

日本標準商品分類番号

876343

2023年3月改訂（第7版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤

注射用アナクト[®]C 2,500単位 献血

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人活性化プロテインC

Anact C Injection 2500 units

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 乾燥濃縮人活性化プロテインC 2,500単位
一般名	和名：乾燥濃縮人活性化プロテインC 洋名：Freeze-dried Human Activated Protein C Concentrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2000年 9月 22日 薬価基準収載年月日：2000年 11月 17日 販売開始年月日：2001年 1月 31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：KMバイオロジクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-345-724 （受付時間：9:00～17:00 土日祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kmbiologics.com/medical/

本IFは2023年3月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	25
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 分布	29
6. RMPの概要	3	6. 代謝	33
		7. 排泄	33
II. 名称に関する項目	4	8. トランスポーターに関する情報	33
1. 販売名	4	9. 透析等による除去率	33
2. 一般名	4	10. 特定の背景を有する患者	33
3. 構造式又は示性式	4	11. その他	33
4. 分子式及び分子量	4		
5. 化学名（命名法）又は本質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	◆冒頭部の注意事項	34
		1. 警告内容とその理由	34
III. 有効成分に関する項目	5	2. 禁忌内容とその理由	34
1. 物理化学的性質	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 重要な基本的注意とその理由	34
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
IV. 製剤に関する項目	6	7. 相互作用	36
1. 剤形	6	8. 副作用	37
2. 製剤の組成	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	10. 過量投与	38
4. 力価	6	11. 適用上の注意	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	12. その他の注意	39
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	IX. 非臨床試験に関する項目	40
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	1. 薬理試験	40
9. 溶出性	9	2. 毒性試験	40
10. 容器・包装	9		
11. 別途提供される資材類	9	X. 管理的事項に関する項目	43
12. その他	9	1. 規制区分	43
		2. 有効期間	43
V. 治療に関する項目	10	3. 包装状態での貯法	43
1. 効能又は効果	10	4. 取扱い上の注意	43
2. 効能又は効果に関連する注意	10	5. 患者向け資材	43
3. 用法及び用量	10	6. 同一成分・同効薬	43
4. 用法及び用量に関連する注意	11	7. 国際誕生年月日	43
5. 臨床成績	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	43
		9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	43
VI. 薬効薬理に関する項目	16		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16		
2. 薬理作用	16		

目次

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
11. 再審査期間.....	44
12. 投薬期間制限に関する情報.....	44
13. 各種コード.....	44
14. 保険給付上の注意.....	44
X I. 文献.....	45
1. 引用文献.....	45
2. その他の参考文献.....	45
X II. 参考資料.....	46
1. 主な外国での発売状況.....	46
2. 海外における臨床支援情報.....	46
X III. 備考.....	47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報.....	47
2. その他の関連資料.....	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1976年、Stenfloらによりウシの血漿中に新しいビタミンK依存性たん白質が発見され、プロテインCと命名された。1977年、KisielらはウシプロテインCがトロンビンにより限定分解を受けセリンプロテアーゼ活性を有する活性化プロテインC（APC）に変換されて抗凝固作用を発揮することを明らかにし、1979年にはヒト血漿からプロテインCを精製し、ウシプロテインCと同様な性状を有することを明らかにしたり。1981年、Esmonらは、血管内皮細胞表面にはトロンビンによるプロテインC活性化反応を促進するコファクターが存在することを、また翌年には、このコファクターを精製してトロンボモジュリン（TM）と命名し、トロンビンによるプロテインC活性化効率がTM存在下で1,000倍以上高まることを示した²⁾。これらの事実からプロテインCの活性化は生理的な反応であり、APCは重要な抗凝固因子として機能していると考えられるようになった。

財団法人化学及血清療法研究所（以下、化血研：現KMバイオロジクス株式会社）は、APCが汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）や血栓症等の過剰な凝固状態を抑制することが期待できる血漿たん白成分であることに着目し、1986年4月より精製濃縮したAPC製剤（アナクト®C）の開発に着手した。一方、帝人株式会社（以下、帝人：現 帝人ファーマ株式会社）も同時期にプロテインCの基礎的研究を行っており、1988年2月に、化血研と帝人は共同開発契約を締結した。

その後、1989年6月からDICを対象とした臨床試験を進めていたが、早期第Ⅱ相試験を実施中に、従来の薬剤では対応が難しいプロテインC欠乏症に起因する血栓症にも本剤を使用したいとの要望が臨床医からなされるようになり、早期に適応を取得することが望まれていた。

そこで、1993年4月よりプロテインC欠乏症を対象とした臨床試験を実施し、1993年11月に希少疾病用医薬品としての指定も受けた。

臨床試験の結果、「先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症」に対する有効性と安全性が認められたため、本効能・効果に対して2000年9月に製造承認を受けた。本剤は、化血研が製造し、帝人と化血研で2001年1月に販売を開始した。

その後、2006年10月に「先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病」に対する有効性と安全性が認められ、効能・効果の追加が承認された。

その後、2015年3月、深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症、2018年3月に電撃性紫斑病の再審査結果が公示され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認・拒否事由）のいずれにも該当しないとされた。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症に対する有効率は、それぞれ4/5例及び1/2例であった^{3, 4)}。また、電撃性紫斑病に対する有効率は2/2エピソードであった⁵⁾。(承認時)

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (2) 副作用

その他の副作用としてAST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇、BUN上昇、頭痛(いずれも1~5%未満^{注)})等があらわれることがある。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

注) 発現頻度は未承認の治験成績、使用成績調査の成績を含む。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) ヒト活性化プロテインC製剤である。

本製剤はヒト血漿から精製した血漿分画プロテインCを活性化させた製剤である。

- (2) 活性型のプロテインCが有する生体本来の機能により、抗凝固作用を発揮する。

活性化プロテインC (APC) はプロテインSをコファクターとし、内皮細胞の機能に依存せずに活性型の凝固因子VaとVIIIaを不活化した (*in vitro*)⁶⁾。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

- (3) イムノアフィニティークロマトグラフィー及びウイルス除去膜処理によりウイルスを除去し、さらに、65°C96時間の乾燥加熱によるウイルス不活化処理を施している。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

- (4) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

- (5) 最終製品について、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNAに対する核酸増幅検査陰性であることを確認している。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有無	参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023年3月1日時点)

本剤は「先天性プロテインC欠乏症に起因する次の疾患の改善：表在性静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症及び電撃性紫斑病」を効能・効果として2003年11月5日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品(指定番号：第16号)を受けている。なお、2018年7月2日にKMバイオロジクス株式会社に承継された。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

注射用アナクト®C 2,500 単位

(2) 洋名

Anact C Injection 2500 units

(3) 名称の由来

Anti-Coagulant=アンチコアグラント=抗凝固剤を由来とする

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

乾燥濃縮人活性化プロテインC

(2) 洋名（命名法）

Freeze-dried Human Activated Protein C Concentrate

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当資料なし

4. 分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

分子量：約 61,000

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード：CTC-111

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点 (pI) : 4.4~5.0 にかけて数本のバンドが確認された。

紫外吸収スペクトル : 280nm に吸収極大を示し、290nm にわずかなショルダーを認めた。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人活性化プロテインCの同定試験」による

定量法

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人活性化プロテインCの力価試験」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液付）

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色から淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.7～7.3

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：該当なし

バイアル内圧：陰圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）で溶解したとき、1mL 中の組成は下記のとおりである。

有効成分	活性化プロテイン C	500 単位
添加剤	人血清アルブミン	25mg
	クエン酸ナトリウム水和物	5.9mg
	グリシン	5mg
	塩化ナトリウム	7mg

本剤の有効成分である活性化プロテイン C 及び添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。

本剤は製造工程において、ヒトの血液由来成分（トロンビン、採血国：日本、採血方法：献血）、マウスハイブリドーマ細胞株由来成分（抗プロテイン C モノクローナル抗体）及びブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。

(2) 電解質等の濃度

クエン酸ナトリウム水和物 5.9mg/mL、グリシン 5mg/mL、塩化ナトリウム 7mg/mL、

総 Na：178.0mEq/L、総 Cl：119.8mEq/L

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

日本薬局方注射用水 5mL

4. 力価

APC 活性 1 単位とは、正常人血漿と APC を含む測定試料とを同量混和したとき活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を 2 倍に延長する、測定試料 1mL 中に含まれる活性量と定義する。

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

マウスハイブリドーマ細胞由来成分（抗プロテインCモノクローナル抗体）
原料血漿由来の夾雑物

6. 製剤の各種条件下における安定性

下記の保存条件で試験した結果、いずれの試験項目にも変化は認められず、保存期間を通じて規格に適合した。

<試験項目>

苛酷試験：外観・性状、pH試験、力価試験、浸透圧比試験、含湿度試験、活性化凝固因子否定試験、たん
白質含量試験、ゲルろ過分析、ウエスタンブロッティング分析

長期保存試験：外観・性状、溶解時間、含湿度試験、pH試験、活性化凝固因子否定試験、力価試験、無菌
試験、異常毒性否定試験、発熱試験

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	30°C±1°C 75%RH 1876Lux/hr (累計 120 万 Lux・hr)	無色バイアル 密封	28 日間	規格に 適合した
長期 保存 試験	10°C±1°C 50%RH 以上 遮光	無色バイアル 密封	42 箇月	規格に 適合した

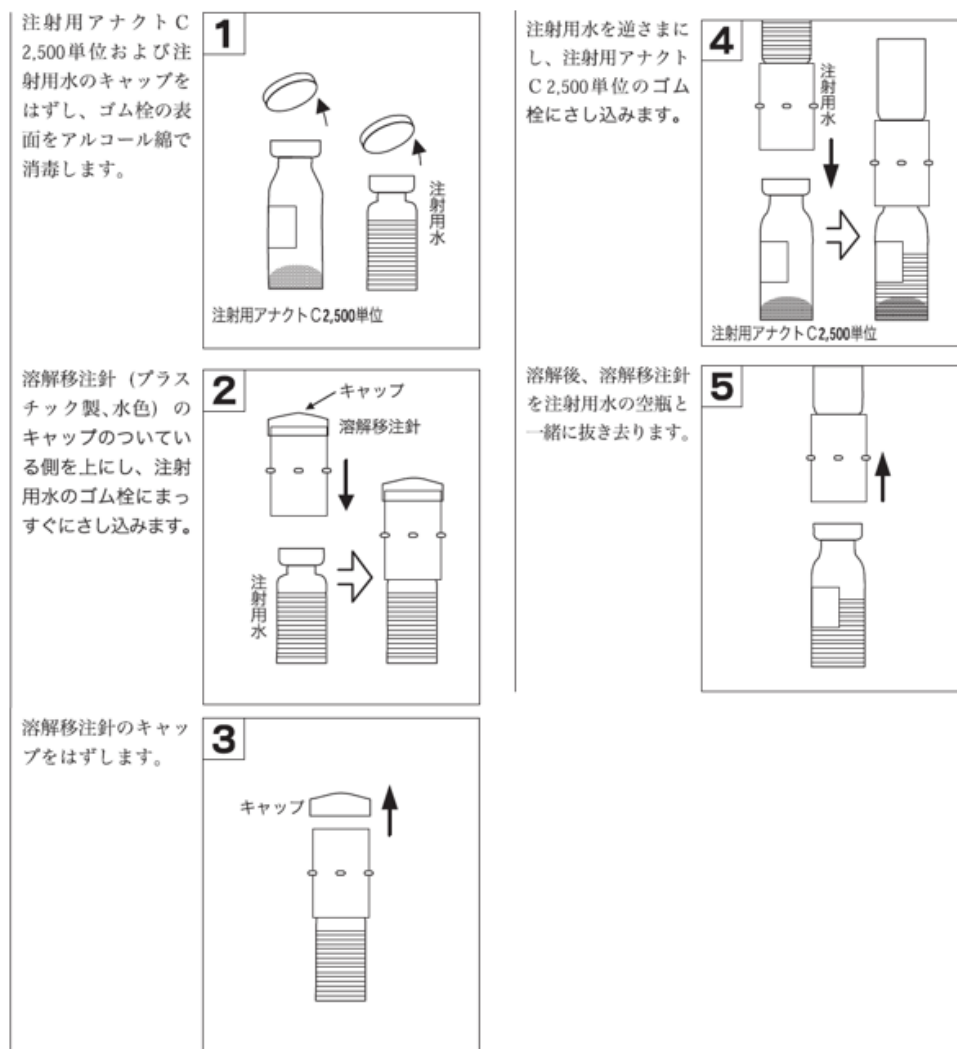
なお、本剤の貯法は 10°C 以下に凍結を避けて保存、有効期間は 3 年である。

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

本剤は、添付の溶剤（日本薬局方注射用水 5mL）で溶解する。



溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものは速やかに使用すること。なお、使用後の残液は再使用しないこと。

溶解後の安定性

本剤を添付の溶解液で溶解し、下記の保存条件で試験した結果、いずれの試験項目においても保存期間を通じて規格に適合していた。

試験項目：外観・性状、pH 試験、力価試験、ゲルろ過分析、ウエスタンブロッティング分析

保存条件	保存形態	保存期間	結果
10°C±1°C（遮光）	無色バイアル、密封	48 時間	規格に適合した
25°C±1°C（遮光）			
25°C±1°C（1000Lux/hr）			

ただし、一度溶解したものは、速やかに使用すること。なお、使用後の残液は再使用しないこと。
（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- 1) アミノ酸類の輸液と混合すると、添加されている抗酸化剤により活性化プロテインC活性の顕著な低下が認められるので、抗酸化剤（亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）が添加されている製剤と混合しないこと。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）
- 2) 配合変化試験成績：（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
なお、試験成績の概要は以下のとおりである。

①主な外観変化

- i) アミカリック輸液、アミノレバン点滴静注、モリへパミン点滴静注：配合 12 時間後から微粒子が認められた。
- ii) アミパレン輸液：配合 24 時間後から微粒子が認められた。
- iii) ソリター-T3 号輸液、フィジオゾール 3 号輸液、KN3 号輸液、大塚生食注、ハイカリック液-3 号、ポタコール R 輸液、ヴィーン D 輸液：配合 48 時間後にわずかに微粒子が認められた。

②本剤の力価が低下した製剤

アミカリック輸液、アミパレン輸液、アミノレバン点滴静注、モリへパミン点滴静注

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中央部に針を垂直に挿入すること。

- (2) 包装

1 バイアル 溶剤（日本薬局方注射用水）5mL、溶解移注針添付

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス製
ゴム栓：ブチルゴム製

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

先天性プロテインC欠乏症に起因する次の疾患

- 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症
- 電撃性紫斑病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤は先天性プロテインC(PC)欠乏症の患者に使用すること。

先天性PC欠乏症とは以下の項目のいずれかに該当するものである。

なお、健康な低出生体重児、新生児、乳児でもPC活性および血液凝固第Ⅶ因子活性が低いことが知られているので、先天性PC欠乏症の診断には留意すること。

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

5.2 先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病の患者とは5.1に示す先天性PC欠乏症に該当し、かつ皮膚壊死を伴う紫斑等の皮膚所見を呈している患者である。

なお、電撃性紫斑病の徴候を呈している患者で、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）様の臨床検査異常が認められ、先天性PC欠乏症が起因すると疑われる場合には、原則として初回発症時においては、5.1に示す先天性PC欠乏症の診断結果を待たずに本剤の投与を開始することを考慮する。この場合においても可能な限り、本剤投与前にPC活性を測定すること。

5.3 先天性活性化プロテインC不応症であるホモ接合体factor V Leiden mutationの患者に対する本剤の効果は期待できない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症〉

本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常1日に活性化プロテインC 200～300単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈電撃性紫斑病〉

本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。

投与1日目	活性化プロテインC 100単位/kg体重を緩徐に静脈内投与し、その後、600～800単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。
投与2日目以降	1日に活性化プロテインC 600～900単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 症状の改善が認められた後、再発・再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を考慮すること。

7.2 本剤の臨床試験において、6日間を超えた投与経験はない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

<前期試験>

健康成人男子に本剤 250 単位/人 (n=2)、500 単位/人 (n=2)、1,000 単位/人 (n=3)、2,000 単位/人 (n=3) を単回投与した結果、副作用はみられなかった。また、健康成人男子に本剤 2,000 単位/人 (n=3) を3日間反復投与した結果、全例に一過性の軽度の頭痛が発生したが、これは投与速度が速すぎたことによる可能性が高いと考えられた。一般臨床検査においては、臨床的に問題となるような異常変動はみられなかった⁷⁾。

<後期試験>

健康成人男子に本剤 2,000 単位/人 (n=3)、4,000 単位/人 (n=3) を3日間反復投与した結果、副作用及び臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動はみられなかった⁷⁾。

注) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症に対して承認されている用法・用量は1日 200~300 単位/kg 体重 (体重 50kg として 10,000~15,000 単位/人) を24時間かけて点滴静脈内投与である。

また、先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対して承認されている用法・用量は、1日目は100 単位/kg 体重を緩徐に静脈内投与後、600~800 単位/kg 体重/日を24時間かけて点滴静脈内投与、2~6日目は600~900 単位/kg 体重/日を24時間かけて点滴静脈内投与である。

(3) 用量反応探索試験

悪性腫瘍、感染症、白血病などでDICと診断(厚生省研究班DIC診断基準)された患者ないしDICの疑いがある患者49名を対象に本剤5,000~15,000 単位/人の投与量で24時間点滴静脈内投与を3~6日行った。その結果、全般改善度の「改善」以上の改善率は62.5%、有用度の「有用」以上の有用率は63.6%で、副作用は軽度の嘔気、嘔吐、頭痛、動悸が1例に出現し、出現率は2.3%であった。投与量別の改善率及び有効率に有意差は認められず(Kruskal-WallisのH検定)、5,000 単位/人投与の低投与量群においても有効な症例が認められた。

また、投与前後での凝血学的検査値を検討した結果、フィブリン・フィブリノゲン分解産物(FDP)及びフィブリン・フィブリノゲン分解産物E分画(FDP-E)の有意の減少と、フィブリノゲンの有意の増加がみられた(Student-t検定)。さらに、Dダイマー、トロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)、プラスミン- α 2プラスミンインヒビター複合体(PIC)の有意の減少が認められ(Student-t検定)、本剤の抗凝固作用が示された⁸⁾。

注1) 先天性プロテインC欠乏症に起因する血栓症患者はきわめて少ないため、本対象での用量設定試験を実施することは事実上不可能である。DICは血管内に播種性血栓を形成し全身性に過凝固状態がもたらされる疾患であり、プロテインC欠乏症のそれは局所性であるが、いずれの病態においても期待される治療効果は本剤の抗凝固作用に基づくものである。従ってDICを対象とした早期第II相試験結果を、先天性プロテインC欠乏症に起因する血栓症の用量設定に用いることは妥当性があると判断した。

V. 治療に関する項目

注 2) 当該試験の対象のうち、本剤の承認されている効能・効果は、先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病である。

注 3) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症に対して承認されている用法・用量は1日 200～300 単位/kg 体重（体重 50kg として 10,000～15,000 単位/人）を24時間かけて点滴静脈内投与である。

また、先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対して承認されている用法・用量は、1日目は100 単位/kg 体重を緩徐に静脈内投与後、600～800 単位/kg 体重/日を24時間かけて点滴静脈内投与、2～6日目は600～900 単位/kg 体重/日を24時間かけて点滴静脈内投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

①深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

先天性及び後天性のプロテインC欠乏症の急性期の血栓症（表在性・深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病等）と手術・周産期の予防的投与を対象とし、本剤 100～300 単位/kg 体重の投与量で24時間点滴静脈内投与を3～6日行った。

その結果、先天性プロテインC欠乏症の肺血栓塞栓症との合併症を含む深部静脈血栓症に対する全般改善度の中等度以上の改善は、5例中4例であった。このうち、肺血栓塞栓症に対する全般改善度の中等度以上の改善は、2例中1例であった。

また、安全性解析対象症例 20 例中 2 例（同一患者）に好酸球の増多の副作用が発現したが、いずれも軽症であった³⁾。

②電撃性紫斑病

先天性プロテインC欠乏症の電撃性紫斑病患者に1日目は100 単位/kg 体重を静脈内投与後、600～800 単位/kg 体重/日を点滴静脈内投与、2～6日目は600～900 単位/kg 体重/日を24時間点滴静脈内投与した結果、有効性解析対象症例 2 例ともに著明改善であった。安全性解析対象症例 3 例に副作用は認められなかった⁵⁾。

注 1) 当該試験の対象のうち、本剤の承認されている効能・効果は、先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病である。

注 2) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症に対して承認されている用法・用量は1日 200～300 単位/kg 体重（体重 50kg として 10,000～15,000 単位/人）を24時間かけて点滴静脈内投与である。

注 3) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対して承認されている用法・用量は、1日目は100 単位/kg 体重を緩徐に静脈内投与後、600～800 単位/kg 体重/日を24時間かけて点滴静脈内投与、2～6日目は600～900 単位/kg 体重/日を24時間かけて点滴静脈内投与である。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 「先天性PC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症」の市販後調査結果の概要⁹⁾

項目	使用成績調査	市販後臨床試験	特別調査（随時）
調査目的	使用実態下における本剤の安全性、有効性の把握	先天性プロテインC欠乏症患者における本剤の体内薬物動態の検証及び使用実態下における安全性、有効性の把握	抗体産生に影響を与えるとされる要因の検出及び当該抗体産生に伴う本剤の安全性、有効性に関する情報の抽出
調査期間	10年間 (2000年9月22日～2010年9月21日)	5年間 (2001年7月～2006年3月)	10年間 (2000年9月22日～2010年9月21日)
目標症例数	全症例	5例	使用成績調査及び市販後臨床試験で抗APC抗体産生が疑われ、抗APC抗体の測定が行われた全症例
有効性の評価	臨床症状改善度及び凝血学的改善度から評価マトリクス表により全般改善度を判定	臨床症状改善度及び凝血学的改善度から評価マトリクス表により全般改善度を判定	臨床症状改善度及び凝血学的改善度から評価マトリクス表により全般改善度を判定

調査結果	有効性	重点調査項目	安全性
有効性	判定不能を除く有効性解析対象のうち、深部静脈血栓症患者38エピソード及び急性肺血栓塞栓症患者11エピソードでの有効率はそれぞれ26/38エピソード(68.4%)及び5/11エピソード(45.5%)であった。	「電解質の変動」、「抗APC抗体産生を疑わせる事象」、「出血傾向」について調査したが、「抗APC抗体産生を疑わせる事象」はなく、「電解質の変動」は血中カリウム減少が1症例(1.0%)に1件、「出血傾向」は肺出血が2症例(1.9%)に2件認められた。	副作用は安全性解析対象症例104症例のうち15例(14.4%)に副作用45件が発現した。主な副作用はAST上昇4件(3.8%)、ALT上昇4件(3.8%)であった。重篤な副作用は5症例(4.8%)に14件、未知の副作用は12症例(11.5%)に19件認められた。
重点調査項目	「抗APC抗体産生を疑わせる事象」は認められなかった。	「抗APC抗体産生を疑わせる事象」は認められなかった。	副作用は安全性解析対象症例5症例のうち1症例(20.0%)に2件認められたが、いずれも非重篤であった。
安全性	使用成績調査及び市販後臨床試験で抗APC抗体産生が疑われ、抗APC抗体の測定が行われた全症例を対象として実施することとしたが、該当症例がなかったため実施しなかった。		

V. 治療に関する項目

②「先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病」の市販後調査結果の概要¹⁰⁾

	項目	使用成績調査	特別調査（随時）
調査方法	調査目的	使用実態下における本剤の安全性、有効性の把握	抗体産生に影響を与えると思われる要因の検出及び当該抗体産生に伴う本剤の安全性、有効性に関する情報の抽出
	調査期間	10年間 (2006年10月～2016年10月)	10年間 (2006年10月～2016年10月)
	目標症例数	全症例	使用成績調査及び市販後臨床試験で抗APC抗体産生が疑われ、抗APC抗体の測定が行われた全症例
	有効性の評価	臨床所見について調査担当医師が「改善傾向」、「不変」、「悪化」の3段階で判定	臨床所見について調査担当医師が「改善傾向」、「不変」、「悪化」の3段階で判定
	重点調査項目	1) 抗APC抗体産生を疑わせる事象 2) 出血傾向 3) 電解質（Na、K及びCl）	—

調査結果	有効性	有効性解析対象症例49エピソードのうち、「改善傾向」と判定されたエピソードの割合を「改善率」とした。 本調査において41エピソードが「改善傾向」と判定され、改善率は83.7% (41/49エピソード)であった。	—
	重点調査項目	1) 抗APC抗体産生を疑わせる事象は、いずれの症例においても認められなかった。 2) 出血傾向について、安全性解析対象例24例中16例でヘパリン又はワーファリンが併用されていたが、併用の有無により出血傾向を示す副作用の発現割合に差は認められなかった。 3) 電解質（Na、K及びCl）の変動は、測定結果が得られた23症例で、いずれの電解質についても本剤の投与前後で差は認められなかった。	—
	安全性	安全性解析対象症例24症例中6例(25.0%)に副作用13件が発現した。発現した副作用は、貧血、低ナトリウム血症、出血、紫斑、電撃性紫斑病、血尿、腎出血、発熱、血中クロル増加、血中ナトリウム増加、血中尿素増加、C-反応性蛋白増加、硬膜外血腫各1件(4.2%)であった。	使用成績調査で抗APC抗体産生を疑う症例が認められた場合、調査することを計画していたが、抗APC抗体産生が疑われた症例は認められなかったため実施しなかった。

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

(1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

市販後調査：

1. 使用成績調査（本剤投与症例を全例調査 10年間、有効性と安全性）
2. 市販後臨床試験（APCの薬物動態試験 5症例、5年間）
3. 特別調査（抗APC抗体発生時に、インヒビターの有無を確認）

（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(2) 電撃性紫斑病

市販後調査：

1. 使用成績調査（本剤投与症例を全例調査 10年間、有効性と安全性）
2. 特別調査（抗APC抗体発生時に、インヒビターの有無を確認）

（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(7) その他

1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

国内第 II 相臨床試験の非盲検非対照試験において先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者 5 例に本剤 100～300 単位/kg 体重を 24 時間点滴静脈内投与（3～6 日）した結果、本剤の有効率は次のとおりであった。

投与量 (D) (単位/kg)	深部静脈血栓症						肺血栓塞栓症*					
	判定						判定					
	著明	中等度	軽度	不変	悪化	計	著明	中等度	軽度	不変	悪化	計
100 ≤ D ≤ 200	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
200 < D ≤ 300	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
300 < D ≤ 400	1	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1
計	3	1	1	0	0	5	0	1	1	0	0	2
	中等度改善以上 4/5 例 (80.0%)						中等度改善以上 1/2 例 (50.0%)					

*全て深部静脈血栓症との合併症例である。

副作用は、安全性解析対象（電撃性紫斑病症例を含む）20 例中 2 例（10%）に好酸球増多がみられた^{3,4)}。

注) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症に対して承認されている用法・用量は 1 日 200～300 単位/kg 体重（体重 50kg として 10,000～15,000 単位/人）を 24 時間かけて点滴静脈内投与である。

2) 電撃性紫斑病

国内第II相臨床試験の非盲検非対照試験において先天性プロテインC欠乏症の電撃性紫斑病患者3例に1日目は100単位/kg体重を静脈内投与後、600～800単位/kg体重/日を点滴静脈内投与、2～6日目は600～900単位/kg体重/日を24時間点滴静脈内投与した結果、有効性解析対象症例2エピソードともに著明改善であった⁵⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

新鮮凍結人血漿、乾燥人血液凝固第IX因子複合体、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカリウム

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗凝固作用

本剤は、トロンビンにより活性化されたヒト血液凝固第V因子（F Va）及び第VIII因子（F VIIIa）を選択的に不活化することにより、抗凝固作用を示した。両因子の不活化はリン脂質の存在下でのみ認められ、コファクターであるプロテインS（PS）で促進された（*in vitro*）⁶⁾。

2) 血小板凝集抑制作用

本剤は、血小板におけるトロンビン生成を抑制することにより、ヒト血小板凝集抑制作用を示した（*in vitro*）¹¹⁾。

3) PAI-1 活性の阻害作用

本剤は、線溶系の生理的阻害因子である PAI-1 の活性を阻害した（*in vitro*）¹²⁾。

4) 深部静脈血栓症に対する作用

本剤は、マウスの下大静脈結紮による深部静脈血栓モデルにおいて、血栓形成を抑制した（*in vivo*）¹³⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

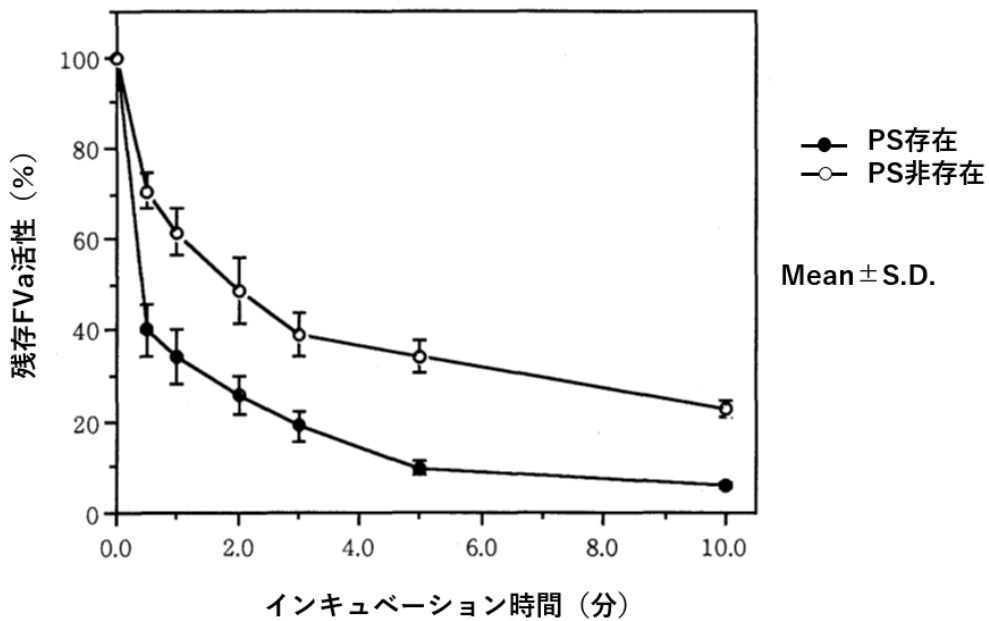
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗凝固作用

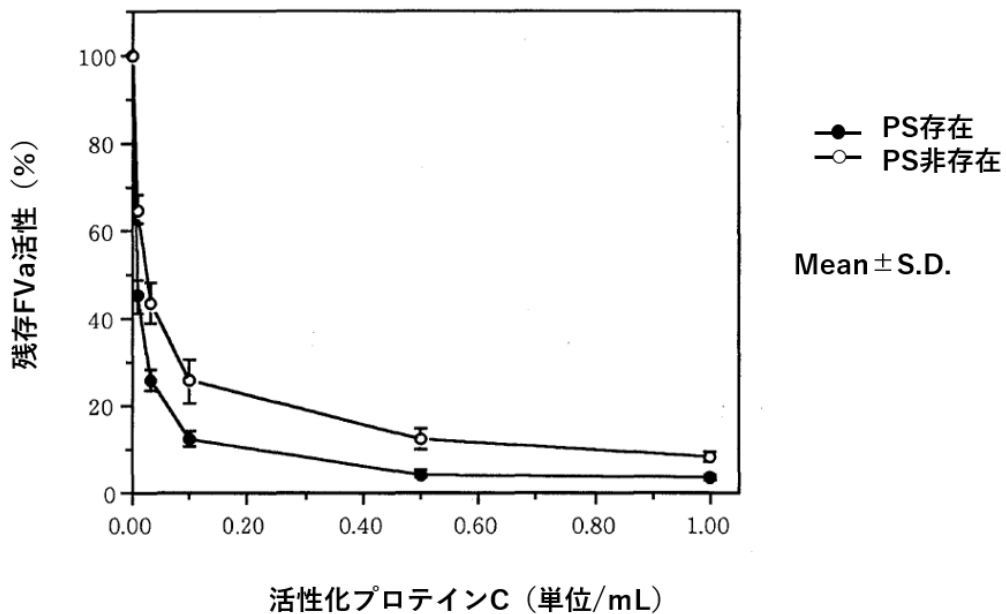
①FVaの不活化作用 (*in vitro*)⁶⁾

凍結融解処理した洗浄ヒト血小板を含む懸濁液 (3 万個/ μL) に本剤 0.1 単位/mL を添加後、PS (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の存在、非存在下でインキュベーション (37 $^{\circ}\text{C}$) し FVa の不活化を行い、各インキュベーション時間での残存 FVa 活性を測定した。また、FVa 不活化の本剤濃度依存性も検討した (インキュベーション時間 10 分)。その結果、本剤は血小板膜上の FVa 活性を不活化し、その作用は PS で増強された。また、FVa 活性の不活化は本剤濃度依存的であった。

活性化プロテインCによるFVaの不活化作用-1



活性化プロテインCによるFVaの不活化作用-2

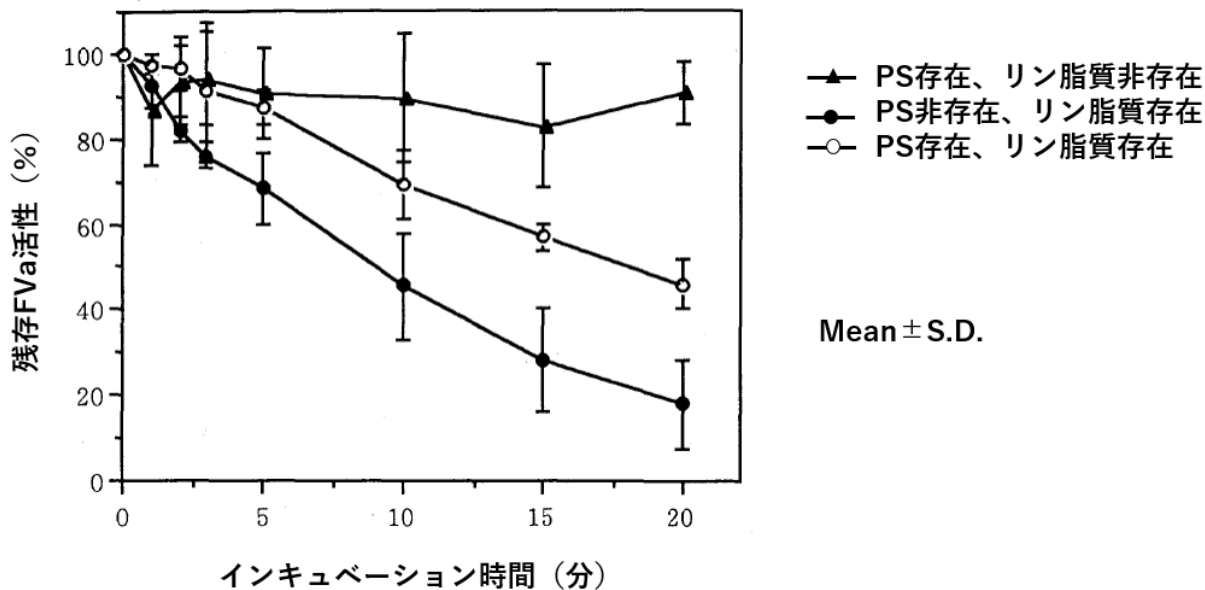


VI. 薬効薬理に関する項目

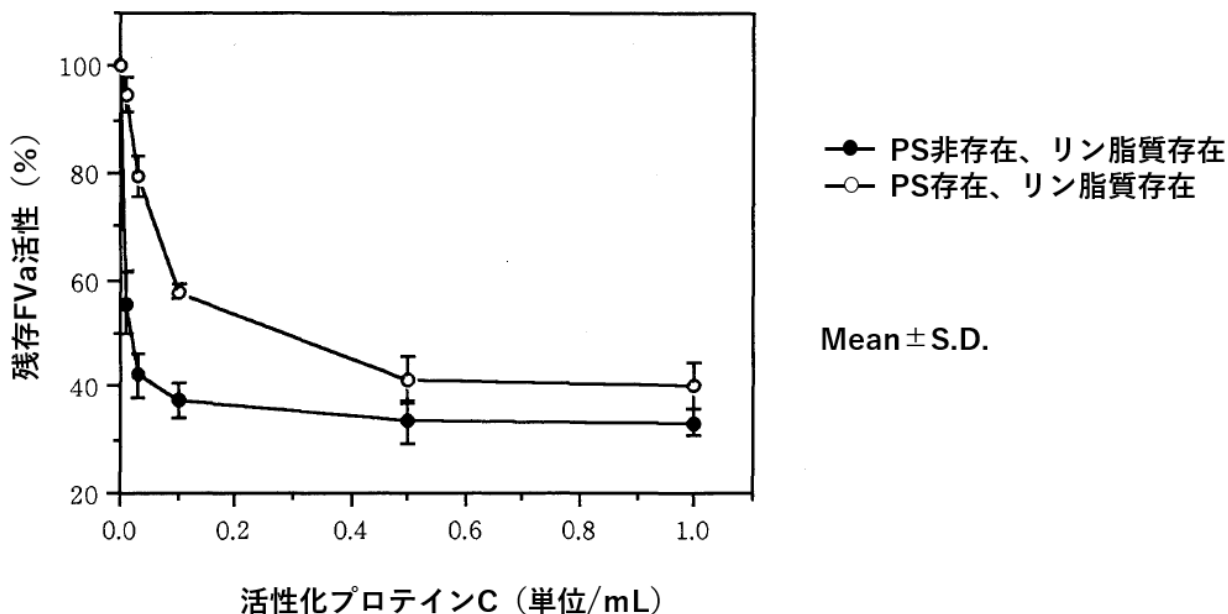
② F VIIa の不活化作用 (in vitro) ⁶⁾

F VIIa 1 単位/mL に本剤 0.1 単位/mL を添加し、リン脂質並びに PS (6 μ g/mL) の存在下、非存在下でインキュベーション (37 $^{\circ}$ C) し、経時的に残存 F VIIa 活性を測定した。また、F VIIa 不活化の本剤濃度依存性も検討した (インキュベーション時間 15 分)。その結果、本剤はリン脂質存在下でのみ F VIIa を不活化し、その作用は PS で増強された。また、F VIIa の不活化は本剤濃度依存的であった。

活性化プロテインCによるFVIIaの不活化作用-1



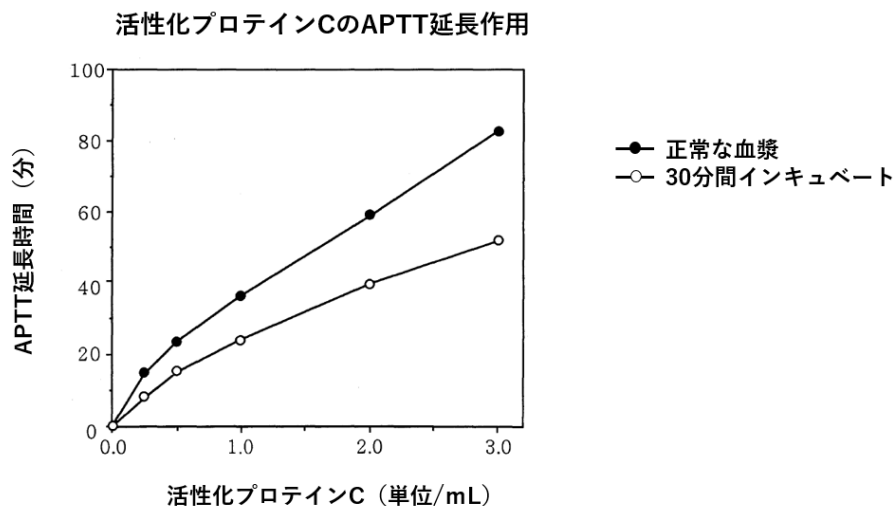
活性化プロテインCによるFVIIaの不活化作用-2



VI. 薬効薬理に関する項目

③血液凝固時間の延長作用 (*in vitro*)⁶⁾

正常ヒト血漿に 0.25～3 単位/mL に調製した同量の本剤溶液を添加し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。その結果、本剤は濃度依存的に APTT を延長させた。



2) トロンビン生成抑制を介した血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)¹¹⁾

リン脂質膜としてヒト洗浄血小板を用い、これに本剤を加えた後、活性化第X因子及びプロトロンビンを添加し、血小板膜上のF Vaによりトロンビンを生成させた。生成トロンビン量を合成基質で測定すると共に、ヒト洗浄血小板を加え、惹起された血小板凝集を測定した。その結果、血小板凝集率の減少とトロンビン生成量の低下が示された。

本剤は、F Va を不活化することによりトロンビン生成を抑制し、その結果として血小板凝集を抑制したものと考えられる。

プロトロンビン変換反応による血小板凝集に対するAPCの効果

Volunteers	Addition (U/ml)									
	APC				APC				APC	
0	Control	3	Inhibit %	Control	10	Inhibit %	Control	30	Inhibit %	
Maximum platelet aggregation (%)										
A	77.4	NT	NT	—	NT	NT	75.3	77.9	-3.5	
B	NT	91.0	93.8	-3.1	NT	NT	91.5	5.0	94.5	
C	NT	91.7	79.5	13.3	85.3	28.0	67.2	89.6	6.5	92.7
D	NT	87.9	87.1	0.9	92.5	69.2	25.2	89.2	41.7	53.3
E	NT	46.3	41.7	9.9	48.8	32.1	34.2	45.0	9.8	78.2
F	NT	31.3	27.9	10.9	33.8	17.1	49.4	31.7	13.8	56.5
Mean ± SEM*		69.6 ± 12.8	67.5 ± 10.8	6.4 ± 3.2	65.1 ± 14.2	36.6 ± 11.3	44.0 ± 9.2	70.4 ± 10.5	25.8 ± 11.8	62.0 ± 14.9

*Mean value was obtained from live volunteers. NT, not Tested.

VI. 薬効薬理に関する項目

プロトロンビン変換反応によるトロンビン生成に及ぼすAPCの影響

Volunteers	Thrombin activity(CU/ml)															
	Addition(U/ml)															
	0.0	Control	APC 0.3		Control	APC 1.0		Control	APC 3.0		Control	APC 10.0		Control	APC 30.0	
			Inhibit %			Inhibit %			Inhibit %			Inhibit %			Inhibit %	
A	34.1	35.0	43.3	-23.6	45.5	29.8	34.6	54.8	15.2	72.3	61.8	10.0	83.8	46.8	6.4	86.4
B	23.1	13.9	9.8	29.5	18.0	8.9	50.6	19.6	5.3	73.0	15.2	6.5	57.2	16.5	2.1	87.3
C	13.0	10.5	3.7	64.8	10.7	2.5	76.6	9.9	1.7	82.8	12.3	1.1	81.1	7.2	1.2	83.3
D	16.8	10.5	10.3	2.4	11.8	2.7	77.3	16.1	2.1	86.8	24.1	1.2	94.9	31.2	0.9	97.2
E	1.6	1.7	1.4	12.7	1.7	1.1	51.7	2.3	0.9	44.0	2.5	0.7	70.9	1.7	0.9	45.5
F	3.3	5.2	5.1	1.9	4.6	3.9	16.2	4.7	3.5	24.5	5.5	3.4	38.7	7.8	2.3	7.1
Mean±SEM			14.6±12.3			51.2±9.7			63.9±10.0			71.1±8.3			79.9±8.9	

NT, not Tested.

3) PAI-1 活性の阻害作用

①PAI-1 活性の阻害による線溶亢進作用 (*in vitro*)¹²⁾

PAI-1 を含むコントロール血漿に本剤 (6~60 単位/mL) 及び t-PA、プラスミノゲンを添加し生成したプラスミンによる線溶活性を測定した。その結果、本剤は、濃度依存的に PAI-1 活性を阻害した。一方、対照として比較したヘパリン (2~200IU/mL) 及びメシル酸ガベキサート (20~2,000µmol/L) は PAI-1 活性に対し作用を示さなかった。

PAI-1 活性阻害率

薬物	活性化プロテインC (単位/mL)			ヘパリン (IU/mL)		
	6	20	60	2	20	200
阻害%	7.8±9.6	51.1±22.6	84.2±17.5	-3.4±3.3	-4.3±9.9	-9.1±16.9

薬物	メシル酸ガベキサート (µmol/L)		
濃度	20	200	2,000
阻害%	13.3±21.1	10.9±24.7	6.9±25.8

各値は3回の試験の平均値±SDを示す

VI. 薬効薬理に関する項目

②ウサギ DIC モデルにおける線溶亢進作用（ウサギ）^{14,15)}

雄性ウサギに組織トロンボプラスチン (Tp) 15mg/kg を 5 時間かけて静脈内持続投与することにより DIC を惹起した。

活性化プロテイン C（以下、本剤）300、1,000、3,000 単位/kg、ヘパリン 100、300IU/kg、メシル酸ガベキサート 30、100mg/kg を Tp 投与 15 分前から投与終了まで静脈内持続投与した。被験物質投与前及び Tp 投与開始から投与終了 1 時間後まで経時的に採血し、線溶系パラメータ〔フィブリン分解産物 (FDP)、PAI-1 活性〕を測定するとともに、DIC 惹起 6 時間後に腎臓を摘出し、フィブリン沈着が見られた腎糸球体数の割合〔GFD (glomeruli fibrin deposition) (%)〕を測定した。

その結果、対照群（溶媒及び生理食塩液）では DIC の発症に伴い凝固系のみならず線溶系も活性化されることから FDP が上昇したが、一方で PAI-1 活性が上昇し、これに伴うと考えられる血栓保持作用により 90%前後の糸球体にフィブリン沈着が見られた。

本剤の投与により GFD や PAI-1 活性が有意に減少したことから、本剤が線溶系を亢進させ、血栓溶解を促進することが示された。

ヘパリンでは FDP や GFD が減少したが、PAI-1 の有意な減少は認められなかった。また、メシル酸ガベキサートでは FDP や GFD で減少はみられず、PAI-1 活性が有意に増加した。

ウサギDIC惹起6時間後の線溶系パラメータの変化に対する
本剤、ヘパリン及びメシル酸ガベキサートの作用

群	FDP (μg/mL) ¹⁾	GFD (%) ²⁾	PAI-1 (単位/mL) ³⁾
正常群	0.5-2* (1)	0**	23.1±6.4**
DIC (溶媒)	16-128 (32)	95±2	236.7±42.4
本剤	300単位/kg	64-128 (64)	74±13
	1,000単位/kg	32-128 (64)	0**
	3,000単位/kg	8-64 (32)	0**
DIC (生理食塩液)	16-64 (32)	87±1	107.4±26.4
ヘパリン	100IU/kg	32-64 (64)	55±18
	300IU/kg	4-64* (8)	15±10**
メシル酸 ガベキサート	30mg/kg	64-256 (64)	87±11
	100mg/kg	16-32 (32)	87±8
			254.9±49.1**

1) : 6例の値の範囲を示し、() 内の数字は中央値を示す。

2) : フィブリン沈着が見られた腎糸球体数の割合 (glomeruli fibrin deposition (%))

各値は6例の平均値±SEを示す。

3) : 各値は6例の平均値±SEを示す。

* p<0.05、** p<0.01 それぞれの対照群に対する有意差を表す。

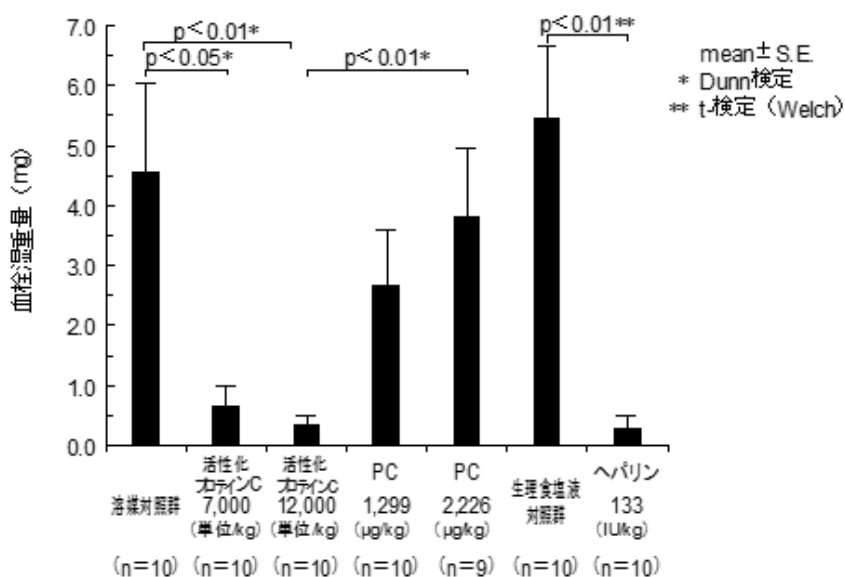
(GFD、PAI-1はDunnett検定、FDPはKruskal-Wallis検定で有意差を認めた場合にDunnettの多重比較試験を実施した。)

VI. 薬効薬理に関する項目

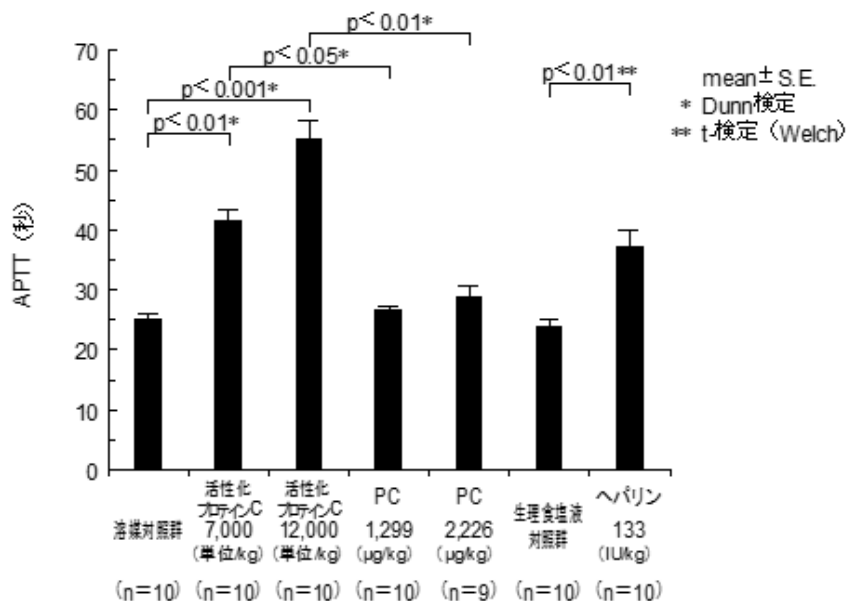
4) 深部静脈血栓症に対する作用 (マウス)¹³⁾

雄性マウス下大静脈結紮により作製した深部静脈血栓モデルに、本剤 (7,000、12,000 単位/kg)、たん白量換算で本剤と同量のプロテイン C (PC) (1,299、2,226 μ g/kg) 及びヘパリン (133IU/kg) を下大静脈結紮前 2 分、結紮後 30 分、60 分、120 分に全投与薬物量の 1/4 ずつ尾静脈内投与し、結紮 2.5 時間後に結紮部に形成された血栓の湿重量及び APTT を測定した。その結果、本剤及びヘパリンは有意に血栓形成を抑制し、APTT を延長した。一方、PC は抗血栓作用を発現せず、APTT を延長しなかった。以上の結果から、活性体を投与することの意義が示された。

マウス深部静脈血栓モデルにおける血栓生成抑制作用



マウス深部静脈血栓モデルにおけるAPTTに対する作用



VI. 薬効薬理に関する項目

5) DIC モデルにおける出血傾向抑制作用 (ウサギ)^{14,15)}

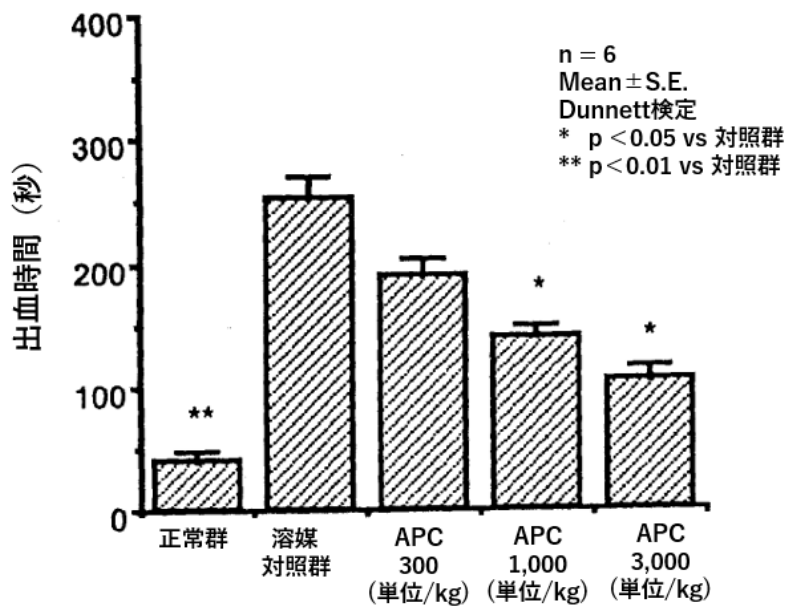
雄性ウサギに Tp15mg/kg を 5 時間かけて静脈内持続投与することにより DIC を惹起した。

本剤 300、1,000、3,000 単位/kg を Tp 投与 15 分前から投与終了まで静脈内持続投与し、DIC 惹起前及び惹起後経時的に採血し、DIC の指標として凝固系パラメータ (血小板数、フィブリノゲン量、APTT) を測定した。また、Tp 投与終了時に耳介静脈に刺針し、出血時間を測定した。

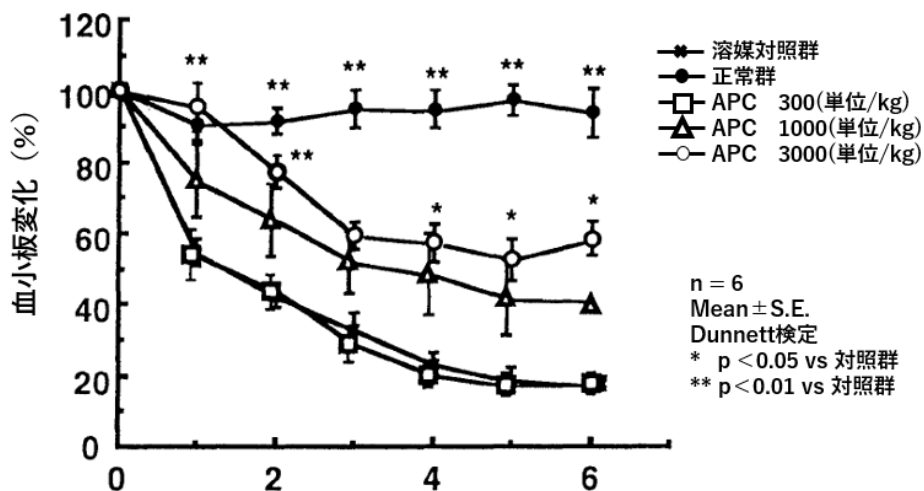
その結果、溶媒対照群では Tp 投与により凝固系が活性化され、経時的に血小板数やフィブリノゲン量が減少し、出血時間も正常動物に比べ約 6 倍に延長した。本剤は、血小板数及びフィブリノゲン量の減少を抑制すると共に、出血時間延長を改善した。

以上の結果から、本剤は出血を増悪させることなく DIC を改善することが示された。

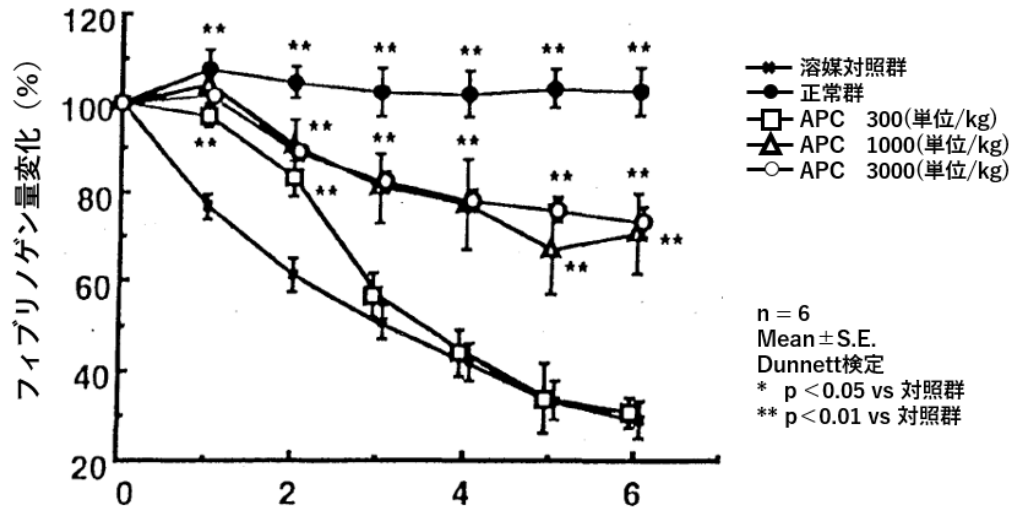
ウサギDICモデルにおける出血時間に対する作用



ウサギDICモデルにおける血小板数の変化



ウサギDICモデルにおけるフィブリノゲン量の変化



(3) 作用発現時間・持続時間
 該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

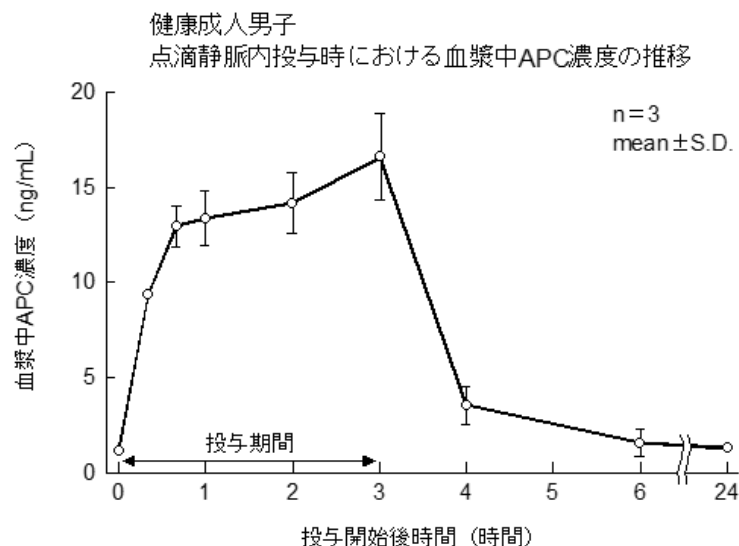
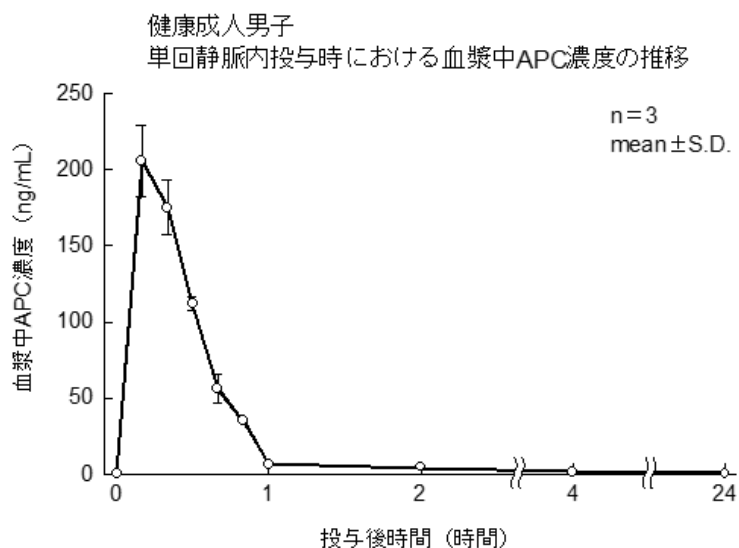
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①健康成人男子3例に本剤60単位/kg体重を単回静脈内投与したところ、血漿中活性化プロテインC (APC) 濃度は投与後2分で最大 ($206.4 \pm 23.3 \text{ ng/mL}$, 0.720 ± 0.081 単位/mL) に達し、その後速やかに減少した。血漿中 APC 濃度の消失半減期は α 相が 8.8 分、 β 相が 71.5 分であった。

また、健康成人男子3例に本剤37.5単位/kg ($10.7 \mu\text{g/kg}$) 体重を3時間点滴静脈内投与したところ、血漿中 APC 濃度は投与開始後1時間ではほぼ定常状態に達した。定常状態における APC 濃度は投与前に比べ平均 14.0 ng/mL 上昇した^{16,17)}。

注1) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症に対して承認されている用法・用量は1日200~300単位/kg体重(体重50kgとして10,000~15,000単位/人)を24時間かけて点滴静脈内投与である。

注2) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対して承認されている用法・用量は、1日目は100単位/kg体重を静脈内投与後、600~800単位/kg体重/日を点滴静脈内投与、2~6日目は600~900単位/kg体重/日を24時間かけて点滴静脈内投与である。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

②先天性プロテインC欠乏症患者 2 例に本剤を単回静脈内投与したとき、血漿中 APC 濃度及び消失半減期は次のとおりであった³⁾。

症例	体重 (kg)	投与量		回収率 (%)	血中半減期 (分)	
		U/kg	μg/kg		α相	β相
a	59.4	84.2	23.8	29.4	9.6	56.7
b	81.0	100	32.8	51.9	2.7	38.0

	症例	投与前	投与後時間 (分)						
			5	15 ^{*1}	30	60	180	480 ^{*2}	1440
APC濃度 (ng/mL)	a	0.7	160.2	81.3	35.4	10.2	2.2	0.8	3.3
	b	(3130) ^{*3}	358.5	163.1	66.5	33.8	4.4	2.1	1.0

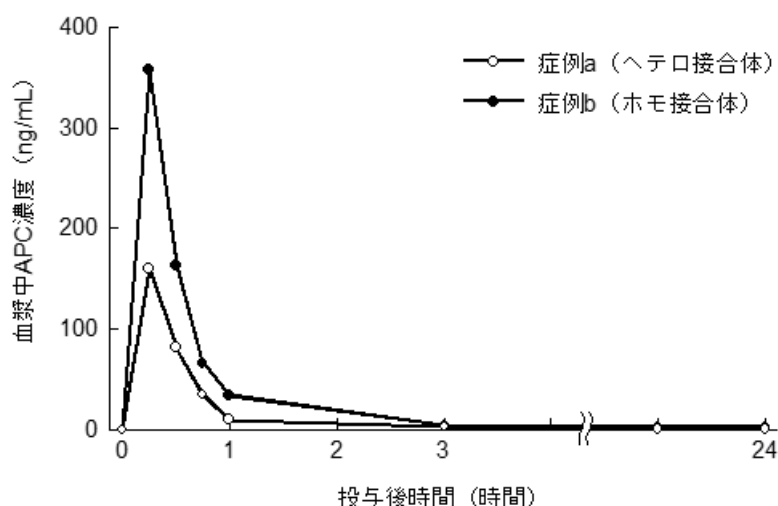
*1 症例bは投与10分後採血、 *2 症例bは投与6時間後採血

*3 採取した血漿にCTC-111が混入していたので、血中半減期と回収率の算出時には0として取扱った。

注 1) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓症に対して承認されている用法・用量は1日 200~300 単位/kg 体重 (体重 50kg として 10,000~15,000 単位/人) を 24 時間かけて点滴静脈内投与である。

注 2) 本剤の先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対して承認されている用法・用量は、1 日目は 100 単位/kg 体重を静脈内投与後、600~800 単位/kg 体重/日を点滴静脈内投与、2~6 日目は 600~900 単位/kg 体重/日を 24 時間かけて点滴静脈内投与である。

先天性PC欠乏症患者における血漿中APC濃度の推移



血漿中APC濃度の測定法: Enzyme Capture Assay

VII. 薬物動態に関する項目

③先天性プロテインC欠乏症患者の病態時における薬物動態を検討する目的で、深部静脈血栓症4例・急性肺血栓塞栓症1例を対象に非盲検・非対照の市販後臨床試験を実施した。本剤300単位/kg体重/24時間を6日間点滴静注した時、血漿中総クリアランス（平均値±標準偏差）は $5.2 \pm 1.5 \text{ mL/min/kg}$ であり、健康成人の血漿中総クリアランス（ $4.3 \pm 0.3 \text{ mL/min/kg}$ ）との間に大きな差は認められなかった。定常状態の血漿中活性化プロテインC濃度の平均値は 10.9 ng/mL であった¹⁸⁾。

先天性プロテインC欠乏症患者における本剤の血漿中APC濃度、定常状態濃度及び血漿中総クリアランス

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

- 1) 「<2.6」は定量限界未満
- 2) 2日目と最終投与日の血漿中APC濃度の算術平均値
- 3) 投与速度/（定常状態濃度－投与前血漿中APC濃度）
- 4) 解析対象外（採決実施時の不備による異常高値（ 192 ng/mL ））

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

本剤の用法は点滴静脈内投与であるため、吸収速度定数は算出不要である。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁷⁾

健康成人男子（単回静脈内投与）： $4.3 \pm 0.1 \text{ mL/分/kg}$

〃（点滴静脈内投与）： $4.3 \pm 0.3 \text{ mL/分/kg}$

先天性プロテインC欠乏症患者（単回静脈内投与）： $4.2 \pm 1.0 \text{ mL/分/kg}$

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

<参考：マウス・ウサギ>

雄性マウスに ^{125}I 標識した活性化プロテイン C (^{125}I -APC) 300、900 及び 2,700 単位/kg を、また雌性マウスあるいは雄性ウサギに 300 単位/kg を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度、抗原濃度及び APC 濃度とこれらの濃度推移から算出した薬動学的パラメータは次のとおりである¹⁹⁾。

	投与量	血漿中濃度	$T_{1/2\alpha}$ (分)	$T_{1/2\beta}$ (時間)	$T_{1/2\gamma}$ (時間)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng・時間/mL)	CLtot (mL/時間/kg)
マウス	300単位/kg (118 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	放射能濃度	26.2	6.5	102.3	4617.3	25.6
		抗原濃度	6.2	2.6	—	2082.7	56.7
		APC濃度	4.1	5.5	—	107.9	1094.6
	900単位/kg (308 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	放射能濃度	27.4	4.9	51.2	10784.2	28.6
		抗原濃度	6.3	1.8	—	7058.5	43.7
		APC濃度	2.0	0.1	—	335.8	917.9
	2,700単位/kg (891 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	放射能濃度	29.2	5.7	60.8	34695.4	25.7
		抗原濃度	31.2	4.0	—	24951.8	35.7
		APC濃度	3.1	0.2	—	1247.6	714.2
マウス (雌性) (n=5)	300単位/kg (118 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	放射能濃度	24.0	6.5	70.3	3819.4	30.9
	抗原濃度	13.1	3.7	—	1784.2	66.2	
	APC濃度	4.4	0.4	—	144.7	816.2	
ウサギ (雄性) (n=4)	300単位/kg (102 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	放射能濃度	26.8	3.7	128.2	6337.6	16.4
	抗原濃度	16.7	2.8	—	1104.2	103.2	
	APC濃度	5.4	0.8	—	155.5	1108.6	

$T_{1/2\alpha}$ 、 $T_{1/2\beta}$ 、 $T_{1/2\gamma}$ ： α 、 β 、 γ 相の消失半減期

$\text{AUC}_{0-\infty}$ ：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積

CLtot：総クリアランス

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>

雄性マウスに ^{125}I -APC 300 単位/kg を単回静脈内投与及び 1 日 1 回、4、7、10 及び 14 日間反復静脈内投与したとき、脳への放射能の移行は少ないことが明らかにされている²⁰⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>

妊娠 17 日目のマウスに ^{125}I -APC 300 単位/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間に全胎児へ分布した放射能は母動物に投与した放射能の約 3% であり、胎児への放射能の移行が認められたが、トリクロロ酢酸 (TCA) 非沈殿性の放射能が多く、低分子の代謝物又は遊離のヨウ素が移行したものと推定された²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：マウス>

哺乳マウスに ^{125}I -APC 300 単位/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中への放射能の移行が確認され、投与 24 時間後には乳汁-血漿の放射能比率は 5.9 に達した。乳汁中に移行した放射能は APC の代謝によって生成した遊離のヨウ素又はペプチド及びこれらの代謝物が同化されて生成したチロアルブミン及びチログロブリン等の含ヨウ素たん白であると考えられた²⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：マウス>

1) 単回投与後の組織中濃度²⁰⁾

雄性マウスに ^{125}I -APC 300 単位/kg を単回静脈内投与した。投与後 15 分ではいずれの組織にも血漿中より高い放射能の分布は認められなかったが、肝臓、腎臓、脾臓及び副腎に比較的高濃度の放射能分布が認められた。肝臓、腎臓及び骨髄を除く各組織からの放射能の消失は血漿中からの消失と同様に速やかであった。

VII. 薬物動態に関する項目

雄性マウスに ^{125}I -APC を単回投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng APC当量/g 組織)			
	15分	4時間	24時間	168時間
血液*1	549.8±72.9	139.4±6.3	13.5±1.8	0.9±0.1
血漿*1	760.9±46.2	199.3±13.9	19.1±0.9	1.3±0.2
脳	13.6±1.7	4.7±0.4	0.7±0.1	N.D.
肺	227.3±37.0	63.7±2.2	9.5±1.5	N.D.
心臓	138.4±26.9	38.4±2.7	4.4±0.2	0.5±0.1
胸腺	67.1±15.1	26.6±8.3	4.1±0.7	0.6±0.2
肝臓	444.8±49.1	58.7±5.0	11.2±1.2	3.0±0.3
腎臓	343.2±24.4	95.7±14.0	12.4±0.4	6.3±1.3
脾臓	541.7±33.7	124.8±25.3	9.5±1.3	N.D.
膵臓	61.3±7.7	27.7±3.0	3.5±0.2	0.4±0.1
精巣	29.8±6.5	32.6±0.6	3.0±0.3	0.4±0.1
精巣上部	64.0±14.7	64.3±4.2	5.9±0.4	0.6±0.1
骨格筋	15.2±1.3	14.2±5.1	1.5±0.1	0.2±0.0
脂肪	31.7±17.2	15.6±6.3	2.3±0.3	0.4±0.2
脳下垂体	113.3±54.5	32.0±19.2	N.D.	N.D.
甲状腺	518.1±430.0	21,206.9±12,274.9	106,835.7±16,635.3	21,807.7±9,564.8
顎下腺	67.2±8.5	172.7±61.2	8.1±1.8	1.0±0.3
顎下腺リンパ	39.5±12.2	101.3±38.4	6.6±0.4	0.8±0.3
腸間腺リンパ	82.8±44.5	72.6±19.0	12.0±11.7	0.8±0.1
眼球	26.7±2.4	16.4±0.8	2.7±0.6	0.4
副腎	735.8±363.9	108.3±48.7	13.3±0.8	N.D.
膀胱	97.5±10.2	738.6±485.6	8.3±1.2	1.0±0.5
胆のう	2258.4±3380.9	261.7±13.7	7.5±2.4	4.1±1.3
動脈	167.8±127.1	137.8±118.5	12.6±5.0	N.D.
骨髄	129.7±28.1	59.3±6.8	27.9±4.9	7.2±4.7
皮膚	24.8±1.3	31.7±7.5	4.5±0.4	0.5±0.1
胃	69.2±14.1	111.4±41.3	8.6±1.2	0.6±0.1
胃内容物*2	0.4±0.1	2.5±0.6	0.3±0.1	0.0±0.0
小腸*2	3.9±0.7	3.2±0.8	0.3±0.0	0.0±0.0
大腸*2	0.9±0.1	2.7±0.4	0.2±0.1	0.0±0.0

*1 ng APC 当量/mL

各値は平均値±SD (n=3) を示す。

N.D. : 検出限界未満

*2 胃内容物、小腸及び大腸の値は投与量に対する割合を%で表記した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与後の組織中濃度²⁰⁾

雄性マウスに ¹²⁵I-APC 300 単位/kg を 1 日 1 回、4、7、10 及び 14 日間反復静脈内投与した。いずれの投与回数でも投与後 15 分では肝臓、腎臓、脾臓及び副腎に比較的高濃度の放射能が認められ、各組織の放射能濃度に反復投与による著明な蓄積性は認められなかった。

また、反復投与では最終投与後 24 時間の肝臓、腎臓、副腎及び骨髄中放射能濃度において単回投与に比較して消失の遅延が認められた。

雄性マウスに ¹²⁵I-APC を 1 日 1 回反復投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng APC当量/g 組織)				
	1回投与15分	4回投与15分	7回投与15分	10回投与15分	14回投与15分
血液*1	549.8±72.9	484.5±31.8	431.1±10.8	401.6±64.1	376.0±81.4
血漿*1	760.9±46.2	711.1±24.2	649.8±19.4	521.5±115.4	593.3±133.7
脳	13.6±1.7	13.2±0.3	13.0±4.1	12.7±0.7	14.6±0.8
肺	227.3±37.0	210.5±41.4	182.5±31.0	168.1±11.3	183.9±27.5
心臓	138.4±26.9	86.5±6.2	91.9±24.9	82.4±8.2	68.1±17.1
胸腺	67.1±15.1	40.6±9.5	55.9±11.8	66.0±6.7	60.4±3.5
肝臓	444.8±49.1	481.6±7.0	475.3±2.5	388.3±66.2	754.9±149.8
腎臓	343.2±24.4	334.3±39.1	320.2±5.1	278.0±14.2	270.9±32.5
脾臓	541.7±33.7	366.7±75.1	367.1±20.6	225.9±22.3	286.7±30.6
膵臓	61.3±7.7	49.5±7.0	57.2±2.2	54.5±4.5	59.9±27.3
精巣	29.8±6.5	25.7±2.9	29.8±2.9	34.4±1.1	25.7±7.2
精巣上部	64.0±14.7	50.6±2.4	68.6±7.5	61.4±4.2	55.3±26.4
骨格筋	15.2±1.3	16.2±0.3	18.1±0.6	20.0±3.6	19.7±6.4
脂肪	31.7±17.2	24.7±14.3	27.4±4.6	33.2±5.4	28.6±25.0
脳下垂体	113.3±54.5	81.7±25.1	118.6±3.0	105.2±14.7	132.1±55.4
甲状腺	518.1±430.0	145,544±54,031	126,712±55,386	197,245±104,472	281,321±77,516
顎下腺	67.2±8.5	99.1±17.8	87.1±12.4	115.7±27.1	90.3±13.1
顎下腺リンパ	39.5±12.2	49.8±9.3	90.8±46.7	95.0±66.2	130.0±39.7
腸間腺リンパ	82.8±44.5	63.2±6.9	61.9±16.7	73.5±7.9	71.6±41.7
眼球	26.7±2.4	21.4±2.8	22.0±5.3	24.1±2.9	24.0±13.8
副腎	735.8±363.9	285.4±181.6	448.7±94.6	759.8±338.2	237.8±93.2
膀胱	97.5±10.2	53.5±11.7	72.6±9.8	86.5±12.2	74.7±40.8
胆のう	2258.4±3380.9	257.1±232.3	191.2±97.2	264.2±53.4	291.4±43.4
動脈	167.8±127.1	143.0±10.4	88.7±13.8	165.3±13.2	162.7±65.4
骨髄	129.7±28.1	151.5±12.3	160.9±21.4	164.2±9.1	161.1±57.3
皮膚	24.8±1.3	39.6±7.3	56.0±5.6	49.8±9.3	55.3±13.4
胃	69.2±14.1	78.9±4.9	71.2±11.7	72.1±28.7	104.0±31.1
胃の内容物*2	0.4±0.1	0.3±4.9	0.2±0.04	0.2±0.08	0.1±0.04
小腸*2	3.9±0.7	0.9±0.09	0.5±0.09	0.4±0.05	0.2±0.06
大腸*2	0.9±0.1	0.3±0.05	0.2±0.02	0.1±0.02	0.1±0.02

VII. 薬物動態に関する項目

雄性マウスに ^{125}I -APC を 1 日 1 回反復投与したときの組織中放射能濃度 (続き)

組織	組織中放射能濃度 (ng APC当量/g 組織)				
	1回投与24時間	4回投与24時間	7回投与24時間	10回投与24時間	14回投与24時間
血液*1	13.5±1.8	35.1±6.3	23.0±1.8	24.8±3.3	25.7±10.7
血漿*1	19.1±0.9	38.4±4.7	29.1±5.1	34.3±2.6	31.7±16.0
脳	0.7±0.1	1.9±0.5	N.D.	N.D.	N.D.
肺	9.5±1.5	18.6±4.5	18.4±4.6	20.3±2.1	37.1±34.9
心臓	4.4±0.2	7.0±0.4	7.5±0.9	9.2±1.2	10.4±3.3
胸腺	4.1±0.7	12.5±7.0	8.5±2.0	12.4±5.4	13.3±6.2
肝臓	11.2±1.2	32.5±3.7	41.0±3.2	48.4±5.6	60.5±5.9
腎臓	12.4±0.4	41.1±6.1	55.7±3.5	79.0±21.7	96.4±34.5
脾臓	9.5±1.3	20.3±6.4	22.6±5.9	34.4±16.6	28.0±3.6
膵臓	3.5±0.2	5.9±0.8	6.4±0.1	10.2±2.5	9.1±2.3
精巣	3.0±0.3	5.9±0.6	6.4±0.9	18.6±15.5	8.5±2.7
精巣上体	5.9±0.4	8.7±0.8	10.1±0.8	17.3±1.0	13.8±3.6
骨格筋	1.5±0.1	3.2±0.1	3.6±0.4	5.6±0.4	5.9±2.0
脂肪	2.3±0.3	4.7±1.0	6.1±2.8	12.1±3.0	8.0±2.9
脳下垂体	N.D.	50.0±64.0	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	106,836±16,635	117,888±9,263	127,756±11,517	211,227±91,209	202,693±59,036
顎下腺	8.1±1.8	27.8±5.6	16.8±3.8	25.1±4.9	24.1±8.4
顎下腺リンパ	6.6±0.4	7.8±3.4	10.1±3.0	18.7±1.4	41.1±37.8
腸間腺リンパ	12.0±11.7	22.0±15.6	17.3±5.9	16.5±2.9	18.1±4.3
眼球	2.7±0.6	3.5±0.3	4.7±3.6	8.3±2.6	7.0±4.3
副腎	13.3±0.8	58.1±72.5	200.3±140.6	74.1±64.6	125.4±12.3
膀胱	8.3±1.2	26.3±24.2	10.1±1.1	21.3±9.2	27.5±21.9
胆のう	7.5±2.4	16.9±2.0	33.4±2.6	38.6±22.9	33.3±20.2
動脈	12.6±5.0	49.8±58.8	39.9±36.4	25.8±6.9	37.4±5.2
骨髄	27.9±4.9	35.0±26.7	29.3±7.2	46.3±21.7	112.7±55.6
皮膚	4.5±0.4	14.4±2.7	15.8±2.7	17.8±2.9	21.1±7.0
胃	8.6±1.2	15.4±1.9	9.4±2.1	21.9±3.2	27.5±11.2
胃の内容物*2	0.3±0.1	0.3±0.09	0.0±0.01	0.1±0.04	0.1±0.06
小腸*2	0.3±0.0	0.3±0.09	0.1±0.02	0.1±0.01	0.0±0.01
大腸*2	0.2±0.1	0.2±0.06	0.1±0.01	0.1±0.02	0.1±0.01

*1 ng APC 当量/mL

各値は平均値±SD (n=3) を示す。

N.D. : 検出限界未満

*2 胃内容物、小腸及び大腸の値は投与量に対する割合を%で表記した。

(6) 血漿蛋白結合率

本剤はたん白質製剤であるため、血漿蛋白結合率は測定していない。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：マウス>

1) 血漿中代謝物^{19,21)}

活性化プロテインC（APC）は血漿中で、その阻害たん白であるプロテインCインヒビター及び α 1アンチトリプシンなどと結合し、代謝されると考えられた。

（雄性マウスに¹²⁵I-APC300 単位/kg を単回静脈内投与したところ、血漿中の放射能活性は投与後5分では未変化体の画分に65.7%、残りはAPCとその阻害たん白との複合体と考えられる分子量の画分に溶出した。投与後4時間では阻害たん白との複合体と推察される画分に87%が溶出した。）

2) 甲状腺中及び尿中代謝物¹⁹⁾

雄性マウスにAPC300 単位/kg を単回静脈内投与したとき、投与後24時間の甲状腺中の放射能は主にチログロブリンと同じ分子量の画分に溶出した。投与後24時間までに排泄された尿中の放射能は、そのほとんどが遊離のヨウ素の画分に溶出した。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤はたん白質製剤であるため、CYP450等の薬物代謝酵素は本剤の代謝に関与しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤の用法は持続静脈内投与であるため、初回通過効果の影響はない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考：マウス・ウサギ>

雄性マウス及び雄性ウサギに¹²⁵I-APC 300 単位/kg を単回静脈内投与した時、投与後168時間までの尿糞中放射能排泄率は以下のとおりである¹⁹⁾。

動物	投与量 (単位/kg)	時間 (時間)	累積排泄率 (投与量に対する%)		総排泄率 (投与量に対する%)
			尿	糞	
マウス (n=5)	300	168	68.4±2.3	25.5±2.0	93.9±2.0
ウサギ (n=4)	300	168	65.9±2.6	14.9±1.4	80.8±1.2

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族に対して説明し、その理解を得るよう努めること。
- 8.2 他剤による抗凝固療法施行中に本剤を使用する場合や、本剤の使用中に新たに他剤を併用したり、休業したりする場合には、凝固能の変動に注意すること。[10.2参照]
- 8.3 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤はイムノアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理によって原材料由来のウイルスを除去し、さらに65°C96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 8.3.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.1、9.1.2、9.5参照]
 - 8.3.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 8.3.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- 8.4 アナフィラキシーを起こす可能性があるため、観察を十分に行うこと。
- 8.5 マウスたん白質に対して過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。本剤は、抗プロテインCマウスモノクローナル抗体をリガンドとしたイムノアフィニティークロマトグラフィーにより精製されており、マウス抗体が残存する可能性を完全には否定できない。
- 8.6 DICに対する第Ⅲ相臨床試験において電解質（ナトリウム、カリウム、クロル）の低下傾向が認められたので、観察を十分に行うこと。

（解説）

- 8.1 令和元年12月改訂の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の21により、「医師その他の医療関係者は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し、適切な説明を行い、理解を得るように努めなければならない」とされていることから、「患者への説明」を記載した。
- 8.3 「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子」等の一般的注意を参考にして記載した。
 - 8.3.1 平成8年11月11日付け厚生省薬務局安全課長事務連絡により記載した。
 - 8.3.3 現在までに、血漿分画製剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はないが、米国においては、FDAガイダンスに基づき血漿分画製剤の電子化された添付文書にvCJD伝播の理論的リスクに関する記載が順次行われていることや、国内においても海綿状脳症対策委員会において、血漿分画製剤の電子化された添付文書にvCJD伝播の理論的リスクがあるとの考えを追加するとの方針が出されたことから、重要な基本的注意に記載し、注意喚起することとした。
- 8.4 臨床試験を通じて、ショック等重篤な副作用は認められなかったが、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子」等の一般的注意を参考にして記載した。
- 8.5 本剤の精製方法の1つとして、抗プロテインCマウスモノクローナル抗体をリガンドとしたイムノアフィニティークロマトグラフィーが用いられている。カラムから脱離したマウス抗体を除去する処理がなされており、また、最終製剤中にマウス抗体は検出されないが、マウス抗体が残存する可能性を完全には否定できないので記載した。なお、これは同様にマウスモノクローナル抗体を使用して精製しているノバクトM（乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子）の一般的注意を参考にして記載した。
- 8.6 DICを対象とした第Ⅲ相試験において本剤投与群で血清カリウム値及びクロル値の減少が、またナトリウム値についても減少する可能性が示された²²⁾。これらの電解質の異常に関しては副作用と認められるものはなかったのでここに記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.3.1参照]

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.3.1参照]

（解説）

- 9.1.1、9.1.2とも、平成8年11月11日付け厚生省薬務局安全課長事務連絡により記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない
- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.3.1参照]

（解説）

マウスの胎児器官形成期投与試験で、高用量で母動物、胎児及び出生児に影響が認められたが、催奇形性作用は認められなかった（「IX. 2. 毒性試験」の項参照）。

妊婦への投与経験が少ないので上記のとおり設定した。

また、パルボウイルス B19 に関する記載は平成 8 年 11 月 11 日付け厚生省薬務局安全課長事務連絡により記載した。

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

- (7) 小児等
設定されていない

- (8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム [8.2 参照]	本剤の作用を増強することがある。 ワルファリンカリウムとの併用時に、凝固能が変動した場合にはワルファリンカリウムの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。	ワルファリンカリウム服用中の患者においては、凝固因子の産生が抑制されている。
ヘパリン、低分子ヘパリン ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム ダルテパリンナトリウム 等 [8.2 参照]	本剤の作用を増強することがある。	ヘパリンはアンチトロンビン等を介して凝固系プロテアーゼを阻害する。
血栓溶解剤 モンテプラゼ（遺伝子組換え） 製剤 [8.2 参照]	出血傾向が増強することがある。	活性化プロテインCが有する PAI-1 活性阻害作用により t-PA 活性を増強させる。
たん白分解酵素阻害剤 メシル酸ナファモスタット メシル酸ガベキサート アプロチニン [8.2 参照]	本剤の作用を減弱するおそれがある。	活性化プロテインCはたん白分解酵素であり、その阻害剤により活性を低下させる。

(解説)

ワルファリンカリウム投与は、ビタミン K 依存性凝固因子の産生を抑制することが知られており、また、*in vivo* 試験で、本剤とワルファリンカリウムとを併用したときの抗凝固作用が、それぞれ単独時の作用の相加を上回ることを認めたので記載した。

in vitro 試験で、ヘパリン又は低分子ヘパリンと本剤を併用したときの抗凝固作用が、それぞれ単独時の作用の相加を上回ることを認めたので記載した。

in vitro での阻害定数 (Ki) の測定から、メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート及びアプロチニンは本剤の酵素活性を抑制することを認めた。また、併用したときの抗凝固作用は、本剤単独時よりも減弱することを認めたので記載した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量や投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1～5%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}
肝臓	AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇	LAP上昇、Al-P上昇
血液		好酸球増多、白血球減少、ヘモグロビン量低下、ヘマトクリット値減少、出血、赤血球減少
腎臓	BUN上昇	腎機能障害、尿酸低下、クレアチニン上昇
泌尿器		血尿・尿潜血
消化器		嘔気・嘔吐
心臓		動悸、心室性期外収縮
体液電解質		カリウム上昇、クロル上昇
脂質たん白質代謝		総コレステロール低下、総たん白質減少、トリグリセライド上昇
その他	頭痛	倦怠感、熱感、注射部違和感、胸内苦悶

注) 発現頻度は未承認の治験成績、使用成績調査の成績を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。

14.1.2 5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等の輸液以外の、他の製剤と混注しないこと。

14.1.3 本剤は、アミノ酸類の輸液と混合すると、添加されている抗酸化剤により活性化プロテインC活性の顕著な低下が認められるので、抗酸化剤(亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等)が添加されている製剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤を溶解後、輸液に加える際、汚染に注意すること。

14.1.5 一度溶解したものは速やかに使用すること。

14.1.6 使用後の残液は再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 通常5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等と混合して点滴静脈内投与する。

14.2.2 本剤を静脈内投与する場合には2～3mL/分の速度で緩徐に投与すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 14. 1. 2 本剤の配合試験結果に基づき設定した（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）。
- 14. 1. 4 輸液に混合する際の一般的な注意として記載した。
- 14. 2. 1 本剤の配合試験結果に基づき設定した（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

経口避妊薬服用者は活性化プロテインC不応症になり易いことが報告されており、経口避妊薬服用者への本剤の投与には注意を要する。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス及びイヌを用いて安全性薬理試験を実施した結果、本剤は中枢神経系及び心血管・呼吸器系に対して作用を示さなかった。

1) 中枢神経系に及ぼす影響²³⁾

本剤 10,000 単位/kg までの静脈内投与は、マウスの一般症状に対して影響を及ぼさなかった。また、本剤 3,000 単位/kg までの静脈内投与は、マウスの自発運動量、ペントバルビタールナトリウム誘発睡眠に対する麻酔増強作用、電撃及びペンテトラゾール誘発痙攣、酢酸ライジング法及び圧刺激法による痛覚及び正常体温に影響を及ぼさなかった。

2) 心血管・呼吸器系に及ぼす影響²³⁾

本剤 3,000 単位/kg/60 分の静脈内持続投与は、麻酔下のイヌの呼吸数、平均血圧、心拍数、左大腿動脈血流量、左心室内圧及び心電図に対して影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

マウス、ラット、モルモット及びヒト赤血球を用いて一般薬理として検討した結果、本剤は消化器系、生殖器系、水及び電解質代謝並びに血液系に対して作用を示さなかった。

1) 平滑筋に及ぼす影響²³⁾

本剤 30 単位/mL の濃度まで、モルモット摘出回腸の自動運動及びアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンによる収縮に対して影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。

2) 胃腸管系に及ぼす影響²³⁾

本剤 3,000 単位/kg までの静脈内投与は、マウスの小腸炭末輸送能、ラットの胃液分泌及び胆汁酸分泌に対して影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。

3) 生殖器系に及ぼす影響²³⁾

本剤 30 単位/mL の濃度まで、非妊娠及び妊娠ラットの摘出子宮の自動運動に対して影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。また、本剤 2,000 単位/kg までの静脈内投与は、妊娠後期ラットの生体位子宮自動運動に対しても影響を及ぼさなかった。

4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響²³⁾

本剤 3,000 単位/kg までの静脈内投与は、ラットの尿量、尿中ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン及び塩素イオン濃度に対して影響を及ぼさなかった。

5) 血液系に及ぼす影響²⁴⁾

本剤 400 単位/mL の濃度まで、ヒトの赤血球に対して溶血作用は認められなかった (*in vitro*)。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

- 1) マウス（雌雄）に本剤 7,500、15,000、30,000 単位/kg を尾静脈内投与し 14 日間観察した。その結果、死亡例はなく概略の致死量は 30,000 単位/kg 超であった。一般状態観察、体重測定、剖検に特記すべき所見は認められず、性差もなかった²⁵⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- 2) イヌ（雄）に本剤 3,750、7,500 単位/kg を橈側皮静脈内投与し 14 日間観察した。その結果、死亡例はなく概略の致死量は 7,500 単位/kg 超であった。3,750 及び 7,500 単位/kg 投与群の血液生化学的検査において、本剤の投与後 30 分以降に、薬理作用に基づくと考えられる PT 及び APTT の延長が認められた。これらの変化は投与後 1 日目の検査では回復し、以後、無処置群と同様の値を示した。他の血液学的検査及び血清生化学的検査では特記すべき変化は認められなかった。また、体重、摂餌量、体温、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査においても特記すべき所見は認められなかった²⁵⁾。

(2) 反復投与毒性試験

- 1) マウス（雌雄）に本剤 300、990、3,000 単位/kg を 1 箇月間、1 日 1 回尾静脈内投与した。その結果、対照群を含む各試験群に死亡（切迫屠殺を含む）が少数認められたが、剖検及び病理組織学的検査において被験薬と関連すると思われる変化は認められず、発生数も考慮すると、死亡の原因は偶発的であり、被験薬投与によるものではないと考えられた。器官重量測定では、脾臓の重量及び体重重量比の増加が 990 及び 3,000 単位/kg 投与群の雌雄に認められた。病理組織学的検査では 300 単位/kg 以上の投与群の雌雄の多数例に脾臓での濾胞性過形成がみられ、白脾髄領域の拡がりを伴う例も認められた。ほぼ全例にマウス抗ヒト活性化プロテインC抗体が認められたことから、脾臓におけるこれらの変化は異種たん白に対する免疫反応に基づき生じたものと考えられ、ヒトに投与した場合に惹起される変化とは想定されないことから、本試験における無毒性量は 3,000 単位/kg/日と考えられた²⁶⁾。
- 2) イヌ（雄）に本剤 300、990、3,000 単位/kg を 1 週間、1 日 1 回橈側皮静脈内持続投与（約 1mL/分）した。その結果、990 及び 3,000 単位/kg 投与群で APTT の延長が認められた以外、特記すべき所見は認められなかった。また、投与の繰り返しによって APTT の延長の程度は変化しなかった。本試験での無毒性量は 3,000 単位/kg/日と考えられた²⁷⁾。
- 3) 幼若イヌ（雌雄）に本剤 300、1,200、4,800 単位/kg を 1 週間、1 日 1 回外頸静脈内投与（2mL/分）した。その結果、4,800 単位/kg 投与群で APTT の延長が認められた以外、特記すべき所見は認められなかった。また、投与の繰り返しによって APTT の延長の程度は変化しなかった。本試験での無毒性量は 4,800 単位/kg/日と考えられた²⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（Seg. I）²⁹⁾

マウス（雌雄）に本剤 300、990、3,000 単位/kg/日を、雄は交配前 63 日間と交配開始日から剖検前日まで（計 70 又は 71 日間）、雌は交配前 2 週間と交配開始日から交配期間を通して妊娠 6 日まで連日尾静脈内投与した。その結果、試験期間を通じて、親動物の死亡が対照群を含む各試験群に少数例認められたが剖検では異常はなかった。病理組織学的検査では、本剤投与群と対照群で特記すべき所見は認められず、死亡の原因は本剤投与によるものではないと考えられた。また、3,000 単位/kg 投与群の雄で異種たん白に対する免疫反応により生じたと考えられる脾臓重量の増加傾向が認められたが、いずれの投与群においても一般状態観察、体重、摂餌量及び生殖能等には影響は認められなかった。胎児の発育にも影響は認められなかった。

以上のことから、親動物に対する一般毒性学的な無毒性量、生殖機能に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 3,000 単位/kg/日と考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

2) 胎児の器官形成期投与試験 (Seg. II) ²⁹⁾

マウス (母動物) に本剤 300、990、3,000 単位/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで連日尾静脈内投与した。その結果、300 単位/kg 投与群の 1 例に死亡が認められ、剖検では異常はなかったが、病理組織学的検査では腎臓の尿細管の拡張及び尿細管上皮の萎縮、また脾臓の髓外造血の亢進が認められた。高用量群では死亡はみられなかったこと、また、マウスを用いた反復投与毒性試験では前述した所見の増加は認められなかったことから、300 単位/kg 投与群における死亡の原因は被験薬投薬によるものではないと考えられた。いずれの投与群においても、母動物で異種たん白に対する免疫反応により生じたと考えられる脾臓重量の増加が認められた。3,000 単位/kg 投与群では、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、それらの二次的な影響によるものと考えられる胚・胎児死亡率の増加及び出生児数の減少が認められた。また、出生児体重が高値を示したが、これは出生児数が少ないことに起因した変化であり、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。催奇形作用は認められなかった。以上のことから、母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 990 単位/kg/日と考えられた。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (Seg. III) ²⁹⁾

マウス (母動物) に本剤 300、990、3,000 単位/kg/日を妊娠 15 日から出産後 21 日 (離乳日) まで連日尾静脈内投与した。その結果、いずれの投与群においても、母動物で異種たん白による免疫反応により生じたと考えられる脾臓重量の増加が認められたが、この他に特記すべき変化はみられなかった。出生児の発育及び機能に影響は認められなかった。以上のことから、母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 3,000 単位/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験 ³⁰⁾

ウサギ (雄) の右耳介後静脈に 30 及び 500 単位/mL 溶液の 0.05mL を 1 日 2 回、8 日間連続投与した結果、血管に対する刺激性は、陰性対照である生理食塩液と同等であると考えられた。また、ウサギの大腿部外側広筋に 30 及び 500 単位/mL 溶液の 1mL を単回投与した結果、筋肉に対する刺激性は陰性対照である生理食塩液と同等であると考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：注射用アナクト C 2,500 単位 特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：活性化プロテインC 生物由来成分（ヒト血液）

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：10℃以下に凍結を避けて保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2000年9月22日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
注射用アナクト C 2,500 単位	2000年9月22日	21200AMZ00565	2000年11月17日	2001年1月31日
注射用アナクト C 2,500 単位	2018年7月1日 (製造販売承認承継)	21200AMZ00565	2000年11月17日	2001年1月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2006年10月20日 効能・効果に「先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病」を追加

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表

- 2015年3月30日 先天性プロテインC欠乏症に起因する「深部静脈血栓症」、「急性肺血栓塞栓症」
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない
- 2018年3月29日 先天性プロテインC欠乏症に起因する「電撃性紫斑病」
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症 10年：2000年9月22日～2010年9月21日（希少疾病用医薬品）
電撃性紫斑病 10年：2006年10月20日～2016年10月19日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
注射用アナクトC 2,500単位	6343435D1022	6343435D1022	1145052020101	640443038

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Kisiel W, et al: J Clin Invest 1979; 64(3): 761-769. (PMID : 468991)
- 2) Esmon NL, et al: J Biol Chem 1982; 257(2): 859-864. (PMID : 6895633)
- 3) 齋藤英彦ほか：新薬と臨牀 1998; 47(5): 718-732.
- 4) 承認時評価資料, 社内資料：国内第Ⅱ相試験(2000年9月22日承認, 申請資料概要 ト項4)
- 5) 承認時評価資料, 社内資料：国内第Ⅱ相試験(2006年10月20日承認, 申請資料概要2.7.6.1, 2.7.4.2)
- 6) 承認時評価資料, 社内資料：抗凝固作用(*in vitro*)
- 7) 岡嶋研二ほか：新薬と臨牀 1998; 47(4): 362-390.
- 8) 青木延雄ほか：新薬と臨牀 1998; 47(4): 407-424.
- 9) 化学及血清療法研究所ほか：診療と新薬 2018; 55(5):369-392.
- 10) 化学及血清療法研究所ほか：診療と新薬 2018; 55(5):393-409.
- 11) Komoriya K, et al : Thromb Res 1992; 67(6): 705-710. (PMID : 1440535)
- 12) 小林英哲ほか：医薬品研究 1994; 25(12): 1081-1086.
- 13) 承認時評価資料, 社内資料：薬効薬理試験(2000年9月22日承認, 申請資料概要 ホ項1.2)
- 14) Katsuura Y, et al : Thromb Res 1994; 76(4): 353-362.(PMID : 7871494)
- 15) 承認時評価資料, 社内資料：線溶亢進作用(ウサギ)
- 16) 天本敏昭ほか：新薬と臨牀 1998; 47(4): 391-406.
- 17) 承認時評価資料, 社内資料：吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
- 18) 承認時評価資料, 社内資料：薬物動態試験(深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症)
- 19) Ishii S, et al: Arzneimittelforschung 1995; 45(5): 636-644.(PMID : 7612068)
- 20) Ishii S, et al: Arzneimittelforschung 1995; 45(5): 644-656.(PMID : 7612069)
- 21) 承認時評価資料, 社内資料：代謝(マウス) 1996.
- 22) 青木延雄ほか：新薬と臨牀 1998; 47(4): 448-482.
- 23) 青木久美子ほか：応用薬理 1994; 48(4): 239-250.
- 24) 承認時評価資料, 社内資料：一般薬理試験(ヒト赤血球)
- 25) 宇野 洋ほか：基礎と臨床 1995; 29(3): 599-603.
- 26) 宇野 洋ほか：基礎と臨床 1995; 29(3): 605-633.
- 27) 承認時評価資料, 社内資料：反復投与毒性試験(イヌ)
- 28) 承認時評価資料, 社内資料：反復投与毒性試験(幼若イヌ)
- 29) 菅原茂樹ほか：基礎と臨床 1995; 29(3): 635-652.
- 30) 遠乗弘美ほか：基礎と臨床 1995; 29(3): 653-662.
- 31) 承認時評価資料, 社内資料：安定性試験(配合変化)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2023年3月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

配合変化試験成績

本剤と他剤との配合に際しては、次の点に注意すること。

- 14.1.2 5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等の輸液以外の、他の製剤と混注しないこと。
 14.1.3 本剤は、アミノ酸類の輸液と混合すると、添加されている抗酸化剤により活性化プロテインC活性の顕著な低下が認められるので、抗酸化剤（亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）が添加されている製剤と混合しないこと。

（電子化された添付文書 14. 適用上の注意より抜粋）

【配合変化試験成績³¹⁾】

輸注液	試験項目	保存期間				
		配合直後	6時間後	12時間後	24時間後	48時間後
テルモ糖注5% (テルモ)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.9	7.0(6.9-7.0)	—	6.9(6.8-7.0)	7.0(6.9-7.0)
	力価 (単位/mL)	38	34	—	32	32
	残存率 (%)	100	89	—	84	84
ソリターT3 (清水)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	±
	pH	6.0	6.0	—	6.0	6.0
	力価 (単位/mL)	36	36	—	32	32
	残存率 (%)	100	100	—	89	89
フィジオゾール・3号 (ミドリ十字)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	±
	pH	5.3	5.3	—	5.3	5.3
	力価 (単位/mL)	36	34	—	32	30
	残存率 (%)	100	94	—	89	83
アクチット注 (日研化学)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.6	5.6	—	5.6	5.6
	力価 (単位/mL)	36	35	—	33	32
	残存率 (%)	100	97	—	92	89
KN3補液3B (大塚製薬)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	±
	pH	6.3	6.3	—	6.3(6.2-6.3)	6.3
	力価 (単位/mL)	37	35	—	34	33
	残存率 (%)	100	95	—	92	89

XIII. 備考

輸注液	試験項目	保 存 期 間				
		配合直後	6時間後	12時間後	24時間後	48時間後
大塚生食注 (大塚製薬)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	±
	pH	6.8(6.8-6.9)	6.8	—	6.8	6.8
	力価 (単位/mL)	36	35	—	35	34
	残存率 (%)	100	97	—	97	94
ハイカリック液 - 3号 (テルモ)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	±
	pH	4.1	4.1	—	4.1	4.1
	力価 (単位/mL)	42	42	—	40	39
	残存率 (%)	100	100	—	95	93
ポタコールR (大塚製薬)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	±
	pH	5.3	5.3	—	5.3	5.3
	力価 (単位/mL)	36	35	—	32	33
	残存率 (%)	100	97	—	89	92
ヴィーンD注 (日研化学)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	±
	pH	5.5	5.5	—	5.5	5.5
	力価 (単位/mL)	37	34	—	31	31
	残存率 (%)	100	92	—	84	84
グリセオール (大塚製薬)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.7	6.7	—	6.7	6.7
	力価 (単位/mL)	40	40	—	39	38
	残存率 (%)	100	100	—	98	95
アミカリック (テルモ)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	±	+	+
	pH	4.8	4.8	—	4.7	4.8
	力価 (単位/mL)	41	31	—	17	7
	残存率 (%)	100	76	—	41	17
アミパレン (大塚製薬)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	+	+
	pH	7.0	7.0(6.9-7.0)	—	7.0	7.1
	力価 (単位/mL)	31	21	—	18	14
	残存率 (%)	100	68	—	58	45
アミノレバン (大塚製薬)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	±	+	+
	pH	6.0	6.0	—	6.0	6.1
	力価 (単位/mL)	39	28	—	17	10
	残存率 (%)	100	72	—	44	26

XIII. 備考

輸注液	試験項目	保 存 期 間				
		配合直後	6時間後	12時間後	24時間後	48時間後
モリヘパミン (森下ルセル)	外観・性状	無色澄明	無色澄明	±	+	+
	pH	7.2	7.2(7.2-7.3)	—	7.3	7.4
	力価 (単位/mL)	38	29	—	25	23
	残存率 (%)	100	76	—	66	61

試験方法：1. 配合方法：日局注射用水で溶解した CTC-111 2mL と各輸液 25mL を混和

2. 保存条件：室温 (20~25℃)

3. 外観・性状：±；わずかに微粒子を認める/+；微粒子を認める

4. 残存率：各輸液の配合直後の値を 100 としたときの相対力価

なお、輸注液名・企業名は 1994 年当時のものであり、現在の名称とは異なっている。

製造販売元

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号