1	0.9	1	0								

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した重症度別有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.5.3.2-2及び表 2.7.6.5.3.2-3に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は、KW-3357 群では 28 名、pAT 製剤群では 37 名に発現した。事象別では、KW-3357 群で「敗血症」が 6 名、「心停止」、「胃腸出血」、「肺炎」、「卒中の出血性変化」及び「急性呼吸窮迫症候群」が各 2 名に発現した。pAT 製剤群では「敗血症」が 7 名、「気胸」が 3 名、「状態悪化」、「多臓器不全」、「肺炎」、「心内膜炎」、「敗血症性ショック」、「高炭酸ガス血症」、「呼吸不全」及び「四肢壊死」が各 2 名に発現した。

重症度が高度と判定された副作用は、KW-3357 群では 6 名、pAT 製剤群では 3 名に発現した。事象別では、KW-3357 群で「胃腸出血」、「敗血症」、「敗血症性ショック」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「血圧低下」、「成人発症スチル病」、「脳梗塞」及び「卒中の出血性変化」が各 1 名に発現した。pAT 製剤群では「腹壁血腫」、「卒中の出血性変化」及び「血胸」が各 1 名に発現した。重症度が高度と判定された副作用のうち、KW-3357 群のみで発現した事象は、「胃腸出血」、「敗血症」、「敗血症性ショック」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「血圧低下」、「成人発症スチル病」及び「脳梗塞」であったが、発現被験者数はいずれも 1 名と少数であった。

KW-3357 群と pAT 製剤群において重症度別の有害事象及び副作用の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

表2.7.6.5.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
全体	99	87.6	32	30	37	89	82.4	37	24	28
[血液およびリンパ系障害]	11	9.7	8	3	0	10	9.3	8	2	0
貧血	8	7.1	7	1	0	7	6.5	5	2	0
ヘパリン起因性血小板減少症	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
白血球減少症	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
汎血球減少症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
血小板減少症	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
出血性貧血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
出血性素因	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[心臓障害]	16	14.2	11	2	3	12	11.1	5	5	2
心房細動	5	4.4	3	2	0	3	2.8	2	1	0
心停止	1	0.9	0	0	1	2	1.9	0	0	2
心不全	1	0.9	1	0	0	2	1.9	0	2	0
上室性頻脈	2	1.8	1	0	1	1	0.9	0	1	0
心室性頻脈	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
徐脈	2	1.8	1	1	0	0		0	0	0
うっ血性心不全	1	0.9	0	1	0	1	0.9	0	1	0
上室性期外収縮	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
頻脈	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
心室性期外収縮	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
慢性心不全	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
動悸	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
心臓内血栓	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
ストレス心筋症	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
[内分泌障害]	0		0	0	0	2	1.9	1	0	1
甲状腺中毒クリーゼ	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
甲状腺出血	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[眼障害]	2	1.8	2	0	0	3	2.8	3	0	0
眼の異常感	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
結膜炎	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
糖尿病網膜症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
眼乾燥	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
眼瞼下垂	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
硝子体浮遊物	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[胃腸障害]	47	41.6	35	9	3	51	47.2	35	12	4
下痢	6	5.3	6	0	0	17	15.7	13	4	0
嘔吐	7	6.2	7	0	0	9	8.3	8	1	0
便秘	4	3.5	2	2	0	9	8.3	8	1	0
悪心	7	6.2	6	1	0	3	2.8	3	0	0
口内炎	2	1.8	2	0	0	5	4.6	5	0	0
口唇炎	4	3.5	3	1	0	2	1.9	2	0	0
胃腸出血	2	1.8	2	0	0	4	3.7	0	2	2
腹水	4	3.5	1	3	0	1	0.9	0	1	0
口腔内出血	3	2.7	2	1	0	1	0.9	1	0	0
肛門周囲紅斑	2	1.8	2	0	0	2	1.9	2	0	0
腹痛	0		0	0	0	3	2.8	2	1	0
急性膵炎	2	1.8	1	1	0	1	0.9	1	0	0
腹部膨満	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況（続き）

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
[胃腸障害]										
上腹部痛	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
アフタ性口内炎	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
出血性胃潰瘍	1	0.9	0	1	0	1	0.9	0	1	0
胃炎	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
痔核	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
麻痺性イレウス	2	1.8	1	1	0	0		0	0	0
大腸穿孔	1	0.9	0	0	1	1	0.9	0	0	1
口唇潰瘍	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
メレナ	1	0.9	0	0	1	1	0.9	0	1	0
舌苔	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
舌潰瘍	2	1.8	1	1	0	0		0	0	0
出血性小腸潰瘍	1	0.9	0	1	0	1	0.9	0	1	0
腹部不快感	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
下腹部痛	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
裂肛	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
口内乾燥	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
変色便	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
胃食道逆流性疾患	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
歯肉痛	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
吐血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
食道静脈瘤出血	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
膵嚢胞	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
膵炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
肛門周囲痛	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
直腸炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
上部消化管出血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
歯肉潰瘍	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
大腸ポリープ	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
口唇びらん	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
痔出血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
舌壊死	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
腹壁血腫	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	22	19.5	16	0	6	13	12.0	12	1	0
末梢性浮腫	2	1.8	2	0	0	2	1.9	2	0	0
血管穿刺部位出血	2	1.8	2	0	0	2	1.9	2	0	0
注射部位静脈炎	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
発熱	1	0.9	1	0	0	2	1.9	2	0	0
口渇	2	1.8	2	0	0	1	0.9	1	0	0
状態悪化	2	1.8	0	0	2	0		0	0	0
全身性浮腫	1	0.9	1	0	0	1	0.9	0	1	0
多臓器不全	2	1.8	0	0	2	0		0	0	0
疼痛	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
潰瘍	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
穿刺部位出血	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
倦怠感	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
壊死	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
浮腫	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況（続き）

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
[一般・全身障害および投与部位の状態]										
医療機器不具合	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
疾患進行	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
医療機器使用部位反応	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血管穿刺部位反応	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
適用部位皮膚剥脱	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
血管穿刺部位血腫	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[肝胆道系障害]	11	9.7	5	5	1	12	11.1	8	4	0
肝機能異常	6	5.3	4	1	1	3	2.8	2	1	0
肝障害	1	0.9	0	1	0	3	2.8	2	1	0
薬物性肝障害	1	0.9	1	0	0	3	2.8	3	0	0
胆管炎	1	0.9	0	1	0	1	0.9	0	1	0
急性胆嚢炎	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
胆石症	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
肝臓うっ血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
黄疸	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[感染症および寄生虫症]	47	41.6	17	14	16	36	33.3	11	13	12
肺炎	6	5.3	2	2	2	10	9.3	1	7	2
敗血症	8	7.1	0	1	7	6	5.6	0	0	6
偽膜性大腸炎	5	4.4	2	2	1	4	3.7	1	3	0
尿路感染	5	4.4	4	1	0	3	2.8	2	1	0
口腔ヘルペス	5	4.4	4	1	0	3	2.8	2	1	0
真菌感染	1	0.9	1	0	0	3	2.8	2	1	0
ブドウ球菌性肺炎	2	1.8	0	1	1	2	1.9	2	0	0
医療機器関連感染	3	2.7	1	2	0	1	0.9	1	0	0
心内膜炎	2	1.8	0	0	2	1	0.9	0	0	1
性器カンジダ症	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
敗血症性ショック	2	1.8	0	0	2	1	0.9	0	0	1
股部白癬	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1	0.9	0	1	0	1	0.9	1	0	0
ブドウ球菌性胃腸炎	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
帯状疱疹	0		0	0	0	2	1.9	1	1	0
皮膚カンジダ	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
感染性胸水	1	0.9	0	0	1	1	0.9	0	1	0
カンジダ症	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
蜂巣炎	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
膀胱炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
丹毒	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
毛包炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
陰部ヘルペス	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
単純ヘルペス	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
肺膿瘍	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
食道カンジダ症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
爪真菌症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
口腔カンジダ症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
腹膜炎	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
術後創感染	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
鼻炎	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況（続き）

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
[感染症および寄生虫症]										
副鼻腔炎	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
外陰部腟カンジダ症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
筋膿瘍	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
緑膿菌性肺炎	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
全身性真菌症	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
細菌性関節炎	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
創部膿瘍	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
ブドウ球菌感染	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
白癬感染	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
軟部組織感染	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
感染性胆嚢炎	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
真菌性眼内炎	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
切開部位蜂巣炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	12	10.6	4	8	0	12	11.1	9	2	1
処置後出血	2	1.8	0	2	0	2	1.9	2	0	0
縫合部離開	3	2.7	1	2	0	0		0	0	0
創傷出血	1	0.9	0	1	0	2	1.9	1	1	0
創離開	0		0	0	0	2	1.9	1	0	1
創部分泌	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
処置による疼痛	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
吻合不全	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
異物誤嚥	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
輸血反応	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
尿道損傷	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血管損傷	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
血管偽動脈瘤	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
擦過傷	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
創壊死	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
術後イレウス	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
膵液漏出	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
外傷性肺損傷	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
処置による出血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[臨床検査]	24	21.2	16	7	1	23	21.3	20	2	1
血中ビリルビン増加	6	5.3	6	0	0	3	2.8	3	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.5	4	0	0	4	3.7	4	0	0
肝機能検査異常	5	4.4	4	1	0	3	2.8	2	1	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.8	2	0	0	4	3.7	4	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.8	2	0	0	4	3.7	4	0	0
肝酵素上昇	4	3.5	1	3	0	2	1.9	2	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.7	3	0	0	1	0.9	1	0	0
血中クロール増加	4	3.5	3	1	0	0		0	0	0
血小板数減少	3	2.7	2	1	0	1	0.9	1	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	2.7	3	0	0	0		0	0	0
血圧低下	1	0.9	0	0	1	2	1.9	1	0	1
血中ナトリウム減少	1	0.9	1	0	0	2	1.9	2	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況（続き）

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
[臨床検査]										
血中尿素増加	2	1.8	0	2	0	1	0.9	1	0	0
ヘモグロビン減少	1	0.9	1	0	0	2	1.9	2	0	0
血圧上昇	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
血中ナトリウム増加	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血中クレアチニン増加	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
血中ブドウ糖減少	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
血中ブドウ糖増加	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
体重減少	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
体重増加	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
白血球数減少	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
[代謝および栄養障害]	28	24.8	19	8	1	13	12.0	10	3	0
低カリウム血症	9	8.0	8	1	0	5	4.6	4	1	0
高ナトリウム血症	6	5.3	4	2	0	4	3.7	3	1	0
高カリウム血症	5	4.4	3	2	0	2	1.9	2	0	0
低血糖症	4	3.5	4	0	0	1	0.9	1	0	0
低ナトリウム血症	2	1.8	2	0	0	2	1.9	2	0	0
電解質失調	2	1.8	0	1	1	1	0.9	1	0	0
アシドーシス	2	1.8	1	1	0	0		0	0	0
高アンモニア血症	2	1.8	1	1	0	0		0	0	0
高クロール血症	1	0.9	0	1	0	1	0.9	1	0	0
低アルブミン血症	2	1.8	0	2	0	0		0	0	0
高アミラーゼ血症	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
高血糖	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
高尿酸血症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
低カルシウム血症	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
低リン酸血症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
代謝性アシドーシス	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
代謝性アルカローシス	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
高リパーゼ血症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	7	6.2	6	1	0	7	6.5	4	2	1
背部痛	3	2.7	3	0	0	2	1.9	1	1	0
関節痛	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
筋肉内出血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
筋力低下	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
筋骨格痛	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
頚部痛	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
四肢痛	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
腱鞘炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
成人発症スチル病	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0		0	0	0	2	1.9	0	0	2
小腸癌	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
肺の悪性新生物	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況（続き）

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
[神経系障害]										
痙攣	4	3.5	1	3	0	2	1.9	1	1	0
脳梗塞	1	0.9	0	0	1	3	2.8	0	2	1
卒中の出血性変化	1	0.9	0	0	1	2	1.9	0	0	2
構音障害	1	0.9	0	1	0	1	0.9	1	0	0
出血性脳梗塞	1	0.9	0	0	1	1	0.9	1	0	0
脳出血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
体位性めまい	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
錐体外路障害	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
頭痛	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
高血圧性脳症	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
感覚鈍麻	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
麻痺	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
傾眠	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
振戦	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
声帯麻痺	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
幻痛	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
頚動脈硬化症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[精神障害]	16	14.2	15	1	0	15	13.9	11	4	0
不眠症	10	8.8	9	1	0	9	8.3	7	2	0
譫妄	6	5.3	6	0	0	3	2.8	2	1	0
落ち着きのなさ	2	1.8	2	0	0	3	2.8	2	1	0
失見当識	1	0.9	1	0	0	2	1.9	2	0	0
幻聴	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
[腎および尿路障害]	9	8.0	5	2	2	5	4.6	2	3	0
血尿	3	2.7	2	1	0	2	1.9	2	0	0
急性腎不全	1	0.9	0	1	0	1	0.9	0	1	0
腎機能障害	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
排尿困難	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
水腎症	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
ネフローゼ症候群	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
頻尿	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
腎不全	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
[生殖系および乳房障害]	3	2.7	3	0	0	3	2.8	3	0	0
月経困難症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
性器潰瘍形成	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
陰茎出血	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
陰嚢潰瘍	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
性器びらん	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
外陰部出血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	32	28.3	8	14	10	18	16.7	7	5	6
胸水	8	7.1	0	7	1	4	3.7	1	3	0
誤嚥性肺炎	4	3.5	0	3	1	3	2.8	1	1	1
気胸	5	4.4	0	2	3	1	0.9	0	0	1
急性呼吸窮迫症候群	2	1.8	0	2	0	3	2.8	0	1	2
鼻出血	4	3.5	4	0	0	0		0	0	0
無気肺	2	1.8	1	1	0	1	0.9	0	1	0
血胸	2	1.8	1	0	1	1	0.9	0	0	1
高炭酸ガス血症	3	2.7	0	1	2	0		0	0	0
喉頭浮腫	2	1.8	0	2	0	1	0.9	1	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況（続き）

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]										
肺うっ血	1	0.9	0	1	0	2	1.9	0	1	1
呼吸不全	2	1.8	0	0	2	1	0.9	1	0	0
喀血	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
しゃっくり	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
急性肺水腫	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
窒息	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
喘息	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
咳嗽	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
呼吸困難	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
鼻潰瘍	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
肺胞出血	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
肺水腫	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
上気道の炎症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
気縦隔症	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
上気道閉塞	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	42	37.2	39	3	0	44	40.7	40	4	0
紅斑	12	10.6	12	0	0	18	16.7	18	0	0
褥瘡性潰瘍	10	8.8	9	1	0	12	11.1	12	0	0
皮膚剥脱	11	9.7	11	0	0	3	2.8	3	0	0
薬疹	3	2.7	3	0	0	5	4.6	5	0	0
皮膚びらん	3	2.7	2	1	0	5	4.6	4	1	0
皮下出血	4	3.5	4	0	0	3	2.8	2	1	0
水疱	3	2.7	3	0	0	2	1.9	2	0	0
皮膚潰瘍	2	1.8	1	1	0	1	0.9	1	0	0
全身紅斑	2	1.8	1	1	0	1	0.9	0	1	0
皮膚炎	2	1.8	2	0	0	0		0	0	0
接触性皮膚炎	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
そう痒症	0		0	0	0	2	1.9	1	1	0
紫斑	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
蕁麻疹	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
おむつ皮膚炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
陰茎潰瘍形成	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
点状出血	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
紅斑性皮疹	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
皮膚障害	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
全身性そう痒症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
中毒性皮疹	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
[血管障害]	12	10.6	5	4	3	5	4.6	4	0	1
高血圧	1	0.9	1	0	0	3	2.8	3	0	0
循環虚脱	3	2.7	1	1	1	0		0	0	0
出血	2	1.8	1	1	0	1	0.9	0	0	1
四肢壊死	2	1.8	0	0	2	0		0	0	0
大動脈解離	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
動脈塞栓症	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
低血圧	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
末梢循環不全	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
大静脈血栓症	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
静脈血栓症	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
深部静脈血栓症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
高血圧緊急症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-3 重症度別副作用の発現状況

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
全体	16	14.2	10	3	3	24	22.2	16	2	6
[血液およびリンパ系障害]	1	0.9	1	0	0	2	1.9	0	2	0
貧血	1	0.9	1	0	0	2	1.9	0	2	0
[心臓障害]	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
徐脈	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[胃腸障害]	2	1.8	1	0	1	6	5.6	2	3	1
胃腸出血	0		0	0	0	2	1.9	0	1	1
アフタ性口内炎	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
便秘	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
下痢	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
メレナ	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
口内炎	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
嘔吐	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
腹壁血腫	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	0.9	1	0	0	1	0.9	1	0	0
穿刺部位出血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血管穿刺部位血腫	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[肝胆道系障害]	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
黄疸	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
薬物性肝障害	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[感染症および寄生虫症]	0		0	0	0	4	3.7	1	0	3
丹毒	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
帯状疱疹	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
敗血症	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
敗血症性ショック	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
サイトメガロウイルス性腸炎	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
口腔ヘルペス	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
[傷害、中毒および処置合併症]	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
創傷出血	1	0.9	0	1	0	0		0	0	0
[臨床検査]	4	3.5	3	1	0	9	8.3	8	0	1
肝機能検査異常	2	1.8	2	0	0	1	0.9	1	0	0
血中ビリルビン増加	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
肝酵素上昇	1	0.9	0	1	0	1	0.9	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血圧低下	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
ヘモグロビン減少	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[代謝および栄養障害]	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
高アミラーゼ血症	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1
成人発症スチル病	0		0	0	0	1	0.9	0	0	1

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.5.3.2-3 重症度別副作用の発現状況（続き）

[SOC] PT	pAT 製剤 N=113					KW-3357 N=108				
	n	(%)	重症度別 n			n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度
[神経系障害]	1	0.9	0	0	1	5	4.6	1	2	2
脳梗塞	0		0	0	0	2	1.9	0	1	1
卒中の出血性変化	1	0.9	0	0	1	1	0.9	0	0	1
痙攣	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0
出血性脳梗塞	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[腎および尿路障害]	2	1.8	1	1	0	1	0.9	1	0	0
血尿	2	1.8	1	1	0	1	0.9	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	2.7	2	0	1	1	0.9	1	0	0
鼻出血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
喀血	1	0.9	1	0	0	0		0	0	0
血胸	1	0.9	0	0	1	0		0	0	0
喉頭浮腫	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	2	1.8	2	0	0	7	6.5	5	2	0
皮下出血	2	1.8	2	0	0	2	1.9	1	1	0
薬疹	0		0	0	0	2	1.9	2	0	0
紅斑	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
点状出血	0		0	0	0	1	0.9	1	0	0
中毒性皮疹	0		0	0	0	1	0.9	0	1	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

3）死亡に至った有害事象

本治験では、KW-3357 群の 108 名中 10 名（9.3%）及び pAT 製剤群の 113 名中 22 名（19.5%）に死亡に至った有害事象が発現した。

各事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 16.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」欄には有害事象発現前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載し、「医師コメント」は「CRF」及び「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：02-01

死亡に至った有害事象 ： 敗血症性ショック（誤嚥性肺炎を主因とする敗血症性ショック）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性
年齢 ： 60 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： あり
合併症 ： 右外傷性気胸、てんかん、外傷性くも膜下出血、右肩甲骨体部骨折、胸椎圧迫骨折（Th12）、ARDS、急性循環不全、敗血症性ショック
既往歴 ： 脳腫瘍（術後）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ノボ･ヘパリン
その他：
ディプリバン、ドルミカム、ビソルボン、オメプラール、ノルアドレナリン、ソルメルコート、エラスポール、ダラシン S、フィニバックス、ベニロン I、アルブミネート、フェンタニル
治験薬投与 ： 2012/01/27~29 KW-3357 2088 IU/日を投与

経過 : 2012/01/27 KW-3357 投与開始
2012/01/28 有害事象発現
2012/01/29 KW-3357 最終投与
2012/01/30 死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : KW-3357：中止
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連あるかもしれない

医師コメント（SAE 報告書） : 今回の直接死因となった急性呼吸窮迫症候群は、転落時に汚水を相当量誤嚥したことによる重症細菌性肺炎、敗血症性ショックの増悪であり、それに外傷性気胸も相まって制御できない呼吸不全、循環不全を呈した最重症の病態であった。たしかに KW-3357 投与のタイミングから、治験薬と有害事象との因果関係は完全には否定できないが、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。
また、転落外傷が受傷機転である今回の症例にとって KW-3357 の副作用としてもっとも懸念されるものは出血性合併症であろうが、本治験薬投与によってそのような出血の増悪は一切無く、血液検査上も AT3 値は順調に上昇していた。ただし、血小板や FBG（フィブリノゲン）、APTT や PT など、他の DIC 関連データは遍く増悪傾向であったため、疾患重症度が高すぎたことから、本剤の薬効は評価できない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
血圧低下 (血圧低下) [臨床検査]	2012-01-27(1) 2012-01-30(4)	高度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
皮下出血(大腿、体幹) (皮下出血) [皮膚および皮下組織障害]	2012-01-29(3) 2012-01-30(4)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（2）被験者番号：02-05

死亡に至った有害事象 : 疾患進行（原疾患の悪化による死亡）

投与群 : pAT 製剤群

性別 : 男性

年齢 : 89 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 肺炎

出血症状 : なし

合併症 : 左大腿骨転子部骨折、不整脈、褥瘡（背部）、十二指腸潰瘍

既往歴 : 腰椎圧迫骨折、むずむず脚症候群、十二指腸潰瘍出血

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし

その他：
硫酸マグネシウム、プレドパ、ラシックス、ビソルボン、オメプラール、ソルコセリル、ノルアドレナリン、ソル･コーテフ、ヒューマリン R、ゲンタシン、アズノール、KCL、リン酸 Na 補正液、チチナ、リカバリン、メイロン、トブラシン、モダシン、メロペン、新鮮凍結血漿-LR、照射赤血球濃厚液-LR、照射濃厚血小板、アルブミナー、アルブミネート、プロペト

治験薬投与 ： 2012/11/26~30 pAT 製剤 1650 IU/日を投与

経過 ： 2012/11/26 pAT 製剤 投与開始
2012/11/30 pAT 製剤 投与終了
2012/12/05 有害事象発現、死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 ： 死亡

重症度 ： 高度

対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：なし

因果関係 ： 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） ： 原疾患である重篤な誤嚥性肺炎による敗血症性ショック、多臓器不全に陥っており、集中治療を行うも肺炎の制御ができていなかった。治験薬は 11 月 26 日より 5 日間投与したが、この期間中は明確な有害事象を認めなかった。12 月 5 日に予兆なく急激に血圧が低下し死亡に至ったが、すでに投与終了から 4 日経過しており、治験薬との因果関係は関連なしと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
肝酵素の上昇 (肝酵素上昇) [臨床検査]	2012-11-30(5) 2012-12-05(10)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
下血 (メレナ) [胃腸障害]	2012-11-30(5) 2012-12-05(10)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	既往の消化管出血ならびに急性循環不全による消化管虚血、DIC による易出血性による下血と考えられる。
原疾患の悪化 (疾患進行) [一般･全身障害および投与部位の状態]	2012-12-04(9) 2012-12-05(10)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（3）被験者番号：04-01

死亡に至った有害事象 ： 誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎（増悪））

投与群 ： pAT 製剤群

性別 ： 男性

年齢 ： 85 歳（同意取得時）

基礎疾患 ： 肺炎

出血症状 ： なし

合併症 ： 両側肺気腫（2007 年～）、前立腺肥大症（2001 年）、異型狭心症（2006 年）、癒着性イレウス（2011/9/12 腹腔鏡下 腸管癒着剥離術 2011/8～）、急性腎不全（2011/8/27）、認知症（2009 年～）、不眠症（2004 年～）、慢性胃炎（2004 年～）、便秘症（2005 年～）、左鼻腔潰瘍（2011/9/12～）

既往歴 : 盲腸癌（2004.5.11 右半結腸切除）、第 11 胸椎圧迫骨折（2008/6）、左橈骨遠位端骨折（2006/11）

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プロポフォール、ドルミカム、セルシン、プレセデックス、レペタン、リスパダール、ラシックス、フランドル、エンテロノン R、タガメット、ガスター、ノボリン R、テラマイシン、ヘスパンダー、フサン、大建中湯、六君子湯、テイコプラニン、セフタジジム、ゾシン、ファンガード、ブイフェンド、献血ベニロン I

治験薬投与 : 2011/09/16~20 pAT 製剤 1590 IU/日を投与

経過 : 2011/09/16 pAT 製剤 投与開始
2011/09/20 pAT 製剤 投与終了
2011/10/03 有害事象発現
2011/10/13 死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） : 誤嚥性肺炎の増悪から多臓器不全への移行。誤嚥性肺炎増悪時期は、10 月 3 日頃からであり、治験薬投与と大きな解離があるため、治験薬との因果関係はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
発赤(肛門周囲) (肛門周囲紅斑) [胃腸障害]	2011-09-17(2) 2011-10-13(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／その他(エキサルベにて洗浄セキューラ DC 塗布)	未回復	死亡のため追跡不可能
口角炎(左右) (口唇炎) [胃腸障害]	2011-09-19(4) 2011-10-13(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	死亡のため追跡不可能
腎不全(増悪) (腎不全) [腎および尿路障害]	2011-10-03(18) 2011-10-13(28)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため追跡不可能
電解質異常 (電解質失調) [代謝および栄養障害]	2011-10-03(18) 2011-10-13(28)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため追跡不可能
けいれん(電解質異常)(右顔面、上肢) (痙攣) [神経系障害]	2011-10-03(18) 2011-10-05(20)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（4）被験者番号：05-01

死亡に至った有害事象	：	肺の悪性新生物（肺癌の進行）
投与群	：	KW-3357 群
性別	：	男性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	肺炎
出血症状	：	あり
合併症	：	食道癌（2010 年食道亜全摘 2 領域郭清）、原発性肺癌（2010 年左上葉部分切除術）、脳梗塞（2012 年 2 月 24 日～）
既往歴	：	胃潰瘍
併用薬	：	ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）： なし その他： ベンザリン、ドルミカム、プレセデックス、リスパダール、セロクエル、セレネース、グラマリール、マイティア、ジゴシン、イノバン、ドブトレックス、サリペックス、ハンプ、ムコダイン DS、ビオスリー、タケプロン、プロマック、マーズレン S、オメプラール、ラキソベロン、テレミン、ガスモチン、ノルアドレナリン、ソルメドロール、ヒューマリン R、パントシン、KCL、ビカーボン、ワーファリン、五苓散、大建中湯、補中益気湯、六君子湯、フィニバックス、ラピアクタ、濃厚血小板、赤血球濃厚液、アルブミナー、献血アルブミン、プロペト、フェンタニル、フェントス
治験薬投与	：	2012/03/06~09 KW-3357 2088 IU/日を投与
経過	：	2012/03/06 KW-3357 投与開始 2012/03/09 KW-3357 投与終了 2012/03/19 有害事象発現 2012/03/28 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	KW-3357：変更せず／該当せず その他：なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	KW-3357 投与終了後の生存調査期間において、被験者が死亡に至ったため、重篤な有害事象となった。本事象において、KW-3357 の投与後 18 日が経過して起こっていること、かつ KW-3357 の半減期が 60~80 時間であることを考慮すると、本事象は KW-3357 によるものであるとは考え難い。 KW-3357 の非臨床試験の毒性試験におけるがん原生試験は、KW-3357 が既存の ATIII 製剤の遺伝子組換え製剤であるため、ICH S6 に従い、本試験は必要ないと判断され、実施していない。また、既存の ATIII 製剤には、がんを増悪させた報告はなく、添付文書上の記載もない。従って、本事象は、KW-3357 との因果関係は否定できると考えられる。また、合併症である肺癌および食道癌が重篤であったため、今回の事象は合併症によるものと判断した。 また投与薬剤間の相互作用に関しては、問題はなかったと思われる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
頻脈 (頻脈) [心臓障害]	2012-03-09(4) 2012-03-09(4)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
貧血 (貧血) [血液およびリンパ系障害]	2012-03-11(6) 2012-03-28(23)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
脳梗塞の再発 (脳梗塞) [神経系障害]	2012-03-16(11) 2012-03-19(14)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（5）被験者番号：05-03

死亡に至った有害事象 ： 成人発症スチル病（合併症の悪化（成人 Still 病））、敗血症（基礎疾患の悪化（敗血症（感染部位不明）））
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 女性
年齢 ： 73 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 敗血症（感染症部位不明）
出血症状 ： なし
合併症 ： 高血圧、高脂血症、糖尿病、成人 still 病、慢性心不全、両糖尿病網膜症
既往歴 ： めまい
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ドルミカム、プレセデックス、リスパダール、タリビット、ミドリン P、ジゴシン、イノバン、ワソラン、アンカロン、ハンプ、ビオスリー、ムコスタ、マーズレン S、オメプラール、ノルアドレナリン、ソル･メドロール、ヒューマリン R、メサデルム、ヒルドイド、パントシン、ビタシミン、ビタメジン、カルチコール、エラスポール、大建中湯、六君子湯、フィニバックス、ザイボックス、アルブミナー、フェンタニル
治験薬投与 ： 2012/06/25~27 KW-3357 1980 IU/日を投与
経過 ： 2012/06/25 KW-3357 投与開始
2012/06/27 KW-3357 最終投与
2012/06/27 「成人発症スチル病」、「敗血症」発現
2012/06/28 治験中止
2012/06/30 死亡
重篤と判断した理由 ： いずれも死亡
重症度 ： いずれも高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：いずれも変更せず／該当せず
その他：いずれもなし
因果関係 ： いずれも関連あるかもしれない
医師コメント（SAE 報告書） ： KW-3357 投与期間中において、基礎疾患の悪化（敗血症、成人 Still 病）による全身状態の悪化が認められ、6/27 家族より DNR（蘇生処置拒否）の希望があった為、6/28 治験中止とした。その後も状態の改善が認められず、6/30 死亡された為、重篤な有害事象となった。本事象の原因は、基礎疾患のコン

トロールができないことによって起きたと考えられるため、KW-3357 によるものとは考え難い。（ATIII 活性値は上昇していた）しかしながら、治験薬を中止して間もないことから、治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断した。
投与薬剤間の相互作用については問題なかったと思われる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-06-26(2) 2012-06-26(2)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復	
結膜炎(両眼) (結膜炎) [眼障害]	2012-06-26(2) 2012-06-30(6)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため未回復となった

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（6）被験者番号：10-03

死亡に至った有害事象 ： 多臓器不全（多臓器不全）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 男性
年齢 ： 83 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： あり
合併症 ： リウマチ性多発筋痛症、糖尿病、高血圧、逆流性食道炎、COPD、前立腺肥大、低酸素脳症、多発肋骨骨折、骨粗鬆症、外傷性気胸（左･右）、変形性頚椎症、頚椎すべり症、胸腰椎圧迫骨折、四肢皮下血腫
既往歴 ： 右腎摘出後、胃十二指腸潰瘍術後、膝半月板摘出術後
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ドルミカム、ピリナジン、オメプラール、ラキソベロン、テレミン、ノルアドレナリン、ソル･コーテフ、ノボリン R、エラスポール、セフィローム、フェンタニル
治験薬投与 ： 2012/07/08~10 pAT 製剤 1500 IU/日を投与
経過 ： 2012/07/08 pAT 製剤投与開始
2012/07/09 有害事象発現
2012/07/10 pAT 製剤最終投与、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 基礎疾患の増悪によるもの
医師コメント（SAE 報告書） ： 治験薬はノイアート群であり DIC に対する通常の治療となるが、治験薬投与中に本事象が発生しており治験薬剤との因果関係については否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（7）被験者番号：10-07

死亡に至った有害事象	：	大腸穿孔（S 状結腸穿孔）
投与群	：	KW-3357 群
性別	：	女性
年齢	：	66 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	敗血症（感染症部位不明）
出血症状	：	あり
合併症	：	糖尿病、統合失調症、多発褥瘡（全身）、横紋筋融解症、消化管出血、舌苔、陰部接触性皮膚炎、水様性下痢、腸管虚血
既往歴	：	なし
併用薬	：	ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）： なし その他： ドルミカム、ピリナジン、ブスコパン、エコリシン、エホチール、塩酸ドパミン、ラシックス、アネキセート、ビソルボン、オメプラール、ピトレシン、ノルアドレナリン、ボスミン、ソル･メドロール、ヒューマリン R、ゲーベン、アズノール、ネオステリングリーン、塩化カルシウム、フラグミン、大建中湯、ラセナゾリン、セフトリアソン Na、赤血球濃厚液、アルブミナー、バクトラミン
治験薬投与	：	2012/10/15~19 KW-3357 2232 IU/日を投与
経過	：	2012/10/15 KW-3357 投与開始 2012/10/19 KW-3357 投与終了 2012/10/24 有害事象発現 2012/10/26 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	KW-3357：変更せず／該当せず その他：他剤使用・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	来院時からの多臓器不全+ショック状態であった。来院時における敗血症性ショックの原因として急性腎盂腎炎からの菌血症が疑わしい。 死因と考えられる S 字結腸穿孔については、入院当初より血液混じりの便が出ていたことを考慮すると来院時から腸管虚血を合併していた可能性は高い。10 月 22 日の CT 検査、24 日の大腸内視鏡検査、25 日の腹部エコーの結果から、その時点の穿孔は否定的である。25 日夜間に大腸検査範囲より上部の壊死部が穿孔し急速なショック状態に至ったことが死因と判断した。 上記より治験薬との因果関係は否定できると考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
高 Na 血症 (高ナトリウム血症) [代謝および栄養障害]	2012-10-19(5) 2012-10-26(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	
心静止 (心停止) [心臓障害]	2012-10-21(7) 2012-10-21(7)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
血糖低下 (血中ブドウ糖減少) [臨床検査]	2012-10-22(8) 2012-10-26(12)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（8）被験者番号：11-09

死亡に至った有害事象 ： 敗血症（敗血症の悪化）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 男性
年齢 ： 80 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 敗血症（感染症部位不明）
出血症状 ： なし
合併症 ： 糖尿病、左上腕骨骨折、腎盂腎炎、痙攣発作、高血圧症、脂質異常症、乳酸アシドーシス
既往歴 ： なし
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ホリゾン、アレビアチン、メチロン、オリベス、アトロピン硫酸塩、プレドパ、オメプラール、ヒューマリン R、メイロン、バンコマイシン、メロペン
治験薬投与 ： 2012/01/16~17 pAT 製剤 2400 IU/日を投与
経過 ： 2012/01/16 pAT 製剤投与開始
2012/01/17 pAT 製剤最終投与
2012/01/18 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：なし
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） ： 本事象は原疾患である敗血症の悪化による事象であり、治験薬が原因で発生したとは考えにくい為、本事象と治験薬の因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（9）被験者番号：11-13

死亡に至った有害事象	：	状態悪化（低酸素性脳症に伴う全身状態の悪化）
投与群	：	pAT 製剤群
性別	：	男性
年齢	：	89 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	敗血症（感染症部位不明）
出血症状	：	あり
合併症	：	敗血症性ショック（H24.5.5）、誤嚥性肺炎（H24.5.5）、低酸素性脳症（H24.5.5）、急性腎不全、ショック肝、脂質異常症、前立腺肥大症、高リン血症、緑内障、代謝性アシドーシス、肺気腫、全身浮腫、膵萎縮、非閉塞性腸管虚血症、陳旧性脳梗塞
既往歴	：	窒息（H24.5.5）、心肺停止（H24.5.5）、白内障手術
併用薬	：	ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）： なし その他： フラビタン、プレドパ、ラシックス、オメプラール、ピトレシン、ノルアドリナリン、ヒューマリン R、白色ワセリン、亜鉛華、アスパラギン酸カリウム、ラクテック、ヘパリンナトリウム、ノボ･ヘパリン、ネオファーゲン、メイロン、クリダマシン、メロペン、クーペラシン、ミコシスト、アルブミン
治験薬投与	：	2012/05/07~11 pAT 製剤 1260 IU/日を投与
経過	：	2012/05/07 pAT 製剤投与開始 2012/05/11 pAT 製剤投与終了 2012/05/22 有害事象発現 2012/05/25 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	pAT 製剤：変更せず／該当せず その他：なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	本事象は低酸素性脳症に伴う全身状態の悪化による事象であり、治験薬が原因で発生したとは考えにくい為、本事象と治験薬の因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（10）被験者番号：11-17

死亡に至った有害事象	：	敗血症（敗血症の悪化）
投与群	：	pAT 製剤群
性別	：	男性
年齢	：	80 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	肺炎
出血症状	：	なし
合併症	：	敗血症性ショック、慢性腎不全、カンジダ血症、慢性閉塞性肺疾患、低アルブミン血症、痙攣発作、両側胸水、低カリウム血症、急性呼吸窮迫症候群、

貧血、全身浮腫、上口唇褥瘡、便秘、高血糖

既往歴 : マムシ咬傷後（2011 年 10 月）、左多発肋骨骨折（2011 年 10 月）、外傷性血胸（2011 年 10 月）、CO2 ナルコーシス（2012 年 2 月）、胸部外傷開胸手術後、左鎖骨骨折（2011 年 10 月）、汎発性血管内凝固症候群（2011 年 10 月）、右肺炎（2011 年 10 月）

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ノボ・ヘパリン
その他：
ドルミカム、アレビアチン、タリビット、プレドパ、ノバスタン HI、オメプラール、ピトレシン、ノルアドリナリン、ヒューマリン R、白色ワセリン、パントール、ケイツーN、アスパラギン酸カリウム、リコモジュリン、エラスポール、バンコマイシン、セフェピム塩酸塩、フィニバックス、アムビゾーム、ファンガード、新鮮凍結血漿-LR、照射赤血球濃厚液-LR、照射濃厚血小板 LR、アルブミン

治験薬投与 : 2012/06/25~29 pAT 製剤 1260 IU/日を投与

経過 : 2012/06/25 pAT 製剤投与開始
2012/06/29 pAT 製剤投与終了
2012/07/04 有害事象発現、死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） : 本事象は敗血症に伴う全身状態の悪化による事象であり、治験薬が原因で発生したとは考えにくい為、本事象と治験薬の因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
静脈炎(末梢ルート部位) (注射部位静脈炎) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-07-01(7) 2012-07-02(8)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (ルート抜去)	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（11）被験者番号：11-22

死亡に至った有害事象 : 敗血症（敗血症の悪化）

投与群 : pAT 製剤群

性別 : 男性

年齢 : 59 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 肺炎

出血症状 : なし

合併症 : 多臓器不全、慢性膵炎

既往歴 : 非定型抗酸菌症（2002 年 4 月）、胃潰瘍（20 歳台）

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
アデフロニックズポ、ノルアドリナリン、糖液、ラクテック、クリダマシン、

ゾシン、ブイフェンド

治験薬投与	：	2012/11/13 pAT 製剤 1350 IU/日を投与
経過	：	2012/11/13 pAT 製剤投与 2012/11/14 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	pAT 製剤：変更せず／該当せず その他：他剤使用・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	本事象は敗血症に伴う全身状態の悪化による事象であり、治験薬が原因で発生したとは考えにくい為、本事象と治験薬の因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（12）被験者番号：11-31

死亡に至った有害事象	：	状態悪化（全身状態の悪化）
投与群	：	pAT 製剤群
性別	：	女性
年齢	：	83 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	肺炎
出血症状	：	なし
合併症	：	高血圧症、精神発達遅滞、認知症、パーキンソン症候群、インフルエンザ、急性呼吸窮迫症候群、統合失調症、急性腎不全、腎結石、左腎萎縮、陳旧性脳梗塞
既往歴	：	誤嚥性肺炎（左肺下葉）（2012 年 8 月）、敗血症性ショック（2012 年 8 月）、尿路感染症（2012 年 8 月）
併用薬	：	ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）： なし その他： プレドパ、オメプラゾール、ノルアドリナリン、ソル･コーテフ、プリドール、ラクテック、リコモジュリン、エラスポール、バンコマイシン、ゾシン、ラピアクタ、献血ヴェノグロブリン IH
治験薬投与	：	2013/03/05~06 pAT 製剤 1350 IU/日を投与
経過	：	2013/03/05 pAT 製剤投与開始 2013/03/06 pAT 製剤最終投与 2013/03/06 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡のおそれ
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	pAT 製剤：変更せず／該当せず その他：なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	本事象は敗血症性ショックの悪化が原因と考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（13）被験者番号：14-02

死亡に至った有害事象	：	敗血症（敗血症の悪化）
投与群	：	pAT 製剤群
性別	：	男性
年齢	：	49 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	敗血症（感染症部位不明）
出血症状	：	あり
合併症	：	糖尿病、肝機能障害、花粉症、急性腎不全、多臓器不全
既往歴	：	痔核（2004 年･op 後）
併用薬	：	ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）： なし その他： ミダゾラム、セルシン、レペタン、オメプラール、ボスミン、ノルアドレナリン、サクシゾン、ヒューマリン R、ビタジェクト、カルチコール、エレジェクト、ハイカリック RF、キドミン、ラクテック、リコモジュリン、レミナロン、クリダマシン、フィニバックス、ミノペン、濃厚血小板、新鮮凍結血漿、献血グロベニン-I、アルブミナー
治験薬投与	：	2012/10/23~24 pAT 製剤 1680 IU/日を投与
経過	：	2012/10/23 pAT 製剤投与開始 2012/10/24 pAT 製剤最終投与 2012/10/25 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	pAT 製剤：変更せず／該当せず その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント（CRF）	：	臨床経過、剖検結果より、死亡原因は原疾患である敗血症の悪化によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定的
医師コメント（SAE 報告書）	：	重症敗血症による、DIC、多臓器不全を生じており、全身状態が不安定であった。2012 年 10 月 25 日 0 時 5 分、心室細動を起こし、更に状態悪化。同日 2 時 21 分死亡確認にて、重篤な有害事象と判断した。 臨床経過、剖検結果より、死亡原因は原疾患である敗血症の悪化によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定的である。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（14）被験者番号：15-06

死亡に至った有害事象	：	窒息（誤嚥による窒息の疑い）
投与群	：	pAT 製剤群
性別	：	男性
年齢	：	45 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	敗血症（感染症部位不明）

出血症状 : なし
合併症 : 虫垂癌、癌性腹膜炎、腹水、アトピー性皮膚炎、肺炎、腹膜播種、イレウス、高 K 血症、脱水症、胸膜播腫疑い、消化管潰瘍疑い
既往歴 : なし
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
マイスリー、ロピオン、アタラックス P、リントン、タケプロン、プリンペラン、デキサルチン、ノルアドレナリン、ソルコーテフ、白色ワセリン、グラン、テイコプラニン、キュビシン、ゾシン、ファンガード、クラビット、濃厚血小板、献血アルブミン、オキノーム、フェンタニル、デュロテップ MT
治験薬投与 : 2013/02/26~03/02 pAT 製剤 1650 IU/日を投与
経過 : 2013/02/26 pAT 製剤投与開始
2013/03/02 pAT 製剤投与終了
2013/03/11 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 : 死亡
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（CRF） : 肺炎に伴う呼吸不全の状態で、虫垂癌、癌性腹膜炎、腸閉塞による通過障害に伴い、誤嚥を引き起こし窒息死に至ったため、治験薬との因果関係はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
血小板減少症 (血小板減少症) [血液およびリンパ系障害]	2013-02-27(2) 2013-03-08(11)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	化学療法によるもの
口内炎 (口内炎) [胃腸障害]	2013-02-27(2) 2013-03-11(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
口角炎 (口唇炎) [胃腸障害]	2013-02-27(2) 2013-03-11(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
白血球減少症 (白血球減少症) [血液およびリンパ系障害]	2013-02-28(3) 2013-03-04(7)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	化学療法によるもの
肝胆系酵素異常(GOT、GPT、γ-GTP、T-Bil、ALP) (肝酵素上昇) [臨床検査]	2013-03-01(4) 2013-03-11(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
消化管出血疑い (胃腸出血) [胃腸障害]	2013-03-02(5) 2013-03-11(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	以前より使用していたロキソニンにより、消化管潰瘍があったことが疑われ、タケプロンを中止したことでそこから新たに出血した可能性がもっとも疑わしい
不穏 (落ち着きのなさ) [精神障害]	2013-03-04(7) 2013-03-06(9)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	長期入院生活や病態の進行によるもの

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
褥瘡 (褥瘡性潰瘍) [皮膚および皮下組織障害]	2013-03-05(8) 2013-03-11(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (ハイドロサイト)	未回復	長期入院によるもの
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2013-03-07(10) 2013-03-07(10)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（15）被験者番号：15-07

死亡に至った有害事象 ： 敗血症（敗血症の悪化）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 女性
年齢 ： 72 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： その他（偽膜性腸炎）
出血症状 ： なし
合併症 ： 関節リウマチ 2005 年 12 月～、間質性肺炎 2007 年 12 月～、全身性強皮症
既往歴 ： 両眼白内障（2011.4 レンズ挿入）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プレセデックス、リスパダール、フロセミド、ラシックス、ハンプ、マンニットール、タケプロン、ソルコーテフ、ソル･メドロール、プレドニン、ヒューマリン R、KCL、リコモジュリン、バンコマイシン、イミペネム･シラスタチン、血小板濃厚液、RCC、新鮮凍結血漿、献血アルブミン、Alb、モルヒネ塩酸、フェンタニル
治験薬投与 ： 2013/02/28~03/04 KW-3357 1404 IU/日を投与
経過 ： 2013/02/28 KW-3357 投与開始
2013/03/04 KW-3357 投与終了
2013/03/06 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：変更せず／該当せず
その他：なし
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 偽膜性腸炎により敗血症となり DIC を併発した。感染症の治療と DIC の治療を並行して行っていたが、敗血症の悪化に伴う循環不全、呼吸不全、ショック状態を防ぎ得ず死に至った。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
不穏 (落ち着きのなさ) [精神障害]	2013-03-03(4) 2013-03-06(7)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	呼吸状態の悪化に伴い認められており、治験薬の因果関係はないと考える。
褥瘡(仙骨) (褥瘡性潰瘍) [皮膚および皮下組織障害]	2013-03-05(6) 2013-03-06(7)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (デュオアクティブET)	未回復	長期入院によるもの

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（16）被験者番号：16-01

死亡に至った有害事象 ： 呼吸不全（急性呼吸器不全）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 男性
年齢 ： 73 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 心肺蘇生後脳症、うっ血肝、糖尿病、高血圧、慢性腎不全、腰痛、脳梗塞後遺症、低アルブミン血症
既往歴 ： 脳梗塞（部位･時期不明）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ヘパリンナトリウム
その他：
ミダゾラム、レペタン、マスキュラックス、イノバン、ラシックス、ガスター、ラキソベロン、テレミン、ノルアドレナリン、ヒューマリン R、パントール、ビタメジン、KCL、メドレニック、エラスポール、大建中湯、ミドシン、セフィローム、スルバシリン、アルブミナー、ブミネート
治験薬投与 ： 2012/02/08~12 pAT 製剤 2100 IU/日を投与
経過 ： 2012/02/08 pAT 製剤投与開始
2012/02/12 pAT 製剤投与終了
2012/02/18 有害事象発現
2012/02/19 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 血圧低下を認めた。治験薬投与期間中は DIC スコア、ATIII の改善を認めたことと、治験薬投与終了から時間が経過していることから、因果関係はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
腸管麻痺性イレウス (麻痺性イレウス) [胃腸障害]	2012-02-09(2) 2012-02-19(12)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	心肺停止後の腸管血流減少によって引きおこされたものであり、因果関係はないと考える。死亡のため追跡不可能。
表皮剥離(右前胸部、頸部) (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2012-02-09(2) 2012-02-19(12)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (ハイドロサイト薄型スキンプレップスプレーセキューラ)	軽快	ルートやカテーテル管理目的のテープかぶれによるもの。死亡のため追跡不可能。
皮膚障害(前胸部)(発赤、びらん、水泡形成) (皮膚障害) [皮膚および皮下組織障害]	2012-02-13(6) 2012-02-19(12)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	軽快	脳低温療法のための冷却パッド貼用圧迫によるもの。死亡のため追跡不可能。
血小板減少 (血小板数減少) [臨床検査]	2012-02-16(9) 2012-02-19(12)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	治験薬投与終了から時間が経過しており因果関係はないと考える。死亡のため追跡不可能。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（17）被験者番号：16-03

死亡に至った有害事象 ： 多臓器不全（多臓器不全）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 女性
年齢 ： 78 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： なし
合併症 ： パーキンソン病、硬膜下血腫
既往歴 ： 両側股関節置換術
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
カロナール、エフピー、クリンダマイシンリン酸エステル、セフトリアキゾン Na、ラピアクタ
治験薬投与 ： 2012/09/09~11 pAT 製剤 1410 IU/日を投与
経過 ： 2012/09/09 pAT 製剤投与開始
2012/09/11 pAT 製剤最終投与
2012/09/09 有害事象発現
2012/09/11 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 多臓器不全と DIC が重篤化しており、インフルエンザ A 型感染症も合併していたための死亡であり、治験薬との因果関係はなし。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2012-09-11(3) 2012-09-11(3)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	全身状態の悪化によるもの

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（18）被験者番号：17-09

死亡に至った有害事象 ： 敗血症性ショック（敗血症性ショック）

投与群 ： pAT 製剤群

性別 ： 男性

年齢 ： 84 歳（同意取得時）

基礎疾患 ： 尿路感染症

出血症状 ： あり

合併症 ： 誤嚥性肺炎、脳塞栓症（2012/12）、II 型糖尿病、心室瘤、右心室血栓、褥瘡（仙骨部）、薬物アレルギー（セフトリアキソン Na プラビックス）

既往歴 ： 胆石（ope）（1958 年）、狭心症（ステント）（1995/3）、陳旧性心筋梗塞（CABG）（1997/5）、下肢静脈血栓症（2002/10）、腹部大動脈瘤（ope）（2002/10）、皮膚癌（顔面）（2004）、突発性難聴（2012/8）、腰部脊椎管狭窄症（2011/1）

併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ドルミカム、プレセデックス、マスキュラックス、ドブポン、ラシックス、ビオスリー、ガスター、タケプロン、マーズレン S、オメプラゾール、酸化マグネシウム、シンラック、ピトレシン、ノルアドレナリン、サクシゾン、ソル･メルコート、ヒューマリン R、バラマイシン、アズノール、ユーパスタ、カルチコール、KCL、ワーファリン、リコモジュリン、バンコマイシン、メロペン、シプロキサン、濃厚血小板、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿-LR、アルブミナー、サングロポール、ノイアート、フェンタニル

治験薬投与 ： 2013/04/08~12 pAT 製剤 2100 IU/日を投与

経過 ： 2013/04/08 pAT 製剤投与開始
2013/04/12 pAT 製剤投与終了
2013/04/20 有害事象発現
2013/04/21 死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 ： 死亡

重症度 ： 高度

対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 ： 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） ： 入院時は GNR（グラム陰性桿菌）による severe sepsis/MODS（多臓器障害）。MEPM（メロペネム）、PMX-DHP（エンドトキシン吸着療法）、抗 DIC、SIRS 治療にて GNR Induced sepsis に関しては改善を得ていた。経過中に菌交代による MRSA 肺炎から ARDS となり呼吸は破綻。心機能は維持されていたことから ECMO（体外式膜型人工肺）back up 下に再度の critical care 介入したが、炎症コントロール困難で MODS 進行。循環維持と ECMO flow 維持のために大量輸血と血液製剤は必要で、かつ血液浄化離脱できず、すでに足趾末梢は黒色壊死化あり。救命できる可能性は低く、最終的には ECMO flow、循環共に維持困難となり 4/21 死亡。
治験担当医師及び治験責任医師の見解としては、二度目の MRSA 性 ARDS/MODS の経過への治験薬との関与はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
MRSA 肺炎(両) (ブドウ球菌性肺炎) [感染症および寄生虫症]	2013-04-11(4) 2013-04-21(14)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	未回復	
壊死(手指、足趾) (壊死) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2013-04-14(7) 2013-04-21(14)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（19）被験者番号：18-16

死亡に至った有害事象 ： 甲状腺中毒クリーゼ（甲状腺クリーゼの悪化）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 女性
年齢 ： 83 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 甲状腺クリーゼ、高血圧、肛門周囲発赤、低 Alb 血症、高 Na 血症、低 K 血症、心房細動
既往歴 ： 胃癌（20 年前）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
オルガラン
その他：
プレセデックス、メインテート、オノアクト、シベノール、タケプロン、マーズレン S、ガスモチン、メルカゾール、ヒューマリン R、アズノール、パントール、ヨウ化カリウム、アスパラカリウム、大建中湯、ゾシン、献血アルブミン
治験薬投与 ： 2012/08/22 KW-3357 936 IU/日を投与
経過 ： 2012/08/22 KW-3357 投与
2012/08/23 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 ： 関連なし

医師コメント（CRF） ： 甲状腺クリーゼに肺炎を合併した症例であり、集学的治療に反応せず死亡に至った。治験薬との因果関係はないものと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（20）被験者番号：18-28

死亡に至った有害事象 ： 敗血症（敗血症の悪化）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 女性
年齢 ： 72 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： あり
合併症 ： 強皮症（50 才頃）、間質性肺炎（HOT 導入）、肺高血圧症、高血圧、急性腎不全、貧血
既往歴 ： 肺炎（65 才）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
オルガラン
その他：
プレセデックス、ラシックス、カリメート、ムコダイン DS、ムコソルバン DS、ザンタック、タケプロン、プロマック D、マーズレン S、ガナトン、プレドニゾロン、プレドニン、ヒューマリン R、白色ワセリン、パントール、アスパラカリウム、ぶどう糖、Nacl、トロンビン、リコモジュリン、オルガラン、メロペン、ジスロマック、RCC-LR、献血アルブミン、フェンタニル
治験薬投与 ： 2013/01/20~24 pAT 製剤 1830 IU/日を投与
経過 ： 2013/01/20 pAT 製剤投与開始
2013/01/24 pAT 製剤投与終了
2013/01/29 有害事象発現
2013/02/02 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 転帰不良例であり、治験薬との因果関係はないと考える。（2/2 に重篤と判断）

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数[a]) 転帰日(経過日数[a])	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
小腸潰瘍(出血) (出血性小腸潰瘍) [胃腸障害]	2013-01-25(6) 2013-02-02(14)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用･変更／併用療法施行・変更	未回復	元々強皮症等の膠原病を有している患者であり、またステロイド治療の影響も考えられ、血便及び出血認めているが、関連性はない。
気切部出血 (処置後出血) [傷害、中毒および処置合併症]	2013-01-27(8) 2013-01-30(11)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	気切部からの出血であり偶発的なものであり関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
表皮剥離(肛門周囲) (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2013-01-29(10) 2013-02-02(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	被験者死亡により追跡できず
発赤(気切部周囲) (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2013-01-31(12) 2013-02-02(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（21）被験者番号：18-32

死亡に至った有害事象 ： 敗血症（敗血症の悪化）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 女性
年齢 ： 76 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 尿路感染症
出血症状 ： なし
合併症 ： 腰部脊椎管狭窄症、偶発性低体温症、褥瘡（腰～殿部、背部）、不安障害（H22.1～）、不整脈
既往歴 ： 鉄欠乏性貧血、胃潰瘍（2010.3）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
セルシン、ケイキサレート、ムコダイン DS、タケプロン、プロマック D、マーズレン S、ガナトン、ピトレシン、ノルアドレナリン、ソル･コーテフ、ゲーベン、ゲンタシン、パントール、カルチコール、ぶどう糖、メイロン、フィニバックス、献血アルブミン
治験薬投与 ： 2013/03/07 KW-3357 1584 IU/日を投与
経過 ： 2013/03/07 KW-3357 投与
2013/03/07 有害事象発現
2013/03/08 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 敗血症に伴う急性腎不全と、急性副腎不全による高 K 血症が誘因と考えられる心停止であり治験薬との因果関係はないと考える。重篤の判断は 2013.3.8

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（22）被験者番号：19-05

死亡に至った有害事象 ： 誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎の悪化）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性

年齢 : 82 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 肺炎
出血症状 : なし
合併症 : 鉄欠乏性貧血（2009.5～）、噴門癌（2009.5～）、癒着性イレウス（2012.8～）、大動脈弓部瘤（2009.7～）、糖尿病
既往歴 : 虫垂炎（22 才）、椎間板ヘルニア（73 才）
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ディプリバン、プレセデックス、カタボン Hi、プロマック、ノル･アドレナリン、ノボリン R、フェロミア、アマリール、エラスポール、ティーエスワン、フィニバックス、ファンガード、献血アルブミン
治験薬投与 : 2012/08/15~16 KW-3357 1620 IU/日を投与
経過 : 2012/08/15 KW-3357 投与開始
2012/08/16 KW-3357 最終投与
2012/08/16 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 : 死亡
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：なし
因果関係 : 関連なし
医師コメント（CRF） : 基礎疾患のコントロール不良による悪化によるもので、治験薬との因果関係はない。
医師コメント（SAE 報告書） : 死因は、イレウスによる誤嚥により発症した誤嚥性肺炎、ARDS、敗血症性ショック、多臓器不全によるもので、治験薬を投与していなくても同じ転帰を辿ったと考えられる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（23）被験者番号：19-07

死亡に至った有害事象 : 敗血症（敗血症の増悪）
投与群 : KW-3357 群
性別 : 女性
年齢 : 79 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 腹膜炎
出血症状 : なし
合併症 : 心不全（2012.8～）、認知症（不明）、代謝性アシドーシス（2012.10～）、貧血（2012.10～）
既往歴 : 脳梗塞（2008）
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ディプリバン、プレセデックス、硫酸 Mg、カタボン Hi、オノアクト、アンカロン、ラシックス、ガスター、ノルアドレナリン、ソル･コーテフ、ノボリン R、ネオラミン･スリービー、カルチコール、塩化ナトリウム、リン酸 Na、リコモジュリン、エフオーワイ、エラスポール、メロペン、赤血球濃厚

液、新鮮凍結血漿、照射濃厚血小板、献血グロベニン I、献血アルブミン、ノイアート、フェンタニル

治験薬投与 : 2012/10/31~11/04 KW-3357 1548 IU/日を投与

経過 : 2012/10/31 KW-3357 投与開始
2012/11/04 KW-3357 投与終了
2012/11/07 有害事象発現
2012/11/13 死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） : ①治験薬投与中に、状態の悪化を認めなかったこと
②治験薬投与後に、ノイアートを 4 日間追加していること
③菌血症の発症は、ノイアート投与終了後であること（治験薬投与終了後 7 日経過）
本症例における敗血症の増悪による死亡については、上記①～③の理由により、治験薬との直接的な因果関係は合理的に否定できるものと思われる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-11-01(2) 2012-11-04(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
舌先端の壊死 (舌壊死) [胃腸障害]	2012-11-02(3) 2012-11-13(14)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (口腔ケア)	未回復	死亡のため、追跡不可。 潰瘍進行により壊死。
末梢循環不全 (末梢循環不全) [血管障害]	2012-11-02(3) 2012-11-13(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	死亡のため、追跡不可。
貧血の悪化 (貧血) [血液およびリンパ系障害]	2012-11-05(6) 2012-11-13(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
右口角炎 (口唇炎) [胃腸障害]	2012-11-08(9) 2012-11-13(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	死亡のため、追跡不可。
右鼻腔潰瘍 (鼻潰瘍) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-11-08(9) 2012-11-13(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (ビジターム貼付)	未回復	死亡のため、追跡不可。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（24）被験者番号：19-09

死亡に至った有害事象 : 肺炎（肺炎の増悪）

投与群 : pAT 製剤群

性別 : 男性

年齢 : 78 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 肺炎

出血症状 : なし

合併症 : 臀部発赤（2013.4～）、急性左心不全（2013.4～）、ARDS（2013.4.20～）、高血圧（2008.12.5～）、肺水腫（2013.4.20～）、連合弁膜症（2013.4.20～）、低 K 血症（2013.4.20～）、感染性下痢症（2013.4.21～）、尿閉（2013.4.19

～）、PVC（2013.4～）

既往歴 ： なし

併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ノボ・ヘパリン
その他：
プロポフォール、プレセデックス、硫酸 Mg、イノバン、カタボン Hi、ドブタミン、アルダクトン、ラシックス、シグマート、ハンプ、ニコリン H、ビソルボン、ビオフェルミン R、タケプロン、マグラックス、ノルアドレナリン、ソル･コーテフ、アズノール、パントール、KCL、ノボ･ヘパリン、メイロン、エラスポール、フィニバックス、プロジフ、赤血球濃厚液、献血アルブミン、献血ヴェノグロブリン-IH、フェンタニル

治験薬投与 ： 2013/04/24~27 pAT 製剤 1080 IU/日を投与

経過 ： 2013/04/24 pAT 製剤投与開始
2013/04/27 pAT 製剤投与終了
2013/05/01 有害事象発現
2013/05/15 死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 ： 死亡

重症度 ： 高度

対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 ： 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） ： ①治験薬投与中に、状態の悪化を認めず、DIC は改善していたこと
②治験投与後の、DIC と HIT（ヘパリン起因性血小板減少症）の合併症
③基礎疾患である肺炎の増悪による全身状態の悪化
本症例における死亡については、上記①～③の理由により、治験薬との直接的な因果関係は合理的に否定できるものと思われる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数[a]) 転帰日(経過日数[a])	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
陰部･左鼠径部発赤 (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2013-04-28(5) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
NSVT (心室性頻脈) [心臓障害]	2013-04-28(5) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
PAC (上室性期外収縮) [心臓障害]	2013-04-28(5) 2013-04-28(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
PSVT (上室性頻脈) [心臓障害]	2013-04-29(6) 2013-04-29(6)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
脳梗塞 (脳梗塞) [神経系障害]	2013-04-30(7) 2013-05-15(22)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
陰部皮膚カンジダ症 (性器カンジダ症) [感染症および寄生虫症]	2013-04-30(7) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2013-05-01(8) 2013-05-01(8)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
体幹･四肢薬疹 (薬疹) [皮膚および皮下組織障害]	2013-05-02(9) 2013-05-08(15)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数[a]) 転帰日(経過日数[a])	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
仙骨部皮膚剥離 (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2013-05-04(11) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
膵炎 (膵炎) [胃腸障害]	2013-05-07(14) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
HIT (ヘパリン起因性血小板減少症) [血液およびリンパ系障害]	2013-05-07(14) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
左頬部発赤 (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2013-05-07(14) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	死亡のため、追跡不可。
肛門亀裂 (裂肛) [胃腸障害]	2013-05-10(17) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
血痰 (喀血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2013-05-13(20) 2013-05-13(20)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	治験薬投与から AE 発現まで期間が空いているため、関連なしと考えられる。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（25）被験者番号：20-01

死亡に至った有害事象 ： 心内膜炎（感染性心内膜炎の増悪）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 女性
年齢 ： 67 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： その他（感染性心内膜炎）
出血症状 ： あり
合併症 ： 高血圧症、急性肝機能障害、低栄養状態、糖尿病、多発性脳梗塞、陳旧性出血性脳梗塞（右後頭）、脾梗塞、腎梗塞、僧帽弁閉鎖不全症、両側背面胸水、急性腎不全、心房細動、無気肺、下痢症
既往歴 ： 子宮体癌（37 歳時子宮卵巣全摘）、腎臓結石（20 年程前破砕）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ジアゼパム、エダラボン、ジギラノゲン、メルラクトン、フロセミド、ラシックス、グリポーゼ、エントモール、ガスター、アズレン･グルタミン、オメプラゾール、ヒューマリン R、ノボラピッド、トパルジック、L-アスパラギン酸 K、ブドウ糖、バイアスピリン、エラスポール、ペニシリン G カリウム、セロニード、ルイネシン、赤血球濃厚液、FFP、献血アルブミン、ポリグロビン N
治験薬投与 ： 2012/02/25~29 pAT 製剤 1410 IU/日を投与
経過 ： 2012/02/25 pAT 製剤投与開始
2012/02/29 pAT 製剤投与終了
2012/03/11 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてと ： pAT 製剤：変更せず／該当せず

られた処置 その他：なし
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 細菌性心内膜炎の増悪は対照薬 PAT（ノイアート）終了後 11 日後の事象であり全身状態悪化し死亡に至ったことにより対照薬 PAT（ノイアート）との因果関係はないと判断する

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
ARDS (急性呼吸窮迫症候群) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-02-26(2) 2012-03-11(16)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用･変更／併用療法施行・変更	未回復	死亡のため追跡不能
肛門周囲発赤 (肛門周囲紅斑) [胃腸障害]	2012-02-28(4) 2012-03-11(16)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため追跡不能
貧血 (貧血) [血液およびリンパ系障害]	2012-03-04(9) 2012-03-07(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
多発脳梗塞(一部出血性梗塞) (卒中の出血性変化) [神経系障害]	2012-03-04(9) 2012-03-11(16)	高度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	合併症とは別に新たに発現 死亡のため追跡不能 一部出血性梗塞については治験薬投与後の発現であり因果関係を否定しきれない。
肺胞出血 (肺胞出血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-03-05(10) 2012-03-11(16)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	DIC に伴う出血であり、治験薬との因果関係はないと判断できる。死亡のため追跡不能

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（26）被験者番号：20-07

死亡に至った有害事象 ： 敗血症（敗血症の悪化）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 男性
年齢 ： 52 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： なし
合併症 ： じん肺、高血圧症、アルコール性肝硬変、COPD、脂肪肝、肺気腫
既往歴 ： 睾丸手術（時期不明）、左舌白斑症（2005 年 12 月）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ミダゾラム、トスパリール、ブロムヘキシン塩酸塩、ベネトリン、エントモール、アズレン･グルタミン、オメプラゾール、プリドール、ビタメジン、ブドウ糖、ソルデム 1、ラクテック、リコモジュリン、エラスポール、セフトリアキソン Na、クラビット、ポリグロビン N、フェンタニル
治験薬投与 ： 2013/03/25~28 pAT 製剤 2130 IU/日を投与
経過 ： 2013/03/25 pAT 製剤投与開始
2013/03/28 pAT 製剤最終投与
2013/03/26 有害事象発現
2013/03/29 死亡（治験中止）
重篤と判断し ： 死亡

た理由
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : pAT 製剤：中止
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 敗血症により全身状態悪化し死亡に至ったことにより、対照薬 pAT（ノイアート）との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
混合性アシドーシス (アシドーシス) [代謝および栄養障害]	2013-03-26(2) 2013-03-29(5)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	未回復	
高 K 血症 (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2013-03-26(2) 2013-03-29(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
低 Alb 血症 (低アルブミン血症) [代謝および栄養障害]	2013-03-26(2) 2013-03-29(5)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
高アンモニア血症 (高アンモニア血症) [代謝および栄養障害]	2013-03-27(3) 2013-03-29(5)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
肝障害 (肝障害) [肝胆道系障害]	2013-03-27(3) 2013-03-29(5)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	
褥瘡(左膝下) (褥瘡性潰瘍) [皮膚および皮下組織障害]	2013-03-27(3) 2013-03-29(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	
右鼠径刺入部軽度出血 (穿刺部位出血) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2013-03-28(4) 2013-03-29(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	DIC に伴う出血
口腔内出血 (口腔内出血) [胃腸障害]	2013-03-29(5) 2013-03-29(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	DIC に伴う出血
口唇びらん (口唇びらん) [胃腸障害]	2013-03-29(5) 2013-03-29(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（27）被験者番号：21-06

死亡に至った有害事象 : 心停止（心停止）
投与群 : KW-3357 群
性別 : 男性
年齢 : 61 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 敗血症（感染症部位不明）
出血症状 : なし
合併症 : 痔核（脱肛）
既往歴 : 陳旧性心筋梗塞（発症時期不明）
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ノボ・ヘパリン
その他：
ドルミカム、レペタン、ドブタミン塩酸塩、コアテック、ラシックス、ハンプ、エンテロノン R、ガスター、アドレナリン、ノルアドレナリン、サクシ

ゾン、白色ワセリン、ビタメジン、塩化 Ca 補正液、メイロン、メロペネム

治験薬投与 : 2012/11/12~15 KW-3357 1980 IU/日を投与

経過 : 2012/11/12 KW-3357 投与開始
2012/11/15 KW-3357 最終投与
2012/11/16 有害事象発現、死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更、その他（CPR により蘇生）

因果関係 : 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） : 本事象は基礎疾患の重篤な悪化によるもので、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a) 転帰日(経過日数 a)	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
陰のう部発赤 (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2012-11-13(2) 2012-11-16(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	低栄養によるもの
心停止 (心停止) [心臓障害]	2012-11-15(4) 2012-11-15(4)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更／その他(CPR により蘇生)	消失・回復	基礎疾患悪化による

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（28）被験者番号：27-01

死亡に至った有害事象 : 呼吸不全（呼吸不全による死亡）

投与群 : pAT 製剤群

性別 : 女性

年齢 : 70 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 敗血症（感染症部位不明）

出血症状 : なし

合併症 : 右気胸、呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、急性肺障害、左下葉肺癌、心不全、急性腎不全、便秘症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低リン血症、低亜鉛血症、低蛋白血症、低アルブミン血症、低コレステロール血症、アシデミア、高血糖

既往歴 : 右肺癌術後

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プロポフォール、ドルミカム、プレセデックス、ドブポン、ミルリーラ、ラシックス、ハンプ、ムコダイン DS、ビソルボン、ホクナリンテープ、ミヤ BM、タケプロン、ピトレシン、ボスミン、ノルアドレナリン、ソル･メドロール、ヒューマリン R、白色ワセリン、アクロマイシン、パントール、ビタジェクト、カルチコール、KCL、エレメンミック、ハイカリック 2 号、アミゼット B、イントラリポス、塩化ナトリウム、リン酸 Na 補正液、ソリタ T3 号、KN3 号、ヘスパンダー、強力ネオミノファーゲンシーP、モニラック・シロップ、ガベキサートメシル酸塩、ミラクリッド、エラスポール、カナマ

イシン、セフタジジム、フィニバックス、ジスロマック、ファンガード、クラビット、ザイボックス、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、アルブミナー、プロペト、ジアグノグリーン、レギチーン、フェンタニル

治験薬投与 : 2012/10/17~21 pAT 製剤 1470 IU/日を投与

経過 : 2012/10/17 pAT 製剤投与開始
2012/10/21 pAT 製剤投与終了
2012/11/06 有害事象発現、死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 肺癌合併症である呼吸不全の悪化が直接の原因と考えられるため。

医師コメント（SAE 報告書） : 今回の事象は治験に参加されてから 21 日目、治験薬投与を終了して 16 日後に発生した事象であり、投与された乾燥濃縮ヒトアンチトロンビン III の半減期が 60-70 時間という薬物動態の特性を考慮すると、時間的な経過から治験薬との関連は考えにくい。また、DIC の病態は改善しており、肺気腫、間質性肺炎に気胸、細菌感染を合併したことによる呼吸不全が直接の原因であると考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
肝･胆道系酵素の上昇 (肝酵素上昇) [臨床検査]	2012-10-18(2) 2012-10-31(15)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
両口角炎 (口唇炎) [胃腸障害]	2012-10-20(4) 2012-11-06(21)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
血圧低下 (血圧低下) [臨床検査]	2012-10-22(6) 2012-10-22(6)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
左肺緊張性気胸 (気胸) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-10-29(13) 2012-11-06(21)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	未回復	死亡のため、追跡不可

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（29）被験者番号：30-03

死亡に至った有害事象 : 肺炎（肺炎の悪化）、肝機能異常（肝機能障害）

投与群 : pAT 製剤群

性別 : 男性

年齢 : 83 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 肺炎

出血症状 : なし

合併症 : アルツハイマー型認知症、心房細動、アルコール性肝硬変、左足皮膚潰瘍、高血圧症

既往歴 : 小脳梗塞（H22 年）

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし

その他：
ドルミカム、キシロカイン、オノアクト、ガスター、ノルアドレナリン、糖液、アクメイン、ワーファリン、ノボ･ヘパリン、リコモジュリン、プロドナー、クリンダマイシン、タイペラシリン

治験薬投与 : 2012/08/23~27 pAT 製剤 1380 IU/日を投与

経過 : 2012/08/23 pAT 製剤投与開始
2012/08/27 pAT 製剤投与終了
2012/08/24 「肺炎」、「肝機能異常」発現
2012/08/28 死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : いずれも死亡

重症度 : いずれも高度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：いずれも変更せず／該当せず
その他：
「肺炎」：他剤使用・変更
「肝機能異常」：なし

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（SAE 報告書） : 肺炎を契機としたショックや DIC による肝不全の悪化による重篤有害事象と考えられ、治験薬との因果関係はないと考えられる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
足爪白癬 (爪真菌症) [感染症および寄生虫症]	2012-08-24(2) 2012-08-28(6)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	入院臥床によるもの、被験者死亡のため、今後の追跡不能

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（30）被験者番号：30-05

死亡に至った有害事象 : 心内膜炎（感染性心内膜炎）

投与群 : pAT 製剤群

性別 : 男性

年齢 : 68 歳（同意取得時）

基礎疾患 : その他（フルニエ壊疽）

出血症状 : なし

合併症 : 2 型糖尿病、高血圧、C 型慢性肝炎、糖尿病性網膜症、右肩関節周囲炎、高尿酸血症、アルコール性肝障害、右軽度片麻痺、心室性期外収縮、前立腺肥大症、鉄欠乏性貧血、便秘症、低 Na 血症

既往歴 : 急性硬膜外血腫（平成 19 年）、脳梗塞（左傍側脳質）（2009.4.9）、脾臓摘出（時期不明）、胆のう摘出（時期不明）

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プロポフォール、レペタン、ロピオン、塩酸ドパミン、ラシックス、ケイキサレート、ビソルボン、ベネトリン、ファモチジン D、タケプロン、ラキソベロン、ノルアドリナリン、ヒューマリン R、アズノール、糖液、エルネオパ 1 号、ソルデム 3A、ソルデム 3AG、アクメイン、ソルアセト F、アドナ、トランサミン、バイアスピリン、大建中湯、メロペン、ゾシン、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、照射濃厚血小板、アルブミン、フェンタニル

治験薬投与 : 2012/09/28~10/02 pAT 製剤 1950 IU/日を投与
経過 : 2012/09/28 pAT 製剤投与開始
2012/10/02 pAT 製剤投与終了
2012/10/16 有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 : 死亡
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 基礎疾患である「フルニエ壊疽」の菌が心臓に集積し、感染性心内膜炎を発症したものであり、治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
びらん(左そ径部、腰部、大腿部) (皮膚びらん) [皮膚および皮下組織障害]	2012-09-29(2) 2012-10-16(19)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	
T-Bil 上昇 (血中ビリルビン増加) [臨床検査]	2012-10-01(4) 2012-10-15(18)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
ALP 上昇 (血中アルカリホスファターゼ増加) [臨床検査]	2012-10-01(4) 2012-10-04(7)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
γ-GTP 上昇 (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2012-10-01(4) 2012-10-07(10)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
Cl 上昇 (血中クロール増加) [臨床検査]	2012-10-01(4) 2012-10-16(19)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	
高カリウム血症 (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2012-10-03(6) 2012-10-09(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
Na 上昇 (血中ナトリウム増加) [臨床検査]	2012-10-07(10) 2012-10-15(18)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
ALP 上昇 (血中アルカリホスファターゼ増加) [臨床検査]	2012-10-08(11) 2012-10-12(15)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
AST 上昇 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2012-10-08(11) 2012-10-15(18)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（31）被験者番号：30-06

死亡に至った有害事象 : 敗血症性ショック（敗血症性ショック）
投与群 : pAT 製剤群
性別 : 女性
年齢 : 94 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 尿路感染症
出血症状 : なし

合併症 : 高血圧症、不整脈、左水腎症、不穏
既往歴 : 左大腿骨頚部骨折（時期不明）、右股関節人工骨頭置換術（時期不明）
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ガスター、アクメイン、リコモジュリン、バイアスピリン、ゾシン
治験薬投与 : 2012/10/12~15 pAT 製剤 960 IU/日を投与
経過 : 2012/10/12 pAT 製剤投与開始
2012/10/13 有害事象発現
2012/10/15 pAT 製剤最終投与
2012/10/15 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 : 死亡
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 尿路感染症を契機としたショックや DIC による全身状態の悪化による重篤有害事象と考えられ、治験薬との因果関係はないと考えられる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数[a]) 転帰日(経過日数[a])	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
肝胆道系酵素上昇(AST、ALT、LDH、γ-GTP、T-Bil) (肝酵素上昇) [臨床検査]	2012-10-13(2) 2012-10-15(4)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	
Cl 上昇 (血中クロール増加) [臨床検査]	2012-10-13(2) 2012-10-15(4)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（32）被験者番号：30-12

死亡に至った有害事象 : 敗血症（敗血症の悪化）
投与群 : pAT 製剤群
性別 : 女性
年齢 : 85 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 尿路感染症
出血症状 : あり
合併症 : てんかん、便秘症、白内障（両眼）、高血圧症、アルツハイマー型認知症、感染性心内膜炎、骨粗鬆症、胆のう結石症、低ナトリウム血症、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、薬物アレルギー（エビスタ錠）、薬物アレルギー（セファゾリン注）
既往歴 : 薬疹（エビスタ錠、紅斑、2004 年）（背部、胸部、腰部、臀部、下腿）、血球貧食症候群（2004 年、2005 年）、胃癌（胃切除術）（1988 年）、S 状結腸癌（内視鏡的切除術）（2005 年）、大腸ポリープ（内視鏡的切除術）（2007 年）、薬疹（セファゾリン注、紅斑、2013/1/9）（顔面、上半身、下腿）
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし

その他：
ボナフェック、キシロカイン、ヒアレイン、ジギラノゲン、塩酸ドパミン、ラシックス、エブランチル、ビオフェルミン R、ピコスルファートナトリウム、レシカルボン、ピトレシン、ノルアドリナリン、KCL、アスパラギン酸カリウム、糖液、ハイカリック RF、エルネオパ 1 号、生食、ソルデム 3A、ラクトリンゲル液、アクメイン、アドナ、ゲンタシン、フィニバックス、ファンガード、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、アルブミン、フラジール

治験薬投与 : 2013/03/28~04/01 pAT 製剤 930 IU/日を投与

経過 : 2013/03/28 pAT 製剤投与開始
2013/04/01 pAT 製剤投与終了
2013/04/10 有害事象発現
2013/04/11 死亡（治験中止）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 偽膜性腸炎発症により抗生剤が使用できず、基礎疾患の感染コントロールが困難になったことが原因と考える。また、治験薬投与終了後、時間が経過してから発現しており、因果関係はない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
褥瘡(両踵部、両足趾、仙骨部、左脛骨部、会陰部) (褥瘡性潰瘍) [皮膚および皮下組織障害]	2013-03-30(3) 2013-04-11(15)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	会陰部に少量の出血を伴った。長期臥床と偽膜性腸炎の水様便が原因であり因果関係はない。
偽膜性腸炎 (偽膜性大腸炎) [感染症および寄生虫症]	2013-03-31(4) 2013-04-11(15)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
口腔内出血 (口腔内出血) [胃腸障害]	2013-03-31(4) 2013-04-11(15)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (リフレケア H、オーラルバランス塗布)	未回復	口腔内の乾燥が原因であり、因果関係はない。
T-Bil 上昇 (血中ビリルビン増加) [臨床検査]	2013-03-31(4) 2013-04-11(15)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	
A ライン刺入部出血 (血管穿刺部位出血) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2013-04-01(5) 2013-04-01(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (A ライン抜去、用手圧迫止血)	消失・回復	刺入部の物理的な出血であり、因果関係はない。
低カリウム血症 (低カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2013-04-04(8) 2013-04-10(14)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
全身紅斑 (全身紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2013-04-09(13) 2013-04-11(15)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

4）その他の重篤な有害事象

本治験では、KW-3357 群の 108 名中 14 名（13.0%）及び pAT 製剤群の 113 名中 7 名（6.2%）にその他の重篤な有害事象が発現した。

各事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 16.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」欄には有害事象発現前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載し、「医師コメント」は「CRF」及び「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：01-01

有害事象名	：	血胸（左血胸）
投与群	：	KW-3357 群
性別	：	女性
年齢	：	43 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	敗血症（感染症部位不明）
出血症状	：	なし
合併症	：	線維筋痛症、心不全、左気胸、右気胸、肝機能障害、不眠症、急性腎不全、急性呼吸不全、右上･下肢骨折、貧血
既往歴	：	なし
併用薬	：	ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）： なし その他： ワイパックス、バランス、ドルミカム、マイスリー、プレセデックス、カロナール、ピリナジン、ノイロトロピン、ロピオン、リスパダール、セロクエル、セレネース、エスラックス、ドブポン、ミルリーラ、アルダクトン、ラシックス、ネオシネジン、ミリスロール、ハンプ、タンデトロン、ムコダイン、ガスター、ガモファー、タケプロン、ランソプラゾール、GE、ピコスルファート Na、ウルソ、プリンペラン、ガスモチン、ノルアドレナリン、プレドニゾロン、プレドニン、ヒューマリン R、パントール、ノイロビタン、パンビタン、ネオラミンマルチ V、アスパラ K、KCL、メドレニック、フルカリック 1 号、フルカリック 2 号、ヒシナルク、ソリューゲン G、ビカーボン、カプロシン、リコモジュリン、ネオファーゲン、ラクツロース、ガベキサートメシル、ミラクリッド、エポジン、大建中湯、バンコマイシン、セフトリアキソン、ファーストシン、メロペン、ファンガード、シプロキサン、クラビット、バクタ、濃厚血小板、赤血球濃厚液 LR、アルブミナー、ヴェノグロブリン、アンスロビン P、フェンタニル
治験薬投与	：	2011/08/26~30 KW-3357 936 IU/日を投与
経過	：	2011/08/26 KW-3357 投与開始 2011/08/30 KW-3357 投与終了 2011/09/18 有害事象発現 2011/09/19 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	死亡のおそれ
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	KW-3357：変更せず／該当せず その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係	：	関連なし

医師コメント（SAE 報告書） ： 大量血胸による出血性ショック状態であったため、死亡のおそれがある重篤な有害事象と判断した。胸腔鏡補助下による止血・血腫除去・洗浄後、明らかな出血がないことを確認し、血胸は回復と判断した。左胸腔ドレーン挿入部の皮下動脈の出血が原因であること、治験薬最終投与から 19 日後の事象であることから、治験薬との因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
低血圧 (低血圧) [血管障害]	2011-09-01(7) 2011-09-01(7)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
左眼瞼下垂 (眼瞼下垂) [眼障害]	2011-09-01(7) 2011-10-17(53)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	今後、日常診療で様子を見ることで、治験の終了は問題なし。
HIT (ヘパリン起因性血小板減少症) [血液およびリンパ系障害]	2011-09-14(20) 2011-10-04(40)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
急性左下肢動脈塞栓症 (動脈塞栓症) [血管障害]	2011-09-20(26) 2011-10-17(53)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	今後、日常診療で様子を見ることで治験の終了は問題なし。
高血圧 (高血圧) [血管障害]	2011-09-22(28) 2011-10-11(47)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（2）被験者番号：01-04

有害事象名 ： 敗血症（敗血症の再燃）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性
年齢 ： 55 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 腹膜炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 十二指腸穿孔、急性腎不全、敗血症ショック、薬剤性肝障害、せん妄、膿疱性乾癬、深在性真菌症、慢性閉塞性肺疾患
既往歴 ： アルコール性肝炎
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プロポフォール、ロヒプノール、バランス、サイレース、ドルミカム、プレセデックス、リスパダール、セロクエル、セレネース、ラシックス、スピリーバ、タケプロン、ガスモチン、プリンペラン、トプシム、プロパデルム、パントール、ネオラミンマルチ、アスパラ K、メドレニック、ビーフリード、KN1 号、ヒシナルク、ソリューゲン F、ヘパリン Na、ミラクリッド、大建中湯、抑肝散、バンコマイシン、メロペン、ユナスピン、ファンガード、クラビット、バクタ、アルブミナー、フェンタニル
治験薬投与 ： 2012/01/31~02/04 KW-3357 1620 IU/日を投与
経過 ： 2012/01/31 KW-3357 投与開始
2012/02/04 KW-3357 投与終了
2012/02/09 有害事象発現
2012/02/13 転帰確認（消失・回復）
2012/02/21 治験中止
重篤と判断し ： 入院又は入院期間の延長

た理由
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 今回の事象は原因不明の感染症による敗血症の再燃であり、治験薬との因果関係は否定できる。呼吸状態の悪化により人工呼吸器管理が必要なことから、重篤な有害事象と判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
肺炎 (肺炎) [感染症および寄生虫症]	2012-02-01(2) 2012-02-17(18)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復	両肺野
電解質異常 (電解質失調) [代謝および栄養障害]	2012-02-02(3) 2012-02-10(11)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（3）被験者番号：03-02

有害事象名 : 創離開（腹壁創し開）
投与群 : KW-3357 群
性別 : 男性
年齢 : 95 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 胆道感染症
出血症状 : なし
合併症 : 腎性貧血、慢性腎不全、前立腺肥大症
既往歴 : 総胆管結石、2012 年 8 月 9 日 総胆管切石術、2012 年 8 月 9 日 胆のう摘出術、2012 年 8 月 9 日 腸ろう造設術
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プレセデックス、グラマリール、オメプラール、ピコスルファートナトリウム、ケナログ、ノルアドレナリン、ハルナール、アズノール、ガベキサートメシル酸塩、クラフォラン、メロペン、フェンタニル
治験薬投与 : 2012/08/09~13 KW-3357 1368 IU/日を投与
経過 : 2012/08/09 KW-3357 投与開始
2012/08/13 KW-3357 投与終了
2012/08/16 有害事象発現
2012/09/12 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（CRF） : 対象患者が高齢で組織が脆弱であったためで因果関係はない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
発赤(陰のう) (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2012-08-10(2) 2012-09-21(44)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	重症度低く、治験薬との因果関係もないため、フォロー不要と判断。転院先での通常診療でのフォローを依頼。
口内炎 (口内炎) [胃腸障害]	2012-08-13(5) 2012-08-23(15)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
ヘルペス(口、鼻周囲) (ヘルペスウイルス感染) [感染症および寄生虫症]	2012-08-21(13) 2012-08-27(19)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（4）被験者番号：07-06

有害事象名 ： 血胸（右血胸）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 女性
年齢 ： 72 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： その他（膿胸）
出血症状 ： なし
合併症 ： 強皮症（H11 年～）、原発性胆汁性肝硬変（H15 年～）、便秘症、不眠症（H18 年～）、痔核
既往歴 ： 両下肢静脈瘤（H21 年～）、SAH（H21 年～）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
オルガラン
その他：
プロポフォール、ドルミカム、ノバミン、カコージン、ラシックス、ガスター、プレドニン、パナベート、エラスポール、ハンダラミン、バンコマイシン、メロペン、ザイボックス、RCC、献血ベニロン、フェンタニル
治験薬投与 ： 2011/12/17~21 pAT 製剤 1800 IU/日を投与
経過 ： 2011/12/17 pAT 製剤投与開始
2011/12/20 有害事象発現
2011/12/21 pAT 製剤投与終了
2012/01/13 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 死亡のおそれ
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 ： 関連あるかもしれない
医師コメント（CRF） ： 12/21 に高度 Hb 低下を伴い、重篤と判断
医師コメント（SAE 報告書） ： 本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が接触したことが主な原因と考えられるが、本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ないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
四肢浮腫 (末梢性浮腫) [一般･全身障害および投与部位の状態]	2011-12-18(2) 2012-01-13(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (弾性ストッキング)	未回復	軽度でありコントロール可能なことから追跡調査は不要とする
一過性心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2011-12-19(3) 2011-12-20(4)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
高カリウム血症 (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2012-01-04(19) 2012-01-06(21)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
下痢 (下痢) [胃腸障害]	2012-01-05(20) 2012-01-13(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	軽快傾向にありコントロール可能なことから追跡調査は不要とする
見当識障害 (失見当識) [精神障害]	2012-01-11(26) 2012-01-13(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	軽度であり治験上特に問題となる事象ではないことから追跡調査を不要とする

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（5）被験者番号：07-13

有害事象名 ： 肺炎（肺炎）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性
年齢 ： 55 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 糖尿病（2003 年～）、心不全
既往歴 ： なし
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
オルガラン
その他：
プロポフォール、ドルミカム、プレセデックス、ノバミン、カコージン、ラシックス、ムコダイン、ブローミィー、ミヤ BM、ラックビーR、ガスター、オメプラール、グリセリン、ラキソベロン、プリンペラン、ノルアドレナリン、ヒューマリン R、ケイツーN、リコモジュリン、パナベート、人参養栄湯、オメガシン、アンスルマイラン、クラビット、フェンタニル
治験薬投与 ： 2013/01/14~18 KW-3357 2520 IU/日を投与
経過 ： 2013/01/14 KW-3357 投与開始
2013/01/18 KW-3357 投与終了
2013/02/07 有害事象発現
2013/02/08 治験中止
2013/02/21 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 ： 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） ： 本事象は治験終了時の症状は軽度であったが、その後増悪し他科入院となったことから重篤有害事象と判断した。治験薬投与終了後 20 日経過して発現している事象であり、治験薬との因果関係はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2013-01-22(9) 2013-01-23(10)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（6）被験者番号：09-10

有害事象名 ： 卒中の出血性変化（脳梗塞）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 女性
年齢 ： 69 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： あり
合併症 ： 慢性関節リウマチ（1995）、心肥大（1995）、狭心症（2009）、高血圧症（2009）、白内障（2011）、尿路感染症（2012）、膣感染症（2012）、ARDS（2012）、汎血球減少症、子宮頸癌（Ⅲb）（2012）
既往歴 ： 左卵巣腫瘍（摘出術 1967）、痔（1985）、左膝人工関節術（2000）、右膝人工関節術（2005）、肺クリプトコッカス症（2010）、仙腸骨関節炎（2009）、腰椎圧迫骨折（2009）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ミダゾラム、カロナール、ネバナック、イノバンシリンジ、ラシックス、カリメート、ビオフェルミン R、マーズレン、ネキシウムカプセル、ノルアドリナリン、サクシゾン、ヒューマリン R、アスパラ K、グラン、エラスポール、メロペン、ファンガード、ザイボックス、バクタ、アルブミン、サングロポール、プロペト
治験薬投与 ： 2012/10/01~03 KW-3357 1584 IU/日を投与
経過 ： 2012/10/01 KW-3357 投与開始
2012/10/03 KW-3357 最終投与
2012/10/04 有害事象発現（治験中止）
2012/10/31 転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 ： 障害のおそれ
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：中止
その他：他剤使用・変更
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： なお、10/15CT にて脳梗塞巣は出血性脳梗塞所見となっていたが、ショックバイタルによる血行動態のため。
医師コメント（SAE 報告書） ： 治験薬は抗凝固作用であり、脳梗塞の原因になったとは考えにくい。今回の脳梗塞の発症は治験薬投与前にショック状態となっていることより、血行動態の変化（血圧低下）がその原因とも考えられ、因果関係は否定できる。
脳梗塞の症状については悪化を認めず、今後も変化は認めないと考え治験の

追跡は終了とする。通常の治療を行いながら経過フォローとする。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
真菌感染症 (真菌感染) [感染症および寄生虫症]	2012-10-02(2) 2012-10-31(31)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	汎血球減少症及びステロイド投与による易感染状態のため。 ･軽快傾向であり治験の追跡は不要。 ･通常診療でフォロー。
左真菌性眼内炎 (真菌性眼内炎) [感染症および寄生虫症]	2012-10-03(3) 2012-10-27(27)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	汎血球減少症及びステロイド投与による易感染状態
低 K 血症 (低カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2012-10-03(3) 2012-10-31(31)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	基礎疾患によるもの 状態に変化が認められないため治験の追跡は不要。
両胸水貯留 (胸水) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-10-04(4) 2012-10-26(26)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	基礎疾患によるもの。 ･軽快傾向であり治験の追跡は不要。 ･通常診療でフォロー。
腹水貯留 (腹水) [胃腸障害]	2012-10-04(4) 2012-10-26(26)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	基礎疾患によるもの
低 Ca 血症 (低カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2012-10-04(4) 2012-10-12(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	基礎疾患によるもの
便秘症 (便秘) [胃腸障害]	2012-10-04(4) 2012-10-08(8)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	長期臥床のため。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（7）被験者番号：09-11

有害事象名 ： 腹膜炎（新たな消化管穿孔による腹膜炎の再発）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 男性
年齢 ： 70 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 腹膜炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 高血圧症、横行結腸腫瘍、閉塞性大腸炎
既往歴 ： 胃癌 胃全摘手術 2009、下部ポリペクトミー 2012、肺結核 20 才頃
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ミダゾラム、プレセデックス、イノバン（DoA）、ドブトレックス（DoB）、ビソルボン、ミヤ BM、オメプラール、プリンペラン、ノルアドレナリン、ヒューマリン R、塩化 Na、フィニバックス、アルブミン、フェンタニル
治験薬投与 ： 2013/02/14~16 pAT 製剤 1680 IU/日を投与
経過 ： 2013/02/14 pAT 製剤投与開始
2013/02/16 pAT 製剤最終投与
2013/02/17 有害事象発現（治験中止）
2013/03/14 転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 ： 死亡のおそれ

重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : pAT 製剤：中止
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（CRF） : 基礎疾患に起因するもの
医師コメント（SAE 報告書） : 今回の事象は、新たな消化管穿孔による腹膜炎の再発であり、基礎疾患に起因するものである。出血傾向も認めていなかったことより、治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2013-02-16(3) 2013-02-20(7)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
T-Bil 上昇 (血中ビリルビン増加) [臨床検査]	2013-02-17(4) 2013-02-21(8)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
ALP 上昇 (血中アルカリホスファターゼ増加) [臨床検査]	2013-02-17(4) 2013-02-18(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
AST 上昇 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2013-02-17(4) 2013-02-18(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
ALT 上昇 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2013-02-17(4) 2013-02-18(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
γGTP 上昇 (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2013-02-17(4) 2013-02-18(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（8）被験者番号：10-01

有害事象名 : 脳出血（右脳出血）
投与群 : pAT 製剤群
性別 : 女性
年齢 : 81 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 胆道感染症
出血症状 : なし
合併症 : 高血圧、逆流性食道炎、便秘、黄染（全身･眼球）、右耳下腺腫脹、低アルブミン血症
既往歴 : なし
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ピリナジン、パリエット、ラキソベロン、テレミン、プリンペラン、ヒューマログ、ケーツーN、エフオーワイ、レミナロン、エポジン、セフィローム、セフォン、赤血球濃厚液、FFP、アルブミナー、フラジール
治験薬投与 : 2011/09/06~10 pAT 製剤 1620 IU/日を投与

経過 : 2011/09/06 pAT 製剤投与開始
2011/09/10 pAT 製剤投与終了
2011/09/19 有害事象発現
2011/10/03 転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : 障害のおそれ

重症度 : 中等度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 高血圧脳症に伴う事象のため治験薬との因果関係なし

医師コメント（SAE 報告書） : 頭部 CT において右脳部位の出血が認められ、今後障害につながるおそれがあるものとして、重篤な有害事象と判断した。合併症である高血圧脳症が原因と考えられること、治験薬投与終了 9 日目の事象であることから、治験薬との因果関係はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
四肢浮腫 (末梢性浮腫) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2011-09-07(2) 2011-10-03(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	軽度で関連がないため追跡不要
口渇 (口渇) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2011-09-07(2) 2011-10-03(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	軽度で関連がないため追跡不要
倦怠感 (倦怠感) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2011-09-07(2) 2011-10-03(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	軽度で関連がないため追跡不要
胃部不快感 (腹部不快感) [胃腸障害]	2011-09-09(4) 2011-09-18(13)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
高血圧脳症 (高血圧性脳症) [神経系障害]	2011-09-19(14) 2011-10-03(28)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	軽快傾向にありコントロール可能なため追跡不要と判断した
痙攣 (痙攣) [神経系障害]	2011-09-19(14) 2011-09-19(14)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
紅斑様皮疹(全身) (紅斑性皮疹) [皮膚および皮下組織障害]	2011-09-27(22) 2011-10-03(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	軽度で関連がないため追跡不要

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（9）被験者番号：10-02

有害事象名 : 脳梗塞（脳梗塞）

投与群 : KW-3357 群

性別 : 女性

年齢 : 85 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 胆道感染症

出血症状 : あり

合併症 : 頻拍型心房細動、認知症、高血圧、胆石症、肝機能異常、倦怠感、不整脈、貧血、下痢、右中大脳動脈動脈瘤

既往歴 : なし
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ワソラン、ラシックス、ブロプレス、ペルジピン、ハンプ、ガスター、オメプラール、プリンペラン、アズノール、ノボ・ヘパリン、プラビックス、アデホス L、セフィローム、アルブミナー
治験薬投与 : 2012/05/11~15 KW-3357 1440 IU/日を投与
経過 : 2012/05/11 KW-3357 投与開始
2012/05/15 KW-3357 投与終了、有害事象発現
2012/05/24 転帰確認（軽快）（治験中止）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 : 関連あるかもしれない
医師コメント（SAE 報告書） : 基礎疾患である感染症、腎障害、凝固異常、心房細動により微小血栓が脳血管に詰まったと考えられる。凝固異常があり、出血のリスクを考慮して抗凝固剤併用をおこなわなかったことが主因だと考えられるが、脳梗塞発症と治験薬使用との相関については否定はできない。
意識障害改善認められ、転院先の国立病院にて継続治療されることから、治験における追加調査は不要と判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
臀部紅斑 (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2012-05-12(2) 2012-05-24(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
貧血の進行 (貧血) [血液およびリンパ系障害]	2012-05-13(3) 2012-05-24(14)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	軽快	転院先での採血フォローで問題ないとして、追跡不要とした。
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2012-05-14(4) 2012-05-17(7)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	随伴症状:嘔気
便秘 (便秘) [胃腸障害]	2012-05-24(14) 2012-05-24(14)	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（10）被験者番号：11-03

有害事象名 : 急性胆嚢炎（急性胆のう炎）
投与群 : pAT 製剤群
性別 : 女性
年齢 : 81 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 尿路感染症
出血症状 : なし
合併症 : 敗血症（2011/07/22～）、アルツハイマー型認知症、2 型糖尿病、両側急性腎盂腎炎（2011/07/22～）、低カリウム血症、胆石症

既往歴 : 脳出血（2005 年頃）、膀胱炎
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
アタラックス P、アリセプト D、エンテロノン-R、レバミピド、オメプラール、テレミン、新レシカルボン、ビタメジン、アスパラギン酸カリウム、猪苓湯、抑肝散、バナン、フィニバックス
治験薬投与 : 2011/07/22~26 pAT 製剤 1590 IU/日を投与
経過 : 2011/07/22 pAT 製剤投与開始
2011/07/26 pAT 製剤投与終了
2011/08/03 有害事象発現
2011/08/17 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 中等度
対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 本事象は治験薬投与終了後に発生した事象であり、治験薬が原因で発生したとは考えにくい為、本事象と治験薬との因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a) 転帰日(経過日数 a)	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
けいれん発作 (痙攣) [神経系障害]	2011-07-27(6) 2011-07-28(7)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（11）被験者番号：11-10

有害事象名 : 胃腸出血（消化管出血）
投与群 : KW-3357 群
性別 : 男性
年齢 : 65 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 肺炎
出血症状 : なし
合併症 : 若年性アルツハイマー型認知症、膿胸（右）、敗血症性ショック（H24.2.2）、急性呼吸窮迫症候群（H24.2.2）、アレルギー性鼻炎、褥瘡、顆粒球減少症、低アルブミン血症、貧血、ショック肝、急性腎不全、肺化膿症（右肺中葉）
既往歴 : 頭部打撲後（H24.1.23）
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プレセデックス、ロキソプロフェン、プレドパ、ラシックス、ムコダイン、アンブロキソール塩酸塩、エンテロノン-R、レバミピド、オメプラール、テレミン、ウルソ、ガスモチン、ノルアドリナリン、ソル･コーテフ、ヒューマリン R、ハイシー、ケイツーN、糖液、ラクテック、リコモジュリン、グラン、ネオファーゲン、エラスポール、バンコマイシン、フィニバックス、アムビゾーム、照射赤血球 RCC-LR、照射濃厚血小板、献血ベニロン-I、アルブミナー、アルブミン

治験薬投与 : 2012/02/02~06 KW-3357 1440 IU/日を投与

経過 : 2012/02/02 KW-3357 投与開始
2012/02/06 KW-3357 投与終了
2012/02/10 有害事象発現
2012/02/23 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 死亡のおそれ

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 本事象は治験薬投与終了後に発生した事象であり、治験薬が原因で発生したとは考えにくい為、本事象と治験薬との因果関係は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
薬疹 (薬疹) [皮膚および皮下組織障害]	2012-02-02(1) 2012-02-03(2)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	治験薬投与開始前から頚部･胸部にやや紅潮した感じがあり、被疑薬は SBT/ABPC が最も疑われる。
血小板減少に伴う出血傾向 (出血) [血管障害]	2012-02-03(2) 2012-03-12(40)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不能。血小板減少の為。
心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-02-13(12) 2012-02-13(12)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	消失・回復	
下痢 (下痢) [胃腸障害]	2012-02-14(13) 2012-03-12(40)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (3/2 にフレキシシール挿入)	未回復	死亡のため、追跡不能。
右気胸 (気胸) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-02-14(13) 2012-03-12(40)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	未回復	手術が必要だが、できる状態ではない。死亡のため、追跡不能。
薬剤性肝障害 (薬物性肝障害) [肝胆道系障害]	2012-02-20(19) 2012-03-05(33)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（12）被験者番号：11-26

有害事象名 : 卒中の出血性変化（脳梗塞）

投与群 : KW-3357 群

性別 : 男性

年齢 : 63 歳（同意取得時）

基礎疾患 : その他（右胸膜炎）

出血症状 : あり

合併症 : 統合失調症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、重度栄養失調、両側胸水、腹水、胃癌術後、低アルブミン血症、遷延性低血糖、精神発達遅滞、低カルシウム血症、全身浮腫、貧血、表皮剥離、皮脂欠乏性湿疹、クラミジア･ニューモニエ感染症（肺）、気胸、褥瘡（左踵部）

既往歴 : 大腿骨頚部骨折（2003 年）

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし

その他：
プレセデックス、メチロン、アデフロニックズポ、プレドパ、ミヤ BM、ガスター、アルサルミン、ウルソ、チラーヂン S、ノルアドリナリン、ソル･コーテフ、ヒューマリン R、ゲーベン、ネリゾナ、氷酢酸、ワンアルファ、ナイクリン、パントシン、フォリアミン、アスコルビン酸、ビタメジン、ネオラミン･マルチ V、カルチコール、アスパラギン酸カリウム、エレジェクト、糖液、アミパレン、エレンタール、リン酸 Na 補正液、ラクテック、クリダマシン、ゾシン、ミノサイクリン塩酸塩、照射赤血球 RCC-LR、照射濃厚血小板、献血ベニロン-I、アルブミナー、親水ワセリン

治験薬投与 : 2013/01/22~26 KW-3357 1440 IU/日を投与

経過 : 2013/01/22 KW-3357 投与開始
2013/01/26 KW-3357 投与終了
2013/01/27 有害事象発現
2013/02/26 転帰確認（後遺症あり）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長、障害のおそれ

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更

因果関係 : 関連あるかもしれない

医師コメント（SAE 報告書） : 2013/2/26 の MRI 検査の結果より本事象が出血性脳梗塞と判明。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治験薬の薬理作用から因果関係は否定できない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
誤嚥性肺炎 (誤嚥性肺炎) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2013-01-24(3) 2013-02-26(36)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	軽快	治験としての追跡は終了し、今後は日常診療にてフォロー。
褥瘡(右踵、後頭部、左下腿) (褥瘡性潰瘍) [皮膚および皮下組織障害]	2013-01-25(4) 2013-02-26(36)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	治験としての追跡は終了し、今後は日常診療にてフォロー。
急性腎不全 (急性腎不全) [腎および尿路障害]	2013-01-26(5) 2013-02-26(36)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	軽快	･治験としての追跡は終了し、今後は日常診療にてフォロー。･敗血症による急性腎不全と思われるため因果関係は否定できる。
深在性真菌症 (全身性真菌症) [感染症および寄生虫症]	2013-01-31(10) 2013-02-26(36)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	治験としての追跡は終了し、今後は日常診療にてフォロー。
サイトメガロウイルス感染症 (サイトメガロウイルス感染) [感染症および寄生虫症]	2013-01-31(10) 2013-02-19(29)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
偽膜性腸炎 (偽膜性大腸炎) [感染症および寄生虫症]	2013-02-16(26) 2013-02-26(36)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	治験としての追跡は終了し、今後は日常診療にてフォロー。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（13）被験者番号：17-05

有害事象名 : 感染性胆嚢炎（壊疽性胆のう炎）

投与群 : KW-3357 群

性別 : 男性

年齢 : 63 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 腹膜炎
出血症状 : なし
合併症 : 高血圧（2004 年～）、糖尿病（2002 年～）、脂質異常症（2004 年～）、便秘症（2004 年～）
既往歴 : 脳出血（左半身麻痺）（2004 年～）、副鼻腔炎 ope（1970 年頃）
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プロポフォール、プレセデックス、デパケン、ロピオン、セレネース、マグネゾール、ラシックス、ブロプレス、ノルバスク、リピトール、タケプロン、オメプラゾール、重カマ、プルゼニド、ノルアドレナリン、サクシゾン、ヒューマリン R、カルチコール、KCL、アドナ、トランサミン、リコモジュリン、エラスポール、大建中湯、メロペン、スルバシリン、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿-LR、献血ベニロン、アルブミナー、フェンタニル
治験薬投与 : 2012/06/26~30 KW-3357 2340 IU/日を投与
経過 : 2012/06/26 KW-3357 投与開始
2012/06/30 KW-3357 投与終了
2012/07/10 有害事象発現
2012/07/21 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 「死亡」、「死亡のおそれ」、「入院又は入院期間の延長」、「障害」、「障害のおそれ」に準じて重篤
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 7/10 頃から食欲低下、右季助部痛あり、CT 検査施行し壊疽性胆のう炎と診断に至る。同日、胆のう全摘出術を施行した。採血、vital 上以前からの胆のう炎発症を示唆することは困難だが、数日前から胆のう炎を発症していた可能性はある。
治験担当医師及び治験責任医師の見解として壊疽性胆のう炎は偶発的事象と考え、治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（14）被験者番号：18-14

有害事象名 : 出血性脳梗塞（出血性脳梗塞）
投与群 : pAT 製剤群
性別 : 女性
年齢 : 80 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 腹膜炎
出血症状 : なし
合併症 : 高血圧、高脂血症、慢性腎不全（腎硬化症由来）、高アンモニア血症
既往歴 : 胃十二指腸潰瘍、帝王切開術
併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
オルガラン
その他：
ドプポン、アテレック、オルメテック、セパミット R、ムコダイン DS、ムコソルバン DS、ザンタック、プロマック D、マーズレン S、タケプロン、ガナトン、ノルアドレナリン、デカドロン、ヒューマリン R、白色ワセリン、

パントール、アスパラカリウム、ぶどう糖、Nacl、リン酸 Na、オルガラン、ラクツロース、ネスプ、大建中湯、メロペン、ファンガード、RCC-LR、献血アルブミン、献血ヴェノグロブリン、フェンタニル

治験薬投与 : 2012/08/08~12 pAT 製剤 1740 IU/日を投与

経過 : 2012/08/08 pAT 製剤投与開始
2012/08/12 pAT 製剤投与終了
2012/08/23 有害事象発現
2012/09/25 転帰確認（後遺症あり）

重篤と判断した理由 : 障害

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 治験薬投与終了してから、時間的にも経過していることより偶発的なものと推定し、因果関係否定できると考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
カテーテル感染 (医療機器関連感染) [感染症および寄生虫症]	2012-08-09(2) 2012-08-18(11)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
表皮剥離(右頬) (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2012-08-10(3) 2012-08-28(21)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
低アルブミン血症 (低アルブミン血症) [代謝および栄養障害]	2012-08-10(3) 2012-09-18(42)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
表皮剥離(右ソケイ) (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2012-08-11(4) 2012-08-18(11)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
麻痺性イレウス (麻痺性イレウス) [胃腸障害]	2012-08-13(6) 2012-08-17(10)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	消失・回復	
ストマ部の皮膚離開 (縫合部離開) [傷害、中毒および処置合併症]	2012-08-16(9) 2012-09-25(49)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	アルブミン値低く回復には時間がかかると思われること、増悪はしていないことから、転院に伴い治験としての追跡は終了とし、転院先にてフォローとする。
高血圧性緊急症 (高血圧緊急症) [血管障害]	2012-08-18(11) 2012-08-18(11)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
上部消化管出血 (上部消化管出血) [胃腸障害]	2012-08-22(15) 2012-08-30(23)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	治験薬投与終了から時間的に経過しており、関連なし。
けいれん発作 (痙攣) [神経系障害]	2012-08-23(16) 2012-08-24(17)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（15）被験者番号：19-09

有害事象名 ： 脳梗塞（脳梗塞）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 男性
年齢 ： 78 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 肺炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 臀部発赤（2013.4～）、急性左心不全（2013.4～）、ARDS（2013.4.20～）、高血圧（2008.12.5～）、肺水腫（2013.4.20～）、連合弁膜症（2013.4.20～）、低 K 血症（2013.4.20～）、感染性下痢症（2013.4.21～）、尿閉（2013.4.19～）、PVC（2013.4～）
既往歴 ： なし
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ノボ・ヘパリン
その他：
プロポフォール、プレセデックス、硫酸 Mg、イノバン、カタボン Hi、ドブタミン、アルダクトン、ラシックス、シグマート、ハンプ、ビソルボン、ビオフェルミン R、タケプロン、マグラックス、ノルアドレナリン、ソル･コーテフ、アズノール、パントール、KCL、ノボ･ヘパリン、メイロン、エラスポール、フィニバックス、赤血球濃厚液、献血アルブミン、献血ヴェノグロブリン-IH、フェンタニル
治験薬投与 ： 2013/04/24~27 pAT 製剤 1080 IU/日を投与
経過 ： 2013/04/24 pAT 製剤投与開始
2013/04/27 pAT 製剤投与終了
2013/04/30 有害事象発現
2013/05/15 転帰確認（未回復）、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 障害
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（CRF） ： 死亡のため、追跡不可。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
陰部･左鼠径部発赤 (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2013-04-28(5) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
NSVT (心室性頻脈) [心臓障害]	2013-04-28(5) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
PAC (上室性期外収縮) [心臓障害]	2013-04-28(5) 2013-04-28(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
PSVT (上室性頻脈) [心臓障害]	2013-04-29(6) 2013-04-29(6)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
陰部皮膚カンジダ症 (性器カンジダ症) [感染症および寄生虫症]	2013-04-30(7) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2013-05-01(8) 2013-05-01(8)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
肺炎の増悪 (肺炎) [感染症および寄生虫症]	2013-05-01(8) 2013-05-15(22)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更／併用療法施行・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象	
体幹･四肢薬疹 (薬疹) [皮膚および皮下組織障害]	2013-05-02(9) 2013-05-08(15)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
仙骨部皮膚剥離 (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2013-05-04(11) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
膵炎 (膵炎) [胃腸障害]	2013-05-07(14) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
HIT (ヘパリン起因性血小板減少症) [血液およびリンパ系障害]	2013-05-07(14) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
左頬部発赤 (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2013-05-07(14) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	死亡のため、追跡不可。
肛門亀裂 (裂肛) [胃腸障害]	2013-05-10(17) 2013-05-15(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため、追跡不可。
血痰 (喀血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2013-05-13(20) 2013-05-13(20)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	治験薬投与から AE 発現まで期間が空いているため、関連なしと考えられる。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（16）被験者番号：20-06

有害事象名 ： 大腸穿孔（下行結腸穿孔）
投与群 ： pAT 製剤群
性別 ： 女性
年齢 ： 80 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 腹膜炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 慢性関節リウマチ、環軸椎関節亜脱臼、高血圧症、低栄養状態、低 K 血症、貧血、骨粗鬆症、眩暈症、下痢症、左右第 5 趾外側潰瘍、臀部皮膚剥離
既往歴 ： 右手関節滑膜切除･関節固定術（2006 年）、右大腿深部動脈血栓症（74 歳頃）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ノボ・ヘパリン
その他：
ロヒプノール、カロナール、アンヒバ、ロキソプロフェン、トスパリール、フロセミド、エントモール、タケプロン、アズレン･グルタミン、オメプラゾール、デルデランス、エリーテン、プレドニン、サトウザルベ、ヒルドイド、ビタジェクト、L-アスパラギン酸 K、ボルビックス、ブドウ糖、ビーフリード、エルネオパ 1 号、イントラリポス、ラクテック、ワーファリン、ノボ･ヘパリン、バンコマイシン、セファピコール、メロペネム、クラビット、

献血アルブミン

治験薬投与 : 2013/03/23~27 pAT 製剤 1080 IU/日を投与

経過 : 2013/03/23 pAT 製剤投与開始
2013/03/27 pAT 製剤投与終了
2013/04/03 有害事象発現
2013/05/02 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : pAT 製剤：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 留置していたドレーンから出血を疑う黄褐色の排液あり、開腹し、当該事象を確認 出血に関しては、本事象により生じた D.I.C.によるものであり治験薬との因果関係はない。

医師コメント（SAE 報告書） : 年齢や長期間のステロイド服用､子宮･両側付属器摘出後の DIC 発症により、本事象が出現したと考えられる。そのため、本事象に関して治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
不眠 (不眠症) [精神障害]	2013-03-24(2) 2013-05-02(41)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	入院によるもの。日常診療でフォローするため、治験としての追跡は不要。
Na 低下 (血中ナトリウム減少) [臨床検査]	2013-03-25(3) 2013-04-04(13)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
便秘 (便秘) [胃腸障害]	2013-03-27(5) 2013-03-27(5)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2013-03-27(5) 2013-03-27(5)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
低血糖 (低血糖症) [代謝および栄養障害]	2013-03-29(7) 2013-03-30(8)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
皮下出血(手首) (皮下出血) [皮膚および皮下組織障害]	2013-03-30(8) 2013-03-31(9)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	ネームバンド装着の締め付けによるもの。
潰瘍(下腿末梢ルート抜去部) (潰瘍) [一般･全身障害および投与部位の状態]	2013-03-30(8) 2013-03-31(9)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
舌先端アフタ (舌潰瘍) [胃腸障害]	2013-04-02(11) 2013-04-17(26)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
T-Bil 上昇 (血中ビリルビン増加) [臨床検査]	2013-04-04(13) 2013-04-05(14)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
軽度出血 (出血) [血管障害]	2013-04-04(13) 2013-04-13(22)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	創部及びドレーン刺入部からの軽度な出血であり、治験薬との因果関係はない。
腎機能障害 (腎機能障害) [腎および尿路障害]	2013-04-05(14) 2013-04-23(32)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数[a]) 転帰日(経過日数[a])	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
左口角びらん (口唇炎) [胃腸障害]	2013-04-06(15) 2013-04-08(17)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
壊死(創部) (創壊死) [傷害、中毒および処置合併症]	2013-04-08(17) 2013-05-02(41)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	未回復	今後は日常診療でフォローするため、治験としての追跡は終了。
右前腕びらん (皮膚びらん) [皮膚および皮下組織障害]	2013-04-08(17) 2013-04-09(18)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
肝機能障害 (肝機能異常) [肝胆道系障害]	2013-04-10(19) 2013-04-25(34)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
会陰部皮膚びらん (皮膚びらん) [皮膚および皮下組織障害]	2013-04-13(22) 2013-04-14(23)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（17）被験者番号：21-06

有害事象名 ： 心停止（心停止）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性
年齢 ： 61 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 敗血症（感染症部位不明）
出血症状 ： なし
合併症 ： 痔核（脱肛）
既往歴 ： 陳旧性心筋梗塞（発症時期不明）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
ノボ・ヘパリン
その他：
ドルミカム、レペタン、ドブタミン塩酸塩、コアテック、ラシックス、ハンプ、エンテロノン R、ガスター、サクシゾン、白色ワセリン、ビタメジン、メロペネム
治験薬投与 ： 2012/11/12~15 KW-3357 1980 IU/日を投与
経過 ： 2012/11/12 KW-3357 投与開始
2012/11/15 KW-3357 投与終了、有害事象発現、転帰確認（消失・回復）
2012/11/16 死亡（治験中止）
重篤と判断した理由 ： 死亡
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更、その他（CPR により蘇生）
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） ： 本事象は基礎疾患の重篤な悪化によるもので、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
陰のう部発赤 (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2012-11-13(2) 2012-11-16(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	低栄養によるもの
心停止 (心停止) [心臓障害]	2012-11-16(5) 2012-11-16(5)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用･変更／併用療法施行･変更／その他(CPR により蘇生)	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象	基礎疾患悪化による

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（18）被験者番号：26-04

有害事象名 ： 心内膜炎（感染性心内膜炎）、小腸癌（十二指腸癌）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性
年齢 ： 75 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 髄膜炎
出血症状 ： あり
合併症 ： 高血圧症（H.22 年～）、慢性胃炎（H.22 年～）、骨粗鬆症（H.20 年～）、慢性関節リウマチ（H.4 年～）、急性心不全、不整脈、急性腎不全、急性呼吸不全、急性肝障害、低栄養状態、全身浮腫、骨髄抑制状態（薬剤性）、低脾機能状態、耐糖能障害、多発性脳梗塞、腹水貯留、肺炎、貧血、低アルブミン血症、電解質異常、脳炎
既往歴 ： 肺炎（5、6 年前）、右示指伸筋腱脱臼（H.23 年）
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
同意取得前～「心内膜炎」発現前日まで：ディプリバン、ミヤ BM、ファモチジン、デキサート、ソリューゲン F、リコモジュリン、バンコマイシン、セフィローム、グロベニン I
「心内膜炎」発現日～「小腸癌」発現前日まで：ケタラール、ミダゾラム、ホリゾン、ホストイン、ラジカット、マスキュラックス、ニカルピン、アムロジピン、ガスター、タケプロン、ヒューマリン R、デルモゾール、アズノール、パントール、オーツカ MV、グルコンサン K、KCL、ハイカリック RF、キドミン、ファンガード、サイボックス、アシクリル、デノシン、ゾビラックス、赤血球濃厚液、照射濃厚血小板、アルブミナー
治験薬投与 ： 2012/10/14~18 KW-3357 1548 IU/日を投与
経過 ： 2012/10/14 KW-3357 投与開始
2012/10/15 「心内膜炎」発現
2012/10/18 KW-3357 投与終了
2012/10/31 「心内膜炎」転帰確認（消失・回復）
2012/11/01 「小腸癌」発現
2012/11/12「小腸癌」 転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由 ： いずれも死亡のおそれ
重症度 ： いずれも高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：いずれも変更せず／該当せず
その他：
「心内膜炎」：他剤使用・変更

「小腸癌」：なし

因果関係 ： いずれも関連なし

医師コメント（CRF） ： 「心内膜炎」：合併症「多発性脳梗塞」の原因が感染性心内膜炎と考える。治験薬投与前から脳梗塞は存在しているため、本事象も治験薬投与前から存在していたと考えられ、因果関係はない
「小腸癌」：本事象の特性上、治験薬投与開始後に発症したことは時間的に考えられないため、因果関係はない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a) 転帰日(経過日数 a)	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
表皮剥離(尿道カテーテルテープ貼付部) (適用部位皮膚剥脱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-10-16(3) 2012-10-18(5)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
帯状疱疹(左顔面、眼瞼) (帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	2012-10-17(4) 2012-11-12(30)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	軽快傾向であり、追跡は不要と考える。
口唇ヘルペス (口腔ヘルペス) [感染症および寄生虫症]	2012-10-17(4) 2012-11-12(30)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	軽快傾向であり、追跡は不要と考える。
全身性けいれん (痙攣) [神経系障害]	2012-10-18(5) 2012-10-21(8)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
消化管出血(部位不明) (胃腸出血) [胃腸障害]	2012-10-18(5) 2012-10-20(7)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	消失・回復	吐血、下血を伴った。
肺炎随伴胸水 (胸水) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-10-21(8) 2012-10-23(10)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	消失・回復	
中毒疹(両上下肢、体幹)(膨隆疹、紅斑) (中毒性皮疹) [皮膚および皮下組織障害]	2012-10-25(12) 2012-11-08(26)	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
発作性上室頻脈 (上室性頻脈) [心臓障害]	2012-10-29(16) 2012-10-29(16)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
陰部びらん(陰茎、陰のう) (性器びらん) [生殖系および乳房障害]	2012-10-30(17) 2012-11-12(30)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	併用薬でコントロール可能なため追跡は不要と考える。
サイトメガロウイルス腸炎 (サイトメガロウイルス性腸炎) [感染症および寄生虫症]	2012-10-31(18) 2012-11-12(30)	高度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	軽快傾向のため、追跡は不要と考える。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（19）被験者番号：26-05

有害事象名 ： 胃腸出血（消化管出血）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性
年齢 ： 41 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 腹膜炎
出血症状 ： なし
合併症 ： 急性循環不全、急性呼吸不全、統合失調症、全身浮腫、低栄養状態、深在性真菌症、急性腎不全、貧血、便秘症、逆流性食道炎、低カリウム血症
既往歴 ： なし
併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ディプリバン、ミダゾラム、ヒルナミン、リスペリドン、ジプレキサ、リントン、フロセミド、ミヤ BM、ガスター、タケプロン、オーツカ MV、KCL、ミネリック-5、ハイカリック RF、キドミン、ソリューゲン G、ソリューゲン F、ピレチア、フィニバックス、ファンガード、フェンタニル
治験薬投与 ： 2013/04/02~06 KW-3357 2772 IU/日を投与
経過 ： 2013/04/02 KW-3357 投与開始
2013/04/06 KW-3357 投与終了
2013/04/10 有害事象発現
2013/04/24 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長
重症度 ： 高度
対策としてとられた処置 ： KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係 ： 関連あるかもしれない
医師コメント（CRF） ： 治験薬の半減期より、治験薬と因果関係がある可能性は低いと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a) 転帰日(経過日数 a)	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
紅斑(顔以外の全身) (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2013-04-20(19) 2013-04-27(26)	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	変更せず/該当せず なし	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（20）被験者番号：27-03

有害事象名 ： 敗血症（敗血症の再燃）
投与群 ： KW-3357 群
性別 ： 男性
年齢 ： 77 歳（同意取得時）
基礎疾患 ： 敗血症（感染症部位不明）
出血症状 ： なし
合併症 ： 再生不良性貧血、MRSA 腸炎、病原性大腸炎、低アルブミン血症、肺炎、急

性呼吸窮迫症候群、急性腎不全、左黄斑変性症、腰椎椎間板ヘルニア、心房細動、直腸癌術後、術後創部離開

既往歴 : 直腸癌、両白内障、結核

併用薬 : ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
プロポフォール、プレセデックス、メチロン、エスラックス、アトロピン硫酸塩、マグネゾール、ジゴシン、オノアクト、ワソラン、シベノール、ラシックス、ネオシネジン、ハンプ、ビソルボン、ホクナリン、ミヤ BM、プロマック D、マーズレン S、オメプラール、ケナログ、サクシゾン、白色ワセリン、アクロマイシン、パントール、KCL、リン酸ナトリウム、ヘスパンダー、ヴィーン D、ヴィーン F、ビカーボン、アドナ、トランサミン、グラン、ガベキサートメシル酸塩、クロールトリメトン、テイコプラニン、セフェピム塩酸塩、メロペネム、スルバシリン、ゾシン、アムビゾーム、ファンガード、ザイボックス、PC、RCC、FFP、献血グロベニン I、アルブミナー、プロペト、レギチーン

治験薬投与 : 2012/12/03~07 KW-3357 2520 IU/日を投与

経過 : 2012/12/03 KW-3357 投与開始
2012/12/07 KW-3357 投与終了
2012/12/30 有害事象発現
2013/01/10 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : KW-3357：変更せず／該当せず
その他：他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（SAE 報告書） : 今回の事象は再生不良性貧血による免疫機能低下から敗血症の再燃を来し、ショック状態となったため ICU での治療が必要となり、入院期間が延長となる事象と判断したため重篤な有害事象として報告した。
被験者の基礎疾患は敗血症で、治験参加時点での敗血症の原疾患は肺炎であったが、今回の事象は血管内カテーテル留置が原因と疑われる菌血症により敗血症が再燃したと考えられる。患者は再生不良性貧血合併のため免疫機能が低下状態にあり、敗血症を再燃しやすい状況であったこと、他の疑わしい原因が推定できること、また治験薬投与後に一旦安定状態まで回復した後の再燃であることから、治験薬との因果関係は『なし』とした。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
潰瘍(口唇、口角) (口唇潰瘍) [胃腸障害]	2012-12-10(8) 2012-12-17(15)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
輸血性ショック (輸血反応) [傷害、中毒および処置合併症]	2012-12-17(15) 2012-12-31(29)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
直腸吻合不全 (吻合不全) [傷害、中毒および処置合併症]	2012-12-19(17) 2012-12-31(29)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	消失・回復	
潰瘍(耳介) (潰瘍) [一般･全身障害および投与部位の状態]	2012-12-27(25) 2012-12-27(25)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (デュオアクティブ)	消失・回復	

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
消化管出血 (胃腸出血) [胃腸障害]	2012-12-28(26) 2012-12-29(27)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	治験薬投与終了から事象発現までに期間があり、時間的関連性が認められないため

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（21）被験者番号：30-10

有害事象名 ： 細菌性関節炎（右化膿性膝関節炎の悪化）、蜂巣炎（右下肢蜂巣炎の悪化）

投与群 ： KW-3357 群

性別 ： 女性

年齢 ： 85 歳（同意取得時）

基礎疾患 ： その他（右化膿性膝関節炎）

出血症状 ： なし

合併症 ： 腰部脊柱管狭窄症、右下肢蜂巣炎、糖尿病、骨粗鬆症、血小板減少症、眩暈症、逆流性食道炎、便秘症、痔核、慢性関節リウマチ、高血圧症、緑内障（両眼）、爪白癬（足部）、心不全、神経因性膀胱、発作性心房細動、肩関節周囲炎、皮膚掻痒症、筋緊張性頭痛

既往歴 ： 関節鏡下関節滑膜切断術（2013.1.15）、2 椎間開窓術（2010.3.16）、左膝関節鏡視下半月板切断術（H18.12.12）、左大腿骨頸部内側骨折術（63 才）、腰部腫瘍切除（70 才）、食道裂孔ヘルニア（H15.10.16、H16.5.24）、子宮後屈 ope（40 才）

併用薬 ： ヘパリン類（同意取得時から投与開始後 5 日目まで）：
なし
その他：
ボナフェック、セレコックス、ペンタジン、塩酸ドパミン、イノバン、フロセミド、ラシックス、エブランチル、セロクラール、ビオフェルミン R、ラックビー、レバミピド、パリエット、タケプロン、ガスモチン、プリンペラン、ヒューマリン R、ステーブラ、ソフラチュール、モーラス、ボルタレン、ゼフナート、メチコバール、ビーフリード、ソルデム 3AG、ラクトリンゲル液、アクメイン、ソルアセト F、リコモジュリン、グラクティブ、人参湯、クリンダマイシン、ビクシリン、セフトリアキソン Na、アルブミン

治験薬投与 ： 2013/01/16~20 KW-3357 1260 IU/日を投与

経過 ： 2013/01/16 KW-3357 投与開始
2013/01/20 KW-3357 投与終了
2013/01/21「細菌性関節炎」、「蜂巣炎」発現
2013/02/19 「細菌性関節炎」、「蜂巣炎」転帰確認（いずれも消失・回復）

重篤と判断した理由 ： いずれも障害

重症度 ： いずれも高度

対策としてとられた処置 ： KW-3357：いずれも変更せず／該当せず
その他：いずれも他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 ： いずれも関連なし

医師コメント（SAE 報告書） ： 抗生剤の投与行うも CRP 値の改善見られず、下肢切断となった。この事象については、治験薬投与前からの感染症が継続しているものと考えられる。術後は炎症反応は改善している。以上を考慮し、治験薬との因果関係はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2013-01-17(2) 2013-01-17(2)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
不眠 (不眠症) [精神障害]	2013-01-22(7) 2013-02-19(35)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	基礎疾患及び下肢切断による疼痛のため。今後は、日常診療でフォローするため、治験としての追跡は不要。
AST 上昇 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2013-01-24(9) 2013-02-04(20)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
貧血 (貧血) [血液およびリンパ系障害]	2013-01-25(10) 2013-01-27(12)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
下肢しびれ感 (感覚鈍麻) [神経系障害]	2013-01-25(10) 2013-01-25(10)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
左下肢腫脹 (末梢性浮腫) [一般･全身障害および投与部位の状態]	2013-01-30(15) 2013-01-30(15)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
右下肢幻肢痛 (幻痛) [神経系障害]	2013-02-02(18) 2013-02-18(34)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
低血糖 (低血糖症) [代謝および栄養障害]	2013-02-03(19) 2013-02-04(20)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
出血(切断部) (創傷出血) [傷害、中毒および処置合併症]	2013-02-03(19) 2013-02-03(19)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	下肢切断部の壊死によるもの。
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2013-02-12(28) 2013-02-12(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

5）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、KW-3357 群、pAT 製剤群のいずれにおいても治験期間中に検査値が変動した被験者、治験薬投与前と比較して最終検査で検査値が変動した被験者が散見された。CRP については、高値ながらいずれの群でも治験薬投与開始後に経時的に低下する傾向が認められたが、その他の項目については、推移に一定の傾向がある検査項目は認められなかった。バイタルサインについては、KW-3357 群、pAT 製剤群のいずれにおいても治験薬投与開始後に一部の被験者で検査値に一過性の変化が認められたが、各被験者の推移に一定の傾向は認められなかった。

抗 KW-3357 抗体は、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（又は中止時）の、測定したいずれの時点においても陰性であった。

2.7.6.5.4 結論

感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者に対して、KW-3357 36 IU/kg/日又は pAT 製剤 30 IU/kg/日を 5 日間投与したときに、有効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った。また、安全性に関しては、死亡に至った有害事象の発現割合は pAT 製剤群の方が高く、その他の重篤な有害事象の発現割合は KW-3357 群の方が高かったが、その他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。

2.7.6.6 厚生省 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象とした第 III 相一般臨床試験（試験番号：3357-005）（5.3.5.2-1）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KW-3357 第 III 相一般臨床試験―厚生省 DIC 診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象とした KW-3357 の一般臨床試験―
実施国（施設数）	日本（8）
治験期間	2011 年 12 月 6 日～2013 年 4 月 3 日
治験の目的	多施設共同非対照非盲検法により、厚生省 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する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	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を対象とし、ヘパリン類併用のもと、登録時の体重に基づいて KW-3357 36 IU/kg/日を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した。2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。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。
被験者数	**計画時** 登録適格被験者として 10 名以上 **設定根拠** 本試験では実施可能性を考慮し、登録適格被験者として10名以上と設定した。なお、10名を集積した場合、安全性の観点において、発現率5%の副作用が少なくとも1名に発現する確率は40.1%である。また、有効性の観点において、本試験の有効性評価項目であるDIC離脱割合を50%と仮定した場合、DIC離脱割合の95%信頼区間は19.0~81.0%となる推定精度である。 **解析時** 投与被験者数：15 名 有効性態解析対象被験者：15 名 安全性解析対象集団：15 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 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 **組入れ基準** 1） 登録時検査で厚生省 DIC 診断基準（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）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 2） 登録時検査で AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者※ 3） 同意取得時に 20 歳以上の患者。性別は問わない 4） 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 ※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

項目	内容
	実態下での評価を反映すると判断したため改訂した。 **除外基準** 1） 重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者 2） 劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者 3） 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 4） 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 5） 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 6） 過去に KW-3357 の投与を受けた患者 7） 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 8） 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 9） 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
使用薬剤	KW-3357：1 バイアル中に KW-3357 を 600 IU 含有し、用時溶解して用いる白色の凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 12 mL の注射用水で溶解する。（ロット [redacted]、[redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	**投与量**：KW-3357 36 IU/kg/日 **投与方法**：ヘパリン類※の併用のもと、登録時の体重に基づいて算出された投与量の KW-3357 を 1 日 1 回緩徐に点滴静注した。 2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与することとした。 ※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。 **投与期間**：5 日間
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.6.1-1に示す。
評価項目	**安全性**： • 有害事象 • 抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体生成 **有効性**： • DIC 離脱*の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1）） *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する。 • DIC スコア※ ※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） • 被験者の転帰（投与開始後 28 日目） • 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）
統計手法	原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。 **安全性の解析**： 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 16.0 の PT 及び SOC 別に実施した。また、抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体データを一覧に示した。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、

項目	内容
	「おそらく関連あり」、「関連あり」の 4 段階で判定した。有害事象のうち、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」と判定された事象を「副作用」とした。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与の投与速度減速、中断、中止及び治験中止に至った非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象の発現被験者数は、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集計では 1 名として扱うこととした。重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。 **有効性の解析**： • DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 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。 • DIC スコア 各時点の DIC スコア及び投与開始前からの DIC スコアの変化量に関して、基本統計量を算出した。 • 被験者の転帰（投与開始後 28 日目） 投与開始後 28 日目の転帰を生存割合で要約した。 • 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定） 各時点の AT 活性及び投与開始前からの AT 活性の変化量に関して、基本統計量を算出した。AT 活性は集中測定の抗トロンビン活性を使用した。

表2.7.6.6.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

検査項目				スクリーニング期	投与期										観察期		
				登録日[9]	投与開始日[1]	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目（中止時1）[3]	·····	終了時（28~30日目）（中止時2）[4]
						投与前		投与前		投与前		投与前				
投与（投与状況調査）[2]					○		○		○		○		○			
同意取得				○												
登録				○												
適格性調査				○												
被験者背景				○												
妊娠検査[7]				○												
体重				○												
医師の診察				←随時→												
基礎疾患の確認				○						○				○		
有効性評価	DICスコア			○		○		○		○		○		○		
有効性評価	被験者の転帰[5]															○
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性	施設内測定	○						○				○		
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性	集中測定	○		○		○		○		○		○		
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性以外（施設内及び集中測定）		○						○				○		
安全性評価	バイタルサイン			○						○				○		
安全性評価	血液学的検査			○						○				○		
安全性評価	血液生化学検査			○						○				○		
安全性評価	尿検査[8]			○						○				○		
安全性評価	抗体検査			○												○[6]
有害事象					←→											

1）登録時検査（体重以外）から 24 時間以内に治験薬の投与を開始することとした。
2）2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行うこととした。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与することとした。
3）投与開始以降、投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに中止時 1 の検査を実施することとした。ただし、基礎疾患の確認、DIC スコア、AT 活性（施設測定、集中測定）については、死亡、同意撤回等でやむを得ない場合を除き、中止決定後 36 時間以内に実施することとした。
4）投与開始後に中止した場合、28~30 日目に中止時 2 の検査を実施することとした。
5）登録されたすべての被験者で 28 日目の転帰を確認した。
6）中止により検査ができない場合、28~30 日目の直近に実施してもよいこととした。
7）妊娠の可能性のある女性のみ実施することとした。
8）4 日目の検査は 3 日目投与開始後から 5 日目投与開始前まで、6 日目の検査は 5 日目投与開始後から 5 日目投与開始後 48 時間以内に実施することとした。
9）登録に必要な検査以外は、投与開始前までに実施することも可とした。

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.2-1に示した。

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 名すべてが登録された。

登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。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。治験を中止した 4 名における中止理由はいずれも「有害事象の発現」であった。中止時期は、「治験薬投与開始～投与開始後 6 日目」が 2 名、「投与開始後 7 日目～終了時」が 2 名であった。なお、投与開始後 6 日目までに治験を中止した 1 名は、投与開始後 5 日目の治験薬投与後に中止したため、本治験で予定された治験薬投与はすべて完了した。

治験薬が投与された被験者 15 名すべてを安全性及び有効性解析対象集団に採用した。

表2.7.6.6.2-1 被験者の内訳

	被験者数（%）
同意取得被験者	15
不適格／脱落した被験者	0
登録適格被験者	15
治験薬未投与の被験者	0 （0.0%）
治験薬投与被験者	15 （100.0%）
中止被験者	4 （26.7%）
理由別中止被験者：	
有害事象	4
時期別中止被験者：	
治験薬投与開始前	0
～投与開始後 6 日目	2
～終了時	2
完了被験者	11 （73.3%）
時期別完了被験者：	
投与開始後 6 日目	13
終了時	11

括弧内は登録適格被験者に対する割合

2）人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性及び他の基準値の要約を表 2.7.6.6.2-2に示した。

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（平均値±標準偏差、以下同様）であり、65 歳未満の被験者は 5 名（33%）、65 歳以上の被験者は 10 名（67%）であった。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 発症の直接誘因は、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、それら被験者の基礎疾患は急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、その他（再生不良性貧血及び骨髄増殖性疾患（真性多血症）の白血化）であった。非白血病群に該当する被験者は 6 名（40%）であり、それら被験者の基礎疾患は非ホジキンリンパ腫及びその他（血友病 B、非小細胞肺癌、自己免疫性溶血性貧血、HIV 感染症）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、4 未満（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、7 未満（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。

表2.7.6.6.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値

		被験者数（%）
	N	15
性別	女	6（40.0%）
	男	9（60.0%）
年齢（歳）	n	15
	Mean	66.7
	SD	15.3
	Min	21
	Median	71.0
	Max	89
	<65	5（33.3%）
	65~<75	6（40.0%）
	75~<85	3（20.0%）
	85~	1（6.7%）
体重（kg）	N	15
	Mean	49.8
	SD	9.1
	Min	34
	Median	50.0
	Max	65
	<55	10（66.7%）
	55~	5（33.3%）
基礎疾患	急性骨髄性白血病	2（13.3%）
	急性リンパ性白血病	0
	慢性骨髄性白血病	0
	骨髄異形成症候群	2（13.3%）
	多発性骨髄腫	1（6.7%）
	ホジキンリンパ腫	0
	非ホジキンリンパ腫	4（26.7%）
	その他	6（40.0%）

表2.7.6.6.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

		被験者数（%）
	N	15
DIC 発症の直接誘因	基礎疾患	5（33.3%）
	感染症	10（66.7%）
	化学療法	0
	放射線療法	0
	手術	0
	その他	0
厚生省 DIC スコア	白血病群	9（60.0%）
	非白血病群	6（40.0%）
登録時	n	9
DIC スコア	Mean	3.7
（白血病群）	SD	1.4
	Min	3
	Median	3.0
	Max	7
	<4	7（46.7%）
	4~	2（13.3%）
登録時	N	6
DIC スコア	Mean	7.0
（非白血病群）	SD	0.9
	Min	6
	Median	7.0
	Max	8
	<7	2（13.3%）
	7~	4（26.7%）
登録時	n	15
AT 活性（%）	Mean	53.4
（施設測定）	SD	9.2
	Min	36
	Median	55.0
	Max	67
	<50	6（40.0%）
	50~70	9（60.0%）
	70<	0
登録時	N	15
AT 活性（%）	Mean	54.2
（集中測定）	SD	14.1
	Min	16
	Median	58.0
	Max	69
	<50	4（26.7%）
	50~70	11（73.3%）
	70<	0

2.7.6.6.3 試験結果

2.7.6.6.3.1 有効性

1）DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 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 離脱の有無について解析し、表 2.7.6.6.3.1-1に示した。なお、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。

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）において、DIC 離脱割合は 40.0%（15 名中 6 名）、95%信頼区間は 16.3~67.7%であった。

表2.7.6.6.3.1-1 DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1））

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）

2）DIC スコア

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、厚生省 DIC スコア判定基準分類（白血病群、非白血病群）ごとに基本統計量を算出し、表 2.7.6.6.3.1-2に示した。

白血病群における登録時の DIC スコアは 3.7±1.4（平均値±標準偏差、以下同様）（n=9）であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC スコアは 3.2±1.9、DIC スコア変化量は−0.4±2.2 であった。非白血病群における登録時の DIC スコアは 7.0±0.9（n=6）であり、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の DIC スコアは 5.7±3.2、DIC スコア変化量は−1.3±3.4 であった。

表2.7.6.6.3.1-2 DIC スコア

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

3）被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

投与開始後 28 日目の被験者の転帰を生存割合で要約し、表 2.7.6.6.3.1-3に示した。

投与開始後 28 日目には 73.3%（15 名中 11 名（95%信頼区間 : 44.9~92.2%））が生存していた。

表2.7.6.6.3.1-3 被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

	N	n	%（95% CI）
生存	15	11	73.3 （44.9~92.2）
死亡	15	4	26.7 （7.8~55.1）

4）血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

各時点の AT 活性及び登録時からの AT 活性変化量に関して基本統計量を算出して表 2.7.6.6.3.1-4に示した。

登録時の血漿中 AT 活性は 54.2±14.1%であった。AT 活性は治験薬投与開始後徐々に上昇し、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）には 90.9±25.6%、登録時からの変化量は 36.7±26.1%であった。

表2.7.6.6.3.1-4 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

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

5）基礎疾患の状態

投与開始後 4 日目及び 6 日目（又は中止時 1）の基礎疾患の状態に関して、各分類（登録時の状態を起点とした医師判定：「改善」、「不変」、「悪化」）の被験者数及び割合を算出し、表 2.7.6.6.3.1-5に示した。

投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の基礎疾患の状態は、「改善」が 14 名中 5 名（35.7%）、「不変」が 6 名（42.9%）、「悪化」が 3 名（21.4%）であった。

表2.7.6.6.3.1-5 基礎疾患の状態

検査時期		基礎疾患の状態		
	n	改善（%）	不変（%）	悪化（%）
4 日目	14	5（35.7）	5（35.7）	4（28.6）
6 日目	13	5（38.5）	6（46.2）	2（15.4）
6 日目（又は中止時 1）	14	5（35.7）	6（42.9）	3（21.4）

%は n を分母に算出

2.7.6.6.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.6.3.2-1に示した。

本治験では、15 名中 12 名（80%）に有害事象が発現した。副作用と判断された事象はなかった。

有害事象について、事象別では、「発熱性好中球減少症」が最も多く 4 名（27%）に発現した。次いで、「全身性浮腫」が 3 名（20%）、「血小板減少症」、「便秘」、「下痢」、「嘔吐」、「敗血症」、「譫妄」、「そう痒症」、「皮膚潰瘍」が各 2 名（13%）に発現した。

SOC 別では、「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象が最も多く、6 名（40%）に発現した。次いで、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される事象が各 5 名（33%）に発現した。

表2.7.6.6.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	有害事象 N=15			副作用 N=15		
PT	n	（%）	件数	n	（%）	件数
全体	12	80.0	63	0		
[血液およびリンパ系障害]	4	26.7	9			
発熱性好中球減少症	4	26.7	4			
血小板減少症	2	13.3	2			
貧血	1	6.7	1			
播種性血管内凝固	1	6.7	1			
好中球減少症	1	6.7	1			
[心臓障害]	1	6.7	1			
心不全	1	6.7	1			
[眼障害]	1	6.7	1			
眼瞼浮腫	1	6.7	1			
[胃腸障害]	5	33.3	13			
便秘	2	13.3	2			
下痢	2	13.3	3			
嘔吐	2	13.3	2			
腹痛	1	6.7	1			
変色便	1	6.7	1			
舌痛	1	6.7	1			
悪心	1	6.7	2			
口内炎	1	6.7	1			
[一般・全身障害および投与部位の状態]	5	33.3	9			
全身性浮腫	3	20.0	3			
状態悪化	1	6.7	1			
顔面浮腫	1	6.7	1			
多臓器不全	1	6.7	1			
疼痛	1	6.7	1			
発熱	1	6.7	1			
カテーテル留置部位出血	1	6.7	1			
[肝胆道系障害]	1	6.7	1			
肝障害	1	6.7	1			
[免疫系障害]	1	6.7	1			
移植片対宿主病	1	6.7	1			

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.6.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	有害事象 N=15			副作用 N=15		
PT	n	（%）	件数	n	（%）	件数
[感染症および寄生虫症]	3	20.0	4			
敗血症	2	13.3	2			
中耳炎	1	6.7	1			
歯周炎	1	6.7	1			
[傷害、中毒および処置合併症]	1	6.7	1			
アレルギー性輸血反応	1	6.7	1			
[臨床検査]	1	6.7	1			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	6.7	1			
[代謝および栄養障害]	2	13.3	6			
高アンモニア血症	1	6.7	1			
高血糖	1	6.7	1			
低カリウム血症	1	6.7	2			
食欲減退	1	6.7	2			
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	6.7	1			
非小細胞肺癌	1	6.7	1			
[精神障害]	2	13.3	2			
譫妄	2	13.3	2			
[腎および尿路障害]	1	6.7	1			
腎前性腎不全	1	6.7	1			
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	20.0	5			
急性呼吸不全	1	6.7	1			
咳嗽	1	6.7	1			
喀血	1	6.7	1			
肺浸潤	1	6.7	1			
口腔咽頭不快感	1	6.7	1			
[皮膚および皮下組織障害]	6	40.0	7			
そう痒症	2	13.3	2			
皮膚潰瘍	2	13.3	2			
脱毛症	1	6.7	1			
紅斑	1	6.7	1			
発疹	1	6.7	1			

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）重症度別有害事象の発現状況

本治験で発現した重症度別有害事象の発現状況を表 2.7.6.6.3.2-2に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は 8 名に発現した。事象別では、「敗血症」が 2 名、「発熱性好中球減少症」、「血小板減少症」、「貧血」、「播種性血管内凝固」、「心不全」、「全身性浮腫」、「状態悪化」、「多臓器不全」、「非小細胞肺癌」、「腎前性腎不全」、「急性呼吸不全」、「肺浸潤」が各 1 名に発現した。

表2.7.6.6.3.2-2　重症度別有害事象の発現状況

[SOC] PT	N=15 n	(%)	重症度別 n 軽度	中等度	高度
全体	12	80.0	1	3	8
[血液およびリンパ系障害]	4	26.7	0	3	1
発熱性好中球減少症	4	26.7	0	3	1
血小板減少症	2	13.3	0	1	1
貧血	1	6.7	0	0	1
播種性血管内凝固	1	6.7	0	0	1
好中球減少症	1	6.7	0	1	0
[心臓障害]	1	6.7	0	0	1
心不全	1	6.7	0	0	1
[眼障害]	1	6.7	1	0	0
眼瞼浮腫	1	6.7	1	0	0
[胃腸障害]	5	33.3	3	2	0
便秘	2	13.3	1	1	0
下痢	2	13.3	2	0	0
嘔吐	2	13.3	2	0	0
腹痛	1	6.7	1	0	0
変色便	1	6.7	1	0	0
舌痛	1	6.7	1	0	0
悪心	1	6.7	1	0	0
口内炎	1	6.7	0	1	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	5	33.3	1	1	3
全身性浮腫	3	20.0	1	1	1
状態悪化	1	6.7	0	0	1
顔面浮腫	1	6.7	1	0	0
多臓器不全	1	6.7	0	0	1
疼痛	1	6.7	1	0	0
発熱	1	6.7	1	0	0
カテーテル留置部位出血	1	6.7	1	0	0
[肝胆道系障害]	1	6.7	1	0	0
肝障害	1	6.7	1	0	0
[免疫系障害]	1	6.7	0	1	0
移植片対宿主病	1	6.7	0	1	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

表2.7.6.6.3.2-2 重症度別有害事象の発現状況（続き）

[SOC] PT	N=15 n	(%)	重症度別 n 軽度	中等度	高度
[感染症および寄生虫症]	3	20.0	1	0	2
敗血症	2	13.3	0	0	2
中耳炎	1	6.7	1	0	0
歯周炎	1	6.7	1	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	1	6.7	1	0	0
アレルギー性輸血反応	1	6.7	1	0	0
[臨床検査]	1	6.7	0	1	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	6.7	0	1	0
[代謝および栄養障害]	2	13.3	0	2	0
高アンモニア血症	1	6.7	0	1	0
高血糖	1	6.7	0	1	0
低カリウム血症	1	6.7	1	0	0
食欲減退	1	6.7	1	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	6.7	0	0	1
非小細胞肺癌	1	6.7	0	0	1
[精神障害]	2	13.3	2	0	0
譫妄	2	13.3	2	0	0
[腎および尿路障害]	1	6.7	0	0	1
腎前性腎不全	1	6.7	0	0	1
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	20.0	1	0	2
急性呼吸不全	1	6.7	0	0	1
咳嗽	1	6.7	1	0	0
喀血	1	6.7	1	0	0
肺浸潤	1	6.7	0	0	1
口腔咽頭不快感	1	6.7	1	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	6	40.0	5	1	0
そう痒症	2	13.3	2	0	0
皮膚潰瘍	2	13.3	2	0	0
脱毛症	1	6.7	1	0	0
紅斑	1	6.7	0	1	0
発疹	1	6.7	1	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

3）死亡に至った有害事象

本治験では、15 名中 4 名（27%）に死亡に至った有害事象が発現した。事象別では、「多臓器不全」、「敗血症」、「非小細胞肺癌」、「急性呼吸不全」が各 1 名（7%）に発現した。「多臓器不全」は 77 歳の男性（被験者番号：08-04）に治験薬投与開始後 2 日目に発現した。「敗血症」及び「非小細胞肺癌」はそれぞれ 61 歳の男性（被験者番号：01-03）及び 64 歳の男性（被験者番号：03-01）に治験薬投与開始後 4 日目に発現した。いずれも事象の悪化又は進行によるものと判断された。「急性呼吸不全」は 79 歳の男性（被験者番号：08-02）に観察期の治験薬投与開始後 14 日目に発現した。喀痰による気道閉塞が直接的な原因と考えられた。

各事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 16.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」、「併用療法」欄には有害事象発現までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）、併用療法を記載し、「医師コメント」は「CRF」及び「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：01-03

死亡に至った有害事象	：	敗血症（敗血症の悪化）
性別	：	男性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	骨髄異形成症候群
DIC 発症の直接誘因	：	感染症（敗血症）
合併症	：	脾腫、食道癌（stage I）、B 型肝炎キャリア（不明）、腹部膨満感
既往歴	：	気胸、舌癌
併用薬 1（ヘパリン類）	：	フラグミン
併用薬 2	：	献血アルブミン 25 化血研、アズノール、強力ネオミノファーゲンシー、献血グロベニン-I、フィニバックス、バンコマイシン、ファンガード、アドナ、オメプラール、アムビゾーム、ラシックス、ダイアモックス、カロナール、ポララミン、アルロイド G、エンテロノン-R、ザイロリック、ソルダクトン、マイスリー、照射赤血球濃厚液-LR、照射濃厚血小板-LR、ヒューマリン R
併用療法	：	酸素療法
治験薬投与	：	2012/10/30~2012/11/03 1836 IU/日　5 日間投与
経過	：	2012/10/30　治験薬投与開始 2012/11/02　有害事象発現 2012/11/03　治験薬最終投与、死亡 治験中止（有害事象のため）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント（CRF）	：	敗血症自体の改善が得られなく循環不全および多臓器不全による死亡と考えられた。

医師コメント（SAE 報告書） : MDS with myelofibrosis と食道癌を背景に免疫力が低下した状態で敗血症を発症した症例である。5 日目の治験薬投与後の死亡例であるが、敗血症自体の改善が得られなく循環不全及び多臓器不全による死亡と考えられ、本剤との因果関係は無いと判断した。なお心肺停止時の対応に関しては、家族とよく相談の上、DNR（蘇生処置拒否）の方針として対応した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
掻痒感 (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2012-11-01(3) 2012-11-02(4)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	輸血によるもの

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（2）被験者番号：03-01

死亡に至った有害事象 : 非小細胞肺癌（非小細胞肺癌の進行）

性別 : 男性

年齢 : 64 歳（同意取得時）

基礎疾患 : その他（非小細胞肺癌）

DIC 発症の直接誘因 : 基礎疾患

合併症 : 心不全、HCV、COPD、便秘、発作性心房細動、両側水腎症、低カリウム血症、貧血、低タンパク血症

既往歴 : 虫垂炎

併用薬 1（ヘパリン類） : ノボ・ヘパリン

併用薬 2 : モーラステープ、マグミット、パンビタン、ムコダイン、クラリス、アーチスト、ダイアート、オキノーム、スローK、血小板輸血

併用療法 : 両側尿管ステント留置術、酸素療法

治験薬投与 : 2012/10/10~2012/10/14
2268 IU/日　5 日間投与

経過 : 2012/10/10　治験薬投与開始
2012/10/13　有害事象発現
2012/10/14　治験薬最終投与
2012/10/20　死亡、治験中止（有害事象のため）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : 他剤使用・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : なし

医師コメント（SAE 報告書） : 悪性腫瘍に伴う DIC として AT 製剤（治験薬）、ヘパリン投与を行い、原疾患が進行する状態でも、採血上凝血学的マーカーの一時的な改善がみられた。また出血症状も認めず、微小血栓に伴う臓器症状を思わせる所見はみられなかった。しかし、癌性リンパ管症、肝転移、後腹膜癌症に加えコントロール不能な心不全の合併が急速に進行し、永眠された。そのため、治験薬との因果関係は

ないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
浮腫(全身) (全身性浮腫) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-10-13(4) 2012-10-20(11)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	原疾患に伴う低栄養状態、心不全、腎不全、低タンパク血症に伴うもの
心不全の悪化 (心不全) [心臓障害]	2012-10-13(4) 2012-10-20(11)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	癌性心膜炎によるもの
腎前性腎不全 (腎前性腎不全) [腎および尿路障害]	2012-10-15(6) 2012-10-20(11)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	心不全、低タンパク血症によるもの。
APTT 延長 (活性化部分トロンボプラスチン時間延長) [臨床検査]	2012-10-16(7) 2012-10-18(9)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	腎機能の悪化によるクリアランス低下により、ヘパリンが過剰になったことによる。

MedDRA/J version 16.0

a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（3）被験者番号：08-02

死亡に至った有害事象	：	急性呼吸不全（急性呼吸不全）
性別	：	男性
年齢	：	79 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	その他（自己免疫性溶血性貧血）
DIC 発症の直接誘因	：	感染症（肺）
合併症	：	C 型慢性肝炎、心房細動、うっ血性心不全、認知症、高血圧症、全身状態不良、低酸素脳症
既往歴	：	脳梗塞、膀胱癌術後、両白内障
併用薬 1（ヘパリン類）	：	オルガラン
併用薬 2	：	水溶性プレドニン、ビソルボン、ケイツーN、ガスター、メチロン、ソルコーテフ、セレネース、アミノレバン、ロセフィン、ラシックス、ソルダクトン、アズノール、ウレパールローション
併用療法	：	なし
治験薬投与	：	2012/09/13~2012/09/17 2340 IU/日　5 日間投与
経過	：	2012/09/13　治験薬投与開始 2012/09/17　治験薬最終投与 2012/09/26　有害事象発現、死亡 治験中止（有害事象のため）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	喀痰による気道閉塞が直接的な原因であり、治験薬との因果関係はないと判断

（CRF） する。

医師コメント（SAE 報告書） : 喀痰による気道閉塞が直接的な原因であり、治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
高 NH_3 血症 (高アンモニア血症) [代謝および栄養障害]	2012-09-24(12) 2012-09-26(14)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（4）被験者番号：08-04

死亡に至った有害事象 : 多臓器不全（多臓器不全）

性別 : 男性

年齢 : 77 歳（同意取得時）

基礎疾患 : 非ホジキンリンパ腫

DIC 発症の直接誘因 : 感染症（敗血症）

合併症 : 糖尿病、腰痛、発熱性好中球減少症

既往歴 : 右眼角膜剥離、胃癌

併用薬 1（ヘパリン類） : オルガラン

併用薬 2 : リコモジュリン、メロペン、キュビシン、ノイトロジン、ヒューマリン R、メチロン、ソルコーテフ、コカール、カタボン Low、献血ベニロン IH、タケプロン、ファンガード、プリドール

併用療法 : 酸素吸入療法

治験薬投与 : 2012/11/02~2012/11/04
2124 IU/日　3 日間投与

経過 : 2012/11/02　治験薬投与開始
2012/11/03　有害事象発現
2012/11/04　治験薬最終投与、死亡
治験中止（有害事象のため）

重篤と判断した理由 : 死亡

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : 他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 多臓器不全の進行によるため、治験薬との因果関係はないと考える。

医師コメント（SAE 報告書） : 本事象は重症の感染症からの進行によるものであり、治験薬との因果関係はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

4）その他の重篤な有害事象

本治験では、15 名中 2 名（13%）にその他の重篤な有害事象が発現した。事象別では「敗血症」及び「肺浸潤」が各 1 名（7%）に発現した。

「敗血症」は 71 歳の男性（被験者番号：01-02）に治験薬投与開始後 3 日目に発現したが、治験薬の投与を変更することなく治験薬投与後 13 日目に消失・回復した。「肺浸潤」は 75 歳の男性（被験者番号：04-02）に治験薬投与開始後 4 日目に発現し、治験薬投与後 28 日目に軽快と判断された。本事象は原疾患の増悪が原因であり、追跡は不要と判断された。

各事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 16.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」、「併用療法」欄には有害事象発現までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）、併用療法を記載し、「医師コメント」は「CRF」及び「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：01-02

有害事象名	：	敗血症（敗血症の悪化）
性別	：	男性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	急性骨髄性白血病
DIC 発症の直接誘因	：	感染症（敗血症）
合併症	：	心房細動、糖尿病、HBV キャリア、右白内障、右黄斑症、右網脈静脈閉塞症
既往歴	：	左眼失明、右そ径部ヘルニア、高血圧症、外痔核、直腸・S 状結腸癌
併用薬 1（ヘパリン類）	：	フラグミン
併用薬 2	：	ファンガード、オメプラール、パズクロス、バンコマイシン、デュロテップ MT パッチ、カロナール、メイロン、塩酸バンコマイシン、照射濃厚血小板、照射赤血球濃厚液、献血アルブミン 25、ヒューマリン R、プリンペラン、サンリズム、バクタ
併用療法	：	なし
治験薬投与	：	2012/05/24~2012/05/28 1440 IU/日　5 日間投与
経過	：	2012/05/24　治験薬投与開始 2012/05/26　有害事象発現 2012/05/28　治験薬最終投与 2012/06/05　転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	死亡のおそれ
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	他剤使用・変更、併用療法施行・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント（CRF）	：	なし

医師コメント（SAE 報告書） : 化学療法後の著明な骨髄抑制を背景に発熱性好中球減少症を併発、抗菌薬の投与にて加療していた。好中球減少期間が長い中で粘膜障害の所見も強く認め、敗血症の可能性が強く考えられた。また重症感染症に起因する DIC を併発しており、感染症の治療と DIC の治療を並行して行った。上記を背景に肺炎、呼吸不全、両側胸水、ARDS の所見が認められ、感染症の増悪に伴う一連の変化と考えられた。治験薬との因果関係はないと判断して治験薬の投与を継続した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2012-05-24(1) 2012-05-24(1)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
アレルギー (アレルギー性輸血反応) [傷害、中毒および処置合併症]	2012-05-26(3) 2012-05-26(3)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	輸血によるもの
肝障害 (肝障害) [肝胆道系障害]	2012-05-27(4) 2012-06-20(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	薬剤性（ドルミカム）と考えられ追跡不要
黒色便 (変色便) [胃腸障害]	2012-05-31(8) 2012-06-08(16)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	感染症の増悪による粘膜障害が原因となり、消化管出血が認められたものと考えられる。
皮疹 (発疹) [皮膚および皮下組織障害]	2012-06-17(25) 2012-06-20(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	軽度かつ関連なしと判断したので追跡不要(顔面、上下肢、前胸部、背部に隆起性の紅斑が多発)

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（2）被験者番号：04-02

有害事象 : 肺浸潤（肺浸潤の悪化）
性別 : 男性
年齢 : 75 歳（同意取得時）
基礎疾患 : 骨髄異形成症候群
DIC 発症の直接誘因 : 基礎疾患
合併症 : 閉塞性動脈硬化症（左下肢）、low T3 症候群、蜂窩織炎（両前腕）、急性腸炎、便秘、脊柱管狭窄症
既往歴 : 右そ径部ヘルニア
併用薬 1（ヘパリン類） : オルガラン
併用薬 2 : イトリゾール、ガスコン、クラビット、マグラックス、ゲンタシン、バンコマイシン、フィニバックス、アタラックス P、アルブミナー、オメプラール、カタボン Hi、サクシゾン、セレネース、パントール、ファンガード、プロスタルモン F、ラシックス、ロピオン、水溶性プレドニン、RCC（LR-2）
併用療法 : 酸素療法
治験薬投与 : 2012/08/14~2012/08/18
2088 IU/日　5 日間投与
経過 : 2012/08/14　治験薬投与開始

2012/08/17 有害事象発現
2012/08/18 治験薬最終投与
2012/09/10 転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : 「死亡」、「死亡のおそれ」、「入院又は入院期間の延長」、「障害」、「障害のおそれ」に準じて重篤

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : 他剤使用・変更、併用療法施行・変更

因果関係 : 関連なし

医師コメント（CRF） : 原疾患の増悪であり、治験薬との因果関係はなく、追跡は不要と判断する。

医師コメント（SAE 報告書） : MDS の増悪に加え、呼吸状態悪化、両肺野の透過性低下を認め腫瘍浸潤増悪に伴う腫瘍性反応と考え治験薬との直接の因果関係はないと考える。また、治験終了時 9/10 には軽快しており治験としての追跡は不要と考え通常診療にてフォローすることとした。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
浮腫(全身性) (全身性浮腫) [一般･全身障害および投与部位の状態]	2012-08-15(2) 2012-09-04(22)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
血性痰 (喀血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-08-17(4) 2012-09-09(27)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	気管挿管によるもの
皮膚潰瘍 (皮膚潰瘍) [皮膚および皮下組織障害]	2012-08-18(5) 2012-08-23(10)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	皮膚生検部位の化膿、細菌感染によるもの
せん妄 (譫妄) [精神障害]	2012-08-29(16) 2012-09-10(28)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	軽快	高齢であること及び入院による環境変化によるもの 追跡は不要と判断します。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

5）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、登録時には基準範囲内であったものの、治験薬投与開始後に基準値を逸脱する被験者が散見されたが、いずれの検査項目においても、逸脱被験者が経時的に増加することはなかった。また、バイタルサインについて治験薬投与開始後に一部の被験者で検査値に一過性の変化が認められたが､各被験者の推移に一定の傾向は認められなかった｡抗 KW-3357 抗体は、すべての被験者で陰性であった。

2.7.6.6.4 結論

本治験では、厚生省 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象に、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。

安全性解析対象集団に採用された 15 名を対象に KW-3357 の安全性を検討した結果、15 名中 12 名に有害事象が発現し、そのうち 4 名に死亡に至った有害事象、2 名にその他の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、副作用と判断されたものはなかった。また、投与開始後 6 日目（又は中止時 1）の有効性を検討した結果、DIC 離脱割合は 40.0%であり、DIC スコアの低下及び血漿中 AT 活性の上昇が認められた。治験薬投与後 28 日目の転帰は 73.3%が生存であった。

以上、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するヘパリン類併用下での KW-3357 の投与は、安全かつ有効であることが確認された。

2.7.6.7 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た第 III 相一般臨床試験（試験番号：3357-006）（5.3.5.2-2）

2.7.6.7.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KW-3357 第 III 相一般臨床試験－急性期 DIC 診断基準により汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断された患者を対象とした KW-3357 の一般臨床試験－
実施国（施設数）	日本（6）
治験期間	2012 年 2 月 14 日～2012 年 10 月 14 日（治験中止日：2013 年 4 月 13 日）
治験の目的	多施設共同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する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	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た非対照、非盲検、多施設共同試験とした。ヘパリン類の併用のもと、登録時の体重に基づいて KW-3357 36 IU/kg/日を 1 日 1 回、5 日間点滴静注した。2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。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。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：登録適格被験者として 10 名以上 **設定根拠** 本試験では実施可能性を考慮し、登録適格被験者として 10 名以上と設定した。なお、10 名を集積した場合、安全性の観点において、発現率 5%の副作用が少なくとも 1 名に発現する確率は 40.1%である。また、有効性の観点において、本試験の有効性評価項目である DIC 離脱割合を 50%と仮定した場合、DIC 離脱割合の 95%信頼区間は 19.0~81.0%となる推定精度である。 **解析時** 投与被験者数：5 名 有効性解析対象集団：5 名 安全性解析対象集団：5 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者 **組入れ基準** 1） 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 2） 登録時検査で AT 活性（施設測定）が 70%以下の患者※ 3） 同意取得時に 20 歳以上の患者。性別は問わない 4） 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 ※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 KW-3357 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。 **除外基準** 1） 重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者 2） 劇症肝炎、非代償性肝硬変等の重篤な肝障害のある患者 3） 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

項目	内容
	4） 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 5） 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 6） 過去に KW-3357 の投与を受けた患者 7） 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 8） 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 9） 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
使用薬剤	KW-3357 1 バイアル中に KW-3357 を 600 IU 含有し、用時溶解して用いる白色の凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 12 mL の注射用水で溶解する。（ロット [redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	**投与量**：KW-3357 36 IU/kg/日 **投与方法**：ヘパリン類※の併用のもと、登録時の体重に基づいて算出された 1 日用量の KW-3357 を緩徐に点滴静注した。 2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与することとした。 ※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。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.7.1-1に示す。
評価項目	**安全性**： • 有害事象 • 抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体生成 **有効性**： • DIC 離脱*の有無（投与開始後 6 日目（又は中止時 1）） * 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する。 • DIC スコア※ ※急性期 DIC 診断基準（日本救急医学会 DIC 特別委員会（2005））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） • 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）
統計手法	原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。 **安全性の解析**： 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 16.0 の PT 及び SOC 別に実施した。また、抗 KW-3357 抗体及び AT 活性阻害抗体データを一覧に示した。 有害事象と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」、「関連あり」の 4 段階で判定した。有害事象のうち、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」、「関連あり」と判定された事象を「副作用」と定義した。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死

項目	内容
	亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外の事象のうち、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非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名として扱うこととした。重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。 **有効性の解析**： 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。DIC スコア、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）の各評価項目は、各時点及び投与開始前からの変化量に関して、基本統計量を算出した。投与開始後 28 日目の転帰は生存割合で要約した。

表2.7.6.7.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

検査項目				スクリーニング期	投与期										観察期		
				登録時[8]	投与開始日[1]	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目（中止時1）[3]	·····	終了時（中止時2）[4]
						投与前		投与前		投与前		投与前				
投与（投与状況調査）[2]					○		○		○		○		○			
同意取得				○												
登録				○												
適格性調査				○												
被験者背景				○												
妊娠検査[7]				○												
体重				○												
医師の診察				←随時→												
出血症状				○						○				○		
基礎疾患の確認				○						○				○		
有効性評価	DICスコア			○		○		○		○		○		○		
有効性評価	被験者の転帰[5]															○
有効性評価	APACHE IIスコア、SOFAスコア			○						○				○		
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性	施設内測定	○						○				○		
有効性評価	凝固線溶系検査	AT活性	集中測定	○		○		○		○		○		○		
安全性評価	凝固線溶系検査	AT活性以外（施設内及び集中測定）		○						○				○		
安全性評価	バイタルサイン			○						○				○		
安全性評価	血液学的検査			○						○				○		
安全性評価	血液生化学検査			○						○				○		
安全性評価	抗体検査			○												○[6]
安全性評価	有害事象				←→											

1）登録時検査（体重以外）から 24 時間以内に治験薬の投与を開始した。
2）2 回目以降の投与は、1 回目の投与と同時刻に行った。ただし、1 回目の投与と同時刻に実施できない場合、前回投与から 12 時間以上 27 時間以内に投与した。
3）投与開始以降、投与開始後 6 日目の検査終了までに中止した場合、中止後速やかに中止時 1 の検査を実施した。ただし、出血症状、基礎疾患の確認、DIC スコア、重症度スコア（APACHE II スコア）、臓器障害スコア（SOFA スコア）、AT 活性（施設測定、集中測定）については、死亡、同意撤回等でやむを得ない場合を除き、中止決定後 36 時間以内に実施した。
4）投与開始後に中止した場合、28~30 日目に中止時 2 の検査を実施した。
5）登録されたすべての被験者で 28 日目の転帰を確認した。
6）中止により検査ができない場合、28~30 日目の直近に実施してもよいこととした。
7）妊娠の可能性のある女性のみ実施することとした。
8）登録に必要な検査以外は、投与開始前までに実施することも可とした。

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7.2-1に示した。

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、すべての被験者に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後に 5 名中 3 名（60%）が治験を中止した。いずれも投与開始後 7 日目以降の中止であり、中止理由は 3 名中 2 名が「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、他の 1 名が「登録後、他院に転院した場合」であった。

本治験は、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者を対象に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ことを目的として計画し、目標被験者数は実施可能性を考慮したうえで10名以上と設定したが、治験開始後2年間で登録に至ったのは5名であった。一方で、本治験と同じ急性期 DIC 診断基準を用いた 3357-004 試験で 30 名以上のヘパリン類併用被験者が集積されたことから、本治験で目的としていたヘパリン類併用被験者での KW-3357 の安全性及び有効性を検討できると判断し、治験の中止を決定した（治験中止日：2013 年 4 月 13 日）。

治験薬が投与された 5 名すべてを安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に採用した。

表2.7.6.7.2-1 被験者の内訳

	被験者数	
同意取得被験者	5	
不適格／脱落した被験者	0	
登録適格被験者	5	
治験薬未投与の被験者	0	（0.0%）
治験薬投与被験者	5	（100.0%）
中止被験者	3	（60.0%）
理由別中止被験者：		
有害事象	2	
転院	1	
時期別中止被験者：		
治験薬投与開始前	0	
～投与開始後 6 日目	0	
～終了時	3	
完了被験者	2	（40.0%）
時期別完了被験者：		
投与開始後 6 日目	5	
終了時	2	

括弧内は登録適格被験者に対する割合

2）人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（同一集団）の 5 名の人口統計学的特性及び他の基準値の要約を表 2.7.6.7.2-2に示した。

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（平均値±標準偏差、以下同様）、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%）（熱中症 2 名、急性膵炎 1 名）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。

急性期 DIC 診断基準から算定した登録時の DIC スコアは 5.2±1.6 で、6 以上であったのは DIC スコアが 8 であった 1 名（20%）のみであった。また、SOFA スコアは 11.0±3.2 で、2 名（40%）が 10 以上、APACHE II スコアは 21.4±3.4 で、4 名（80%）が 20 以上であった。また、AT 活性の施設測定及び集中測定は、それぞれ 44.4±14.5%及び 53.4±11.1%であった。AT 活性は施設測定又は集中測定のいずれの場合でも、50%未満が 2 名、50~70%が 3 名であった。

表2.7.6.7.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値

		被験者数（%）
	N	5
性別	女	2（40.0%）
	男	3（60.0%）
年齢（歳）	n	5
	Mean	67.8
	SD	15.0
	Min	46
	Median	71.0
	Max	81
	<65	2（40.0%）
	65~<75	1（20.0%）
	75~<85	2（40.0%）
	85~	0
体重（kg）	N	5
	Mean	53.8
	SD	10.9
	Min	41
	Median	56.0
	Max	68
	<55	2（40.0%）
	55~	3（60.0%）
基礎疾患	感染症	2（40.0%）
	その他	3（60.0%）
DIC 発症の直接誘因	基礎疾患	5（100.0%）
	感染症	0
	手術	0
	その他	0
登録時出血症状	なし	5（100.0%）
	あり	0

表2.7.6.7.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

		被験者数（%）
	N	5
登録時	n	5
急性期 DIC スコア	Mean	5.2
	SD	1.6
	Min	4
	Median	5.0
	Max	8
	<6	4（80.0%）
	6~	1（20.0%）
登録時	n	5
SOFA スコア	Mean	11.0
	SD	3.2
	Min	8
	Median	9.0
	Max	15
	<10	3（60.0%）
	10~	2（40.0%）
登録時	n	5
APACHE II スコア	Mean	21.4
	SD	3.4
	Min	18
	Median	20.0
	Max	27
	<20	1（20.0%）
	20~	4（80.0%）
登録時	n	5
AT 活性（%）	Mean	44.4
（施設測定）	SD	14.5
	Min	25
	Median	52.0
	Max	58
	<50	2（40.0%）
	50~70	3（60.0%）
	70<	0
登録時	n	5
AT 活性（%）	Mean	53.4
（集中測定）	SD	11.1
	Min	40
	Median	55.0
	Max	65
	<50	2（40.0%）
	50~70	3（60.0%）
	70<	0

2.7.6.7.3 試験結果

2.7.6.7.3.1 有効性

1）DIC 離脱の有無

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 離脱と定義した。投与開始後 6 日目の DIC 離脱の有無を表 2.7.6.7.3.1-1に示した。

投与開始後 6 日目に 5 名中 3 名（60%）で DIC 離脱が認められた。被験者別では、2 名（被験者番号：02-01、03-01）で投与開始後 2 日目以降、1 名（被験者番号：06-01）で 4 日目以降の DIC 離脱が認められた。その他 1 名（被験者番号：06-02）では投与開始後 2 日目及び 4 日目に DIC 離脱が認められたものの 5 日目以降は DIC 離脱に該当しなかった。また、他の 1 名（被験者番号：01-01）では投与開始後 6 日目まで一度も DIC 離脱が認められなかった。

表2.7.6.7.3.1-1 DIC 離脱の有無（投与開始後 6 日目）

検査時期	N	離脱	%（95%CI）
6 日目	5	3	60.0 （14.7~94.7）

2）DIC スコア

投与開始後 6 日目までの各時点の DIC スコア及び投与開始前からの DIC スコアの変化量について、基本統計量を表 2.7.6.7.3.1-2に示した。

登録時の DIC スコアは 5.2±1.6（平均値±標準偏差、以下同様）で、投与開始後 2 日目に 4.0±2.0 に低下し、6 日目に 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 日目に−2.4±1.5 であり、投与開始後 6 日目まで経時的に低下した。被験者別では、治験薬投与開始後のいずれの被験者でも DIC スコアはおおむね低下しており、投与開始後 6 日目まで一度も DIC 離脱を経験しなかった 1 名（被験者番号：01-01）でも、投与開始後 6 日目の DIC スコアは登録時の 8 から 5 へ改善した。

表2.7.6.7.3.1-2 DIC スコア

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

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

3）被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

投与開始後 28 日目の被験者の転帰及び生存割合を表 2.7.6.7.3.1-3に示した。

投与開始後 28 日目の生存割合は 60%（5 名中 3 名（95%信頼区間：14.7~94.7%））であった。なお、投与開始後 28 日目に生存していた被験者はすべて、投与開始後 6 日目に DIC 離脱を認めた被験者であった。

表2.7.6.7.3.1-3　被験者の転帰（投与開始後 28 日目）

	N	n	%（95%CI）
生存	5	3	60.0 （14.7~94.7）
死亡	5	2	40.0 （5.3~85.3）

4）臓器症状（SOFA スコア）

投与開始後 6 日目までの各時点の SOFA スコア及び投与開始前からの SOFA スコアの変化量について、基本統計量を表 2.7.6.7.3.1-4に示した。

登録時の SOFA スコアは 11.0±3.2 で、投与開始後 6 日目は 7.2±3.2 であった。登録時からの SOFA スコアの変化量は、投与開始後 6 日目に−3.8±5.0 であった。投与開始後 6 日目まで一度も DIC 離脱を経験しなかった被験者（被験者番号：01-01）以外の 4 名で SOFA スコアが改善した。

表2.7.6.7.3.1-4　臓器症状（SOFA スコア）

検査項目	検査時期	基本統計量					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
SOFA							
	登録時	5	11.0	3.2	8	9.0	15
	4 日目	5	9.0	3.2	4	10.0	12
		5	−2.0	2.7	−5	−2.0	2
	6 日目	5	7.2	3.2	3	8.0	11
		5	−3.8	5.0	−10	−5.0	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

5）重症度（APACHE II スコア）

投与開始後 6 日目までの各時点の APACHE II スコア及び投与開始前からの APACHE II スコアの変化量について、基本統計量を表 2.7.6.7.3.1-5に示した。

登録時の APACHE II スコアは 21.4±3.4 で、投与開始後 6 日目は 17.6±6.0 であった。登録時からの APACHE II スコアの変化量は、投与開始後 6 日目に−3.8±4.7 であった。投与開始後 6 日目に DIC 離脱が認められなかった 2 名のうち 1 名の被験者（被験者番号：06-02）以外の 4 名で APACHE II スコアが改善した。

表2.7.6.7.3.1-5　重症度（APACHE II スコア）

検査項目	検査時期	基本統計量					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
APACHE II							
	登録時	5	21.4	3.4	18	20.0	27
	4 日目	5	16.4	5.5	9	17.0	23
		5	−5.0	4.0	−9	−7.0	1
	6 日目	5	17.6	6.0	11	19.0	25
		5	−3.8	4.7	−8	−6.0	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

6）血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

投与開始後 6 日目までの各時点の血漿中 AT 活性及び投与開始前からの AT 活性変化量の基本統計量を表 2.7.6.7.3.1-6に示した。

登録時の AT 活性は 53.4±11.1%で、投与開始後 2 日目に 78.4±11.1%に上昇し、投与開始後 6 日目には AT 活性が 96.8±27.0%、登録時からの変化量は 43.4±32.2%であった。投与開始後 6 日目まで一度も DIC 離脱を経験しなかった被験者（被験者番号：01-01）以外の 4 名で AT 活性が上昇した。

表2.7.6.7.3.1-6 血漿中 AT 活性（抗トロンビン活性：集中測定）

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

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

7）基礎疾患の状態

投与開始後 6 日目までの各時点の基礎疾患の状態（登録時の状態を基点とした医師判定）について、「改善」、「不変」、「悪化」別に被験者数及び割合を表 2.7.6.7.3.1-7に示した。

基礎疾患の状態が登録時と比較して「改善」と判定された被験者は、投与開始後 4 日目で 5 名中 2 名（40%）、6 日目で 3 名（60%）であった。投与開始後 6 日目までに「悪化」と判定された被験者はいなかった。

表2.7.6.7.3.1-7 基礎疾患の状態

検査時期		基礎疾患の状態		
	n	改善（%）	不変（%）	悪化（%）
4 日目	5	2（40.0）	3（60.0）	0（ 0.0）
6 日目	5	3（60.0）	2（40.0）	0（ 0.0）

%は n を分母に算出

2.7.6.7.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.7.3.2-1に示した。

本治験では、5 名中 3 名（60%）に有害事象が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。事象別では、「心房細動」が 2 名（40%）に発現し、その他、複数名に発現した事象は認められなかった。

表2.7.6.7.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	有害事象			副作用		
	N=5			N=5		
PT	n	（%）	件数	n	（%）	件数
全体	3	60.0	25	0		
[血液およびリンパ系障害]	1	20.0	1			
血管内溶血	1	20.0	1			
[心臓障害]	3	60.0	9			
心房細動	2	40.0	4			
心停止	1	20.0	1			
心不全	1	20.0	3			
うっ血性心不全	1	20.0	1			
[胃腸障害]	1	20.0	1			
口腔内出血	1	20.0	1			
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	40.0	2			
多臓器不全	1	20.0	1			
血管穿刺部位出血	1	20.0	1			
[肝胆道系障害]	1	20.0	1			
薬物性肝障害	1	20.0	1			
[感染症および寄生虫症]	1	20.0	1			
膵膿瘍	1	20.0	1			
[傷害、中毒および処置合併症]	1	20.0	2			
処置後出血	1	20.0	1			
処置による出血	1	20.0	1			
[代謝および栄養障害]	1	20.0	3			
電解質失調	1	20.0	1			
高血糖	1	20.0	1			
低血糖症	1	20.0	1			
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	40.0	2			
急性呼吸不全	1	20.0	1			
気胸	1	20.0	1			
[皮膚および皮下組織障害]	2	40.0	3			
褥瘡性潰瘍	1	20.0	2			
皮膚剥脱	1	20.0	1			

MedDRA/J version 16.0

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

2）重症度別有害事象の発現状況

本治験で発現した重症度別有害事象の発現状況を表 2.7.6.7.3.2-2に示した。

本治験では、重症度が高度と判定された有害事象として「心停止」、「多臓器不全」、「低血糖症」、「急性呼吸不全」が各 1 名（20%）に認められた。

表2.7.6.7.3.2-2　重症度別有害事象の発現状況

[SOC] PT	N=5				
	n	(%)	重症度別 n		
			軽度	中等度	高度
全体	3	60.0	0	1	2
[血液およびリンパ系障害]	1	20.0	1	0	0
血管内溶血	1	20.0	1	0	0
[心臓障害]	3	60.0	0	2	1
心房細動	2	40.0	0	2	0
心停止	1	20.0	0	0	1
心不全	1	20.0	0	1	0
うっ血性心不全	1	20.0	0	1	0
[胃腸障害]	1	20.0	1	0	0
口腔内出血	1	20.0	1	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	40.0	0	1	1
多臓器不全	1	20.0	0	0	1
血管穿刺部位出血	1	20.0	0	1	0
[肝胆道系障害]	1	20.0	0	1	0
薬物性肝障害	1	20.0	0	1	0
[感染症および寄生虫症]	1	20.0	0	1	0
膵膿瘍	1	20.0	0	1	0
[傷害、中毒および処置合併症]	1	20.0	0	1	0
処置後出血	1	20.0	0	1	0
処置による出血	1	20.0	0	1	0
[代謝および栄養障害]	1	20.0	0	0	1
電解質失調	1	20.0	0	1	0
高血糖	1	20.0	0	1	0
低血糖症	1	20.0	0	0	1
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	40.0	0	1	1
急性呼吸不全	1	20.0	0	0	1
気胸	1	20.0	0	1	0
[皮膚および皮下組織障害]	2	40.0	2	0	0
褥瘡性潰瘍	1	20.0	1	0	0
皮膚剥脱	1	20.0	1	0	0

MedDRA/J version 16.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数

3）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象として、「多臓器不全」及び「急性呼吸不全」が各 1 名に発現した。

各事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 16.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」、「併用療法」欄には有害事象発現までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）、併用療法を記載した。「医師コメント」は「CRF」及び「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：01-01

死亡に至った有害事象	：	多臓器不全（多臓器不全の悪化）
性別	：	女性
年齢	：	81 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	熱中症
DIC 発症の直接誘因	：	基礎疾患
出血症状	：	なし
合併症	：	褥瘡、肝機能障害、急性腎不全、多臓器不全、電撃性紫斑病、貧血、敗血症
既往歴	：	なし
併用薬	：	ヘパリンナトリウム、ドルミカム、リドカイン、アトロピン、アスペノン、ラシックス、PGE1、パルクス、オメプラール、グリカンチョー、ガスモチン、プリンペラン、エピネフリン、ソルコーテフ、ヒューマリン R、ネオラミンマルチ V、カルチコール、アスパラ K、メドレニック、ブドウ糖、フルカリック 2 号、フルカリック 3 号、リン酸ナトリウム、ラクテック、ソリューゲン F、リコモジュリン、ネオファーゲン、メイロン、ガベキサートメシル、ビクシリン、タイセゾリン、ファーストシン、濃厚血小板、赤血球濃厚液 LR、新鮮凍結血漿 LR、アルブミナー、アルブミン、ハプトグロビン、ヴェノグロブリン IH
併用療法	：	持続的血液透析濾過療法、除細動、非開胸心マッサージ、人工呼吸器、胸腔ドレナージ
治験薬投与	：	2012/02/14~18　1476 IU/日を投与
経過	：	2012/02/14　KW-3357 投与開始 2012/02/18　KW-3357 投与終了 2012/02/24　有害事象発現 2012/02/26　死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	KW-3357：該当せず その他：他剤使用・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント（CRF）	：	原疾患に伴う悪化の為治験薬との因果関係はないと判断する。
医師コメント（SAE 報告書）	：	本事象は、原疾患に伴う多臓器不全の悪化であり、治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
心停止 (心停止) [心臓障害]	2012-02-14(1) 2012-02-15(2)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更/併用療法施行・変更	消失・回復	熱中症が原因の代謝性アシドーシスによるものであり、治験薬との因果関係はなしと考える。
低血糖 (低血糖症) [代謝および栄養障害]	2012-02-14(1) 2012-02-16(3)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
電解質異常 (電解質失調) [代謝および栄養障害]	2012-02-14(1) 2012-02-26(13)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため追跡不能
血管内溶血 (血管内溶血) [血液およびリンパ系障害]	2012-02-15(2) 2012-02-22(9)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
右気胸 (気胸) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-02-16(3) 2012-02-26(13)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	軽快	死亡のため追跡不能
心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-02-16(3) 2012-02-26(13)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更/併用療法施行・変更	未回復	死亡のため追跡不能
高血糖 (高血糖) [代謝および栄養障害]	2012-02-19(6) 2012-02-25(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

（2）被験者番号：06-02

死亡に至った有害事象	：	急性呼吸不全（慢性呼吸不全急性増悪）
性別	：	男性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	感染症（肺炎）
DIC 発症の直接誘因	：	基礎疾患
出血症状	：	なし
合併症	：	喘息、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、心性浮腫、高血圧、慢性腎不全の急性増悪、高アンモニア血症、右心不全
既往歴	：	なし
併用薬	：	オルガラン、ミダゾラム、プレセデックス、エスラックス、カタボン Hi、ワソラン、ラシックス、ハンプ、エフェドリン、ムコダイン、ムコソルバン、テオドール、サルタノール、ガスター、タケプロン、プロマック、マーズレン S、ガナトン、ガスモチン、アドレナリン、ソル・メルコート、ヒューマリン R、白色ワセリン、アズノール、パントール、アスパラカリウム、グルコース、NaCl、アデホス、ラクツロース、ツムラ 100 大建中湯エキス顆粒、タゴシッド、ゾシン、ファンガード、RCC-LR、フェンタニル
併用療法	：	持続的血液透析療法、人工呼吸器、気管切開
治験薬投与	：	2012/09/20~24　1620 IU/日を投与
経過	：	2012/09/20　KW-3357 投与開始 2012/09/24　KW-3357 投与終了 2012/09/25　気管切開術施行。その後も人工呼吸器からの離脱を試み、集学的治療を実施。 2012/10/14　有害事象発現、死亡（治験中止）
重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
対策としてと	：	KW-3357：該当せず

られた処置　その他：併用療法施行・変更
因果関係　：関連なし
医師コメント（CRF）　：元々の気管支拡張症による慢性呼吸不全で在宅酸素療法が導入されており、肺性心を呈していた。今回の肺炎治療のため、人工呼吸器管理を行ったが、呼吸機能のさらなる低下のため抜管できず、気管切開を行った。それでも人工呼吸器管理の離脱は困難で次第に 1 回換気量の低下、気道内圧の上昇、肺線維化が進行したとみられ、死亡に至った。したがって慢性呼吸不全による急性増悪による死亡と考えられ、因果関係はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数[a]) 転帰日(経過日数[a])	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
発作性心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-09-22(3) 2012-09-23(4)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
右心不全急性増悪 (心不全) [心臓障害]	2012-09-22(3) 2012-09-23(4)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
気切時の出血(前頸静脈) (処置による出血) [傷害、中毒および処置合併症]	2012-09-25(6) 2012-09-27(8)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (結紮圧迫止血)	消失・回復	気切の際の出血であり、関連なし
出血(右下肢 A ライン挿入部) (血管穿刺部位出血) [一般･全身障害および投与部位の状態]	2012-09-25(6) 2012-09-25(6)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (圧迫止血)	消失・回復	A ライン挿入部からの出血であり、偶発的事象と考える。
発作性心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-09-30(11) 2012-10-01(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
右心不全急性増悪 (心不全) [心臓障害]	2012-09-30(11) 2012-10-01(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
発作性心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-10-03(14) 2012-10-14(25)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
右心不全急性増悪 (心不全) [心臓障害]	2012-10-03(14) 2012-10-14(25)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
表皮剥離(殿部) (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2012-10-03(14) 2012-10-14(25)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	
薬剤性肝障害 (薬物性肝障害) [肝胆道系障害]	2012-10-03(14) 2012-10-14(25)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	未回復	治験薬投与終了し時間的に経過しており、関連なし。被験者死亡のため、追跡不可能。
口腔内出血(上軟口蓋) (口腔内出血) [胃腸障害]	2012-10-04(15) 2012-10-10(21)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	治験薬投与終了し時間的に経過しており、関連なし。
出血(気切部) (処置後出血) [傷害、中毒および処置合併症]	2012-10-08(19) 2012-10-12(23)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず その他 (カルスタット処置)	消失・回復	治験薬投与終了し、時間的に経過しており、関連なし。

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として、「心停止」が 1 名に発現した。

当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 16.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」、「併用療法」欄には有害事象発現までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）、併用療法を記載した。「医師コメント」は「CRF」及び「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：01-01

有害事象名	：	心停止（心停止）
性別	：	女性
年齢	：	81 歳（同意取得時）
基礎疾患	：	熱中症
DIC 発症の直接誘因	：	基礎疾患
出血症状	：	なし
合併症	：	褥瘡、肝機能障害、急性腎不全、多臓器不全、電撃性紫斑病、貧血、敗血症
既往歴	：	なし
併用薬	：	ヘパリンナトリウム、ラシックス、PGE1、パルクス、オメプラール、ラクテック、ガベキサートメシル、濃厚血小板、赤血球濃厚液 LR、新鮮凍結血漿 LR、アルブミナー
併用療法	：	持続的血液透析濾過療法
治験薬投与	：	2012/02/14~18　1476 IU/日を投与
経過	：	2012/02/14　KW-3357 投与開始 有害事象発現。胸骨圧迫を開始し、エピネフリン、アトロピンを投与、電気的除細動を施行。 2012/02/15　転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	死亡につながるおそれのある事象
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	KW-3357：変更せず その他：他剤使用・変更／併用療法施行・変更
因果関係	：	関連なし
医師コメント（CRF）	：	熱中症が原因の代謝性アシドーシスによるものであり、治験薬との因果関係はなしと考える。
医師コメント（SAE 報告書）	：	本事象は心停止であり、「死亡のおそれ」がある重篤な有害事象と判断。ただし、熱中症が原因の代謝性アシドーシスによるものであり、治験薬との因果関係はなしと考える。よって、治験薬投与は問題ないと判断し、治験継続とする。

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
低血糖 (低血糖症) [代謝および栄養障害]	2012-02-14(1) 2012-02-16(3)	高度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
電解質異常 (電解質失調) [代謝および栄養障害]	2012-02-14(1) 2012-02-26(13)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	未回復	死亡のため追跡不能

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

有害事象名（医師記載名） (PT) [SOC]	発現日(経過日数 a)) 転帰日(経過日数 a))	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰 治験中止	コメント
血管内溶血 (血管内溶血) [血液およびリンパ系障害]	2012-02-15(2) 2012-02-22(9)	軽度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず なし	消失・回復	
右気胸 (気胸) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2012-02-16(3) 2012-02-26(13)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 併用療法施行・変更	軽快	死亡のため追跡不能
心房細動 (心房細動) [心臓障害]	2012-02-16(3) 2012-02-26(13)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更/併用療法施行・変更	未回復	死亡のため追跡不能
高血糖 (高血糖) [代謝および栄養障害]	2012-02-19(6) 2012-02-25(12)	中等度 非重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	消失・回復	
多臓器不全の悪化 (多臓器不全) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2012-02-24(11) 2012-02-26(13)	高度 重篤 関連なし	変更せず/該当せず 他剤使用・変更	死亡 当該被験者の中止に至った有害事象	原疾患に伴う悪化の為治験薬との因果関係はないと判断する

MedDRA/J version 16.0
a）経過日数：観察・評価日−治験薬投与開始日+1

5）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、治験期間中に検査値が変動した被験者、治験薬投与前と比較して最終検査で検査値が変動した被験者がみられたが、推移に一定の傾向がある検査項目は認められなかった。バイタルサインについても、治験期間中を通して、治験薬投与開始後に一部の被験者で検査値に一過性の変化が認められたが、各被験者の推移に一定の傾向は認められなかった。抗 KW-3357 抗体は、終了時の検査を実施できた 3 名の被験者すべてで陰性であった。

2.7.6.7.4 結論

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 KW-3357 を 5 日間投与したとき、副作用は発現せず、DIC 離脱又は DIC スコアの改善が認められた。評価被験者は少数ではあるが個々の被験者での安全性及び有効性が確認された。