

資料名	概要
<p>①肝疾患の出血性素因に対する第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子濃縮製剤の輸注効果（東北大学医学部山形内科教室）⁶⁴</p>	<p>P(patient, 患者) 「凝血以上を呈する肝疾患 11 例」 肝硬変症 8 例 慢性肝炎 3 例</p> <p>E(exposure, 曝露) 「PPSB-ニチャク（日本製薬, Lot.No.134）を投与。」</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム)</p> <ul style="list-style-type: none"> 「K-PPT（カオリン加部分トロンボプラスチン時間）には変化がみとめられないが、PT（1 段法プロトロンビン時間）およびTT（トロンボテスト）では明らかな改善がみとめられ、特にTTにおいて著名で、ピークは1 時間で12~24 時間で旧値に復した。」 「各凝血因子活性では、Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ以外の変化はみとめられず各因子活性のピークは1 時間で、その効果の持続はⅡでは24 時間以上、Ⅶは6~12 時間、Ⅸは24 時間であったが、Ⅹのみ1 週間後も効果がみとめられた。」 <p>副作用の記述 「副作用は認められなかった」</p>
<p>②肝疾患の出血傾向に対する第Ⅸ因子複合体製剤の止血効果~in vitro 実験~（弘前大学医学部第一内科）⁶⁵</p>	<p>P(patient, 患者) 入院中の肝疾患患者および肝機能障害を伴う胆道疾患患者 36 例 肝硬変症 10 例 慢性肝炎 7 例 急性肝炎 7 例 肝癌 6 例 胆道癌 4 例 胆石による閉塞性黄疸患者 2 例 ※ いずれも臨床的に出血は認められていなかった患者。 ※※上記患者の血漿を使った in vitro の実験である点に留意。</p> <p>E(exposure, 曝露) 「患者血漿に5 倍稀釈した第Ⅸ因子複合体製剤を1/10 容添加。」</p> <p>C(comparison, 比較) 「正常血漿を硫酸バリウムで処置して吸着血漿を作り、正常血漿および第Ⅸ因子複合体製剤の倍数希釈液 1/10 容をこの吸着血漿に添加し、各々のカオリン加部分トロンボプラスチン時間の補正度を比較」。</p> <p>O(outcome, アウトカム)</p> <ul style="list-style-type: none"> 「プロトロンビン時間は全症例が第Ⅸ因子複合体製剤の添加によって短縮」。 「カオリン加部分トロンボプラスチン時間は、病的に延長している症例では第Ⅸ因子複合体製剤の添加によって明らかな短縮があったが（肝硬変症患者血漿のKaolin PTT 119.2 秒が添加後90.4 秒）、その他の症例では添加による凝固時間の有意義な変化はなかった。」

⁶⁴ 森和夫、平塚巖、酒井秀章、樋渡克英 肝疾患の出血性素因に対する第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子濃縮製剤の輸注効果（東京乙 B100）

⁶⁵ 呉道朗、木村あさの、佐々木大輔、吉川豊. 肝疾患の出血傾向に対する第Ⅸ因子複合体製剤の止血効果~in vitro 実験~ 月刊臨床と研究 別冊 1974(S49); 51(2):131-4（東京乙 B100）

資料名	概要
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「第Ⅱ因子活性は添加前平均 77.6%の活性に対して、PPSB 添加後 153%、コーナイン添加後 143.5%と活性の上昇があった。」 ・ 「第Ⅶ因子複合体活性は添加前平均 87.6%で、PPSB 添加後 164.9%、コーナイン添加後 130%と上昇した。」 ・ 第Ⅸ因子活性は添加前平均 79.1%で、PPSB 添加後 120.8%、コーナイン添加後 120.3%と上昇した。」 ・ バリウム吸着血漿に対する補正効果では「第Ⅸ因子複合体製剤は正常血漿より明らかに大きな補正効果があった。」 <p>副作用の記述 記述なし</p>
<p>③先天性第Ⅹ因子欠乏症における輸注第Ⅹ因子の消長（三菱京都病院内科、京都大学医学部第一内科）⁶⁶</p>	<p>P(patient, 患者) 先天性第Ⅹ因子欠乏症の 2 例</p> <p>E(exposure, 曝露) 「プロトロンビン複合体濃縮製剤 PPSB」（「日本製薬の提供によるもの」）を輸注</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) [症例 1] 輸注後に抜歯をした際、「出血は少量で肉芽形成の経過は順調」 輸注後の第Ⅹ因子の半減期は 31 時間。 [症例 2] 「初期減衰以降生体内の半減期は 36 時間」</p> <p>副作用の記述 記述なし</p>

また申請時に日本製薬があわせて提出した「『PPSB－ニチャク』の効能拡大を申請した理由」には、その申請理由が以下のとおり記載されている。

乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体（PPSB－ニチャク）は血液凝固第Ⅸ因子の他、血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子を含んでいることは周知の事実であり、それ故に複合体という名が使われている。現在これらの効能は血液凝固第Ⅸ因子欠乏症に限られているが、臨床面においては、肝疾患により二次的にこれらの血液凝固因子の産生低下を招いた症例、又頻度はきわめて少いが原発生の第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子欠乏症の症例もあり、従って本製剤についての効能をこれら血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子欠乏に基づく出血に対しても適応させることにより一層臨床面における利用面を広げることができる。

上記申請に対し、1975（S50）年 4 月 18 日、血液製剤調査会は「肝障害患者に大量又は長期に投与すると血栓症を起こすことがあるとの米国での報告があるのでその趣旨の使用上の注意を加えること」などの意見を付したうえで、「申請内容については承認して差し支えない」との意見を出した。

⁶⁶ 野村博、安永幸二郎、先天性第Ⅹ因子欠乏症における輸注第Ⅹ因子の消長（東京乙 B100）