

安全性に関する考察

1. 長期投与に対する安全性について

1. トラネキサム酸製剤の副作用に関する検討

医療用「トランサミン」の添付文書、再評価報告および一般用医薬品「ペラックT錠」(トラネキサム酸配合口腔用薬)の市販後調査結果から副作用について下記に示す。

1) 医療用「トランサミン」の添付文書

医療用「トランサミン」の添付文書には、文献調査による(再審査対象外)2,954例の副作用報告が掲載されている。主な副作用発現頻度は、食欲不振等の消化器系0.1~1%未満、掻痒感等の過敏症0.1%未満である。

2) 医療用「トランサミン」の再評価

(1) 第一次(血液用剤)[申請:昭和50年10月15日,結果通知:昭和52年10月28日,報告は件数のみ]

昭和50年以前の概要書および文献抄録集に基づき臨床使用5,736例について調査された。その結果,経口剤投与による副作用は,食欲不振等の消化器系,発疹等の皮膚系が主たるものであり,重大な副作用はなかった。

(2) 第二次(アレルギー用)[基礎資料提出:昭和60年11月21日]

調査施設数96施設,国内文献2,001例について調査された,副作用発現症例数45例で副作用発現率は2.25%,副作用の種類別では,胃部不快感等の消化器系が1.85%(37/2001),発疹等の皮膚系が0.10%(2/2001),その他不眠等が0.40%(8/2001)であり,重大な副作用はなかった。

3) 「ペラックT錠」(一般用医薬品トラネキサム酸配合口腔用薬)の市販後調査結果

第一製薬が市販している口腔用薬「ペラックT錠」は,トラネキサム酸が750mg配合された新一般用医薬品として,平成5年3月から平成8年3月までの3年間に渡って市販後調査(PMS)が実施された。調査施設数は517施設,調査症例数は3,134例のうち,副作用発現症例数は10例であり,副作用発現件数は11件,副作用発現率0.32%(10例/3,134例)であった。副作用としては,消化管障害が10例認められ,その内容は下痢2件,胸やけ1件,胃もたれ感7件,胃痛1件であり,いずれも軽度であり,重大な副作用はなかった。本調査期間中の自発報告は5例あり,いずれも服用中止またはステロイド剤の処置により回復した。

また,服用日数別の副作用発現率は,1~3日0.53%(9/1709),3~7日0.08%(1/1272)であり,8~31日以上120例では副作用は認めなかった(表1)。

表1 服用日数別副作用発現率

服用日数	調査症例数	副作用発現率
1～3日	1709	0.53 (9/1709)
3～7日	1272	0.08 (1/1272)
8～14日	84	(小計) 120 0
15～21日	19	
22～30日	7	
31日以上	10	
不明	33	0
合計	3134	0.32 (10/3134)

以上、トラネキサム酸製剤の経口投与による副作用は、主に食欲不振、悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状および発疹等の過敏症であり、軽度の副作用はみられたが、重大な副作用は認めなかった。

また、一般用医薬品トラネキサム酸配合口腔用薬「ペラックT錠」の市販後調査結果では、服用日数と副作用発現の関係が報告されており、8～31日以上投与された120例の検討では副作用の発現は無く、服用期間の延長に伴う副作用発生率の上昇は認めなかった。

2. トラネキサム酸製剤の長期投与の副作用に関する検討

1) 臨床試験成績

次に本品を含め肝斑を対象に実施された臨床試験結果から長期投与における安全性について纏めた。はじめに本品およびエスエス製薬の多施設共同研究(KM-02)(平成6年実施)の8週間投与症例について示す。

トラネキサム酸の投与量は本品は750mg、エスエス製薬の多施設共同研究(KM-02)では1000mgが投与された。合計の副作用発現率は2.9%(10/339)、その内訳は腹部不快感、口臭、胸やけ、口渇などの消化器症状が中心であった(表2)。

表2 長期投与（8週間投与）における副作用 <臨床試験結果>

試験名	DH-4243		KM-02（エスエス製薬）		合計
	無作為化 比較試験 （肝斑）	一般臨床 試験 （日光性黒子 他）	KM-02の肝斑 に対する臨 床効果	肝斑に対す るKM-02の使 用経験	
投与量 （1日量）	トラネキサム酸 750 mg アスコルビン酸 300 mg L-システイン 240 mg パントテン酸カルシウム 24 mg 塩酸ピリドキシン 6 mg		トラネキサム酸 1000 mg アスコルビン酸 1000 mg		
副作用発現率	0.9% (1/116)	2.7% (1/37)	2.4% (3/124)	8.1% (5/62)	2.9% (10/339)
内訳	胸やけ		腹部不快感, 口臭	胃腸障害・ 口渇, 胃痛・ 全身痒痒・乾皮 症・生理期間延 長, 気分不快, 生理期間延長	
		白血球増多 (症)	ALP上昇	白血球数増加	

さらに本品の一般臨床試験では16週間投与における安全性について36例で検討されたが、副作用は認めなかった(表3)。

表3 長期投与（16週間投与）における副作用 <臨床試験結果>

試験名	DH-4243	
	一般臨床試験 （肝斑, 日光性黒子他）	
投与量 （1日量）	トラネキサム酸 750 mg アスコルビン酸 300 mg L-システイン 240 mg パントテン酸カルシウム 24 mg 塩酸ピリドキシン 6 mg	
副作用発現率	0% (0/36)	

以上、本品を含むトラネキサム酸製剤2ヵ月間（8週間）投与における副作用は、副作用発現率2.9%（10/339）、その内容は腹部不快感、口臭、胸やけ、口渇等の消化器症状が主なものであり、また、本品4ヵ月間（16週間）投与においても副作用を認めなかったことから、長期投与においても安全性上、重大な副作用の発現はないと考える。

2) 臨床使用成績調査

(1) 性周期および肝機能に及ぼす影響

肝斑以外を対象としているが、臨床論文として報告されている長期投与例（1 ヶ月～3 年）として、トラネキサム酸の性周期に及ぼす影響およびトラネキサム酸の肝機能に及ぼす影響について纏めた。

① トラネキサム酸の性周期に及ぼす影響

トラネキサム酸の性周期に及ぼす影響は 1 日量 1000 mg, 1 ヶ月～1 年間投与で検討された。その結果、月経時の腹痛増加が 1 例、軽度の手のしびれ感が 1 例に認められた。無月経、月経周期異常および排卵抑制は認めなかった。また、内服初期に皮膚が黄色くなるように感じた症例が 1 例（因果関係：不明）に認められたが、その後 1 年以上継続投与された。

② トラネキサム酸の肝機能に及ぼす影響

トラネキサム酸の肝機能に及ぼす影響についてトラネキサム酸 1 日量 750 ～1500 mg, 1 ヶ月～3 年間投与で検討されたが、肝機能検査値異常は認めなかった。

(2) 投与期間が 3 ヶ月以上の症例

トラネキサム酸長期投与に関する臨床使用成績について 14 報の文献調査を行い、投与期間が明確に記載されている 77 例について集計した（表 4, 5）。対象疾患は血液疾患（血友病、再生不良性貧血）、腎疾患（慢性糸球体腎炎、腎盂腎炎など）で投与量は 1.0～3.0 g/日（経口）であった（一部静注あり）。投与期間は 3 ヶ月（8 例）～最長で 36 ヶ月（2 例）に分布し、6～12 ヶ月（25 例）が最も多く報告された。副作用は嘔気、腹部膨満感、食欲不振、頭痛・不眠、夜間の頻尿が、各 1 例に認められた。

(3) 投与期間が明確ではないが長期投与症例が含まれる症例

同様にトラネキサム酸長期投与に関する臨床使用成績について 11 報の文献調査を行った（表 6, 7）。ここに示す症例は投与期間の報告が幅記載となっており明確ではないが、対象疾患から推定して長期投与が含まれると考えられる症例 265 例を集計した。対象疾患は急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎が中心で、投与量は 0.75～3.0 g/日（経口）、静注は 0.25～0.5 g/日であった。投与期間は 2 日～最長で 24 ヶ月に分布し、6 ヶ月までの投与が大半を占めた。副作用は便秘（1 例）、嘔気が報告された。

表 4 トラネキサム酸長期投与症例 (投与期間が3ヵ月以上の症例)

No	疾患名	投与量 [g/日]	投与期間 [ヵ月]	症例数	副作用	引用文献
1	血友病, 腎盂腎炎	1.5~3.0	12	2	なし	
2	慢性糸球体腎炎	1.0	6~12	25	特記すべき副作用なし	1)
3	月経過多症	1.0	11~15	4	なし	2)
4	性周期への影響	1.0	3	8	ほとんどなし	3)
5			10	1		4)
6			12以上	2		
7	腎疾患, 血液疾患	0.75~2.25	12	9	嘔気, 腹部膨満感	5)
8			24	1		
9			36	2		
10	家族性脈管神経性浮腫	1.5~3.0	12	3	特記なし	6)
11	血友病, 再生不良性貧血	1.5~3.0	12	14	食欲不振1例	7)
12	血友病	2.0~3.0	4-14	5	記載なし	8)
13	血友病	0.5	12-24	8	記載なし	9)
14	月経過多	1.0	3	51	頭痛・不眠1例, 夜間の頻尿1例	10)
	合計			135		

表 5 トラネキサム酸長期投与症例 (表4のうち投与期間が明確な症例についてのみ投与期間別に集計)

No.	疾患名	投与期間 (ヶ月)	症例数	引用文献
4	性周期への影響	3	8	4)
12	血友病	4~14	5	8)
2, 5	慢性糸球体腎炎	6~12	26	2), 4)
1, 6, 7, 10, 11	血友病, 腎疾患, 血液疾患, 家族性脈管神経性浮腫, 再生不良性貧血	12~	30	1), 4), 5), 6), 7)
13	血友病	12~24	8	9)
8	腎疾患	24~	1	5)
9	腎疾患, 血液疾患	36~	2	5)
	合計		80	

※月経過多症(55例)は, 用法・用量が異なると思われるため集計より除外した。

以上、これまでに報告された臨床使用成績（14報）からトラネキサム酸の長期投与例（3ヵ月～36ヵ月と明確に記載されている）77例について調査したところ重大な副作用の報告はみられなかった。また、同様に臨床使用成績（11報）からトラネキサム酸の長期投与例（2日～最長で24ヵ月と幅記載されている）265例について調査したところ重大な副作用の報告はみられなかった。

3) 施設カルテ調査

本臨床試験に参加した下記5施設についてトラネキサム酸長期投与（3ヵ月以上）のカルテ調査を実施した。以下に施設毎の要約を示す。

(1)

にて2003年の開業以降に来院し、トラネキサム酸が3ヵ月以上長期投与された肝斑患者24例についてまとめた。年齢は31歳～54歳に分布し[30歳代8例(33%)、40歳代14例(59%)、50歳代2例(8%)]、40歳代が全体の約6割を占めた。トラネキサム酸の投与量は250～1000mg/日で750mg/日20例(84%)、1000mg/日2例(8%)、その他2例(250～750mg/日、500～1000mg/日、8%)、中心用量は750mg/日であった。すべての症例でシナール(600mg～1200mg/日)が併用されていた。投与期間は4.25ヵ月～26.5ヵ月(3ヵ月以上～6ヵ月以内7例、6ヵ月～12ヵ月以内7例、12ヵ月～24ヵ月以内8例、24ヵ月～2例)であった。24例中8例は現在も投与継続中である。副作用は認めなかった。再発は4例に認められ再発までの期間は2～18.25ヵ月(1ヵ月以上～3ヵ月以内2例、6ヵ月～12ヵ月以内1例、12～24ヵ月以内2例)に分布した。

(2)

にてトラネキサム酸が3ヵ月以上長期投与された肝斑患者20例についてまとめた。年齢は31歳～68歳に分布し(30歳代7例(35%)、40歳代7例(35%)、50歳代2例(10%)、60歳代2例(10%)、不明2例)、30歳～40歳代が全体の70%を占めた。トラネキサム酸の投与量は750～1500mg/日で750mg/日7例(35%)、1000mg/日3例(15%)、1500mg/日10例(50%)、中心用量は1500mg/日であった。主な併用薬はシナール400mg～1200mg/日で、投与期間は3ヵ月～26.5ヵ月(3ヵ月以上～6ヵ月以内7例、6ヵ月～12ヵ月以内3例、12ヵ月～24ヵ月以内8例、24ヵ月～2例)であった。全20例のうち13例は現在も投与継続中である。副作用は認めなかった。再発は1例に認められ再発までの期間は6ヵ月であった。この症例は再発後13ヵ月以上現在も投与継続中である。

(3)

に来院したトラネキサム酸が3ヵ月以上長期投与された肝斑患者23例についてまとめた。年齢は28歳～63歳に分布し[20歳代1例(4%)、30歳代5例(22%)、40歳代11例(48%)、50歳代4例(17%)、60歳代2例(9%)]、40歳代が全体の約半数を占めた。トラネキサム酸の投与量は750～1500mg/日で750mg/日20例(87%)、750～1000mg/日3例(13%)、中心用量は750mg/日投与であった。主な併用薬はシナール600mg/日であった。投与期間は3.25ヵ月～28ヵ月(3ヵ月以上～6ヵ月以内5例、6ヵ月～12ヵ月以内10例、12ヵ月～24ヵ月以内5例、24ヵ月～3例)、副作用は認めなかった。当該クリニックの一部の症例は、毎年秋口から初冬にかけてトラネキサム酸の処方一旦中止し、シナ

ール中心の処方にて切り替えている。そして翌年、再発が見られ来院した患者に対し再びトラネキサム酸が処方されていた。再発は11例(48%)に認められ再発までの期間は、1ヵ月～7ヵ月(1ヵ月以上～3ヵ月以内5例, 3ヵ月～6ヵ月以内3例, 6ヵ月～3例)に分布していた。全23例のうち現在も投与継続中の症例は再発後の継続投与例も入れて20例である。

(4) [REDACTED]

[REDACTED]に来院した肝斑患者の中からトラネキサム酸が3ヵ月以上長期投与された24例について2003年まで遡って調査した。年齢は25歳～61歳に分布し[20歳代2例(8%), 30歳代5例(21%), 40歳代14例(59%), 50歳代2例(8%), 60歳代1例(4%)], 40歳代が全体の約6割を占めた。トラネキサム酸の投与期間は全症例1500mg/日で、主な併用薬シナール600mg/日(10例)またはシナール600mg/日+ハイチオール(L-システイン)240mg/日(12例)、併用薬無し(2例)であった。シナール+ハイチオール併用例は、本品の処方内容に近い処方である。投与期間は3ヵ月～最大で13.5ヵ月(3ヵ月以上～6ヵ月以内16例, 6ヵ月～12ヵ月以内7例, 12ヵ月以上1例)で、4例は現在も投与継続中である。副作用はみられなかった。また、再発例の報告はなかった。

(5) [REDACTED]

[REDACTED]にて、トラネキサム酸が3ヵ月以上長期投与された肝斑患者97例についてまとめた。年齢は26歳～70歳に分布し[20歳代3例(3%), 30歳代10例(10%), 40歳代49例(51%), 50歳代29例(30%), 60歳代5例(5%), 70歳代1例(1%)], 40歳代が全体の約半数を占めた。トラネキサム酸の投与量は500～1500mg/日で750mg/日27例(28%), 1000mg/日25例(26%), 1500mg/日34例(35%), その他11例(11%), 中心用量は1500mg/日であった。主な併用薬はシナール400mg～600mg/日で、投与期間は3ヵ月～84.25ヵ月(3ヵ月以上～6ヵ月以内30例, 6ヵ月～12ヵ月以内36例, 12ヵ月～24ヵ月以内18例, 24ヵ月～13例)であった。97例中41例は現在も投与継続中である。副作用はトラネキサム酸1500mg/日が5.5ヵ月投与された1例に「胃の調子が悪くなる」症状が認められ、投与中止により処置なく症状は消失した。再発は5例に認められ再発までの期間は2.25～19.5ヵ月(1ヵ月以上～3ヵ月以内1例, 3ヵ月～6ヵ月以内2例, 6ヵ月～12ヵ月以内1例, 12～24ヵ月以内1例)に分布していた。

今回、カルテ調査を実施した5施設、188例のトラネキサム酸長期投与例（3ヵ月以上）について表8にまとめた。年齢は25歳～70歳に分布し、40歳代が約半数を占め、30歳～50歳代が90%、60歳以上は少なく全体の6%であった。トラネキサム酸の投与量は750mg/日が約39%、次いで1500mg/日が36%、2用量併せ約75%を占めた。全体の77%の症例でシナールが併用されていた。投与期間は3ヵ月～84.25ヵ月に分布し、3ヵ月以上～6ヵ月以内65例（35%）、6ヵ月～12ヵ月以内63例（34%）、12ヵ月～24ヵ月以内40例（21%）、24ヵ月～20例（10%）であった。副作用は1例に「胃の調子が悪くなる」症状が認められた。

表 8 施設カルテ調査 まとめ表

施設名						合計
症例数	24	20	23	24	97	188
年齢分布	31～54	31～68	28～63	25～61	26～70	25～70
20歳代		-	1	2	3	6(3%)
30歳代	8	7	5	5	10	35(19%)
40歳代	14	7	11	14	49	95(51%)
50歳代	2	2	4	2	29	39(20%)
60歳代		2	2	1	5	10(5%)
70歳代					1	1(1%)
不明		2				2(1%)
投与量						
750mg	20	7	20		27	74(39%)
1000mg	2	3			25	30(16%)
1500mg		10		24	34	68(36%)
その他	2		3		11	16(9%)
併用薬						
シナール	24	20	22	10	69	145(77%)
シール+ Mチオール				12		12(6%)
無			1	2	28	31(17%)
投与期間	4.25～ 26.5	3～26.5	3.25～24	3～13.5	3～84.25	3～84.25
3～6ヵ月	7	7	5	16	30	65(35%)
6～12ヵ月	7	3	10	7	36	63(34%)
12～24ヵ月	8	8	5	1	18	40(21%)
24ヵ月～	2	2	3		13	20(10%)
副作用	無	無	無	無	胃の調子が悪くなる (1例)	

以上、今回の治験実施施設（5施設）に来院した肝斑患者に対してトラネキサム酸が長期投与（3ヵ月～84.25ヵ月）された188例についてカルテ調査したところ重大な副作用はみられなかった。

まとめ

トラネキサム酸の長期投与(3ヵ月以上)では、軽度の副作用は認められるものの、血栓症を含む重篤な副作用の発現はなく、短期投与と比較して特に問題となる点は認めなかった。

3. 引用文献

引用文献	1)	2)	3)
文献名	t-ACA および t-AMCHA の作用と臨床成績	慢性糸球体腎炎に対する trans-AMCHA の治療効果	月経過多症に対する t-AMCHA の効果
著者	松岡松三, 野村穰一	清水 凡生	奥山通雄
雑誌名	診療 第20巻第8号 1479-1483, S42, 8, 10(1967)	基礎と臨床 第11巻第3号 144-148, S52, 3, 20(1977)	産婦人科の世界 第26巻第9号 89-96(1974)
疾患名	血友病, 腎盂腎炎	慢性糸球体腎炎	月経過多症
例数	14例	51名(非投与対象群:26名)	51例
トラネキサム酸 長期投与症例数	2例	25例	4例
年齢・性別	血友病:18歳, 男性		
投与量	腎盂腎炎:50歳, 女性 1.5-3.0g/day(経口)	3~19才性別問わず 1.0g/day(経口)	16~50才女性 1.0g/day(経口)
投与期間	1年	ほとんどの症例が6ヶ月~1年間の経過観察	11ヶ月 1例 13ヶ月 1例 14ヶ月 1例 15ヶ月 1例
副作用	なし	特記すべき副作用はみられなかった	長期投与によっても副作用は全く認められなかった

別添	4)	5)	6)
文献名	t-AMCHA 長期投与の性周期に及ぼす影響	トランキサミンの臨床治療 特に肝機能に及ぼす影響	Blutuntersuchungen bei einer Sippe mit familiarem angioneurotischem Odem und die Behandlungsmöglichkeit mit Tranexamsäure (脈管神経症性浮腫患者の家族の血液検査とトランキサミンによる治療の可能性について)
著者	奥山通雄	村上 光 他	M.F.Keller, O.de Rham, H.Isliker und R.Hoigne
雑誌名	産婦人科の世界 第23巻第3号 55-58(1971)	薬理と治療 vol.1 No.4, 26-31, S48, 11(1973)	Helv.med.Acta 37, 375(1974)
疾患名	正常月経周期の患者	血液疾患7例, 腎疾患12例, 肺結核1例	家族性脈管神経性浮腫
例数	①10例(内8例が3ヶ月服用), ②8例 11例	20例 12例	20例 3例
トラネキサム酸 長期投与症例数			不明
年齢・性別	①大阪鉄道病院高等看護学園学生 ②月経周期がほぼ正常な外来患者		
投与量	1.0g/day(経口)	0.75~2.25g/day(経口)	1.5~3.0g/day(経口)
投与期間	3ヶ月内服	1年以上 9例 2年以上 1例 3年以上 2例	1年以上 3例
副作用	副作用はほとんどない	嘔気, 腹部膨満感	特記なし

7)	抗ブラスミン療法を省みて(t-AMCHA, ε-ACA 及び Trasyol の in vitro 及び in vivo における抗ブラスミン効果と凝固系に及ぼす影響について)	8)	Therapeutische Beeinflussung der Hamophilie durch AMCHA	9)	血友病の抗ブラスミン療法
文献名		文献名		文献名	
著者	松岡 松三(新潟大・内科)	著者	gebauer D. Heigel K.	著者	勝風乙平(名大)
雑誌名	ブラスミン研究会(9)1968	雑誌名	Med. Klin. 64, 378, 1969	雑誌名	抗ブラスミン療法 15 年のあゆみ p314, 1968
疾患名	血友病, 再生不良性貧血など	疾患名	血友病	疾患名	血友病
例数	17 例	例数	5 例	例数	55 例
トランスキサム酸	14 例	トランスキサム酸	5 例	トランスキサム酸	8 例
長期投与症例数		長期投与症例数		長期投与症例数	
年齢・性別	不明	年齢・性別	不明	年齢・性別	不明
投与量	1.5~3.0g/day(経口), 0.25~0.5g/day(静注)	投与量	2.0~3.0g/day(経口), 4.0g/day(静注)	投与量	0.5g/day(経口)
投与期間	長いもので1年間(14例)	投与期間	4~14ヵ月	投与期間	1~2年(8例)
副作用	食欲不振1例	副作用	記載なし	副作用	記載なし

10)	月経過多症に対するt-AMCHAの効果
別添	
文献名	奥山通雄(福知山鉄道病院)
著者	奥山通雄(福知山鉄道病院)
雑誌名	産婦人科の世界 26 (9) 89 (1974)
疾患名	月経過多症
例数	121 例
トランスキサム酸	51 例
長期投与症例数	
年齢・性別	不明
投与量	1.0g/day(経口)
投与期間	3ヵ月
副作用	頭痛・不眠1例, 夜間の頻尿1例

別添	11)	利尿抑制剤イブシロンおよびトランサミンの作用並びにその臨床成績	12)	急性、慢性腎炎に対するトランサミンの使用経験	13)	腎疾患に対するトランサミンの臨床治療一特に腎機能に及ぼす影響一
著者	松岡 松三(新潟大・内科)		吉沢 照, 大谷 彰(国保旭中央病院, 内科)	村上 光 他(松山赤十字病院, 内科)		
雑誌名	臨床と研究 46(2)213-217, 1960		現在の診療 16 (1) 1962, 1974	薬理と治療 2(5)939, 1974		
疾患名	再生不良性貧血など		急性腎炎, 慢性腎炎	急性腎炎, 慢性腎炎など		
例数	17例		10例	20例(男性12例, 女性8例)		
年齢・性別	不明		不明	不明		
投与量	1.5~3.0g/day(経口), 0.25~0.75g/day(静注)		1.5~2.25g/day(経口)	0.75~2.25g/day(経口)		
投与期間	2日~2年		2~6ヵ月	1ヵ月から1年4ヵ月		
副作用	ほとんど認めなかった		なし	特記すべき副作用なし		

別添	14)	糸球体腎炎の尿沈渣中の赤血球数におよぼすAMCAの効果	15)	内科領域におけるトランサミンの使用経験(特に腎疾患の治療について)	16)	内科領域におけるトランサミンの使用経験とくに腎疾患の治療について
著者	束 徹 他(北大, 第二内科)		矢野 真一郎(伊勢市立総合病院・内科)	中田 不二男(東京船員保険病院)		
雑誌名	薬物療法 4(12)37, 1971		Clinical Report 2(8)687, 1968	新薬と臨床 15(11)1428, 1966		
疾患名	急性糸球体腎炎, 慢性糸球体腎炎		急性糸球体腎炎, 慢性糸球体腎炎	慢性腎炎 他		
例数	11例		29例	38例		
年齢・性別	不明		不明	不明		
投与量	3.0g/day(経口)		0.75~1.5g/day(経口), 時々0.25~0.5g/day(静注)	1.5g/day(経口)		
投与期間	7~134日		7~200日	8~120日		
副作用	著明な副作用なし(ただ1例のみ強い便秘あり中止)		特になし	1例尿毒症に近い症例で嘔気あり		

別添	17)	18)	19)
文献名	トランサミンの内科領域における治験例	慢性糸球体腎炎に対するトランサミンの効果	血尿に対するトランサミンの使用経験
著者	熊谷直秀(東京大学・第4内科)	安部 裕 他(大阪大,第一内科)	金沢 康(金谷病院)
雑誌名	薬物療法 3(6) 1091, 1970	薬理と治療 2(3) 460, 1974	薬物療法 8(2) 87 (1975)
疾患名	慢性糸球体腎炎 他	慢性糸球体腎炎	急性腎盂腎炎,急性腎炎など
例数	11例	57例	10例
年齢・性別	不明	不明	不明
投与量	0.75~1.5g/day(経口)	0.75~1.5g/day(経口)	0.75~2.0g/day(経口)
投与期間	1~7カ月	2~51週	7日~6カ月間
副作用	なし	なし	なし

別添	20)	21)
文献名	抗凝溶剤トランサミンの使用経験	抗プラスミン剤 トランサミンの使用経験
著者	段原広行(国立京北病院)	藤重一郎(大阪食連 長堀病院 眼科)
雑誌名	Clinical Report 1(8) 822 (1967)	Medical Digest No.88 14 (1966)
疾患名	肺結核ほか	中心性網膜炎ほか
例数	50例	12例
年齢・性別	不明	不明
投与量	1.5g/day(経口)	1.0~1.5g/day(経口)
投与期間	3日~5カ月	7日~3カ月
副作用	なし	なし

II. 血栓に対する安全性について

1. トラネキサム酸長期投与における血栓症の発症頻度についての検証

1) トランサミンの全科・全剤型における処方数

トランサミンの全科・全剤型における処方数について、第一製薬株式会社内で保存されているIMSデータ（1992年から2005年まで）を調査した。結果、1992年～2005年の14年間におけるトランサミン全科・全剤型の処方数計は、下記の通りとなった。100床以上の病院で■■■■件、99床以下の開業医で■■■■件で、合計■■■■件となった。

表9 トランサミン 全科・全剤型での処方数推移

発症年月日	トランサミン全処方数（IMS：千件）		
	病院	GP	計
1992年			
1993年			
1994年			
1995年			
1996年			
1997年			
1998年			
1999年			
2000年			
2001年			
2002年			
2003年			
2004年			
2005年			
合計			

2) トランサミンの皮膚科・泌尿器科における処方数

トランサミンの皮膚科・泌尿器科における処方数について（1992年から2005年まで）調査した。（IMSのデータ集計上、皮膚科のみでのデータを取ることが出来ず、「皮膚科・泌尿器科」としてのみ解析可能だった、そのデータを示す。）

この14年間におけるトランサミンの全剤型における処方数計は、100床以上の病院で■■■■件、99床以下の開業医で■■■■件（表10）だった。

病院および99床以下の開業医における皮膚科・泌尿器科の処方数推移を下に示す。（図1、図2、表10）

図1 病院（100床以上）の皮膚科・泌尿器科における
トランサミン処方数年次推移（IMSより）

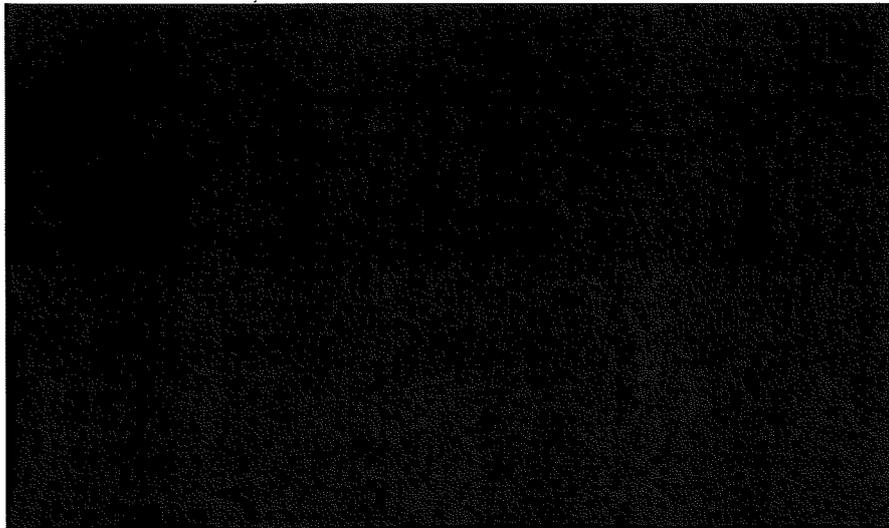
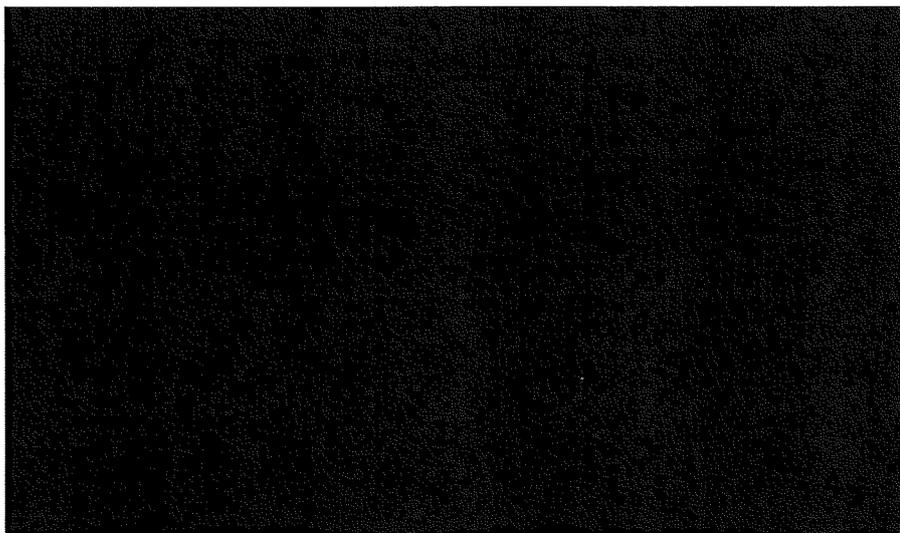


図2 開業医（99床以下）の皮膚科・泌尿器科における
トランサミン処方数年次推移（IMSより）



3) トランサミンの疾患別における処方数

疾患別に見た場合、皮膚関連の疾患に対する処方数では、色素沈着症、蕁麻疹及び脂腺疾患（にきび等）の3疾患がほとんどであり、その中でも色素沈着に対する処方数が、病院で [redacted] 件、開業医で [redacted] 件だった（表10）。

病院及び開業医における疾患別（色素沈着）処方数を下に示す（図3、図4、表10）。

図3 病院（100床以上）における
疾患別トランサミン処方数年次推移（IMSより）
（千件）

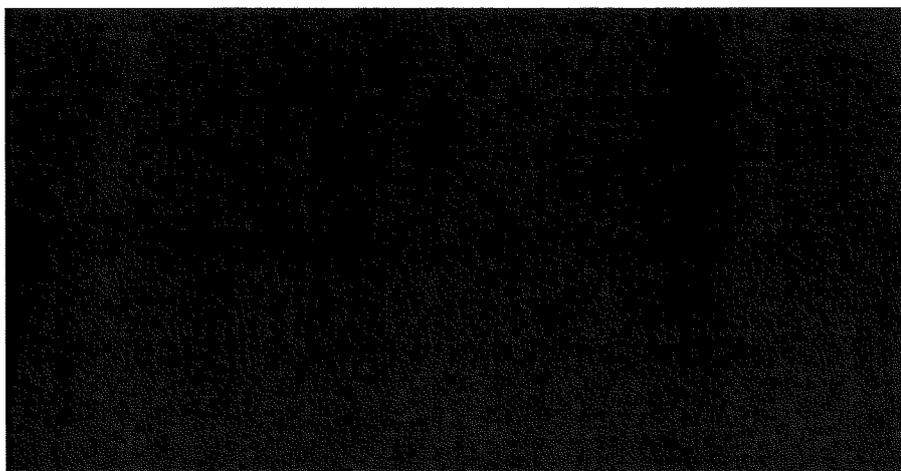


図4 開業医（99床以下）における
疾患別トランサミン処方数年次推移（IMSより）

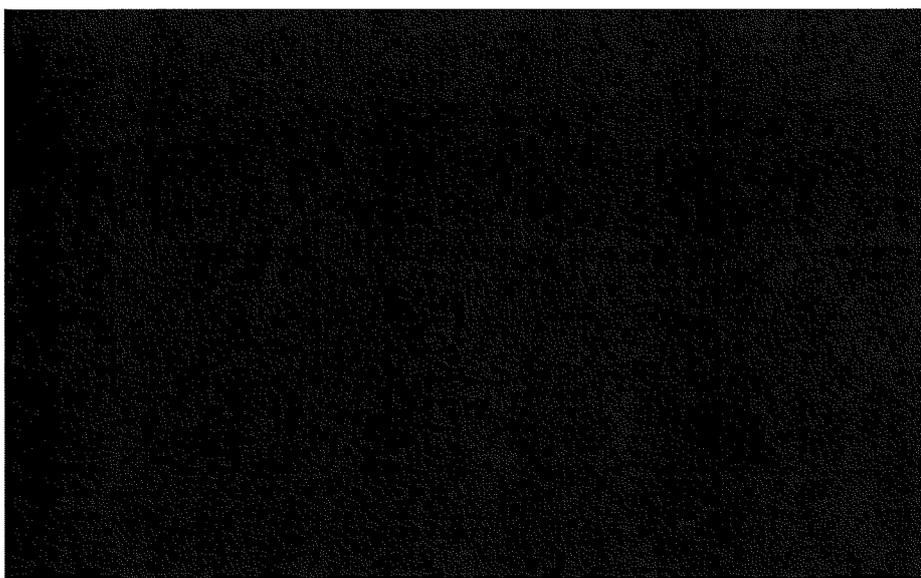


表 1 0 皮膚科・泌尿器科における年次別処方数推移と疾患別年次処方数推移 (病院及び開業医)

皮膚科・泌尿器科での処方数(千冊)

【単位(100冊～)】

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	合計処方数
全処方計															
アンプル入り注射															
力ゲル															
錠剤															
散															
細粒															

※1995年の欄にはすべて色澤が濃い処方

※表中の%は全剤におけるラノゲル処方数に占める割合を示す。

【開業医 (~99冊)】	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	合計処方数
全剤総計															
アンプル入り注射															
力ゲル															
錠剤															
散															
細粒															
シロップ															

※表中の%は全剤におけるラノゲル処方数に占める割合を示す。

疾患別処方数<全剤型>(千冊)

【単位(100冊～)】

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	合計処方数
糖尿病治療															
色素沉着症(schistosoma)															

※表中の%は全疾患処方における当該疾患処方数に占める割合を示す。

【開業医 (~99冊)】

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	合計処方数
糖尿病治療															
色素沉着症(schistosoma)															

※表中の%は全疾患処方における当該疾患処方数に占める割合を示す。

4) トランサミンの長期投与における処方数

トランサミン長期投与について解析可能な IMS データを調査したところ、2002 年～2005 年までの 4 年間のみデータ入手が可能だった。

IMS では 1 回に処方された日数別の処方件数は入手可能だが、実際の投与（服用）期間別の集計はない。しかし、実際弊社が医療機関を対象に実施したカルテ調査でも、3 ヶ月以上の長期投与例では毎月 1 回（28 日又は 30 日）単位で投与されていた症例が殆んどであったことから、しみの長期投与例を 1 ヶ月（28 日間）以上と規定した。

28 日以上投与された処方数を表 1 1 に、その詳細を表 1 2 に示す。

表 1 1 トランサミン 28 日以上長期投与症例数計（単位：件）

	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	計
病 院					
開業医					
計					

表 1 2

トランサミン 長期投与例(28日以上)

		(単位:件)											
		開業医											
		2002年1-12月	2003年1-12月	2004年1-12月	2005年1-12月	2002年1-12月	2003年1-12月	2004年1-12月	2005年1-12月	2002年1-12月	2003年1-12月	2004年1-12月	2005年1-12月
外来	全処方数 カプセル	total											
		28日											
		30日											
		35日											
		60日											
	錠剤	63日											
		90日											
		計											
		total											
		28日											
散	30日												
	計												
	total												
	28日												
	30日												
シロップ	計												
	total												
	28日												
	計												
	total												
入院外来不明	全処方数												
	カプセル												
	total												
長期計	total												
	30日												

5) トランキサミンの国内血栓症症例の発症年度調査

第一製薬が現在までに収集したトラネキサム酸投与との因果関係を否定できない国内血栓症症例 11 例を表 1 7 に纏めた。いずれも医療用医薬品から自発報告として報告された症例であり、一般用医薬品からの報告はなかった。

これらのうち 8 例 (No. 1~8) はすべて止血目的でトラネキサム酸が使用されたものであった。また、これらも含め、報告例はいずれも担癌患者や高齢者であったり、手術直後の発症であるなど、元々血栓症リスクが高く、トラネキサム酸投与との因果関係は小さいと考えられる症例であった。医療用トラネキサム酸製剤の添付文書では、作用機序からの推論に基づき、「慎重投与」の項で血栓症に関する記載をおこなっているが、その一方で、今日においても血栓症とトラネキサム酸投与との因果関係は確立していないことから「副作用」の項への記載はしていない。

なお、医療用トラネキサム酸製剤は、昭和 40 年 10 月に第一製薬から発売されて以来約 40 年が経過しており、また、現在年間の医療用での処方件数は [] 件 (病院: [] 件, 医院: [] 件; 2001 年度 IMS 調査) であり、長年にわたり極めて多くの患者に処方されてきた製品である。

第一製薬株式会社に報告されているトラネキサム酸投与との因果関係を否定できない国内血栓症症例 11 例について、その発症年度を調査した。現在報告されている国内血栓症症例の発症年度は、表 1 3, 表 1 4 の通りとなった。結果、発症年度に偏りは認められなかった。

表 1 3 年次別国内血栓症症例数

年	~1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
血栓症発症数	1	0	1	0	1	2	0	1	0
年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	合計	
血栓症発症数	1	0	0	0	0	2	1	10	

※ 1 症例のみ発症年月日が不明だったため、本集計から除外した。

表14 年次別国内血栓症症例数と処方数

発症年月日	症例数 (症例番号) *	副作用名	トランサミン 投与目的	トランサミン全処方数 (IMS: 千件)		トランサミン皮膚科・泌尿器科処方数 (IMS: 千件)	
				病院	GP	病院	GP
~1990年	1 (#8)	深部静脈血栓症	血腫	-	-	-	-
1991年			-	-	-	-	-
1992年	1 (#1)	脳梗塞	術後出血	-	-	-	-
1993年			-	-	-	-	-
1994年	1 (#2)	肺塞栓症	出血予防措置	-	-	-	-
1995年	2 (#5, #6)	#5: 肺塞栓症	#5: 術後の止血 #6: 血尿	-	-	-	-
1996年			-	-	-	-	-
1997年	1 (#3)	肺塞栓	脳内出血	-	-	-	-
1998年			-	-	-	-	-
1999年	1 (#7)	肺塞栓症	(術後) 止血	-	-	-	-
2000年			-	-	-	-	-
2001年			-	-	-	-	-
2002年			-	-	-	-	-
2003年			-	-	-	-	-
2004年	2 (#9, #10)	#9: 深部静脈血栓症 #10: 右視床脳梗塞:	#9: 色素沈着 #10: アトピー性皮膚炎	-	-	-	-
2005年	1 (#11)	脳血管N/A 7部の 急性閉塞	くも膜下出血, 動脈瘤の再出血予防	-	-	-	-
合計	10						

1 症例 (#4: 深部静脈血栓症)のみ、発症年月日が不明だった為、本集計からは除外した。

※: 症例番号は、表5-9で符号した連番に相当する。

6) 国内血栓症症例のうち長期投与例の詳細

更にトランキサム酸投与との因果関係を否定できない国内血栓症症例 11 例 (表 1 6) を詳細に検討した。11 例のうち長期投与例は 3 例 (内 1 例は投与終了時期不明) で、その内訳は、右視床脳梗塞 1 例、深部静脈血栓症 1 例、血栓 1 例だった。以下、症例毎に詳細を記載する (表 1 5)。

表 1 5 国内血栓症症例<長期投与症例>

No10	副作用：右視床脳梗塞	投与期間：約 5 年
31 歳の男性でアトピー性皮膚炎にて 1999 年頃からトランサミンを内服し、 ■■■ 年 ■■■ 月 ■■■ 日右半身の脱力、しびれ感が突然出現。同日当院に救急搬送され入院し、入院中精査にて卵円孔開在を認め、右視床脳梗塞と診断。患者は ■■■ 年 ■■■ 月 ■■■ 日に退院。		
No8	副作用名：深部静脈血栓症	投与期間：16 ヶ月 (投与終了時期不明)
83 歳の男性で 1985 年 6 月腰部に外傷後、血腫を認め摘出術を行い、トランサミン 1.5g/日の投与を開始。トランサミンの投与終了時期は不明だが、16 ヶ月後の ■■■ 年 ■■■ 月歩行障害および右大腿部の赤色腫脹を主訴に受診し、静脈造影等の検査で右大腿部に深部静脈血栓を認めた。		
No9	副作用名：血栓	投与期間：約 8 ヶ月
46 歳の女性で顔の日光性色素斑に対するレーザー照射後の色素沈着対策を目的に、2003 年 9 月よりトランサミン 1000mg 分 2、タチオン 400mg 分 2、ユベラ 100mg 分 2 の投与を開始、トランサミンを飲み初めて 2 ヶ月後の ■■■ 年 ■■■ 月頃より左下腿に浮腫が認められ、 ■■■ 年 ■■■ 月左下腿浮腫著明で他院受診、深部静脈血栓症、子宮筋腫、抗リン脂質抗体症候群と診断。2004 年 3 月トランサミンの内服を中止し、 ■■■ 年 ■■■ 月子宮筋腫の手術、同時に血栓の摘除術を受けた。 ■■■ 年 ■■■ 月に退院し、2004 年 7 月トランサミン内服を再開し、1 ヶ月後の 8 月トランサミン内服を中止。トランサミン中止 2 ヶ月後の ■■■ 年 ■■■ 月長時間立っていると左下肢のみに浮腫を生じた。左大腿外側に 2 から 3 個の血栓が認められ、手術予定が決まったところまで情報を入力。		

No10 は、脳梗塞の原因が不明であり、本剤による副作用とも考えにくく、卵円孔開在によって引き起こされた可能性も考えらる。

No8 は、投与終了時期が不明確であり、長期投与されたかどうか不明である。また、併用薬等の情報が不足していることから現情報では本剤との因果関係は判定できないと考える。

No9 は、長期投与 3 例のうち、本剤と関係のある色素沈着症に使用された症例である。抗リン脂質抗体症候群、子宮筋腫により、元々血栓のできやすい素因のある患者といえる。トランサミン中止後も、血栓が再発しており、長期投与との関係は明確ではないが、トランサミン投与による因果関係も否定できないと考える。

この結果、トランサミンの長期投与と血栓症の発症リスクとの間に、明確な因果関係は認められなかった。

表16 国内血栓症症例詳細

#	症例番号 (識別番号)	年齢 (才)	性別	原疾患・合併 症	トランサミン の投与目的	用法・用 量	投与 期間	副作用名	発症 年月日	転帰	転帰 年月日	入院 外来	
1	92144 (D04-0609)	78	女	肺癌,貧血	術後出血	静注,2g/ 日	1日	脳梗塞	■■■■	回復	1992/07/02	入院	高齢の末期癌患者
2	R94-1131 (4-94-4708)	63	女	下肢静脈 瘤・伏在静脈 損傷	出血予防措置	経口,1.5g/ 日	2日	肺塞栓症	■■■■	回復	1994/11/11	外来	外科手術後や四肢 圧迫が行われてお り肺塞栓を誘発し やすい患者だっ た。
3	R96-1917 (4-97-211)	78	女	脳内出血,肺 炎,他	脳内出血	静注,3g/ 日	6日	肺梗塞	■■■■	死亡	1997/2/19	入院	臥床状態でやせて いる高齢の患者。
4	B01-07928 (2-03011501)	81	女	ITP	出血傾向増強	経路,剂 形,投与 量不明,	不明	深部静脈 血栓症	不明	軽快	不明	不明	(文献報告 情報入手日: 2004/03/08)
5	R02-06838 (E02-08216)	66	女	右腎腫瘍	術後の止血	経口(投 与量不 明)	不明	肺塞栓症	■■■■	回復	不明	不明	(文献報告 情報入手日: 2002/08/21)

6	R02-07054 (B02-08217)	49	男	血尿(右腎腫瘍疑い), 高血圧	血尿	経口(投与量不明)	一週間	肺塞栓症	■■■■	回復	不明	不明	(文献報告 情報入手日: 2002/08/21)
7	R02-07055 (B02-08218)	71	男	脊柱管狭窄症, 前立腺肥大症(術後)出血	(術後)止血	経口(投与量不明)	不明	肺塞栓症	■■■■	未回復	不明	不明	(文献報告 情報入手日: 2002/08/21)
8	B03-09132 (2-03000588)	83	男	慢性ITP	血腫	経路不明, 1.5g/日	16ヶ月	深部静脈血栓症	■■■■	回復	不明	不明	(文献報告 情報入手日: 2003/10/30)
9	B04-09918 (2-04016754)	46	女	血栓	色素沈着	経口, 1g/日	約8ヶ月	深部静脈血栓症	■■■■	未回復	2004/10/25	外来	抗リソ脂質抗体症候群, 子宮筋腫により, 元々血栓のできやすい患者であったと考える。
10	R04-11608	31	男	右視床脳梗塞	アトピー性皮膚炎	経口, 投与量不明	約5年	右視床脳梗塞	■■■■	回復(後遺症有)	2004/12/03	外来	

7) トラネキサム酸投与における血栓症発症頻度の予測

以上の検証を元に、トランサミンの血栓症発症頻度を検討した。尚、検証の対象の定義を変更した場合にも、それに対する血栓症例は報告されている全例を対象としており、特に、色素沈着に対する使用や長期投与における発症例等のみを選択しているわけではない。よって、発症率としては高めに計算されていると推測される。

①トランサミンの全科・全剤型処方件数を対象とした場合

第一製薬社内に保存されているIMSデータ調査によると、トランサミンは発売以来長年にわたって処方されており、1992年以降についても、毎年平均 [] 件以上14年間の総計で [] 件が処方されている。この期間中でトランサミン投与との因果関係を否定できない国内血栓症発症例は10例（11例のうち1例は1986年なので除外。発症年が不明な1例は期間内発症と考え集計に組み入れた。）のみで、発症頻度は10例/[] 件=4.54人/1000万件 (=0.0454人/10万件) だった。

②トランサミンの皮膚科・泌尿器科での処方件数を対象とした場合

IMSのデータ集計上、皮膚科のみでのデータを取ることが出来無いため、「皮膚科・泌尿器科」として集計した。

この14年間におけるトランサミンの皮膚科・泌尿器科における処方数計は、100床以上の病院で [] 件、99床以下の開業医で [] 件で、総計 [] 件だった。これを母数として血栓症発症頻度を見ると、10例/[] 件=0.54人/10万件だった。

③トランサミンの疾患別における処方数を対象とした場合

疾患別に見た場合、色素沈着に対する処方数が、病院で [] 件、開業医で [] 件で、総計 [] 件だった。これを母数として血栓症発症頻度を見ると、10例/[] 件=2.6人/10万人だった。

④トランサミン長期投与の処方件数を対象とした場合

表13のデータから年間平均処方数を割り出し、それを14倍として14年分の処方数と仮定すると、下記の通りになった。

年間平均処方数 : [] /4 = [] 件

14年間の処方数 : [] ×14 = [] 件

血栓症例10例の母数を、14年間の長期投与例として上記で割り出した [] 件とすると、血栓症発症頻度は10/[] =1.8人/10万件となった。

<まとめ>

トランサミン処方数の母数	発症頻度 (対 10 万人)
全科・全剤型	0.045 人
皮膚科・泌尿器科	0.54 人
疾患 (色素沈着)	2.6 人
長期投与例 (28 日以上)	1.8 人

8) 通常見られる血栓症の発症頻度

集団における疾病発生を表す基本的な方法としては、罹患率 (incidence: 発生率と訳されることもある) と有病率 (prevalence) がある。

罹患率とは、特定の期間内に集団に、新たに発生した疾病の症例数を割合として示したものである。通常、一定の人数を一定期間追跡して見出される新しい症例数を、人数×期間を分母として表す。

罹患率を調査したものとして久山町研究¹⁾がある。久山町研究では、疾病と要因の因果関係を実証するうえで最も精度の高い疫学的手法の一つとされている前向きコホート研究を基本的な研究スタイルとし、更に死因および合併症診断の正確性を期すために、死亡した住民の全例を剖検することを命題としている。

日本人の生活習慣病の時代的变化に対応して、1961年、1974年、1988年の循環器健診を受けた40歳以上の住民から脳卒中および心筋梗塞の既発症者を除いてそれぞれ第1集団 (1,618名)、第2集団 (2,038名)、第3集団 (2,673名) を設定し、ほぼ同じ方法で追跡している。久山町の3集団をそれぞれ12年間追跡した成績を比較し、心血管病発症率の時代変化を検討した結果を表17に示す。

表17 脳卒中および虚血性心疾患発症率の時代的推移 (発症率: 対1,000人年)

久山町3集団, 40歳以上, 追跡各12年, 年齢調整.

	男 性			女 性		
	第1集団 (1961~ 1973年)	第2集団 (1974~ 1986年)	第3集団 (1988~ 2000年)	第1集団 (1961~ 1973年)	第2集団 (1974~ 1986年)	第3集団 (1988~ 2000年)
脳卒中	12.1	6.3*	5.3*	6.0	4.5	3.9*
脳梗塞	8.0	5.1*	3.6*†	4.5	3.0*	2.6*
脳出血	3.2	1.3*	1.3*†	0.6	0.7*	0.7*
くも膜下出血	0.6	0	0.4*†	0.7	0.7*	0.3*
虚血性心疾患	3.4	3.9	3.5	1.1	1.3	1.8
急性心筋梗塞	2.2	2.4	1.5	0.7	0.9	0.9
陈旧性心筋梗塞	1.0	1.1	0.8†	0.4	0.3*	0.3*
突然死(1時間以内)	0.2	0.4	0.8*†	0.1	0.1*	0.2*

発症率: 対1,000人年, *: p<0.05 vs. 第1集団, †: p<0.05 vs. 第1集団

(Kubo M et al, 2003²⁾より引用)

上記結果を、血栓症に係ると思われる脳梗塞・急性心筋梗塞・陳旧性心筋梗塞の3種における女性の発症率を対10万人年で計算すると、表18のようになる。

表18 女性における血栓症の発症率の時代的推移（発症率：対10万人年）

	第1集団 (1961~1973年)	第2集団 (1974~1986年)	第3集団 (1988~2000年)
脳梗塞	450	300	260
急性心筋梗塞	70	90	90
陳旧性心筋梗塞	40	30	30
血栓症計	560	420	380

一方、有病率とは、最初に罹患した時期とは無関係に、ある時点における集団の疾病に罹患している人の割合をいう。

厚生労働省が実施した患者調査（平成14年10月実施）には、この有病率に相当する公式調査として、総患者数（傷病別推計）と受療率がある。受療率は、調査日当日に病院、一般診療所、歯科診療所で受療した患者の推計数（推計患者数）を人口10万人対で表した数である。

$$\text{受療率（人口10万人対）} = \text{推計患者数} / \text{推計人口} \times 100,000$$

受療率をあらわす値としては、推計患者数を用いますが、本調査には推計患者数と総患者数の値が示されている。

総患者数は調査日現在において、継続的に医療を受けている者（調査日には医療施設で受療していない者も含む）の数を次の算式により推計したものである。

$$\text{総患者数} = \text{入院患者数} + \text{初診外来患者数} + \text{再来外来患者数} \times \text{平均診療間隔} \times \text{調整係数（6/7）}$$

例えば、血栓症の5疾患小分類（①急性心筋梗塞、②陳旧性心筋梗塞、③脳梗塞、④肺塞栓症、⑤静脈炎・血栓（性）静脈炎並びに静脈の塞栓症及び血栓症）の数を総患者数と推計患者数で比較すると総患者数は推計患者数の約4.4倍となる（表19）。

表19 血栓症の総患者数と推計患者数

	血栓症の5疾患小分類*の数
総患者数	1,216千人
推計患者数	277千人

*：急性心筋梗塞，陳旧性心筋梗塞，脳梗塞，肺塞栓症，
静脈炎・血栓（性）静脈炎並びに静脈の塞栓症及び血栓症

したがって、通常見られる血栓症の有病率としては、より数が少ない推計患者数から算出される受療率を使用して推定した。

受療率が算出されている患者調査の概要及び用語の説明を表20に示す。

表20 患者調査の概要

調査対象 及び客体	全国の医療施設を利用する患者を対象とし、層化無作為により抽出した医療施設における患者を客体とした。		
		施設数	客体（入院・外来）
	病院	6,452	197.3万人
	一般診療所	6,037	24.2万人
調査期日	平成14年10月8日～10日の3日間のうち医療施設ごとに指定した1日とした。		
推計患者数	調査日当日に、病院、一般診療所、歯科診療所で受療した患者の推計数		
受療率	推計患者数を人口10万対であらわした数 受療率（人口10万対）＝推計患者数／推計人口×100,000		

本調査において、特に血栓症の5疾患小分類（①急性心筋梗塞、②陳旧性心筋梗塞、③脳梗塞、④肺塞栓症、⑤静脈炎・血栓（性）静脈炎並びに静脈の塞栓症及び血栓症）の性別受療率を表21示す。

表21 受療率（人口10万対）

疾患	男女計	男性	女性
急性心筋梗塞	7	10	5
陳旧性心筋梗塞	6	8	3
脳梗塞	202	179	223
肺塞栓症	0	0	1
静脈炎、血栓（性）静脈炎並びに静脈の塞栓症及び血栓症	2	1	2
合計	217	198	234

以上の結果より、女性における通常見られる血栓症の有病率（受療率）は234人／10万人と考えられた。

9) 通常頻度と本剤の推定頻度との比較

トランサミンでの血栓症の発症頻度は、ほぼ全症例が28日以上長期投与であると考えられ、また前述の種々の検証の中で発症頻度として一番高かった、色素沈着に対する処方数を母数として検証した10/ [] 件=2.6人/10万件とした。これと通常女性の血栓症発症頻度として、久山町研究の結果と厚生労働省が実施した患者調査の受療率、およびスウェーデンの疫学調査とで比較した。

① 久山町研究における発症率との比較

久山町研究における女性の血栓症の発症率は、本剤発症率(2.6人/10万人)の約146~215倍となった(表22)。

表22 久山町研究における女性の血栓症発症率

	第1集団 (1961~1973年)		第2集団 (1974~1986年)		第3集団 (1988~2000年)	
	発症率	発症倍率*	発症率	発症倍率*	発症率	発症倍率*
脳梗塞	450	-	300	-	260	-
急性心筋梗塞	70	-	90	-	90	-
陳旧性心筋梗塞	40	-	30	-	30	-
血栓症計	560	215	420	162	380	146

※本剤発症率(2.6人/10万件)を1とした場合

② 患者調査における受療率との比較

トランサミンでの血栓症発症頻度は患者調査でみたどの女性の年齢別受療率(表23, 詳細:表24)よりも低く、30代前半女性の受療率とほぼ同等(発症倍率 1.2)となった。

表23 通常女性の血栓症発症頻度とトランサミンでの推定発症頻度の比較表

(単位:人口10万対)

年齢	通常女性の発症頻度 (受療率)	本剤での 推定発症頻度	発症倍率 (本剤発症率を1とした場合)
総数(全年齢)	234	2.6	90
30~34	3		1.2
35~39	7		2.7
40~44	5		1.9
45~49	15		5.8
50~54	32		12.3
55~59	63		24.2
60~64	117		45
65~69	247		95

表 2.4. 通常血栓症発症率 (受療率) 一覽

平成14年 患者調査<厚生労働省>

受療率(人口10万対)

1. 女性

病名	種別	年代																
		30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~64	65~69	70~74	75~79	80~84	85~89	90歳以上	75歳以上(再掲)	70歳以上(再掲)	65歳以上(再掲)	
総数	総数	1,139	402	416	480	444	1,118	1,444	1,810	2,840	3,866	5,550	6,278	12,115	3,705	4,521	1,451	
	内訳	246	6	19	23	82	139	227	372	611	1,023	1,476	3,177	5,043	1,115	1,459	459	584
急性心筋梗塞	総数	5,033	2,827	3,112	3,500	4,368	7,130	9,465	13,240	13,240	13,240	13,013	11,491	9,607	11,491	12,397	12,397	12,397
	内訳	704	37	78	266	501	825	1,177	1,780	2,550	3,105	3,531	3,842	3,373	2,653	3,048	3,048	3,552
陈旧性心筋梗塞	総数	4	0	1	2	3	5	7	10	14	19	26	36	36	17	21	21	25
	内訳	3	0	1	2	2	4	4	6	7	11	14	21	11	10	11	11	13
脳梗塞	総数	4	0	1	1	2	4	8	10	15	22	26	29	33	16	9	8	12
	内訳	127	1	3	8	19	30	81	139	282	550	1,119	1,847	3,270	625	837	1,174	1,474
肺塞栓症	総数	75	0	3	8	11	22	45	80	103	288	408	616	694	336	418	483	483
	内訳	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3	5	2	2	2	3
静脈炎、血栓(性)静脈炎並びに 静脈の塞栓症及び血行症	総数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	内訳	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症関連計	総数	217	2	6	12	26	51	103	359	638	1,020	1,698	2,673	4,078	1,024	1,327	408	1,751
	内訳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2. 男性

病名	種別	年代																
		30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~64	65~69	70~74	75~79	80~84	85~89	90歳以上	75歳以上(再掲)	70歳以上(再掲)	65歳以上(再掲)	
総数	総数	1,078	393	484	555	760	1,082	1,393	2,262	3,002	3,848	5,393	7,432	10,627	3,816	4,196	1,496	
	内訳	208	10	30	55	111	186	307	483	740	1,095	1,751	2,647	3,663	893	1,233	452	512
急性心筋梗塞	総数	4,393	2,141	2,368	2,820	3,820	4,922	6,511	8,707	11,326	12,751	12,891	12,190	9,773	10,858	12,020	12,560	12,560
	内訳	601	37	75	235	488	772	1,175	1,726	2,402	3,275	4,237	5,237	6,234	7,272	8,204	8,601	9,055
陈旧性心筋梗塞	総数	4	0	0	1	3	6	11	14	19	28	38	45	40	22	22	26	32
	内訳	2	0	0	1	1	2	3	4	6	11	14	14	19	16	16	17	21
脳梗塞	総数	6	0	1	1	2	5	10	17	26	40	41	45	19	26	34	34	40
	内訳	103	1	2	4	13	27	58	119	225	378	589	1,104	2,387	548	723	881	981
肺塞栓症	総数	78	1	2	6	14	28	57	122	187	305	492	704	934	370	473	473	557
	内訳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎、血栓(性)静脈炎並びに 静脈の塞栓症及び血行症	総数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	内訳	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症関連計	総数	198	2	4	15	36	72	143	277	477	814	1,191	1,798	3,260	1,008	1,291	408	1,663
	内訳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3. 女性

病名	種別	年代																
		30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~64	65~69	70~74	75~79	80~84	85~89	90歳以上	75歳以上(再掲)	70歳以上(再掲)	65歳以上(再掲)	
総数	総数	1,197	473	404	534	581	1,182	1,593	2,388	3,540	4,804	6,664	9,084	12,794	3,843	4,735	1,600	
	内訳	291	7	10	28	54	81	151	272	508	978	1,342	1,942	2,794	1,218	1,794	500	512
急性心筋梗塞	総数	5,743	3,728	3,910	3,975	4,809	6,204	7,713	10,195	12,894	13,859	13,081	11,187	9,756	11,535	12,628	12,526	12,526
	内訳	802	35	97	237	503	876	1,179	1,658	2,404	3,267	3,763	3,766	3,409	2,820	3,219	3,219	3,515
陈旧性心筋梗塞	総数	2	0	0	1	1	3	2	2	4	4	4	5	4	4	4	4	8
	内訳	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	総数	7	1	1	2	4	10	19	30	45	70	83	115	155	10	12	11	16
	内訳	149	1	2	5	11	22	46	97	170	315	515	1,127	2,099	681	912	1,278	1,616
肺塞栓症	総数	74	1	3	7	17	33	60	131	242	358	447	577	681	311	382	382	456
	内訳	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎、血栓(性)静脈炎並びに 静脈の塞栓症及び血行症	総数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	内訳	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症関連計	総数	234	3	7	15	32	63	117	247	482	917	1,353	2,745	4,341	1,089	1,350	408	1,803
	内訳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

③スウェーデンにおけるトラネキサム酸投与による血栓症発症リスクの検討

欧州ではトラネキサム酸は月経過多の治療薬として使用され、その中でもスウェーデンでは他のヨーロッパ諸国のいずれよりも処方量が多く、1969年に上市されて以来、Cyklokapron という商品名で販売されてきた。スウェーデンの調査データベース Medical Index Sweden から取得したデータを基に、妊娠可能な女性を対象にトラネキサム酸投与群と非投与群における血栓塞栓合併症の発生頻度について比較検討された(表25)。

トラネキサム酸により治療された患者に認められた血栓塞栓合併症は、トラネキサム酸を月経過多に使用したと考えられる推定女性数 238,000 人あたり年間 11 人であり、通常自然に発症する 1 人/20,000~23,000 人/年と一致した。これを発生率に換算するとそれぞれ 0.0046% および 0.0043%~0.0050% に相当し発生率に大きな違いはみられなかった。

表25 月経過多に対するトラネキサム酸投与における血栓症発症リスクの検討

文献名	Tranexamic acid therapy effective treatment in heavy menstrual bleeding. Clinical update on safety. (トラネキサム酸療法—重度の月経出血に対する効果的な治療安全性に関する臨床最新情報)
雑誌名	Therapeutic Advances 1991; 4: 1-8
調査データベース	Medical Index Sweden
調査期間	1969~1987年(19年間)
用法・用量	年間投与量: 3.9g/日×3日間/月×13回(1年間の月経回数を13回とした)
調査人数	238,000人 ¹⁾
血栓塞栓性合併症の発生率	0.0046%
血栓症の自然発生率	0.0043% ²⁾ , 0.0050% ³⁾
結論	月経過多の治療に対するトラネキサム酸の投与には血栓症の発症リスクを増加させる傾向はないと思われる。

- 1) スウェーデンにおいてトラネキサム酸が月経過多に使用された総年間使用量を女性1人の年間トラネキサム酸使用予想量[3.9g/日×3日間/月×13回(1年間の月経回数)]で除して算出した推定人数。
- 2) Bottiger, L. and Westerholm, B. Oral contraceptives and thromboembolic disease. Acta Med. Scand., 1971;190:455-463.
- 3) Vessey, Mand Doll, R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit. Med. J., 1968;2:199-205.

当該報告によるトラネキサム酸の用法・用量は、治療対象が月経過多であることから平均1日3.9gの3日間投与を毎月の月経時に繰り返し投与されたものであり、本剤の用法・用量とは異なるものの、19年間という長期間の安全性が調査されたこと、また、人口統計学的データ（Medical Index Sweden）からの換算値ではあるものの23万人という膨大なデータを基に検討された点については評価に値すると考えられる。

以上から、トラネキサム酸を月経過多に使用したと考えられる推定女性数238,000人あたりの血栓塞栓合併症の発生頻度は年間11人（4.6人/10万人年）であり、通常自然に発症する1人/20,000~23,000人/年（4.34~5人/10万人年）と一致した（表26）。

したがって、トラネキサム酸の投与は血栓症の発症リスクを増加させる傾向はないと思われた。

表26 通常自然に発症する血栓塞栓合併症と
トランサミン投与での推定発症頻度の比較表

（単位：対人口10万年）

	通常自然に発症する 血栓塞栓合併症	トラネキサム酸 投与による 推定発症頻度	発症倍率 (本剤発症率を1とした場合)
総数	4.34~5.0	4.6	0.92~1.06

以上検討結果をまとめる。

- ① 1992年~2005年までの14年間におけるトランサミンの全科・全剤型における処方数合計は、100床以上の病院で■■■■件、99床以下の開業医で■■■■件で、合計■■■■件となった。
- ② 1992年~2005年までの14年間におけるトランサミンの皮膚科・泌尿器科における処方数合計は、100床以上の病院で■■■■件、99床以下の開業医で■■■■件で、合計■■■■件となった。
- ③ 1992年~2005年までの14年間におけるトランサミンの疾患別処方数のうち、色素沈着に対する処方数合計は、100床以上の病院で■■■■件、99床以下の開業医で■■■■件で、合計■■■■件となった。
- ④ トランサミンの長期投与の年間平均処方数は、直近4年間（2002~2005年）のIMSデータより、■■■■件で、14年間の処方数としては■■■■件と推計できた。
- ⑤ 国内における血栓症症例の発症年度を調査したところ、年度及びトランサミン処方数に偏りは認められなかった。
- ⑥ 国内血栓症症例11例のうち、トランサミンが長期投与された3例について詳細に検討し

たが、トランサミンの長期投与と血栓症の発症リスクとの間に明確な関係は認められなかった。

- ⑦ トランサミンで報告されている血栓症症例のうち、1992～2005年の14年間で報告された症例数は10例だった。

これを、上記処方数を母数として発症頻度を算出した。

トランサミン処方数の母数	発症頻度 (対10万人)
全科・全剤型	0.045人
皮膚科・泌尿器科	0.54人
疾患 (色素沈着)	2.6人
長期投与例 (28日以上)	1.8人

- ⑧ 久山町研究の結果より、女性における血栓症の発症率は、380～560人/10万人年だった。
- ⑨ 厚生労働省実施の患者調査の結果より、全年齢を対象とした女性における血栓症の発症頻度 (受療率として判断) は、234人/10万人だった。
- ⑩ トランサミンによる血栓症発症頻度として一番高かった、色素沈着に対する処方数を母数とした発症頻度である2.6人/10万件は、患者調査でみたどの女性年齢別受療率より低く、30歳代前半の受療率とほぼ同数だった。
- ⑪ スウェーデンにおける月経過多の治療に対するトラネキサム酸投与による血栓症発症リスクは4.6人/10万人年であり、通常自然に発症する4.34～5人/10万人年と一致した。

以上により、トラネキサム酸長期投与における推定血栓発症頻度は、通常女性に見られる血栓症の発現頻度と同等かそれ以下であることがわかった。

したがって、本剤投与については、血栓のある人および血栓症を起こすおそれのある人には服用前に医師または薬剤師に相談していただく等、投与開始前の安全対策を十分に行うことにより安全に服用いただくことが可能と考える。

2. 諸外国におけるトラネキサム酸配合剤の副作用についての検討

1) 諸外国におけるトラネキサム酸配合剤の副作用

諸外国におけるトラネキサム酸配合剤の副作用について、第一製薬株式会社がこれまでに入手している副作用情報をもとに検討した。詳細な情報までは得られなかったが、血栓に関してニュージーランド規制機関 Medsafe 情報 (Web サイト: 2003 年 10 月 Prescriber Update 2003; 24 (2)) から、WHO が集計したトラネキサム酸配合剤の副作用件数に関する情報が入手できた。それによると、WHO の国際薬物モニタリングデータベースにはトラネキサム酸との関連性が疑われる有害反応の報告が 528 件認められ、このうち 56 件は深部静脈血栓症、肺塞栓症、またはこれらの併発の報告で、中には脳・網膜静脈血栓症の報告もあった。またこの他、脳塞栓症が 22 件、動脈血栓症が 9 件の報告があった。²⁾

2) 諸外国におけるトラネキサム酸配合剤の添付文書

第一製薬株式会社がトラネキサム酸をバルク提供している諸外国の中から比較的使用量が多く、今回入手可能であったスウェーデン、イギリス、アメリカ、イタリアの 4 カ国の添付文書およびオーストラリア (ニュージーランド)、イギリスの 2 カ国の患者用薬剤情報から血栓およびその他重要と思われる副作用 (色覚異常等) について表 29 にまとめた。

① 添付文書調査

【スウェーデン】

スウェーデンでは、月経過多、胃腸管出血、尿道出血、鼻血等に 1 回量 1000mg~1500mg、1 日量 2000mg~4500mg が使用されている。

血栓に関しては、禁忌、使用上の注意に記載されているが、日本国内の記載内容とほぼ変わりなく、副作用には「ごくまれには、血栓が報告されたケースもある。」と記載がされている。

また、色覚異常では、「まれ (1000 名のうち 1 名未満の割合): 色覚障害または他の視覚障害。」が記載されている。

【イギリス】

イギリスでは、前立腺手術後 (前立腺摘除術後)、重い月経期間 (月経過多)、鼻血 (鼻出血) 等に 1 回量 333.3mg~750mg、1 日量 1000mg~1500mg が使用されている。

血栓に関しては、使用上の注意の記載は日本国内の記載内容とほぼ変わりなく、副作用には、「稀に血栓形成などの血栓塞栓性事象が生じることがある。」と記載がされている。

また、色覚異常では副作用に「以下の場合には担当医師にただちに連絡してください: 色覚の変化など、視力になんらかの変化を認めた場合」という記載がされている。

【アメリカ】

アメリカでは、血友病患者における抜歯中および抜歯後の出血に 1 日量として体重 1 kg あたり 25mg (体重 50kg の場合: 1 回量 312.5mg~416.7mg、1 日量 1250mg) が使用されている。

血栓に関しては、日本国内の記載内容とほぼ変わらないが、特徴として使用上の注意に「本剤を投与された上部尿路出血患者において、血栓形成による尿管閉塞を発症した例が報告さ

れています。」や「網膜中心動脈閉塞および網膜中心静脈閉塞の例も報告されています。」との記載がある。また、副作用には、海外の市販後報告として「血友病患者において、出血予防以外の適応によりトラネキサム酸が投与された場合の血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓症、急性腎皮質部壊死、および網膜中心動脈・静脈閉塞など）の報告は稀です。しかし、医学的事象報告の自発性が求められる性質と管理欠如のため、実際の発生率および本剤と事象の因果関係を判断することは不可能です。」と記載されている。

色覚異常では、警告としてスウェーデンの例を引用して「視覚異常は、症状の特徴があまりないことが多いものの、スウェーデンでは市販後に最も頻繁に報告されている副作用です。数日以上にわたる連続投与が予定されている患者の場合は、視力、色覚、眼底および視野検査等の眼検査を、治療開始前、および治療期間中に定期的に行なうことが推奨されます。検査により変化が判明した場合には、トラネキサム酸の投与を中止してください。」と記載されている。また、禁忌には「後天性色覚異常のある患者（毒性測定における評価項目の測定を妨げる）（警告の項参照）」が記載されている。

【イタリア】

イタリアでは、各科毎に適応が分かれており、例えば内科では、喀血、消化性出血、白血病等に1回量記載なし、1日量500mg～3000mgが使用されている。

血栓に関する記載に関しては、日本国内の記載内容とほぼ変わりなく、諸外国の添付文書にある色覚異常に関する記載はなかった。

②患者用薬剤情報調査

【オーストラリア（ニュージーランド）】

オーストラリア（ニュージーランド）では、外傷性前房出血（眼の前部への出血）、小手術施行後の血液凝固障害、重い月経等に1回量1000mg～1500mg、1日量4000mg～6000mgが使用されている。

血栓に関しては、日本国内の記載内容とほぼ変わりはないが、特徴としては使用上の注意に「重度の挫傷がある場合」が記載されている。

色覚異常では、禁忌として「後天性の色覚異常がある場合にはCYKLOKAPRONを服用しないでください。」が、副作用には「視力の変化」が記載されている。

【イギリス】

イギリスでは、前立腺手術後（前立腺摘除術後）、重い月経期間（月経過多）、鼻血（鼻出血）等に1回量333.3mg～750mg、1日量1000mg～1500mgが使用されている。

血栓に関する記載は、日本国内の記載内容とほぼ変わらないが、色覚異常は使用上の注意に「以下に該当する場合は担当医師に相談してください。：過去に長期間毎日この薬剤を服用した経験がある（通常の視力検査および肝臓の状態を調べる血液検査を受ける必要がある場合があります）」、副作用に「視力になんらかの変化を認めた場合には、薬剤の服用をただちに中止し担当医師に相談してください。」と記載されている。

3. FDP (纖維素分解産物; フィブリン/フィブリノゲン分解産物) の推移

本剤の臨床試験にて FDP の推移について検討した (表 27, 表 28)。FDP は、生体内に線溶現象が起きていることをスクリーニングする検査であり、DIC を起こしやすい基礎疾患において高値を示し、DIC ではさらに高値となる。(正常値: ラテックス凝集法: 10 μ g/mL 以下)

下表に示すように 8 週間投与, 16 週間とも投与前後で変化はみられなかった。

表 27 無作為化比較試験 (投与期間 8 週間)

群	統計量	投与開始前	投与終了後	前後差	検定
DH-4243	n	116	116	116	P=0.354
	平均 \pm SD	3.05 \pm 1.04	3.30 \pm 1.12	0.25 \pm 1.29	
システイナ C	n	115	114	114	
	平均 \pm SD	3.05 \pm 0.98	3.19 \pm 0.94	0.14 \pm 1.23	

表 28 一般臨床試験 (投与期間 8~16 週間)

DH-4243	統計量	投与開始前	投与終了後	前後差
8 週間投与	n	37	37	37
	平均 \pm SD	2.88 \pm 0.72	2.84 \pm 0.92	-0.04 \pm 1.20
16 週間投与	n	36	34	34
	平均 \pm SD	3.23 \pm 1.10	3.27 \pm 1.10	0.06 \pm 1.15

- 1) 清原 裕, Vascular Medicine, 日本から発信する血管病の EBM 第 2 回久山町研究, Vol.1 no.2, 190-195, (2005.10.01)
- 2) Dr. Ruth Savage, Medical Assessor, New Zealand Pharmacovigilance Centre, Dunedin

表29 諸外国における添付文書 まとめ

情報源	添付文書	イギリス	アメリカ
発売国	スウェーデン	Cyklokapron®錠	Cyklokapron
商品名	Cyklokapron® 500 mg		
適応症	月経過多、胃腸管出血、尿道出血、鼻血、術後の出血を抑制、特に膀胱および肺手術後の出血または出血が予測される場合、歯科手術後で出血が予測される場合。	この薬剤は、さまざまな状況において短期間の出血の予防または経減を目的として使用されます。この薬剤の適応は以下のとおりです。 <ul style="list-style-type: none"> 前立腺手術後（前立腺摘除術後） 重い月経期間（月経過多） 鼻血（鼻出血） 子宮頸管の外科手術（子宮頸部円錐切除術） 眼内出血（外傷性前房出血） 血友病患者における抜歯 * この適応の場合には医師から伝えられます。 遺伝性血管神経性浮腫 (HANO) * この適応の場合には医師から伝えられます。 	血友病患者における抜歯中および抜歯後の出血予防または補充療法の必要性低減を目的とした短期使用（2～8日）
1回量	1000mg～1500mg	333.3mg～500mg	312.5mg～416.7mg
1日量	2000mg～3000mg	500mg～750mg	
警告	3000mg～4500mg	1000mg～1500mg	体重 1kg あたり 25mg ※体重 50kg = 1250mg 視覚異常は、症状の特徴があまりないことが多いものの、スウェーデンでは市販後に最も頻繁に報告されている副作用です。数日以上にわたる連続投与が予定されている患者の場合は、視力、色覚、眼底および視野検査等の眼検査を、治療開始前、および治療期間中に定期的にに行なうことが推奨されます。検査により変化が判明した場合には、トロナキサム酸の投与を中止してください。 CYKLOKAPRON 錠および注射剤は、次の患者には投与しないでください。 1. 後天性色覚異常のある患者（確性測定における評価項目の測定を妨げる）（警告の項参照）。 2. クモ膜下出血のある患者（脳浮腫および脳梗塞が起るおそれがあることが適切な症候から示されている）。 3. 血管内凝固の進行のある患者。
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳、肺、肝の血栓で治療を受けている人。 ● 脳出血で治療を受けている人。 ● トロナキサム酸または Cyklokapron に含まれる他の物質に過敏（アレルギー）な人。 		

アメリカ	イギリス	スウェーデン	使用上の注意
<p>Cyklokapron</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎不全患者に投与する場合は、蓄積のリスクがあるため、CYKLOKAPRON錠および注射剤の用量を減量してください(用法・用量の項を参照)。 本剤を投与された上部尿路出血患者において、血栓形成による尿管閉塞を発生した例が報告されています。 本剤を投与された患者において、静脈および動脈の血栓症または血栓塞栓症を発生した例が報告されています。また、網膜中心動脈閉塞および網膜中心静脈閉塞の例も報告されています。 血栓塞栓症疾患の既往歴のある患者では、静脈または動脈の血栓症のリスクが増大するおそれがあります。 血栓症のリスクが増大するおそれがあるので、本剤は第IX因子複合体濃縮製剤または活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤と併用しないでください。 播種性血管内臓固症候群(DIC)患者に本剤の投与が必要な場合には、当該疾患の治療経験がある医師が、十分に監視を行なってください。 	<p>Cyklokapron®錠</p> <p>以下に該当する場合はCyklokapron錠を服用しないでください。</p> <ul style="list-style-type: none"> 足や肺などの血栓 腎不全 トナネキサム酸または他の成分のいずれか1つにアレルギー反応を示す <p>以下に該当する場合は担当医師に相談してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> 尿中に血液が認められる コントロール不能な出血の既往歴がある 足や肺などの血栓の既往歴がある 過去に長期間毎日この薬剤を服用した経験がある(通常の視力検査および肝臓の状態を調べる血液検査を受ける必要がある場合がある) 腎臓疾患がある 妊娠中、または妊娠の可能性がある、あるいは授乳中である 他の薬剤を服用中である 線維素溶解剤(ストレプトキナーゼなどの血栓溶解剤)を服用中である 	<p>Cyklokapron® 500 mg</p> <p>以下の疾病を抱えている人は、Cyklokapronを服用する前に医師に相談してください:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 月経が不規則な人、 ● 以前に血栓のあった人、および両親兄弟に血栓が見つかった人。 ● 尿に血液が混じる人(月経から月経までの間)。 ● 腎臓疾患がある人。 	<p>胃腸障害(悪心、嘔吐、下痢)を発生するおそれがありますが、用量の減量によって消失することがあります。めまい感および低血圧が時折報告されています。低血圧は静注速度が速い場合に観察されています。この反応を予防するには、注入速度を毎分1ml以内としてください。この副作用は経口投与では報告されていません。</p> <p>海外の市販後報告:血友病患者において、出血予防以外の適応によりトラスネキサム酸が投与された場合の血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓症、急性腎皮質部壊死、および網膜中心動脈・静脈閉塞など)の報告は稀です。しかし、医学的現象報告の自発性が求められる性質と管理欠如のため、実際の発生率および本剤と現象の因果関係を判断することは不可能です。</p>
副作用	<p>他の薬剤と同様に、Cyklokapron錠にも副作用の可能性があります。</p> <ul style="list-style-type: none"> 服用中に気分が悪くなったり、下痢を生じたりすることがあります。 稀にアレルギー性皮膚反応を起こす場合もあります。 血圧が突然低下して、気が遠くなったりめまいがしたり、あるいは立ち上がったときに目がかすみむくみがあります。ゆっくりと立ち上がることでこの症状がやわらぎます。このような症状があったら担当医師に伝えてください。 稀に血栓形成などの血栓塞栓症が生じることがあります。 <p>以下の場合には担当医師にただちに連絡してください: 色覚の変化など、視力になんらかの変化を認めた場合</p> <p>この薬剤の服用中に副作用が起きた場合には担当医師または薬剤師に相談してください。</p>	<p>一般的(100名のうち1名以上の割合):不快、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまい。</p> <p>比較的まれ(100名のうち1名未満の割合):アレルギー性皮膚反応(例 発疹)。</p> <p>まれ(1000名のうち1名未満の割合):色覚障害または他の視覚障害。</p> <p>ごくまれには、血栓が報告されたケースもあります。</p>	<p>腎不全患者に投与する場合は、蓄積のリスクがあるため、CYKLOKAPRON錠および注射剤の用量を減量してください(用法・用量の項を参照)。</p> <p>本剤を投与された上部尿路出血患者において、血栓形成による尿管閉塞を発生した例が報告されています。</p> <p>本剤を投与された患者において、静脈および動脈の血栓症または血栓塞栓症を発生した例が報告されています。また、網膜中心動脈閉塞および網膜中心静脈閉塞の例も報告されています。</p> <p>血栓塞栓症疾患の既往歴のある患者では、静脈または動脈の血栓症のリスクが増大するおそれがあります。</p> <p>血栓症のリスクが増大するおそれがあるので、本剤は第IX因子複合体濃縮製剤または活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤と併用しないでください。</p> <p>播種性血管内臓固症候群(DIC)患者に本剤の投与が必要な場合には、当該疾患の治療経験がある医師が、十分に監視を行なってください。</p>

情報源	添付文書	患者用薬剤情報	イギリス
発売国	イタリヤ	オーストラリア、ニュージーランド	
商品名	TRANEX [®]	Cyklokapron	Cyklokapron [®] 錠
適応症	<p>【内科】降血、消化性出血、白血病、肝硬変および血友病における出血症候群、血小板減少性紫斑病、ならびに血栓溶解療法および輸血中の事故における予防と治療。</p> <p>【外科】特に、肺、心臓血管、および腹部の外科手術などのあらゆる種類の手術時、ならびに術後および外傷性ショックにおける予防および抗出血治療。</p> <p>【泌尿器科】前立腺、膀胱、および腎臓の外科手術時の予防および抗出血療法、ならびに血尿。</p> <p>【産科】分娩後および産褥期の出血、出血性外ロバテラ、機能性子宮出血、びまん性出血症候群における見たところ初期または症候性の月経過多の予防と治療。初期の産褥亢進(胎盤早期剥離、早発性胎盤分離)。</p> <p>【耳鼻咽喉科】扁桃摘出術中、専門医による手術一般および鼻出血時の予防および抗出血治療。</p> <p>【口腔科】顔面手術および抜歯における予防と抗出血治療。</p>	<p>この薬剤は、さまざまな状況において短期間の出血の予防または軽減を目的として使用されます。この薬剤の適応は以下のとおりです。</p> <ul style="list-style-type: none"> 前立腺手術後(前立腺摘除術後) 重い月経期間(月経過多) 鼻血(鼻出血) 子宮頸管の外科手術(子宮頸部円錐切除術) 眼内出血(外傷性前房出血) 血友病患者における抜歯*この適応の場合には医師から伝えられます。 遺伝性血管神経性浮腫(HANO)*この適応の場合には医師から伝えられます。 	
1回量	不明	1000mg~1500mg 250mg~375mg	333.3mg~500mg 500mg~750mg
1日量	500mg~1000mg 1000mg~3000mg	4000mg~6000mg 1000mg~1500mg	1000mg~1500mg
警告	<p>TRANEX は、重篤な腎不全や無尿症候群においては使用してはけません。重篤度の低い腎機能障害の場合は、必ず慎重に使用してください。</p> <p>心疾患および肝障害の患者では、製品の投与に特別の注意を必要とします。薬物の胎盤通過と胎児に対する影響の可能性については不明であるため、TRANEX は妊娠がわかっている場合またはその可能性がある場合には使用しないでください。</p>		
禁忌	<p>製品に対する既知の個々の過敏症。<u>血栓塞栓性疾患、動脈および静脈の血栓症。</u></p> <p>腔内出血、重篤な腎不全。</p>	<p>CYKLOKAPRON、あるいはこの説明書の最後に記載されたいずれかの成分に対するアレルギーがある場合には、CYKLOKAPRON を服用しないでください。</p> <p>服薬中の治療を受けている場合には、CYKLOKAPRON を服用しないでください。</p> <p>足、肺あるいはその他の体の部位の血栓に対する治療を受けている場合には、CYKLOKAPRON を服用しないでください。</p> <p>後天性の色覚異常がある場合には CYKLOKAPRON を服用しないでください。</p>	

イタリヤ TRANEX®	オーストラリア、ニュージーランド Cyclokapron CYKLOKAPRON の服用を開始する前に、次のことをすべて担当医師に話す必要があります。 ・血塗の既往歴があるいは家族歴がある場合 ・重度の痔瘻がある場合 ・尿中の血液の有無にかかわらず腎臓疾患がある場合 ・妊娠中、あるいは妊娠の可能性がある場合 ・授乳中、あるいは授乳の予定がある場合	イギリス Cyclokapron®錠 以下に該当する場合は担当医師に相談してください。 ・尿や肺などの血塗の既往歴がある ・腎臓疾患がある ・尿中に血液が認められる ・コントロール不能な出血の既往歴がある ・過去に長時間毎日この薬剤を服用した経験がある(通常の視力検査および肝臓の状態を調べる血液検査を受ける必要がある場合があります) ・妊娠中、または妊娠の可能性がある、あるいは授乳中である ・血塗の形成を防ぐ薬剤(線維素溶解剤)を服用中である ・他の薬剤を服用中である	薬剤の服用中に気分が悪くなったり、下痢を生じたりすることがあります。視力になんらかの変化を認めた場合には、薬剤の服用をただちに中止し担当医師に相談してください。 この薬剤の服用中に副作用が起きた場合には担当医師または薬剤師に相談してください。
副作用	TRANEX は一般に忍容性に優れていますが、稀に、疲労感、結膜刺激症状、鼻閉、そう痒、皮膚発赤、発疹がみられることがあります。 稀に起立性低血圧の例が認められます。 トナネキサム酸に対する過敏症が現れた場合には、治療を中止または中断して、適切な治療を開始してください。	次のいずれかの症状に気付いた場合や気になる場合には、担当医師または薬剤師に知らせてください。 ・悪心 ・嘔吐 ・下痢 これらは CYKLOKAPRON によりみられる副作用です。これらはほとんどの場合、軽度で一過性です。 次のいずれかを認める場合には、ただちに担当医師に知らせるか、あるいは最寄りの病院の緊急救命室を受診してください。 ・突然の疼痛 ・突然の足または腕の腫脹 ・めまい感 ・アレルギー性皮膚反応 ・視力の変化 これらは重篤な副作用である可能性があります。緊急の医療処置が必要になる場合があります。 これらの副作用は稀です。	薬剤の服用中に気分が悪くなったり、下痢を生じたりすることがあります。視力になんらかの変化を認めた場合には、薬剤の服用をただちに中止し担当医師に相談してください。 この薬剤の服用中に副作用が起きた場合には担当医師または薬剤師に相談してください。

III. 色覚異常に対する安全性について

第一製薬がこれまでに入手しているトラネキサム酸投与との因果関係が否定できない有害事象のうち、色覚異常（色盲）症例は8例に認められた。以下に詳細を示す。

1. トラネキサム酸経口投与による色覚異常症例

トラネキサム酸経口投与による色覚異常症例は、1例に認められた（表30）。この症例は50歳代の女性で本剤同様、顔面のシミとりを目的にトラネキサム酸が1500mg/日が投与された。5日後、一過性の色覚異常（軽微）を認め、トラネキサム酸を中止することにより、3日後に回復した。経口剤投与による報告はこの1例のみである。

表30 色覚異常症例<経口剤>

1	トランサミンカプセル 女・50歳代 医師報告副作用名：一過性の色覚異常 発現日：■■年■■月■■日 非重篤・軽微、回復（H16年5月28日） 【経過】 顔面のシミとりに使用（1500mg/日 5日間） 5/20 処方開始、■■/■■ 目の疲れを自覚、5/25 徐々に視野、色覚に異常を感じて来院。 トランサミン中止、5/28 再来院時には全く問題ない状態まで回復
---	--

2. トラネキサム酸注射剤投与による色覚異常症例

一方、注射剤投与では、7例に色覚異常症例が認められた（表31）。主に止血目的で使用されており、7例中5例は回復、2例が軽快をみている。症例2は56歳の男性で厚労省報告された重篤症例である。消化管出血に2g/日使用され、投与開始10日後に大量出血を起こし、周囲が暗いと訴えるようになり、次第に色覚異常（暗黒感）が強くなり、視野狭窄と視力低下も出現した。

また、医療用注射剤の添付文書には、薬安第54号（昭和59年6月4日）の通知を受け、既に一過性の色覚異常が副作用として記載されている。なお、この通知にて記載指示を受けたのは注射剤のみで、経口剤の添付文書には記載されていない。

3. 副作用

2) その他の副作用

種類	副作用発現頻度
	不明 ^{注)}
眼	一過性の色覚異常（静脈内注射時）

^{注)} 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明

表31 色覚異常症例<注射剤>

1	トランサミンS注 男性 37歳
	<p>医師報告副作用名：一過性色覚異常 発現日：■■■■年■■月■■日 非重篤・中等度，回復</p> <p>【経過】 急性咽喉炎に使用（10mL/日 1日間） 10分後より視界に映るもの総てが黄色を帯び，やや明るさも減弱した状態が20分続き，その後急速に色覚，明るさ共に回復した。</p>
2	トランサミンS注 男性 56歳（厚労省報告症例）
	<p>医師報告副作用名：色覚異常 発現日：■■■■年■■月■■日 重篤・高度，軽快</p> <p>【経過】 消化管出血に使用（2g/日 30日間） 吐血により緊急入院，内視鏡による止血術を行い，トランサミンS 2A/日投与。 翌日大量出血，胃潰瘍と十二指腸潰瘍びらん面から出血，止血した。 大量出血の10日後，周囲が暗いと訴えるようになり，次第に色覚異常（暗黒感）が強くなり，視野狭窄と視力低下も出現。 更に11日後，「ほとんど見えない。ある一点だけが見えて，そこに入ってきたものは比較的細かく見える」と訴えた。 更に7日後，トランサミンS中止 中止翌日，少し視界が明るくなる その2日後，ベッドサイドの人物像がわかるようになってきた。</p>
3	トランサミン注 女性 70歳
	<p>医師報告副作用名：一過性色覚異常 発現日：■■■■年■■月■■日 非重篤・軽微，回復</p> <p>【経過】 皮下出血斑にてトランサミン注使用（使用量不明） 点滴終了後しばらくして昼間なのに夕方のように暗くなった また，帰宅までの1時間半程度 紺色の上着が星のように銀色に光ってみえた。</p>
4	トランサミン注 女性 23歳
	<p>医師報告副作用名：周囲がオレンジ色に見える（MedDRA LLT：色覚異常） 発現日：■■■■年■■月■■日 非重篤・軽微，回復</p> <p>【経過】 内出血の止血目的で使用（250mg/日 1日間） 直後からくしゃみ，鼻汁が出現するが，自力で帰宅（車を運転して3～4分）。</p>

	<p>帰宅後「周囲がオレンジに見える」という症状が出現した。 1時間以内に症状は消失し、仕事に赴いた。 この間、意識の減損は認められなかった。</p>
5	<p>トランサミン注 女性 13歳</p> <p>医師報告副作用名：色覚障害 発現日：■■■■年■■月■■日 非重篤・軽微，回復 【経過】 経鼻挿管後に咽頭痛ありトランサミン静注（IV 10mL 1日間） 直後より目の前が黄色くなり，目がちらつき，嘔気発現 20分後に回復</p>
6	<p>トランサミン注 女性 61歳</p> <p>医師報告副作用名：色覚異常，全体的に黄色がかって見える 発現日：■■■■年■■月■■日 非重篤・軽微，回復 【経過】 内視鏡による組織生検後の止血目的で使用（10mL 1日間） トランサミン静注後色覚異常を訴えるが1時間後に回復</p>
7	<p>トランサミン注 女性 70歳代</p> <p>医師報告副作用名：色覚異常 発現日：■■■■年■■月■■日 非重篤・軽微，軽快 【経過】 投与目的不明（250mg/日 6日後も継続） 投与中に目がキラキラ感じるようになってきたとの訴えあり。 点滴後2時間ほどしたところで消失した。 症状が強いわけではないため投与継続しており，症状消失までの時間は1時間程度に減少しているとの事。</p>

まとめ

- ① これまでに第一製薬が入手しているトラネキサム酸投与による色覚異常症例は，注射剤投与7例，経口剤投与1例であり，経口剤投与例で少なかった。
- ② 経口剤投与で認められた「一過性の色覚異常」は軽微であり，発現3日後に回復している。当該症例の1日投与量は1500mgであり，本剤投与量の2倍が投与されていた。
- ③ 「一過性の色覚異常」の副作用は医療用注射剤の添付文書にのみ記載されており，経口剤には記載されていない。
- ④ トラネキサム酸単回経口投与(250mg)薬物動態プロファイルは， C_{max} 3.9 μ g/ml， $t_{1/2}$ 3.1hr，尿中排泄：未変化体として約40～70%（投与24時間以内），静脈内投与(1000mg)は， C_{max} 60.0 μ g/ml (15min)， $t_{1/2}$ 1.9hr，尿中排泄：未変化体として76%（投与24

時間以内)で、共に半減期は短く、いわゆる尿中排泄型薬剤であり、長期投与による蓄積の可能性は低いと考えられる。

以上の観点から、医療用トランキサム酸製剤では、注射剤のみに「一過性の色覚異常」が記載されており、経口剤では記載がなく、また、これまでの症例入手状況をも、「色覚異常」の報告は注射剤では多いが、経口剤で報告されたのはこれまでのところ1例のみである。

したがって、現時点では、「色覚異常」については例数が少ないという理由により本剤添付文書における記載は不要と考える。しかしながら、今後も本剤だけでなく、医療用製剤についても最新の安全性情報の入手に努め、「色覚異常」に関連付けられる症例が集積するようであれば、本剤の「使用上の注意」において適切に記載変更をおこないたいと考えている。