

リコモジュリン点滴静注用 12800
トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）

第 1 部

1.8 添付文書（案）

旭化成ファーマ株式会社

2007 年 X 月 XX 日（初版）

血液凝固阻止剤

日本標準商品分類番号

873339

生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

リコモジュリン[®]点滴静注用 12800
(トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) 製剤)
Recomodulin[®] Inj. 12800

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	リコモジュリン点滴静注用 12800
成分・含量（1 バイアル中）	トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) として 12,800U ^{a)}
添加物（1 バイアル中）	L-アルギニン塩酸塩 40mg、pH 調整剤
剤型	注射剤
pH	6.8～7.3 ^{b)}
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1.6 ^{b)}
性状	白色の固体又は粉末、凍結乾燥製剤

本剤の有効成分であるトロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）は、製造工程でチャイニーズハムスター卵巣細胞、ウシ血清（ニュージーランド産又はオーストラリア産）、抗トロンボモデュリン アルファ マウスモノクローナル抗体を使用している。

a) 国立医薬品食品衛生研究所と旭化成ファーマ[®]にて統一化された活性単位を使用¹⁾

b) 本剤 1 バイアルに日局生理食塩液 2mL を加え溶解した場合

【効能・効果】

汎発性血管内血液凝固症（DIC）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、患者が臨床的に DIC の状態にあることを確認した場合に限り使用すること。
- (2) 基礎疾患に対する積極的治療が不可能で、DIC を回復させたとしても予後の改善が期待できない患者には、原則として本剤は投与しないこと。
- (3) 「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC 患者については、本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして 1 日 1 回 380U/kg を約 30 分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

(注射液の調製法)

1 バイアル(12,800U)当り 2mL の日局生理食塩液で溶解し、この溶液から患者の体重にあわせて必要量を取り日局生理食塩液 100mL に希釈し、点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の臨床試験において、7日間以上の投与経験はなく、本剤を7日間以上投与した場合の有効性及び安全性は明らかではない。本剤の使用にあたっては、基礎疾患の病態、凝血学的検査値及び臨床症状等から血管内血液凝固亢進状態にあるか否かを総合的に判断した上で投与期間を決定し、漫然と投与を継続することがないように注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重篤な腎機能障害のある患者（患者の症状に応じ適宜 130 U/kg に減量して投与すること。なお、血液透析療法中の患者には 130 U/kg に減量して投与すること。）〔本剤は主として腎臓から排泄されるため。本剤 130 U/kg は、DIC 患者を対象とした臨床試験（用量設定試験）において有効性が認められた用量である。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 重篤な肝機能障害のある患者〔一般に肝機能障害が高度の患者では全身状態は悪化し易いため。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- (3) 1年以内に脳血管障害（頭蓋内出血、脳梗塞等）の既往のある患者〔再出血、出血性脳梗塞を起こした場合、重篤な転帰をたどるおそれがある。〕
- (4) 急性前骨髄球性白血病が直接誘因となり DIC を発症した患者〔一般に重篤な出血有害事象の発現率が高いことが報告されている。〕
- (5) 白血病等で末梢血白血球数が 100,000/ μ L を超える患者〔leukostasis を発現する頻度が高いため、脳等重要臓器での出血が発現するおそれがある。〕
- (6) 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長する可能性がある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 劇症肝炎、新生児、及び産科領域の DIC 患者〔劇症肝炎の DIC 患者に対する本剤の投与経験は少なく、また新生児及び産科領域の DIC 患者に対する本剤の投与経験はなく、有効性・安全性は確立していない。これらの患者には、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。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 血小板数 50,000/ μ L 以下の患者、凝血学的検査において線溶系の過度な活性化が疑われる患者〔第 3 相臨床試験において、本剤投与前及び投与中に血小板数が 50,000/ μ L 以下となった患者では、50,000/ μ L を超える患者に比べ出血有害事象の発現率が高かった。また、一般に凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクは高くなるため。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）が認められた場合には投与を中止すること。〔本剤の国内の臨床試験において、胃腸出血、咯血、気道出血、脳出血、肺出血、メレナ、血胸、生検後出血等の重篤な出血の有害事象が認められている。第 3 相臨床試験では、本剤の出血に関連する重篤な有害事象の発現率は、6.0%（116 例中 7 例）であった。〕
- (2) 本剤の使用にあたっては、出血症状の観察・凝血学的検査を十分に行い、本剤によると考えられる出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。

- (3) 本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた際は、次のことに注意すること。
- 重篤な腎機能障害に伴い出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。
 - 本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を 130 U/kg まで減量することを考慮すること。〔本剤は主として腎臓から排泄されるため。〕
 - 本剤投与による有効性が評価できていない場合には、他の薬剤に変更することも検討すること。〔本剤 130 U/kg を重篤な腎機能障害患者に投与した経験は少ない。〕
- (4) 他の血液凝固阻害剤で、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫により麻痺に至ったとの報告がある。このような場合に本剤を使用するときには、患者の神経障害の徴候及び症状を十分観察し、異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) プロテイン C 濃度が高度に低下している可能性が高い患者に本剤を投与する場合は、可能な限り本剤投与前、又は投与開始後早期にプロテイン C 濃度を測定し、10%以下の低値であり、かつ DIC の改善がみられない場合は速やかに他剤での治療に切り替えること。〔プロテイン C の濃度が検出限界以下（10%以下）に低下した患者では薬効が減じるおそれがある。第 3 相臨床試験において、プロテイン C 濃度が 10%以下に低下した患者 4 例はいずれも本剤投与後 DIC から非離脱であった。〕
- (6) 本剤は蛋白製剤であり、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) DIC の再発時には他剤の使用なども考慮し、本剤の再投与は、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行うこと。また、本剤を再投与する場合には、出血傾向の増悪、凝血能の変動、アレルギー症状等について注意深く観察すること。〔本剤再投与時の有効性及び安全性は確立されておらず、また、本剤に対する抗体が出現することがある。〕

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではないので、本剤の投与中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

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
抗凝固剤 未分画ヘパリン、ダルテパリン ナトリウム、ダナパロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビン III 等	本剤の作用が増強するおそれがある。 他の抗凝固剤と本剤との併用の安全性は明らかになっておらず、併用に際しては慎重に投与の判断を行うこと。 これらの薬剤が単独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。 併用にあたっては、出血症状・凝血的検査値の変動に十分注意すること。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する ²⁻⁶⁾ 。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により出血傾向が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 非ステロイド系抗炎症剤 等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用発現状況は以下のとおりである。

国内における臨床試験での安全性評価対象症例 279 例中 36 例(12.9%)に副作用が認められた。血清 AST(GOT)上昇 10 例(3.6%)、血清 ALT(GPT)上昇 8 例(2.9%)、カテーテル留置部位出血 7 例(2.5%)、尿沈渣赤血球 5 例(1.8%)等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1)出血

肺出血（0.4%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、徴候がみられた場合には画像診断等により確認し、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
出血障害	血尿、口内出血、紫斑（病）、カテーテル留置部位出血	鼻出血、消化管出血（下血、便潜血陽性）、血腫、血管穿刺部位出血
皮膚・皮膚付属器障害		多形滲出性紅斑様皮疹、発疹、丘疹
消化管障害		胃潰瘍
肝臓・胆管系障害	血清 AST(GOT)上昇、血清 ALT(GPT)上昇	黄疸、ビリルビン血症
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	LDH 上昇、高コレステロール血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低血糖、低コレステロール血症、高ナトリウム血症、糖尿、コリンエステラーゼ低下、血中尿酸低下、高トリグリセライド血症
血管（心臓外）障害		アレルギー紫斑病
呼吸器系障害		呼吸困難
赤血球障害		貧血
泌尿器系障害	蛋白尿、尿潜血陽性、尿沈渣赤血球	尿円柱、尿沈渣白血球
一般的全身障害		胸痛、浮腫、発熱

5. 高齢者への投与

- (1) 本剤は、主として腎臓から排泄される。一般に高齢者では腎機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。〔第3相臨床試験において非高齢者の出血の副作用発現率が8.5%（59例中5例）であったのに対し、高齢者では17.5%（57例中10例）であった。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験で大量投与により、膣からの出血（ラット、サル）、母動物の死亡（ラット）、及び胎児の死亡（サル）が報告されている⁷⁻⁹⁾。妊婦への投与は臨床での経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 産婦（産科領域のDIC患者）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。大出血を伴う産婦には、他剤で効果が不十分な場合のみ投与すること。
〔産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験がなく、有効性・安全性は確立していない。〕
- (3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ラットに静脈内投与した実験で乳汁中への移行が報告されている¹⁰⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

誤って過量投与した場合には、その後の投与を中止し、出血傾向の増悪等十分に観察を行い、凝血能の変動に注意する。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

9. 適用上の注意

- (1) 調製方法
溶解後は速やかに使用すること。
- (2) 投与経路
点滴静注にのみ使用すること。
- (3) 注射速度
約30分かけて点滴静注すること（【用法・用量】の項参照）。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性に本剤 1,900 U/人 (0.3 mg/人) を 2 時間かけて静脈内持続投与したとき、血漿中のトロンボモデュリン アルファは投与終了後に $C_{\max}$ に達し、その後 2 相性で消失した ($T_{1/2\alpha}$ 約 4 時間、 $T_{1/2\beta}$ 約 20 時間)¹¹⁾。薬物速度論的パラメータを以下に示す。

表 健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静注したときの薬物速度論的パラメータ

投与量	薬物速度論的パラメータ (4 例の平均値±標準偏差)				
	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·hr/mL)	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	CL _{tot} (mL/hr/kg)
1,900 U (0.3 mg)	121.75 ±5.16	3030.89 ±291.62	3.97 ±1.96	20.48 ±2.22	1.52 ±0.25

a) 時間 0～無限大の値

(2) DIC 患者

後期第 2 相臨床試験時の投与前、1 日目投与終了時、6 日目投与終了時、及び 6 日目投与後 24 時間 (7 日目) の血漿中濃度を測定したところ、各血漿中濃度は用量依存的な増加がみられ 6 日目投与終了時に最高濃度に達した後、6 日目投与後 24 時間で低下した¹²⁾。各時点の血漿中濃度を以下に示す。

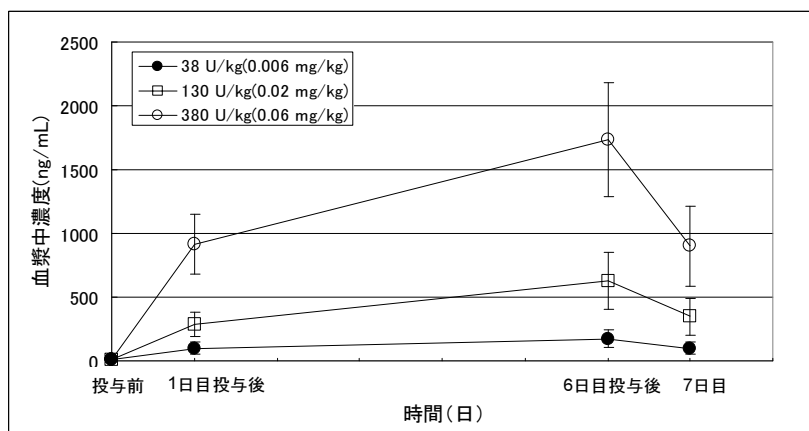


図 DIC 患者での各時点の血漿中濃度 (平均値±標準偏差、n=27-40)

(3) 高齢者

65 歳以上の高齢者では、非高齢者と比較してトロンボモデュリン アルファのクリアランスに統計学的に有意な低下 (16%程度) がみられたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(4) 肝機能障害患者

肝機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファの動態に変化は認められなかった¹³⁾。

(5) 腎機能障害患者

腎機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファのクリアランスに低下（15%程度）が認められたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(6) 性差

トロンボモデュリン アルファの動態に性差は認められなかった¹³⁾。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合

（参考）ラットに ¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内投与した際の放射能の溶出パターンをゲルろ過クロマトグラフィにより調べたところ、いずれの時点も血漿中には、未変化体と同じ溶出位置にのみ放射能ピークが検出されたことから、トロンボモデュリン アルファは血漿蛋白質との結合はほとんどないものと考えられた¹⁰⁾。

(2) 組織内分布

（参考）ラットに ¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内急速投与した際の組織内放射能濃度は血漿で最も高く、肝臓、腎臓、脾臓等の組織はいずれも血漿中濃度の 20%以下で、組織移行性は低かった。血球移行性も低く、測定したいずれの時点も血球移行率は 5.3%以下であった。消失はいずれの組織も血漿とほぼ同様の減衰を示したことから、残留性は認められなかった¹⁰⁾。

3. 代謝

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静脈内投与した試験において、投与終了後 48 時間までの尿中に、投与した量の 54~74%のトロンボモデュリン アルファ（ELISA にて検出）が回収されたことから、静脈内投与されたトロンボモデュリン アルファはその多くが代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄されるものと考えられた¹¹⁾。

4. 尿中排泄

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファ 1,300 U/人（0.2 mg/人）を 2 時間かけて 1 日 1 回 3 日間反復点滴静注したところ、最終投与後 48 時間までに総投与量の 73.6%が尿中に排泄された¹¹⁾。

5. 薬物相互作用

後期第 2 相臨床試験において併用率の高かった（15%以上）薬剤（ファモチジン、フロセミド、フルコナゾール、アロプリノール等）についてそれらの併用によるトロンボモデュリン アルファの動態への影響を検討した結果、いずれもトロンボモデュリン アルファの動態には影響がないことが確認された¹³⁾。

【臨床成績】

本剤の第3相臨床試験における232例の成績の概要は、次のとおりである¹⁴⁾。

- (1) 造血管悪性腫瘍・感染症を基礎疾患とするDIC患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤群とヘパリン群におけるDIC離脱率の差の点推定値(95%信頼区間)は16.2%(3.3%～29.1%)であり、本剤のDIC離脱効果がヘパリンに対し非劣性であることが検証された。
- (2) 出血症状の経過において、本剤群はヘパリン群に対し優れていた($p=0.0271$)。同時に本剤群の出血症状消失率はヘパリン群と比較して高かった。
- (3) 各凝血学的検査値別にみた場合においても、TAT、D-ダイマー、PAI-1の各項目で、凝固線溶異常を是正する方向への変化率(量)で本剤群ではヘパリン群と比較して差があることが示唆された。
- (4) 本剤群の出血に関する有害事象の発現率(7日目)はヘパリン群と比較して低かった($p=0.0487$)。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、トロンビンによるプロテインCの活性化を促進する。生成した活性化プロテインCは、活性化第V因子及び活性化第VIII因子を不活化することによってトロンビンの生成を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する。本剤は、トロンビンの生成阻害作用に基づいた抗凝固作用により、DICの発症を抑制する。

2. 薬理作用

(1) プロテインC活性化促進作用

トロンビンによるプロテインC活性化を促進した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(2) トロンビン生成阻害作用

- 1) ヒト正常血漿において、組織因子で誘発される活性化第V因子及びプロトロンビナーゼ活性を阻害し、トロンビンの生成を抑制した (*in vitro*)¹⁶⁾。
- 2) プロテインC、プロテインS又はアンチトロンビン活性が低下したヒト血漿において、組織因子で誘発されるプロトロンビナーゼ活性を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(3) トロンビンの凝固活性に対する阻害作用

ヒト正常血漿におけるトロンビン凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(4) 血栓成長阻害作用

- 1) ヒト血小板においてトロンビンによる凝集反応を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。
- 2) 各種の凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(5) 実験的DICモデルに対する作用

- 1) 組織因子誘発DICモデル(ラット、サル)において、凝血学的検査値を改善した^{17,18)}。
- 2) エンドトキシン誘発DICモデル(ラット)において、凝血学的検査値を改善した¹⁹⁾。
- 3) アンチトロンビン活性を低下させた組織因子誘発DICモデル(ラット)において、凝血学的検査値を改善した²⁰⁾。
- 4) 組織因子誘発DICモデル(ラット)において、出血時間の延長を抑制した²¹⁾。
- 5) エンドトキシン誘発DICモデル(ラット)において、炎症性サイトカインの生成及び臓器障害の発生を抑制し、生存率を改善した²²⁾。

<参考>

力価単位について

引用文献 7)-9)では、トロンボモデュリン アルファの力価は社内力価測定法に基づいた単位で表示されている。社内力価測定法に基づく単位「1U」は、現測定法の「0.10U」に相当し、本剤1バイアルの含有量 12,800 Uは、社内力価測定法では 128,000 Uとなる。

投与量について

引用文献 2)-22)では、トロンボモデュリン アルファの投与量（あるいは設定濃度）は重量表示（mg 等）で表示されている。「1mg」は「6,400U」に相当し、本剤1バイアルの含有量 12,800Uは、2mg となる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

本 質：ヒトトロンボモデュリンの 1-498 番目のアミノ酸残基をコードする cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 498 個のアミノ酸残基
(C₂₂₃₀H₃₃₅₇N₆₃₃O₇₁₈S₅₀; 分子量: 52,124.58) からなる糖タンパク質 (分子量: 約 64,000)

【包装】

リコモジュリン点滴静注用 12800 10 バイアル

【主要文献】

- 1) Niimi S. et al. : Biologicals, 30(1), 69(2002)
- 2) 社内資料（試験報告書（ART-123 とヘパリンの APTT 延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討））
- 3) 社内資料（試験報告書（ART-123 とフラグミンの APTT 延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討））
- 4) 社内資料（試験報告書（ART-123 のトロンビン生成阻害作用に対するヘパリン、ダルテパリン、メシル酸ガベキサート、及びメシル酸ナファモスタットの作用））
- 5) 社内資料（試験報告書（ART-123 とメシル酸ガベキサートの APTT 延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討））
- 6) 社内資料（試験報告書（ART-123 とメシル酸ナファモスタットの APTT 延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討））
- 7) 社内資料（ART-123 の生殖・発生毒性試験：ラットにおける静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験（妊娠末期観察試験））
- 8) 社内資料（ART-123 の生殖・発生毒性試験：ラットにおける静脈内投与による周産期及び授乳期投与試験）
- 9) 社内資料（ART-123 のカニクイザルにおける静脈内投与による胚・胎児発生への影響に関する試験）
- 10) 社内資料（AT-908 の体内動態試験(I)ラットにおける分布、代謝、排泄）
- 11) Nakashima M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 38(1), 40(1998)
- 12) 社内資料（後期第 2 相臨床試験総括報告書）
- 13) 社内資料（ART-123 の population pharmacokinetics 解析（最終報告））
- 14) Saito H. et al. : J Thromb Haemost, 5(1), 31(2007)

- 15) 中藺 修他：薬理と治療， 34， 347(2006)
- 16) Mohri M. et al.：Thromb. Haemost., 82(6), 1687(1999)
- 17) Mohri M. et al.：Am. J. Hematol., 45(4), 298(1994)
- 18) Mohri M. et al.：Blood Coagul. Fibrinolysis, 8(5), 274(1997)
- 19) Gonda Y. et al.：Thromb. Res., 71(4), 325(1993)
- 20) Aoki Y. et al.：Thromb. Haemost., 71(4), 452(1994)
- 21) 中藺 修他：薬理と治療， 34， 355(2006)
- 22) 中藺 修他：薬理と治療， 34， 361(2006)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

旭化成ファーマ株式会社 医薬学術統括部くすり相談窓口
〒101-8481 東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1
電話：03-3259-5807
受付時間：9：00～17：45（土、日、祝日を除く）

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社
〒101-8481 東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1

1.8 添付文書（案）について

リコモジュリン点滴静注用 12800 の効能・効果（案）、用法・用量（案）、並びに使用上の注意（案）の設定の根拠を以下に記した。

1.8.1 効能・効果（案）

汎発性血管内血液凝固症（DIC）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、患者が臨床的に DIC の状態にあることを確認した場合に限り使用すること。
- (2) 基礎疾患に対する積極的治療が不可能で、DIC を回復させたとしても予後の改善が期待できない患者には、原則として本剤は投与しないこと。
- (3) 「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC 患者については、本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。

1.8.2 効能・効果（案）の設定の根拠

本剤の第 3 相臨床試験（検証試験）では、対象患者の直接誘因基礎疾患を「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」に限定したが、以下に示す理由から本剤の効能・効果は「DIC」とするべきと考えた。

- (1) DIC の本態は基礎疾患によらず共通であり、「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC の本態も、血液凝固系の過度な活性化によるトロンビンの過剰生成である（2.5.1.1.2 項）。したがって、トロンビンの生成を抑制する本剤は、「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC に対しても効果を示すと考えられる。このことは、以下に示す薬理試験及び臨床薬理試験の結果からも示唆されている。
 - － *In vitro* において血漿に TF を添加し血液凝固系を活性化させる系で、本薬が凝固系活性化に対する抑制作用を示すことが確認されている（2.6.2.2.4.4 項）。
 - － *In vivo* において動物（ラット、サル）に TF を投与し血液凝固系を活性化し DIC を発症させるモデルで、本薬が DIC 発症抑制効果を示すことが確認されている（2.6.2.2.6.1.1 項及び 2.6.2.2.6.1.5 項）。さらに、TF とは血液凝固活性化の機序が異なるリポポリサッカライドを投与するモデル（ラット）においても、本薬が DIC 発症抑制効果を示すことが確認されている（2.6.2.2.6.1.4 項）。
 - － 後期第 2 相臨床試験において、本剤投与開始前、投与開始 4 日目、7 日目にプロトロンビナーゼ活性*を *ex vivo* にて測定した結果、「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC においても造血器悪性腫瘍や感染症の DIC 患者と同様に、本剤投与後、プロトロンビナーゼ活性の顕著な低下が認められた〔添付資料番号 5.3.5.1-1（後期第 2 相臨床試験総括報告書）図 11.4.1.4o〕。

*プロトロンビナーゼ活性：本薬は、トロンビンと結合することによりプロテイン C を活性化し、プロトロンビナーゼ複合体の形成阻害作用及び活性阻害作用を示す
- (2) 本剤の「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC に対する臨床試験の成績については、「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC の中で、

最も患者数が多い固形癌を直接誘因基礎疾患とする DIC（以下、固形癌 DIC）について、後期第 2 相臨床試験の成績を中心に検討した（2.7.3.3.3.2 項）。

その結果、以下の点から、本剤は固形癌 DIC に対しても有効であり、本剤投与による DIC 改善効果の臨床的意義は造血器悪性腫瘍を基礎疾患とする DIC（以下、造血器悪性腫瘍 DIC）や感染症（以下、感染症 DIC）を基礎疾患とする DIC と同様に大きいと考えられた。

- 固形癌 DIC に対する本剤の成績と、症例数が多く結果の信頼性が高いと考えられる造血器悪性腫瘍 DIC に対する本剤の成績を比較した結果、全体として固形癌 DIC における成績は造血器悪性腫瘍 DIC における成績に比べ低いものの、固形癌 DIC でも用量の増加と共に改善度が高まる傾向が認められた。また、本剤投与後の DIC スコアや TAT の推移についても、造血器悪性腫瘍 DIC における結果と同様であった。さらに、造血器悪性腫瘍 DIC と同様に、固形癌 DIC においても、DIC 離脱が 28 日目の生命予後の改善に寄与していると考えられた。
 - 固形癌 DIC において、本剤の成績と既存薬の成績を間接的ながら比較した結果、本剤の 380 U/kg(0.06 mg/kg)群の固形癌 DIC に対する改善率は、既存薬に対し少なくとも劣らないと推察された。
 - 本剤の 380 U/kg(0.06 mg/kg)群の固形癌 DIC に対する安全性に関して、死亡例や副作用発現例が多発することはないと考えられた（2.7.4.2.1.2 項、2.7.4.5.1.2 項）。
- (3) 「造血器悪性腫瘍、感染症、あるいは固形癌」以外を基礎疾患とする DIC においては、個々の疾患の症例数が少なく集団として有効性を評価することが困難であったが、本剤の臨床推奨用量の投与で死亡例あるいは副作用発現例が多発することはないと考えられた（2.7.4.2.1.2 項、2.7.4.7.6 項、2.7.4.5.1.2 項）。
- (4) 本剤の第 3 相臨床試験の結果は、既存薬の試験結果に比べ、本剤の対照薬ヘパリンに対する有用性をより強く支持するものであった（2.5.4.6.1 項）。すなわち、DIC の基礎疾患で半数以上を占め代表的な基礎疾患である「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」での検証結果は、既存薬と比較してより確実なものであった。この検証試験結果と薬理学的な考察から、「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を直接誘因基礎疾患とする DIC での本剤の有用性が示唆されるものと考えた。
- (5) 既存薬において「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」を基礎疾患とする DIC 患者と「それ以外」を基礎疾患とする DIC 患者との間で、臨床推奨用量が異なる、副作用の発現頻度や内容が異なる、等の報告はないことから、これらの基礎疾患間で本剤においても有効性・安全性が異なる可能性は少ないと考えられた。

以上より、「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を直接誘因基礎疾患とする DIC に対しても本剤を投与することによって得られるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、効能・効果を「汎発性血管内血液凝固症（DIC）」とすることは妥当と考えられた。

しかしながら、本剤の第 3 相臨床試験（検証試験）においては基礎疾患を限定したため、「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を直接誘因基礎疾患とする DIC 患者に対する本剤の投与経験は少ないことも事実である。そこで、このことについて〈効能・効果に関連する使用上の注意〉に記載し注意喚起することが必要と考えた。

また、DIC 患者の中でも基礎疾患に対する積極的な治療が不可能で、DIC を回復させたとしても予後の改善が期待できない患者に関しては、本剤を投与することにより得られるベネフィット

は不明確であることから、本剤投与は積極的に推奨されるべきではないと考えた。したがって、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項にその旨を記載することとした。

1.8.3 用法・用量（案）

通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380 U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の臨床試験において、7日間以上の投与経験はなく、本剤を7日間以上投与した場合の有効性及び安全性は明らかではない。本剤の使用にあたっては、基礎疾患の病態、凝血学的検査値及び臨床症状等から血管内血液凝固亢進状態にあるか否かを総合的に判断した上で投与期間を決定し、漫然と投与を継続することがないように注意すること。

1.8.4 用法（案）の設定根拠

- DICの治療には緊急性を要する場合が多いため、本剤の投与方法としては、短時間で有効血漿中濃度に到達させる静脈内投与が望ましいと考えられた。
- 2時間静脈内持続投与による第1相臨床試験の成績から、ヒトにおける本剤の血漿中消失半減期が約20時間であることが明らかとなり、1日1回短時間静脈内投与の用法が選択可能であると考えられた。また、一般的に半減期の長い薬剤を24時間静脈内持続投与すると血漿中濃度の上昇に時間を要する。本剤において血漿中濃度の上昇にかかる24時間静脈内持続投与はDIC治療には適切ではなく、短時間での静脈内投与の用法が適切と考えられた。
- 点滴時間については、DIC治療における緊急性及び臨床現場での利便性から可能な限り短いことが望まれる。2時間の静脈内持続投与と30分の静脈内持続投与の推定最高血漿中濃度がほとんど同等であり（図 1.8-1）、30分に点滴時間を短縮しても安全性に問題ないと考えられ、前期第2相臨床試験の用法として、1日1回30分の静脈内持続投与を選択した。
- 臨床現場における用法の選択のひとつとして静脈内急速投与も可能と考えられたため、前期第2相臨床試験の開始後ではあったが、その安全性と薬物動態を調べる目的で、静脈内急速投与による第1相臨床試験を実施した。その結果、薬物速度論的パラメータには2時間静脈内持続投与と静脈内急速投与では差がないことが確認された（表 1.8-1）。また安全性にも2時間静脈内持続投与時と同様に問題がないことが確認された。
- 万一投与中に不都合が生じた際に即座に投与を中止できる「静脈内持続投与の安全性」と「静脈内急速投与の利便性」のバランスを考慮し、安全性を優先させるべきと考え、「30分の静脈内持続投与」を後期第2相及び第3相臨床試験における本剤の用法として選択した。

上記のとおり、用法については、本剤の血漿中濃度半減期が約20時間であること、並びに2時間以内の持続投与であればいずれの用法も選択可能であると想定されたことから、「1日1回の短時間静脈内投与」が適切であると考えられた。一方、DIC治療における緊急性や安全性の観点から選択した「30分の静脈内持続投与」による前期第2相臨床試験、後期第2相臨床試験、及び第3相臨床試験において、本剤の有効性と安全性が確認されたことから、DIC患者への使用経験を有する「1日1回の30分の静脈内持続投与」が本剤の用法として妥当であると考えられた。

1.8 添付文書（案）

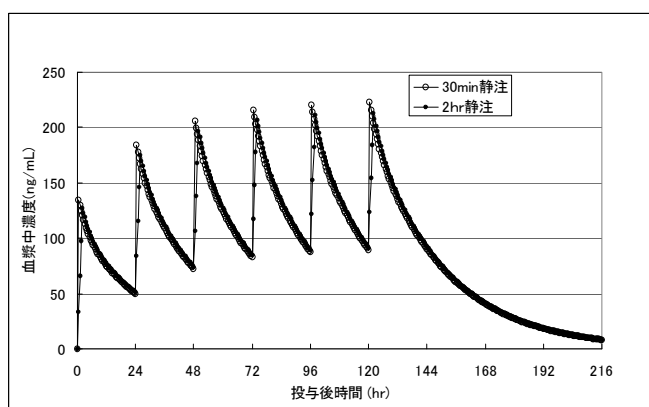


図 1.8-1 第 1 相臨床試験における反復投与時の血漿中濃度推移（シミュレーション値）の比較
（30 分もしくは 2 時間静脈内持続投与、1 日 1 回 6 日間）

○ 30 分の静脈内持続投与、 ● 2 時間の静脈内持続投与

表 1.8-1 第 1 相臨床試験における単回投与時の薬物速度論的パラメータ
（2 時間静脈内持続投与もしくは静脈内急速投与、健康成人男性）

投与量	薬物動態パラメータ（4 例の平均値±標準偏差）				
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL _{tot} (mL/hr/kg)
190 U/人 (0.03 mg/人) ^{a)}	10.15 ±2.67	256.55 ±31.73	2.80 ±2.02	18.34 ±3.05	1.91 ±0.47
640 U/人 (0.1 mg/人) ^{a)}	39.70 ±6.84	1074.72 ±162.00	3.71 ±1.82	20.75 ±3.80	1.47 ±0.26
1,900 U/人 (0.3 mg/人) ^{a)}	121.75 ±5.16	3030.89 ±291.62	3.97 ±1.96	20.48 ±2.22	1.52 ±0.25
1,900 U/人 (0.3 mg/人) ^{b)}	140.99 ±5.43 ^{c)}	3321.34 ±394.60	3.37 ±2.27	19.82 ±2.10	1.49 ±0.24

a)2 時間静脈内持続投与、b)静脈内急速投与、c)C₀（初期濃度）

体重当たりの投与量で示すと、体重 50 kg として、190 U/人（0.03 mg/人）～1,900 U/人（0.3 mg/人）は、3.8 U/kg(0.0006 mg/kg)～38 U/kg(0.006 mg/kg)に相当する。

1.8.5 用量（案）の設定根拠

1.8.5.1 体重当たりの用量に設定した根拠

第 1 相臨床試験並びに後期第 2 相臨床試験時の血漿中濃度データを用いた PPK 解析の結果、本剤の分布容積及びクリアランスは体重に比例することから、体重当たりの用量設定が必要であると考えられた。

1.8.5.2 用量（案）を 380 U/kg(0.06 mg/kg)と設定した根拠

用量（案）として設定した 380 U/kg(0.06 mg/kg)は、用量反応関係を検討した後期第 2 相臨床試験の最高用量であり、第 3 相臨床試験で採用した用量である。

- 後期第 2 相臨床試験の最高用量として 380 U/kg(0.06 mg/kg)を選択した根拠は以下のとおりである。すなわち、前期第 2 相臨床試験のステップ 3 {13,000 U/人（2.0 mg/人）～19,000 U/

人（3.0 mg/人）}における全般改善度の「中等度改善」以上率は83.3%（10/12例）であり、DICにおける他の抗凝固薬の成績と比較して同等以上に高く十分な有効性を示しているものと判断した。また、この用量での安全性に特に問題は認められなかった。一方、サルでの反復投与毒性試験において出血の毒性発現が認められた3,800 U/kg(0.6 mg/kg)を、薬物動態の差を考慮してヒトに外挿すると、1,300 U/kg(0.2 mg/kg)、すなわち64,000 U/人（10 mg/人）*となる。前期第2相臨床試験の最高用量19,000 U/人（3.0 mg/人）は、その約1/3量に相当するので、個人間の血漿中濃度のばらつきを考慮すると、安全性の観点からこれ以上の高い用量は設定するべきでなく、19,000 U/人（3.0 mg/人）、すなわち380 U/kg(0.06 mg/kg)*が後期第2相臨床試験の最高用量として適切と考えられた。

*体重を50 kgとして換算した

- 後期第2相臨床試験の結果、全般改善度の「中等度改善」以上率は、低用量群39.3%（11/28例）、中用量群60.7%（17/28例）、高用量群67.6%（23/34例）であり、有意な用量相関性が認められた（ $p=0.0188$ ）（表 1.8-2）。しかし、中用量群である130 U/kg(0.02 mg/kg)群と高用量群である380 U/kg(0.06 mg/kg)群の間で改善率に大きな差はなく、これ以上投与量を増やしても改善率が大きく上昇することはないと推察された。一方、出血の随伴症状発現率は低用量群、中用量群、高用量群の各群で、それぞれ28.2%（11/39例）、27.5%（11/40例）、29.3%（12/41例）と用量依存的な傾向は認められず、380 U/kg(0.06 mg/kg)の用量は、安全性に関して大きな問題はないと考えられた。
- 後期第2相臨床試験において、血漿中濃度と有効性の関係を分析した結果、高用量群である380 U/kg(0.06 mg/kg)群では初回投与終了時から最終投与後24時間にかけて、本剤の血漿中濃度は十分な有効性が期待される濃度範囲(300～900 ng/mL)を超えて維持されており（図 1.8-2）、380 U/kg(0.06 mg/kg)は、臨床上十分な効果を示す用量であると考えられた。一方、血漿中濃度と安全性の関係では、出血症状に関連する随伴症状が発現した症例で、全体の症例と比較して血漿中濃度が高まっているようなことはなかった（図 1.8-3）。また、出血に関連する随伴症状の発現頻度や転帰（死亡率）において、血漿中濃度との相関は認められなかった。
- 後期第2相臨床試験における主要評価項目及び対象患者は、次相の第3相臨床試験のそれらと異なるため、第3相臨床試験への外挿性を確認する目的で、第3相臨床試験の主要評価項目であるDIC離脱率についての検討を行った。その結果、DIC離脱率においても、全般改善度と同様に、低用量群34.4%（11/32例）、中用量群50.0%（14/28例）、高用量群55.9%（19/34例）と用量依存的に離脱率が高くなる傾向がみられた。また、第3相臨床試験の対象が造血器悪性腫瘍、感染症に限定されることから、基礎疾患別にみたところ、いずれの基礎疾患においても用量の増加と共にDIC離脱率は高くなる傾向がみられた。特に高用量群である380 U/kg(0.06 mg/kg)群では、本剤の高いDIC離脱効果が認められた。これらの結果から、本剤380 U/kg(0.06 mg/kg)は、第3相臨床試験における対象患者、主要評価項目においても、後期第2相臨床試験と同様な有効性を示すものと予測された。

表 1.8-2 後期第 2 相臨床試験における全般改善度（上段：例数、下段：％）

改善度 投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計
0.006 mg/kg	7	4	8	6	3	28
	25.0 %	14.3 %	28.6 %	21.4 %	10.7 %	
	39.3 %					
0.02 mg/kg	12	5	6	3	2	28
	42.9 %	17.9 %	21.4 %	10.7 %	7.1 %	
	60.7 %					
0.06 mg/kg	16	7	3	3	5	34
	47.1 %	20.6 %	8.8 %	8.8 %	14.7 %	
	67.6 %					
合 計	35	16	17	12	10	90
	38.9 %	17.8 %	18.9 %	13.3 %	11.1 %	
	56.7 %					

中等度改善以上率；Cochran-Armitage 検定 片側：p=0.0188

0.006、0.02、0.06 mg/kg は、それぞれ 38、130、380 U/kg に相当する。

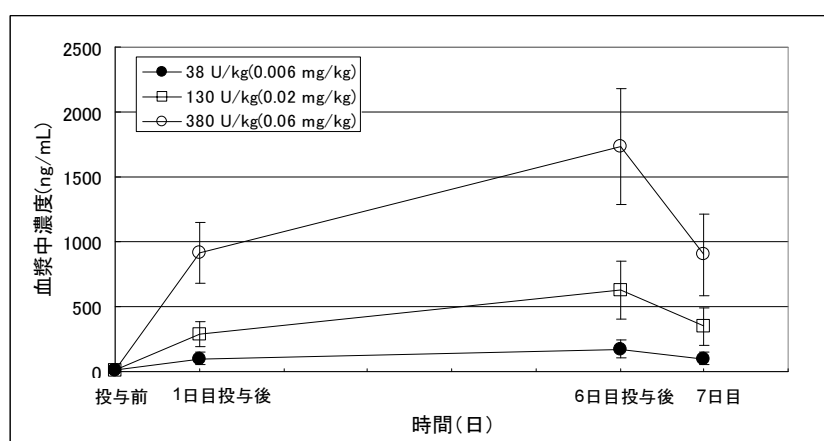


図 1.8-2 後期第 2 相臨床試験における反復投与時の血漿中濃度推移
（30 分静脈内持続投与、1 日 1 回 6 日間、DIC 患者）

● 38 U/kg(0.006 mg/kg)、□ 130 U/kg(0.02 mg/kg)、○ 380 U/kg(0.06 mg/kg)

平均値±標準偏差、n=27～40

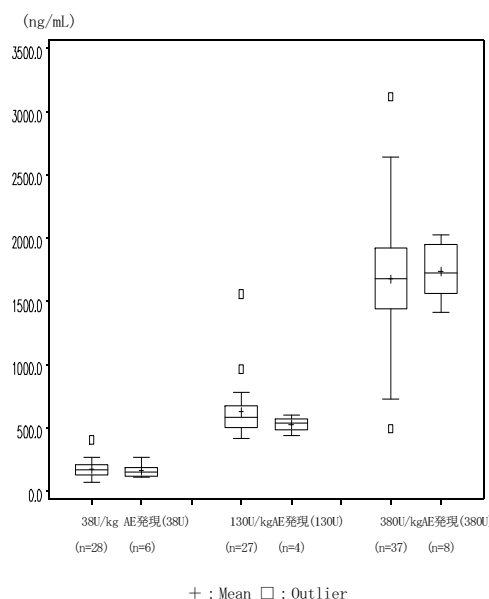


図 1.8-3 全例及び投与終了翌日までに出血症状に関連する随伴症状が認められた症例の投与 6 日目投与終了後血漿中濃度分布の関係（後期第 2 相臨床試験）

左側：各投与量群全体の血漿中濃度分布、右側（AE*発現）：治験薬投与終了翌日までに出血症状に関連する随伴症状が認められた症例の血漿中濃度分布、*AE：随伴症状

- 380 U/kg(0.06 mg/kg)の用量で実施した第 3 相臨床試験の結果、主要評価項目である DIC 離脱率において、本剤群は、ヘパリン群より優れていることが示された。すなわち、造血器悪性腫瘍、感染症の両者を併合した解析の結果、Woolson-Bean 法による層調整後の DIC 離脱率は、本剤群 66.1%、ヘパリン群 49.9%であり、群間差の 95%信頼区間の下限は 3.3%と 0%を上回っていた（表 1.8-3）。部分集団別解析でも、ほとんどの層で本剤群の DIC 離脱率がヘパリン群を上回っていた。また、本剤群における基礎疾患別の DIC 離脱率は、造血器悪性腫瘍群 65.6%（42/64 例）、感染症群 66.7%（32/48 例）であり、後期第 2 相臨床試験と同様に一貫して高かった。さらに、後期第 2 相臨床試験の主要評価項目であった全般改善度の「中等度改善」以上率は、本剤群 72.4%と、後期第 2 相臨床試験の高用量群である 380 U/kg(0.06 mg/kg)群の結果を再現するものであり、後期第 2 相臨床試験における用量選択が適切であったことが示唆された。
- 本剤群の出血症状に関連する有害事象発現率は、投与開始 7 日目まで、投与開始後 14 日目までのいずれの時点でもヘパリン群に比べ低かった {両側： $p=0.0487$ （7 日目）、 $p=0.1397$ （14 日目）}（表 1.8-4 及び表 1.8-5）。出血症状に関連する有害事象発現率の部分集団別解析では、各部分集団で本剤群の発現率に大きな違いは認められなかった。また、重篤な有害事象、副作用の発現率も本剤群はヘパリン群に比べ、同程度もしくはそれ以下であった。すなわち、重篤な有害事象の発現率は本剤群 31.9%（37/116 例）、ヘパリン群 35.7%（41/115 例）であった。副作用の発現率は、本剤群 23.3%（27/116 例）、ヘパリン群 25.2%（29/115 例）であった（両側： $p=0.7605$ ）。

1.8 添付文書（案）

以上の結果から、本剤の 380 U/kg(0.06 mg/kg)の用量は、十分な有効性を示し安全性にも問題がない用量であることが確認された。さらに、DIC のように致死的な疾患においては、リスクが許容される範囲で可能な限り強力な薬効が発揮することが求められることから、「1 日 380 U/kg(0.06 mg/kg)」が臨床推奨用量として適切であると考えられた。

表 1.8-3 第 3 相臨床試験における Woolson-Bean 法による層調整後の DIC 離脱率

	DIC 離脱の有無(FAS) -層調整後の離脱率(%)-					
	各群の離脱率	各群の 95%信頼区間		差の点推定値	差の 95%信頼区間	
		下限	上限		下限	上限
リコモジュリン群	66.1	57.0	75.2	16.2	3.3	29.1
ヘパリン群	49.9	40.7	59.0			

表 1.8-4 第 3 相臨床試験における投与開始 7 日目までの出血症状に関連する有害事象発現率

	出血に関連する有害事象有無 (7日目まで)				合計	各群の95%信頼 区間(正確)		Fisher の正確 検定 p 値(両 側)	差の点 推定値	差の95%信頼区 間(漸近)(連続修 正あり)	
	無		有							下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限				
リコモジュリン群	66	56.9	50	43.1	116	33.9	52.6	0.0487	-13.4	-27.1	0.2
ヘパリン群	50	43.5	65	56.5	115	47.0	65.7				

表 1.8-5 第 3 相臨床試験における投与開始後 14 日目までの出血症状に関連する有害事象発現率

	出血に関連する有害事象有無				合計	各群の 95%信 頼区間(正確)		Fisher の正確 検定 p 値(両 側)	差の点 推定値	差の 95%信頼区 間(漸近)(連続修 正あり)	
	無		有			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
リコモジュリン群	52	44.8	64	55.2	116	45.7	64.4	0.1397	-10.0	-23.5	3.4
ヘパリン群	40	34.8	75	65.2	115	55.8	73.9				

1.8.5.3 「症状に応じ適宜減量する」について

「重篤な腎機能障害のある患者」については、投与経験も少なく本剤の投与量が過量になる可能性を完全に否定できないため、凝血学的検査、臨床検査、及び臨床症状を参考に減量を考慮する必要があると考えた。特に「血液透析療法中の患者」については腎機能障害の程度が高度であるため、一律に減量する必要があると考えた。

以上の理由から、添付文書（案）の「用法・用量」に「症状に応じ適宜減量する。」旨を記載した。なお、減量の程度に関しては、過度な減量の結果、効力が不十分となることは DIC のような重篤疾患の場合、死亡等の重大なリスクの増大につながるため、後期第 2 相臨床試験から有効

性が著しく減弱しないことが明らかとなっている 130 U/kg (0.02 mg/kg)とすることが妥当と考えた。

1.8.6 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の設定根拠

本剤の臨床試験の成績から、本剤の投与期間として 6 日間は必要であり、かつ 6 日間投与で十分な効果を発揮していることが示唆された。したがって、6 日間が基本的な投与期間と考えられた。

しかしながら、医療現場においては臨床試験のように管理された状況と異なり、より個々の患者に合わせた治療を行うべきであると考ええる。すなわち、医療現場においては、個々の患者の状態に応じて、本剤の投与を 6 日間以前に終了する場合、7 日間以上継続する場合がありますと考え、このような場合には注意が必要と考え設定した。

1.8.7 使用上の注意（案）の設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	1. 本剤の全臨床試験を通じて、本剤が投与された DIC 患者総症例 279 例（重複投与例 1 例を除く）中 10 例に出血症状に関連する有害事象での死亡（観察期間内）が認められた。その出血症状の内訳は、脳出血 4 件、頭蓋内出血 1 件、肺出血 2 件、血胸 1 件、吐血 1 件、胃腸出血 1 件、メレナ 1 件であった。転帰に大きな影響をおよぼすと考えられる出血は、頭蓋内、肺、消化管からの出血であり、これらの臓器での出血を避けることが出血による死亡のリスクを避ける上で重要と考えられた。そのために重要臓器ですでに出血を認める患者に対しては本剤は禁忌とすべきであると考え設定した。 2. 本剤は蛋白製剤であることから、過敏症を起こす可能性がある。臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない過敏症と考えられる皮疹、発疹は、本剤が投与された総症例 279 例（重複投与例 1 例を除く）中 4 例に認められた。本剤によって引き起こされる過敏症は重篤なものは認められていないが、過敏症のリスクを最小限にするため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、禁忌とした。 3. 生殖発生毒性試験では、本剤の臨床推奨用量の 20 倍以上の大量投与により、本薬の薬理作用に起因する出血性変化とそれに関連した変化、すなわち、膣からの出血（ラット、サル）、母動物の死亡（ラット）、及び胎児の死亡（サル）が認められた。生殖発生毒性試験において本薬に起因する催奇形性は認められていないものの、母体の出血を原因とする胎児への悪影響が認められている。また臨床試験においては、妊婦に対する本剤の使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。そのため妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して本剤は、禁忌とすべきと考え設定した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重篤な腎機能障害のある患者（患者の症状に応じ適宜 130 U/kg に減量して投与すること。なお、血液透析療法中の患者には 130 U/kg に減量して投与すること。）〔本剤は主として腎臓から排泄されるため。本剤 130 U/kg は、DIC 患者を対象とした臨床試験（用量設定試験）において有効性が認められた用量である。〕〔「薬物動態」の項参照〕 (2) 重篤な肝機能障害のある患者〔一般に肝機能障害が高度の患者では全身状態は悪化し易いため。〕〔「薬物動態」の項参照〕 (3) 1 年以内に脳血管障害（頭蓋内出血、脳梗塞等）の既往のある患者〔再出血、出血性脳梗塞を起こした場合、重篤な転帰をたどるおそれがある。〕 (4) 急性前骨髄球性白血病が直接誘因となり DIC を発症した患者〔一般に重篤な出血有害事象の発現率が高いことが報告されている。〕	1. (1) 本剤は主として腎臓から排泄されること、重篤な腎機能障害のある患者については投与経験も少ないことを考慮すると、本剤の投与量が過量になる可能性を否定できない。重篤な腎機能障害のある患者については、症状に応じて凝血的検査、臨床検査、及び臨床症状を参考に減量を考慮する必要があると考え設定した。特に血液透析療法中の患者については腎機能障害の程度が高度であるため、一律に減量した上で慎重に投与する必要があると考え、設定した。 (2) 一般に肝機能障害が高度な患者では全身状態は悪化しやすいため設定した。 (3) 頭蓋内出血を起こす可能性が考えられることから設定した。 (4) 線溶系の活性化の程度が高度である急性前骨髄球性白血病に合併した DIC 患者では、出血のリスク増大に関して注意が必要と考え、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(5) 白血病等で末梢血白血球数が 100,000/μL を超える患者〔leukostasis を発現する頻度が高いため、脳等重要臓器での出血が発現するおそれがある。〕 (6) 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長する可能性がある。〕 (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (8) 劇症肝炎、新生児、及び産科領域の DIC 患者〔劇症肝炎の DIC 患者に対する本剤の投与経験は少なく、また新生児及び産科領域の DIC 患者に対する本剤の投与経験はなく、有効性・安全性は確立していない。これらの患者には、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。〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕「小児等への投与」の項参照〕 (9) 血小板数 50,000/μL 以下の患者、凝血学的検査において線溶系の過度な活性化が疑われる患者〔第 3 相臨床試験において、本剤投与前及び投与中に血小板数が 50,000/μL 以下となった患者では、50,000/μL を超える患者に比べ出血有害事象の発現率が高かった。また、一般に凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクは高くなるため。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）が認められた場合には投与を中止すること。〔本剤の国内の臨床試験において、胃腸出血、喀血、気道出血、脳出血、肺出血、メレナ、血胸、生検後出血等の重篤な出血の有害事象が認められている。第 3 相臨床試験では、本剤の出血に関連する重篤な有害事象の発現率は、6.0%（116 例中 7 例）であった。〕 (2) 本剤の使用にあたっては、出血症状の観察・凝血学的検査を十分に行い、本剤によると考えられる出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。 (3) 本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた際は、次のことに注意すること。 - 重篤な腎機能障害に伴い出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。 - 本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を 130 U/kg まで減量することを考慮すること。〔本剤は主として腎臓から排泄されるため。〕 - 本剤投与による有効性が評価できていない場合には、他の薬剤に変更することも検討すること。〔本剤 130 U/kg を重篤な腎機能障害患者に投与した経験は少ない。〕 (4) 他の血液凝固阻害剤で、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫により麻痺に至ったとの報告がある。このような場合に本剤を使用するときには、患者の神経障害の徴候及び症状を十分観察し、異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(5) 本剤の全臨床試験を通じて、本剤投与例における投与開始時の末梢血白血球数が 100,000/μL 以上の症例 13 例中 1 例に、leukostasis 出現に起因すると考えられる出血症状（脳出血）での死亡が認められた（本剤との因果関係は否定された）。末梢血白血球数が 100,000/μL を超える患者では一般に leukostasis を出現する頻度が高く、脳等重要臓器で出血が発現するおそれがあることから設定した。 (6) 類葉の添付文書を参考に、重篤な出血症状を起こす可能性があることから設定した。 (7) 「5. 高齢者への投与」を参照 (8) 劇症肝炎の DIC 患者に対しては本剤の投与経験は少なく、また新生児及び産科領域の DIC 患者に対しては本剤の投与経験はなく、有効性・安全性は確立していないため、十分に注意が必要と考え、設定した。 (9) 本剤の第 3 相臨床試験における投与経験より、血小板数が 50,000/μL 以下に低下した状態、また、凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクが高くなる可能性が考えられるため、十分に注意が必要と考え、設定した。 2. (1) 本剤の第 3 相臨床試験における投与経験より設定した。頭蓋内出血、肺出血、消化管出血は転帰に大きな影響をおよぼすと考えられ、これら出血症状が認められた場合には本剤の投与を中止すべきと考え設定した。 (2) 本剤によると考えられる出血症状が認められた場合、本剤の過量投与が考えられること、また投与を継続すると、さらに状態が悪化することが否定できないことから、本剤の投与を中止すべきと考え設定した。 (3) 本剤は主として腎臓から排泄されること、本剤の全臨床試験を通して、重篤な腎機能障害の患者に対する投与経験が少なく、本剤の投与量が過量になる可能性を否定できないこと、また急激な血漿中濃度の上昇は出血のリスクを高めることから、本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた場合の本剤の投与については十分に注意が必要と考え、設定した。 (4) 類葉の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠												
(5) プロテインC濃度が高度に低下している可能性が高い患者に本剤を投与する場合は、可能な限り本剤投与前、又は投与開始後早期にプロテインC濃度を測定し、10%以下の低値であり、かつDICの改善がみられない場合は速やかに他剤での治療に切り替えること。[プロテインCの濃度が検出限界以下（10%以下）に低下した患者では薬効が減じるおそれがある。第3相臨床試験において、プロテインC濃度が10%以下に低下した患者4例はいずれも本剤投与後DICから非離脱であった。]	(5)本剤の薬効発現にはプロテインCが必要であること、また本剤の第3相臨床試験における投与経験より、プロテインC濃度が10%以下に高度に低下した患者では本剤による効果が減じる可能性があることから、十分に注意が必要と考え設定した。												
(6) 本剤は蛋白製剤であり、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(6)本剤は蛋白製剤であり、ショックやアナフィラキシー様症状があらわれる可能性を否定できないため、注意喚起が必要と考え設定した。												
(7) DICの再発時には他剤の使用なども考慮し、本剤の再投与は、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行うこと。また、本剤を再投与する場合には、出血傾向の増悪、凝血能の変動、アレルギー症状等について注意深く観察すること。[本剤再投与時の有効性及び安全性は確立されておらず、また、本剤に対する抗体が出現することがある。]	(7)本剤の再投与については臨床経験がほとんどなく、有効性・安全性が十分には確立されていないこと、また本剤の再投与により、本剤に対する抗体が出現する可能性が考えられるため、初回投与時以上に十分に注意が必要と考え、設定した。												
3. 相互作用 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではないので、本剤の投与中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。	3.												
併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗凝固剤 未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナバロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンIII 等</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。他の抗凝固剤と本剤との併用の安全性は明らかになっておらず、併用に際しては慎重に投与の判断を行うこと。 これらの薬剤が単独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。併用に当たっては、出血症状・凝血的検査値の変動に十分注意すること。</td><td>併用により、抗凝固作用が相加的に作用する²⁻⁶⁾。</td></tr><tr><td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤 等</td><td>他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。</td><td>本剤の抗凝固作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により出血傾向が増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 非ステロイド系抗炎症剤 等</td><td>他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。</td><td>本剤の抗凝固作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤 未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナバロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンIII 等	本剤の作用が増強するおそれがある。他の抗凝固剤と本剤との併用の安全性は明らかになっておらず、併用に際しては慎重に投与の判断を行うこと。 これらの薬剤が単独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。併用に当たっては、出血症状・凝血的検査値の変動に十分注意すること。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する ²⁻⁶⁾ 。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤 等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により出血傾向が増強するおそれがある。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 非ステロイド系抗炎症剤 等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。	併用注意： 薬理試験の結果から、本剤とこれら抗凝固剤の併用により抗凝固作用は相加的に作用すること、また本剤の臨床試験において本剤とこれら抗凝固剤が併用された経験は少なく、併用時の安全性は確立していないことから、併用に当たっては十分に注意が必要と考え、設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
抗凝固剤 未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナバロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンIII 等	本剤の作用が増強するおそれがある。他の抗凝固剤と本剤との併用の安全性は明らかになっておらず、併用に際しては慎重に投与の判断を行うこと。 これらの薬剤が単独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。併用に当たっては、出血症状・凝血的検査値の変動に十分注意すること。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する ²⁻⁶⁾ 。											
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤 等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により出血傾向が増強するおそれがある。											
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 非ステロイド系抗炎症剤 等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。											
4. 副作用 本剤の承認時までの副作用発現状況は以下のとおりである。 国内における臨床試験での安全性評価対象症例279例中36例(12.9%)に副作用が認められた。血清AST(GOT)上昇10例(3.6%)、血清ALT(GPT)上昇8例(2.9%)、カテーテル留置部位出血7例(2.5%)、尿沈渣赤血球5例(1.8%)等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1)出血 肺出血(0.4%)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、徴候がみられた場合には画像診断等により確認し、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。	4.本剤の臨床試験における、副作用の発現頻度を検討し、設定した。												

使用上の注意（案）			設定根拠
(2) その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	
出血障害	血尿、口内出血、紫斑（病）、カテーテル留置部位出血	鼻出血、消化管出血（下血、便潜血陽性）、血腫、血管穿刺部位出血	
皮膚・皮膚付属器障害		多形滲出性紅斑様皮疹、発疹、丘疹	
消化管障害		胃潰瘍	
肝臓・胆管系障害	血清 AST(GOT)上昇、血清 ALT(GPT)上昇	黄疸、ビリルビン血症	
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	LDH 上昇、高コレステロール血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低血糖、低コレステロール血症、高ナトリウム血症、糖尿、コリンエステラーゼ低下、血中尿酸低下、高トリグリセライド血症	
血管（心臓外）障害		アレルギー紫斑病	
呼吸器系障害		呼吸困難	
赤血球障害		貧血	
泌尿器系障害	蛋白尿、尿潜血陽性、尿沈渣赤血球	尿円柱、尿沈渣白血球	
一般的全身障害		胸痛、浮腫、発熱	
5. 高齢者への投与			
(1) 本剤は、主として腎臓から排泄される。一般に高齢者では腎機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕			
(2) 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。〔第3相臨床試験において非高齢者の出血の副作用発現率が8.5%（59例中5例）であったのに対し、高齢者では17.5%（57例中10例）であった。〕			
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験で大量投与により、膣からの出血（ラット、サル）、母動物の死亡（ラット）、及び胎児の死亡（サル）が報告されている ⁷⁻⁹⁾ 。妊婦への投与は臨床での経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕			
(2) 産婦（産科領域のDIC患者）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。大出血を伴う産婦には、他剤で効果が不十分な場合のみ投与すること。〔産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験がなく、有効性・安全性は確立していない。〕			
(3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ラットに静脈内投与した実験で乳汁中への移行が報告されている ¹⁰⁾ 。〕			
7. 小児等への投与			
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。			
8. 過量投与			
誤って過量投与した場合には、その後の投与を中止し、出血傾向の増悪等十分に観察を行い、凝血能の変動に注意する。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。			
5.本剤の第3相臨床試験における投与経験より、出血症状に関連する有害事象及び出血に関連する副作用共に、高齢者で発現率がやや高い傾向であったことから、慎重に投与すべきと考え設定した。			
6.			
(1)上記【禁忌】を参照			
(2)産婦（産科領域のDIC患者）においては、消費性凝固障害の程度が高度で大出血を伴う場合が多い。また、本剤の産科領域のDIC患者に対する使用経験はなく、有効性・安全性は確立していないことから、大出血を伴う産婦には、他剤で効果不十分な場合にのみ投与することを注意喚起する必要があると考え、設定した。			
(3)哺育中ラットに本薬を静脈内投与した試験では、本薬の乳汁中への移行が認められた。本剤は授乳中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。			
7.本剤は15歳未満の小児に対する使用経験はなく、また幼若動物を用いた毒性試験が行われていないことから、安全性は確立していないため設定した。			
8.本剤が過量投与された場合には、投与量に応じて抗凝固作用が増し出血のリスクが増大すると考えられること、また本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は現時点で知られていないことから、十分な注意が必要と考え設定した。			

使用上の注意（案）	設定根拠
9. 適用上の注意 (1) 調製方法 溶解後は速やかに使用すること。 (2) 投与経路 点滴静注にのみ使用すること。 (3) 注射速度 約 30 分かけて点滴静注すること（【用法・用量】の項参照）。	—