

再審査報告書

平成 29 年 11 月 6 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リコモジュリン点滴静注用 12800
有 効 成 分 名	トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	旭化成ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	汎発性血管内血液凝固症（DIC）
承 認 の 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 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。
承 認 年 月 日	平成 20 年 1 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年間

1. 製造販売後調査全般について

リコモジュリン点滴静注用 12800（以下、「本剤」）に関して、以下の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験が実施された。

使用成績調査					
目 的	日常診療における本剤の安全性及び有効性情報を収集すること				
調 査 方 式	全例調査方式	調 査 期 間	平成 20 年 5 月 ～平成 22 年 6 月	観 察 期 間	本剤投与開始から投与 終了 28 日後まで
目 標 症 例 数	3,400 例以上	施 設 数	国内 488 施設	回 収 例 数	4,260 例
特定使用成績調査（産婦に対する調査）					
目 的	産科領域の DIC 患者に対する本剤の使用実態を把握し、安全性及び有効性情報を収集すること				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 22 年 6 月 ～平成 24 年 5 月	観 察 期 間	本剤投与開始から投与 終了後の退院時又は投 与開始 28 日後まで
目 標 症 例 数	100 例	施 設 数	国内 39 施設	回 収 例 数	123 例
特定使用成績調査（固形癌を基礎疾患とする DIC に対する調査）					
目 的	固形癌を直接誘因の基礎疾患とする DIC に対する本剤の使用実態を把握し、安全性及び有効性情報を収集すること				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 22 年 8 月 ～平成 25 年 7 月	観 察 期 間	本剤投与開始から投与 終了 28 日後まで
目 標 症 例 数	400 例	施 設 数	国内 166 施設	回 収 例 数	562 例
特定使用成績調査（劇症肝炎を基礎疾患とする DIC に対する調査）					
目 的	劇症肝炎を基礎疾患とする DIC 患者に対する本剤の安全性及び有効性情報を収集すること				
調 査 方 式	レトロスペク ティブ調査	調 査 期 間	平成 23 年 4 月 ～平成 27 年 9 月	観 察 期 間	本剤投与開始から投与 終了 28 日後まで
目 標 症 例 数	100 例	施 設 数	国内 46 施設	回 収 例 数	85 例
製造販売後臨床試験（固形癌が直接誘因となり発症した DIC 患者）					
目 的	固形癌が直接誘因となり発症した DIC 患者に対する本剤 380 U/kg/日投与の有効性及び安全性を確認すること				
試験デザイン	非盲検非対照	試 験 期 間	平成 21 年 10 月 ～平成 24 年 9 月	投 与 期 間	6 日間（最長 14 日間）
目 標 症 例 数	100 例	施 設 数	国内 34 施設	登 録 例 数	103 例
製造販売後臨床試験（DIC 患者を対象とした臨床薬理試験）					
目 的	DIC 患者に対する本剤 380 U/kg/日（重篤な腎障害があり、減量が必要な患者は 130 U/kg/日）投与した場合の薬物動態に対する腎機能障害の影響及び安全性を確認すること				
試験デザイン	非盲検非対照	試 験 期 間	平成 24 年 11 月 ～平成 26 年 6 月	投 与 期 間	6 日間
目 標 症 例 数	40 例	施 設 数	国内 8 施設	登 録 例 数	43 例

2. 使用成績調査の概要

使用成績調査の調査予定症例数は、DIC の基礎疾患ごとに定め、感染症を基礎疾患とする DIC（以下、「感染症 DIC」）患者 1,000 例以上と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」）患者 1,000 例以上とを合計して 3,000 例、固形癌を基礎疾患とする DIC（以下、「固形癌 DIC」）患者 400 例及びそれ以外の疾患を基礎疾患とする DIC 患者（目標症例数は定めない）とされた。

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 4,260 例が安全性解析対象症例とされ、そのうち、本剤が再投与¹⁾された 193 例及び転院後投与継続された 5 例を除く 4,062 例が安全性解析対象症例（初回投与）とされた。DIC の基礎疾患ごとの収集症例数は、感染症 2,516 例（再投与 71 例、転院後投与継続 1 例を含む）、造血器悪性腫瘍 1,032 例（再投与 87 例、転院後投与継続 2 例を含む）、固形癌 88 例（再投与 5 例）及びその他の基礎疾患 426 例（再投与 30 例、転院後投与継続 2 例を含む）であった。

安全性解析対象症例（初回投与）における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 6.9%（281/4,062 例）であり、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）における副作用発現率 12.9%（36/279 例）に比べて高くなかった。申請者は以下のように説明した。主な副作用は、皮下出血 16 件、鼻出血及び血管穿刺部位出血 各 15 件、肺出血、胃腸出血及びカテーテル留置部位出血 各 13 件、メレナ 12 件及び気道出血 11 件であり、承認時までと同様に出血に関連する副作用が主であった。

出血に関連する副作用の基礎疾患別（感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌、その他：以下同順）の発現率は、それぞれ 5.4%（136/2,516 例）、4.6%（47/1,032 例）、4.5%（4/88 例）、7.0%（30/426 例）であり、大きな差はなかった。また、本調査における本剤投与 7 日目までの出血に関連する副作用の発現率は、感染症 DIC 患者及び造血器悪性腫瘍 DIC 患者で 4.8%（122/2,516 例）及び 3.8%（39/1,032 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）における感染症 DIC 患者及び造血器悪性腫瘍 DIC 患者での出血に関連する副作用の発現率 14.0%（7/50 例）及び 10.9%（7/64 例）と比較して高くなかった。

本剤の添付文書の【用法・用量に関連する使用上の注意】において、本剤を 7 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は確立していないこと、及び、漫然と投与を継続することがないよう注意することを記載し、注意喚起しているが、本調査では、7 日以上の本剤投与は 27.7%（1,124/4,062 例）の患者で行われた。本剤の総投与期間が「6 日以下」及び「7 日以上」の患者における出血に関連する副作用の発現率は 5.6%（164/2,938 例）及び 4.7%（53/1,124 例）であり、有意差は認められなかったが、出血に関連する有害事象の発現率は 14.6%（429/2,938 例）及び 18.0%（202/1,124 例）であり、有意差が認められた（ χ^2 検定）。申請者は、以下のように説明した。本剤を 7 日間以上投与された患者については、出血に関連する有害事象が発現あるいは増悪しても、本剤投与の影響によると考えられない場合は投与を継続した可能性、及び、医師が DIC、基礎疾患及び合併症等の治療を優先させたために本剤の投与期間が長くなった可能

¹⁾ 同一患者であっても、以下のように再投与が行われた場合は、別症例として再度登録された。

- ・ 本剤既使用の同一患者に新たな DIC が発症し、本剤投与を開始した場合
- ・ 7 日間以上の休薬後に本剤の投与を再開した場合

性が考えられる。しかしながら、7 日以上投与された 1,124 例のうち、1,049 例（93.3%）では「本剤が効果を発揮しており、7 日目以降も継続が不可欠と判断」という理由で使用されていたことから、医師が総合的な判断のもとで適切に投与期間を決定していたと考える。今後も引き続き、漫然とした投与を防止するための注意喚起を行う。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性解析対象症例（初回投与）について、背景因子が安全性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性別、年齢、合併症の有無及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害、その他）の有無、出血リスクに関連する既往歴の有無、1 日平均投与量、投与日数、抗凝固薬及び血液製剤の併用の有無、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ（以下、「ATⅢ」）の併用の有無、その他の治療（透析）の有無、各投与前凝血学的検査値（フィブリン・フィブリノゲン分解産物（以下、「FDP」）値、血小板数、フィブリノゲン、プロトロンビン時間比、アンチトロンビン（以下、「AT」））、臓器症状の有無、出血症状の有無、全身性炎症反応症候群スコア（以下、「SIRS スコア」）、旧厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班の DIC 診断基準（1988 年改訂）による点数（以下、「DIC スコア」）、日本救急医学会 DIC 特別委員会の急性期 DIC 診断基準（2005 年）（以下、「急性期 DIC 診断基準」）による点数、基礎疾患の経過、DIC の経過、DIC の離脱の有無及び本剤投与終了 28 日後の転帰であった。その結果、合併症の有無及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害、その他）の有無、出血リスクに関連する既往歴の有無、投与日数、各投与前凝血学的検査値（血小板数、AT）、臓器症状の有無、出血症状の有無、基礎疾患の経過、DIC の経過、DIC の離脱の有無及び本剤投与終了 28 日後の転帰により副作用発現率に有意差が認められた（ χ^2 検定）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

合併症「有」の患者の副作用発現率は 8.0% (226/2,835 例) であり、「無」の患者の 4.5% (55/1,227 例) に比べ高かった。また、腎機能障害「有」及び「無」の患者の副作用発現率は 8.2% (128/1,559 例) 及び 6.1% (153/2,503 例)、肝機能障害「有」及び「無」の患者の副作用発現率は 9.9% (105/1,057 例) 及び 5.9% (176/3,005 例)、その他の合併症「有」及び「無」の患者の副作用発現率は 8.0% (135/1,680 例) 及び 6.1% (146/2,382 例) であり、いずれも各合併症「有」の患者の副作用発現率が「無」の患者と比べて高かったが、合併症を併発している患者は副作用を発現しやすい状態にあることが原因と考える。主なその他の合併症（糖尿病、急性呼吸窮迫症候群、高血圧、肺炎等）毎に発現した副作用について検討したところ、いずれの合併症「有」の患者でも主な副作用は出血に関連する副作用であったが、特定の部位からの出血が多くなる傾向は認められなかった。腎機能障害、肝機能障害及びその他の合併症「有」の患者において、各合併症に関連する副作用が多く発現する傾向は認められず、現時点で合併症に関して新たな対応は必要ないと考ええる。

出血リスクに関連する既往歴「有」の患者の副作用発現率は 11.7% (65/554 例) であり、「無」の患者の 6.2% (216/3,508 例) に比べ高かった。本剤の副作用の多くは、出血に関連する副作用であり、出血リスクに関連する既往歴「有」の患者では「無」の患者と比べて出血に関連する副作用がより高頻度に発現することが影響したと考える。本剤の添付文書の「慎重投与」の項において、出血リスクに関連する既往を有する患者について記載しており、今後も注意喚起を継続する。

本剤の投与日数が「1 日」、「2 日」、「3 日」、「4 日」、「5 日」、「6 日」、「7 日」、「8 日」、「9 日」、「10 日」、「11 日」、「12 日」、「13 日」、「14 日」及び「15 日以上」の患者の副作用発現率はそれぞれ 14.2% (28/197 例)、11.7% (28/240 例)、8.1% (30/370 例)、9.8% (35/356 例)、6.0% (30/503

例)、5.0% (64/1,272 例)、6.7% (33/496 例)、6.3% (10/159 例)、5.1% (4/79 例)、0% (0/75 例)、8.5% (4/47 例)、10.5% (4/38 例)、10.0% (3/30 例)、2.3% (1/43 例) 及び 4.5% (7/157 例) であり、投与日数が短い区分の患者で高い傾向があった。投与日数が短い区分には、有害事象により投与を中止した症例が多く含まれていたことによる影響と考える。

本剤投与前の凝血学的検査において、血小板数が「 $5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下」、「 5.0 超 $8.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下」、「 8.0 超 $12.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下」及び「 $12.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 超」の患者における副作用発現率はそれぞれ 6.5% (132/2,019 例)、9.1% (92/1,010 例)、6.3% (34/541 例) 及び 5.0% (23/462 例) であり、血小板数と副作用発現率との間に明確な関連性は認められなかった。また、AT が「50% 未満」、「50%以上 70%未満」及び「70%以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 5.7% (50/870 例)、7.0% (65/927 例) 及び 8.5% (104/1,217 例) であった。出血傾向が強く、出血に関連する副作用が高発現する状態では、AT が低下しにくくなっている可能性が考えられた。本剤の添付文書の「慎重投与」の項では、血小板数が 5 万以下の患者及び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を記載しており、今後も注意喚起を継続する。

臓器症状「有」の患者の副作用発現率は 8.2% (133/1,615 例) であり、「無」の患者の 6.1% (148/2,441 例) に比べ高かった。臓器症状「有」の患者は、脳、肺、肝臓、腎臓、消化器、心血管系等の臓器に何らかの異常があるため、臓器症状「無」の患者に比べて状態が悪いことが副作用発現率に影響した可能性があると考ええる。

出血症状「有」の患者の副作用発現率は 10.3% (85/829 例) であり、「無」の患者の 6.1% (196/3,227 例) に比べ高かったが、本剤投与開始時に出血症状のある患者は、すでに出血しやすい状態であり、本剤の抗凝固作用により出血に関連する副作用が高発現した可能性があると考ええる。本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において、出血症状の観察や凝血学的検査を十分に行う旨を記載しており、今後も注意喚起を継続する。

基礎疾患の経過が「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の患者の副作用発現率はそれぞれ 5.5% (125/2,255 例)、9.4% (96/1,021 例)、7.4% (58/780 例) 及び 40.0% (2/5 例) であった。DIC の経過が「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の患者の副作用発現率はそれぞれ 5.2% (146/2,806 例)、9.9% (77/777 例)、14.2% (40/282 例) 及び 9.2% (18/196 例) であった。DIC の離脱「有」の患者の副作用発現率は 4.8% (47/976 例) であり、非離脱患者の 10.2% (75/735 例) より低かった。本剤投与終了 28 日後の転帰が「死亡」の患者の副作用発現率は 8.2% (112/1,374 例) であり、「生存」の患者の 6.2% (165/2,654 例) より高かった。基礎疾患の経過及び DIC の経過が「改善」の患者、DIC の離脱「有」の患者及び本剤投与終了 28 日後の転帰が「生存」の患者で副作用発現率が低い傾向が認められたのは、これらの区分の患者では合併症、臓器症状及び出血症状がいずれも「有」の割合が「無」に比べて低く、副作用を発現しやすい状態にある患者の割合が少なかったことによる影響と考える。

2-1-3 重点調査項目

本調査では、慎重投与対象患者、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、再発 DIC へ繰り返し投与された患者及び他の抗凝固薬と併用投与された患者における本剤の有効性及び安全性が重点調査項目に設定された。それぞれの患者における本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

2-1-3-1 慎重投与対象患者

慎重投与とされている患者のうち、重篤な腎機能障害のある患者、重篤な肝機能障害のある患者、高齢者及び新生児については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

1 年以内に脳血管障害（頭蓋内出血、脳梗塞等）の既往がある患者は、安全性解析対象症例（初回投与）として 65 例収集された。当該症例における出血に関連する副作用の発現率は 9.2%（6/65 例）、非該当症例では 5.3%（211/3,997 例）であり、有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。65 例中 14 例で出血に関連する有害事象が認められ（発現率 21.5%）、そのうち脳血管障害の 1 年以内の再発は 3 例（脳出血 2 例、くも膜下出血 1 例）に認められた（転帰は軽快、死亡、不明 各 1 例）。脳卒中の初発後の再発率を調べたコホート研究（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 368-72）では、脳卒中の累積再発率は発症後 1 年間で 12.8%、脳出血では 25.6%と報告されており、本調査における再発率 4.6%（3/65 例）はこれらを上回るものではなかった。

急性前骨髄球性白血病（以下、「APL」）が直接誘因となり DIC を発症した患者は、安全性解析対象症例（初回投与）として 172 例収集された。当該症例における副作用及び出血に関連する副作用の発現率は 7.0%（12/172 例）及び 3.5%（6/172 例）、APL 以外の急性骨髄性白血病（以下、「AML」）では 6.3%（22/350 例）及び 4.9%（17/350 例）であり、いずれも有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。また、APL が直接誘因となり DIC を発症した患者における出血に関連する重篤な有害事象の発現頻度は 8.1%（14/172 例）であり、15～70 歳の初発 APL 患者を対象に行った疫学研究（JALSG ; Japan Adult Leukemia Study Group 試験）（European Journal of Haematology 2007; 78: 213-9）での出血に関連する重篤な有害事象の発現頻度（6.5%（18/279 例））を大きく上回るものではなかった。

白血病等で末梢血白血球数が 100,000/ μ L を超える患者は、安全性解析対象症例（初回投与）として 96 例収集された。当該症例における出血に関連する副作用の発現率は 7.3%（7/96 例）、非該当症例では 5.3%（210/3,966 例）であり、有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。また、当該症例における頭蓋内出血に関連する有害事象及び副作用の発現率は 8.3%（8/96 例）及び 5.2%（5/96 例）であり、いずれも非該当症例の 1.5%（58/3,966 例）及び 0.4%（16/3,966 例）と比較して有意に高かったが（ χ^2 検定）、台湾の 6 医療センターで治療を受けた白血病患者のデータベースを使用した後向き研究（Am Journal Hematol 2007; 82: 976-80）における末梢血白血球数 100,000/ μ L を超える AML 患者での頭蓋内出血の発現率（16.0%（12/75 例））を上回るものではなかった。

中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者は、安全性解析対象症例（初回投与）として 73 例収集された。内訳は、本剤の投与開始前の 1 カ月以内に、中枢神経系の手術を実施した患者を「中枢神経系の手術後日の浅い患者」、外傷を受傷した患者を「外傷後日の浅い患者」と定義したところ、20 例及び 56 例（重複 3 例）であった。当該症例における副作用及び出血に関連する副作用の発現率は 9.6%（7/73 例）及び 6.8%（5/73 例）、非該当症例では 6.9%（274/3,989 例）及び 5.3%（212/3,989 例）であり、いずれにも有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。

劇症肝炎及び産科領域の DIC 患者は、安全性解析対象症例（初回投与）として 25 例及び 13 例収集された。劇症肝炎 DIC 患者（劇症肝炎を基礎疾患とする DIC 患者又は劇症肝炎を合併症に有する DIC 患者）の症例数は少なく、比較には限界はあるものの、該当症例における副作用及び出血に関連する副作用の発現率は 8.0%（2/25 例）及び 8.0%（2/25 例）、非該当症例では 6.9%（279/4,037 例）及び 5.3%（215/4,037 例）であり、いずれにも有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。産科領域の DIC 患者（産婦の DIC 患者）の症例数は少なく、比較には限界はあるものの、該当症例における副作用及び出血に関連する副作用の発現率は 7.7%（1/13 例）及び 7.7%（1/13 例）、産婦以外の DIC 患者では 6.9%（280/4,049 例）及び 5.3%（216/4,049 例）であり、いずれにも有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。

本剤投与開始前の血小板数が 50,000/ μ L 以下の患者は、安全性解析対象症例（初回投与）として 2,019 例収集された。当該症例における出血に関連する副作用の発現率は 5.1%（102/2,019

例)であり、非該当症例の5.6%(115/2,043例)と比較して有意差は認められなかったが、出血に関連する有害事象の発現率には有意差が認められた(該当:18.1%(366/2,019例)、非該当:13.0%(265/2,043例)、 χ^2 検定)。また、血小板数が「20,000/ μ L以下」、「20,000/ μ L超50,000/ μ L以下」、「50,000/ μ L超80,000/ μ L以下」、「80,000/ μ L超120,000/ μ L以下」及び「120,000/ μ L超」の患者における出血に関連する有害事象の発現率は、それぞれ21.3%(157/737例)、16.3%(209/1,282例)、15.0%(151/1,010例)、12.0%(65/541例)及び10.2%(47/462例)であり、血小板数が低いほど発現率が高い傾向が認められたことから、血小板数が低値の患者への投与については、引き続き注意喚起を行う。

2-1-3-2 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

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、安全性解析対象症例(初回投与)として12例収集され、当該12例に副作用は認められなかった。

2-1-3-3 再発DICへ繰り返し投与された患者

本剤が再投与された193例(のべ)の内訳は、1回再投与が147例、2回再投与が16例、3、4及び7回再投与が各1例(合計166例)であった。再投与例における副作用の発現頻度は4.7%(9/193例)であり、安全性解析対象症例(初回投与)における副作用発現率(6.9%)と比較して高くなかった。なお、再投与例において過敏症に関連する副作用の発現は認められなかった。再投与例のうち、抗トロンボモデュリン アルファ抗体価を測定した症例(本剤投与前のみ74例、投与後のみ12例、投与前後64例)において、抗体価が陽性と判定された症例はなかった。

2-1-3-4 他の抗凝固薬と併用投与された患者

安全性解析対象症例(初回投与)4,062例のうち、本剤投与中に短期間でも他の抗凝固薬(ATⅢ、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ヘパラン硫酸、未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム等の低分子量ヘパリン)が併用された症例は2,651例であり、併用薬剤数は、1剤が1,405例、2剤が875例、3剤が295例、4剤が71例及び5剤が5例であった。抗凝固薬の併用「有」の患者及び併用「無」の患者における副作用発現率はそれぞれ7.2%(192/2,651例)及び6.3%(89/1,411例)であり、有意差は認められなかったが、出血に関連する副作用の発現率はそれぞれ5.9%(156/2,651例)及び4.3%(61/1,411例)であり、有意差が認められた(χ^2 検定)。また、併用薬剤数別の副作用発現率に有意差は認められなかったが、出血に関連する副作用の発現率には有意差が認められた(χ^2 検定)。本剤と他の抗凝固薬との併用により抗凝固作用が増強し、出血に関連する副作用の発現頻度が上昇した可能性があると考えられるが、単独併用された抗凝固薬の種類別にそれぞれ抗凝固薬の併用「無」の患者と比較した検討では、副作用及び出血に関連する副作用の発現率にいずれも有意差は認められなかったことから、特定の抗凝固薬と本剤との併用が、出血リスクを高めるかどうかは判断できなかった。本剤の添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項において、本剤と抗凝固薬の併用に関して記載しており、今後も注意喚起を継続する。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められていないと説明し、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例（初回投与）4,062 例全例が有効性解析対象症例（初回投与）とされた。有効性は、DIC 改善率²⁾、DIC 離脱率³⁾ 及び本剤投与終了 28 日後の生存率⁴⁾ を指標として、DIC の基礎疾患（感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌及びその他）ごとに評価された。申請者は以下のように説明した。

本調査における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率は、基礎疾患が「感染症」、「造血器悪性腫瘍」及び「その他」の患者では大きな差はなかったが、固形癌 DIC 患者では他の基礎疾患の患者と比べていずれも低かった（表 1）。固形癌 DIC 患者については、収集症例が 88 例と少なかったことから、別途、特定使用成績調査を実施しており、「3-2 特定使用成績調査（固形癌 DIC に対する調査）」の項で後述する。基礎疾患が「その他」の患者は 426 例収集され、主な基礎疾患は、急性及び慢性膵炎 41 例、循環虚脱及びショック 28 例、熱傷 26 例、大動脈瘤及び解離 22 例であった。これらの中で、顕著に本剤の有効性が低下する特定の疾患は認められなかった。

表 1 DIC 基礎疾患ごとの DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率

評価項目	調査/試験	全体	基礎疾患			
			感染症	造血器悪性腫瘍	固形癌	その他
DIC 改善率	使用成績調査	72.6% (2,806/3,865例)	71.0% (1,698/2,391例)	78.1% (776/993例)	46.8% (37/79例)	73.4% (295/402例)
	第Ⅲ相試験	—	71.1% (32/45例)	73.3% (44/60例)	—	—
DIC 離脱率	使用成績調査	57.0% (976/1,711例)	58.7% (528/899例)	56.2% (353/628例)	21.6% (8/37例)	59.2% (87/147例)
	第Ⅲ相試験	—	66.7% (32/48例)	65.6% (42/64例)	—	—
生存率 [*]	使用成績調査	65.9% (2,654/4,028例)	64.4% (1,602/2,488例)	71.0% (731/1,030例)	42.0% (37/88例)	67.3% (284/422例)
	第Ⅲ相試験	—	72.0% (36/50例)	82.8% (53/64例)	—	—

※使用成績調査では本剤投与終了 28 日後、第Ⅲ相試験では本剤投与開始後 28 日目の生存率

感染症 DIC 患者及び造血器悪性腫瘍 DIC 患者に関して、本調査における DIC 改善率は、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）における DIC 改善率（全般改善度で「中等度改善以上」と評価された症例の割合）と比較して大きな差はなかった（表 1）。本調査における DIC 離脱率及び生存率は、第Ⅲ相試験と比較して低かったが、第Ⅲ相試験では除外されていた総合的に状態の悪い患者も本調査では含まれていたことによる患者背景の違い等が影響した可能性があると考ええる。本調査における本剤投与開始後 28 日目の生存率は、感染症 DIC 患者及び造血器悪性腫瘍 DIC 患者で 67.2%（1,673/2,490 例）及び 75.0%（772/1,030 例）であり、生存率については評価時期の違いによる影響も一因と考える。

2) 本剤投与終了又は中止時、担当医師が凝血学的検査や臨床症状をもとに DIC の経過を「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 段階で評価し、「判定不能」と評価された症例及び判定結果未記載の症例を除いた症例のうち、「改善」と評価された症例の割合を DIC 改善率とした。

3) DIC スコアから「離脱」又は「非離脱」の評価が可能であった症例のうち、「離脱」と判定される症例（「DIC の可能性が少ない」に該当する患者）の割合を DIC 離脱率とした。

4) 本剤投与終了 28 日後の転帰（「生存」又は「死亡」）の調査結果がある症例のうち、「生存」の症例の割合を生存率とした。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

背景因子が有効性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性別、年齢、基礎疾患の程度、出血リスクに関連する既往歴の有無、DIC の罹病期間、合併症の有無及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害、その他）の有無、1 日平均投与量、投与日数、抗凝固薬の併用の有無、血液製剤の併用の有無、その他の治療（透析）の有無、各投与前凝血学的検査値（FDP 値、血小板数、フィブリノゲン、プロトロンビン時間比、AT）、臓器症状の有無、出血症状の有無、SIRS スコア、DIC スコア、急性期 DIC 診断基準による点数であった。その結果、年齢、抗凝固薬の併用の有無、投与前凝血学的検査値（AT）、SIRS スコア及び急性期 DIC 診断基準を除くすべての背景因子により、感染症 DIC 患者の DIC 改善率に有意差が認められた（ χ^2 検定）。また、性別、年齢、出血リスクに関連する既往歴、投与前凝血学的検査値（血小板数、フィブリノゲン）、DIC スコア、急性期 DIC 診断基準を除くすべての背景因子により、造血器悪性腫瘍 DIC 患者の DIC 改善率に有意差が認められた（ χ^2 検定）。

DIC 改善率に有意な差が認められた背景因子を説明変数とし、DIC の「改善」を結果変数とする多変量解析（ロジスティック回帰分析）を実施した結果、感染症 DIC 患者では、基礎疾患の程度、出血リスクに関連する既往歴の有無、本剤投与前の出血症状の有無、投与前凝血学的検査値（FDP 値、血小板数、フィブリノゲン）が、造血器悪性腫瘍 DIC 患者では基礎疾患の程度、DIC の罹病期間、腎機能（換算クレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」）⁵⁾ 区分）、肝機能障害の有無、投与前凝血学的検査値（AT）が有意な因子として検出され、申請者は以下のように説明した。これらの因子のうち、投与前凝血学的検査値（FDP 値）以外は、いずれも DIC や基礎疾患がより重症であるカテゴリーで DIC 改善率のオッズ比が低下した。一般に、基礎疾患が重症の患者では DIC が改善し難いこと知られており、本調査でも同様の結果であると考えた。FDP 値については、検査値が高値の区分（重症のカテゴリー）で改善率が高いという結果となったが、感染症 DIC では重症例において線溶系が強く抑制され凝固優位となっているために FDP 値が上昇しなかった可能性があると考ええる。いずれの因子も既知の DIC 診断を構成する臨床症状又は検査値であり、本剤による DIC の治療において注意喚起を要するものではないと考える。

なお、DIC の治療経過には、基礎疾患の治療の成否が大きく影響していることが知られている（N Engl J Med 1999; 341: 586-92、Cancer Treat Res 2009; 148: 137-56 等）。基礎疾患である感染症の経過の評価が「改善」、「不変」及び「悪化」である患者での DIC 改善率は、それぞれ 95.2%（1,379/1,449 例）、44.3%（236/533 例）及び 20.3%（83/409 例）であり、基礎疾患の経過の評価が悪化するのに伴い、DIC 改善率は低くなる傾向が認められた。造血器悪性腫瘍 DIC 患者でも同様の傾向が認められた。

2-2-3 重点調査項目

本調査で重点調査項目に設定された患者における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

2-2-3-1 慎重投与対象患者

慎重投与とされている患者のうち、重篤な腎機能障害のある患者、重篤な肝機能障害のある

⁵⁾ 男性：換算 Ccr = $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$
女性：換算 Ccr = $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

患者、高齢者及び新生児については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

1年以内に脳血管障害（頭蓋内出血、脳梗塞等）の既往がある患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 66.1%（41/62 例）、50.0%（14/28 例）及び 63.1%（41/65 例）、非該当症例ではそれぞれ 72.7%（2,765/3,803 例）、57.2%（962/1,683 例）及び 65.9%（2,613/3,963 例）であり、いずれについても有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。

APL が直接誘因となり DIC を発症した患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 86.6%（149/172 例）、57.6%（76/132 例）及び 86.6%（149/172 例）であり、APL 以外の AML 患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率（それぞれ 78.9%（261/331 例）、55.3%（119/215 例）及び 68.5%（239/349 例））のいずれも下回ることにはなかった。

「白血病等で末梢血白血球数が 100,000/ μ L を超える」に該当する症例における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 77.4%（65/84 例）、41.4%（24/58 例）及び 60.0%（57/95 例）、非該当症例ではそれぞれ 72.5%（2,741/3,781 例）、57.6%（952/1,653 例）及び 66.0%（2,597/3,933 例）であり、DIC 離脱率には有意差が認められた（ χ^2 検定）。DIC 離脱に関して、該当症例 58 例はいずれも白血病群⁶⁾に分類される患者であったことから、非該当症例 1,653 例のうち白血病群に分類される 654 例と本剤投与前の基礎疾患の重症度及び DIC スコアを比較したところ、該当症例では非該当症例より本剤投与前の基礎疾患が重症である患者の占める割合が高く、本剤投与前の DIC スコアが高かったが、本剤投与前後の DIC スコアの変化量は同程度であった。該当症例の離脱率が非該当症例より低かった理由として、患者背景が異なっていたことによる影響、本剤投与前の患者の全身状態が離脱率に影響した可能性、及び、DIC スコアが高い場合、同程度の改善を示しても離脱ライン以下の点数に達する症例（離脱と判定された症例）の割合は少なくなることから、本剤投与前の DIC スコアが高かったことが影響した可能性があると考ええる。DIC 改善率及び生存率に有意な差はなく（ χ^2 検定）、特段の問題はないと考える。

中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 69.4%（50/72 例）、59.3%（16/27 例）及び 75.3%（55/73 例）、非該当症例ではそれぞれ 72.7%（2,756/3,793 例）、57.0%（960/1,684 例）及び 65.7%（2,599/3,955 例）であり、いずれも有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。

劇症肝炎 DIC 患者の症例数は少なく、確定的な結果とは言えないものの、該当症例における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 70.8%（17/24 例）、53.8%（7/13 例）及び 60.0%（15/25 例）、非該当症例ではそれぞれ 72.6%（2,789/3,841 例）、57.1%（969/1,698 例）及び 65.9%（2,639/4,003 例）であり、いずれも有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。産婦の DIC 患者の症例数は少なく、比較には限界があるものの、当該症例における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 92.3%（12/13 例）、100%（9/9 例）及び 84.6%（11/13 例）であり、産婦以外の DIC 患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率（それぞれ 72.5%（2,794/3,852 例）、56.8%（967/1,702 例）及び 65.8%（2,643/4,015 例））をいずれも下回っていなかった。

本剤投与開始前の血小板数が 50,000/ μ L 以下の患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 69.1%（1,320/1,911 例）、53.0%（569/1,074 例）及び 61.3%（1,229/2,005 例）であり、いずれも非該当症例の 76.0%（1,486/1,954 例）、63.9%（407/637 例）及び 70.4%（1,425/2,023 例）と比較して有意に低かった（ χ^2 検定）。「2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、血小板数は本剤の有効性の評価指標に対する影響因子の一つで、血小板数が低いと本剤の有効性が低い傾向が認められており、血小板数 50,000/ μ L 以下の患者でもこれらの

⁶⁾ 旧厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班の DIC 診断基準判定（1988 年改訂）における疾患区分であり、「白血病及び類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる」に該当する場合「白血病群」とし、該当しない場合「非白血病群」と分類した。

指標が低い結果となったと考える。

2-2-3-2 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

プロテイン C の濃度が検出限界以下（10%以下）に低下した患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 66.7%（6/9 例）、50.0%（3/6 例）及び 41.7%（5/12 例）であった。症例数が 12 例と少なく、プロテイン C の濃度が 10%以下に低下した患者において有効性が低下する可能性について確定的な結果を得ることはできなかった。

2-2-3-3 再発 DIC へ繰り返し投与された患者

再投与例における DIC 改善率及び DIC 離脱率は 64.1%（118/184 例）及び 39.1%（34/87 例）であり、初回投与例における DIC 改善率 72.6%（2,806/3,865 例）及び DIC 離脱率 57.0%（976/1,711 例）と比較して有意に低かった（ χ^2 検定）。また、初回投与例のうち、再投与が行われなかった症例の生存率は 64.9%（2,504/3,858 例）であったのに対し、再投与例における最終投与時の転帰から算出した生存率は 52.7%（87/165 例）と低かった。再投与が行われた 166 例（延べ 193 例）の初回投与時と再投与時の基礎疾患の経過及び DIC の経過を検討したところ、初回投与時に比べ、再投与時では基礎疾患の経過及び DIC の経過のいずれについても「不変・悪化」の占める割合が高くなっていったことから、基礎疾患の経過等が有効性の結果に影響した可能性が考えられる。

2-2-3-4 他の抗凝固薬と併用投与された患者

他の抗凝固薬の併用「有」の患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 70.5%（1,787/2,534 例）、56.4%（588/1,042 例）及び 64.3%（1,691/2,631 例）、併用「無」の患者ではそれぞれ 76.6%（1,019/1,331 例）、58.0%（388/669 例）及び 68.9%（963/1,397 例）であり、DIC 改善率及び生存率については有意差が認められた（ χ^2 検定）。また、抗凝固薬の併用数別の解析においても、DIC 改善率及び生存率については有意差が認められた（ χ^2 検定）。抗凝固薬の併用「有」の患者における本剤投与開始時の DIC スコア及び急性期 DIC 診断基準による点数は 5.9 ± 2.2 （1,838 例、平均値±標準偏差、以下同様）及び 5.5 ± 1.7 （1,252 例）であり、併用「無」の患者における DIC スコア 5.2 ± 2.0 （1,053 例）及び急性期 DIC 診断基準による点数 5.4 ± 1.6 （371 例）と比較して、いずれも有意に高かったことから（t 検定）、抗凝固薬の併用の「有」の患者では、投与開始時の DIC の病態が重症化していた症例が多く、これが DIC 改善率及び生存率の低下に影響した可能性があると考えられる。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められていないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、重篤な腎機能障害を有する患者、重篤な肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査において収集された症例より抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、本剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対しては禁忌であるが、本剤を投与された産婦（産科 DIC 患者）については、「2-1-3-1 慎重投与対象患者」及び「2-2-3-1 慎重投与対象患者」の項で先述した。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例（初回投与）のうち、新生児（生後 4 週未満）、乳児

(生後4週から1歳未満)、幼児(1歳以上7歳未満)及び小児(7歳以上15歳未満)の患者は、それぞれ60例、53例、82例及び75例であった。新生児、乳児、幼児、小児及び15歳以上の患者における副作用発現率はそれぞれ6.7%(4/60例)、0%(0/53例)、7.3%(6/82例)、6.7%(5/75例)及び7.0%(265/3,785例)であり、集団間に有意差は認められなかった(χ^2 検定)。出血に関連する副作用の発現率についても同様に有意差は認められなかったが(χ^2 検定)、新生児(特に在胎期間の短い新生児)では、多彩な出血症状を呈し、頭蓋内出血(特に脳室内出血)の頻度が高いことが知られている(血栓止血誌 2006; 17: 245-53)。出血部位を頭蓋内と肺に限定すると、新生児の頭蓋内出血に関連する有害事象及び肺出血に関連する有害事象の発現率は11.7%(7例)及び5.0%(3例)であり、乳児～小児(1.0%(2/210例)及び2.9%(6/210例))並びに15歳以上の患者(1.5%(57例)及び1.0%(36例))より高かった。しかしながら、DIC患者に限定したものではない、新生児の頭蓋内出血(脳室内出血又は脳室内出血を含む)の発現頻度(13～38%)及び肺出血の発現頻度(5%)の文献情報(Pediatrics. 1984; 74: 26-31、Pediatrics. 2006; 118: e1130-e1138等)と比べて高いものではなく、本剤投与に起因してこれらの有害事象の発現頻度が上昇した可能性は低いと考える。

新生児、乳児、幼児、小児及び15歳以上の患者におけるDIC改善率はそれぞれ80.4%(45/56例)、71.4%(35/49例)、76.3%(58/76例)、72.6%(53/73例)及び72.4%(2,609/3,604例)であり、集団間に有意差は認められなかった(χ^2 検定)。また、DIC離脱率はそれぞれ50.0%(8/16例)、56.0%(14/25例)、60.9%(14/23例)、62.5%(20/32例)及び57.0%(918/1,611例)、生存率はそれぞれ76.7%(46/60例)、61.5%(32/52例)、76.5%(62/81例)、74.7%(56/75例)及び65.3%(2,452/3,753例)であり、いずれの評価に関しても、15歳未満の患者では15歳以上の患者と同程度の結果が得られたと考える。

高齢者(65歳以上)：安全性解析対象症例(初回投与)のうち、65歳以上の高齢者は2,301例であった。高齢者における副作用発現率及び出血に関連する副作用の発現率は6.7%(154/2,301例)及び5.1%(118/2,301例)であり、非高齢者(64歳以下)でのそれぞれの発現率7.2%(126/1,754例)及び5.6%(98/1,754例)と比較し有意差は認められなかった(χ^2 検定)。

高齢者におけるDIC改善率は70.7%(1,537/2,175例)であり、非高齢者でのDIC改善率75.0%(1,263/1,683例)より有意に低かったが(χ^2 検定)、その差は4.3%と比較的小さく、問題となる差異とは考えなかった。高齢者におけるDIC離脱率は55.4%(509/919例)であり、非高齢者のDIC離脱率59.0%(465/788例)と有意差はなかった(χ^2 検定)。高齢者における生存率は61.0%(1,389/2,276例)であり、非高齢者での生存率72.1%(1,259/1,745例)より有意に低かった(χ^2 検定)。高齢者では、本剤投与時点での基礎疾患の経過及びDICの経過のいずれについても、「不変」又は「悪化」と評価された患者の占める割合が非高齢者より高かったことが生存率に影響した可能性が考えられた。

重篤な腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例(初回投与)のうち、本剤投与開始時の血清クレアチニン値が4.0 mg/dL以上に該当する患者及び透析(持続的血液濾過透析を除く)の併用「有」の患者は、255例及び385例であった。本剤投与開始時の血清クレアチニン値が4.0 mg/dL以上に該当する患者における副作用発現率及び出血に関連する副作用の発現率はいずれも4.7%(12/255例)であり、非該当患者(7.1%(269/3,807例)及び5.4%(205/3,807例))と比べて高くなかった。また、換算Ccr別(10.0 mL/min未満、10.0 mL/min以上30.0 mL/min未満、30.0 mL/min以上60.0 mL/min未満、60.0 mL/min以上)の副作用発現率に有意差は認められなかった(χ^2 検定)。透析の併用「有」の患者における副作用発現率及び出血に関連する副作用の発現率は8.1%(31/385例)及び6.5%(25/385例)、透析の併用「無」の患者における副作用発現率及び出血に関連する副作用の発現率は6.8%(250/3,677例)及び5.2%(192/3,677

例)であり、有意差は認められなかった (χ^2 検定)。

本剤投与開始時の血清クレアチニン値が 4.0 mg/dL 以上に該当する患者における DIC 改善率及び DIC 離脱率は 63.0% (150/238 例) 及び 44.2% (46/104 例) であり、非該当患者 (73.2% (2,656/3,627 例) 及び 57.9% (930/1,607 例)) と比べていずれも有意に低かった (χ^2 検定)。なお、血清クレアチニン値が 4.0 mg/dL 以上の患者における生存率は 62.7% (160/255 例) であり、非該当患者における生存率 66.1% (2,494/3,773 例) を下回ったものの、有意差はなかった (χ^2 検定)。また、換算 Ccr 別の DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率については、いずれも有意差が認められた (χ^2 検定)。換算 Ccr の低下に伴って基礎疾患の程度が重症の患者の割合が高くなっていたことから、基礎疾患の程度による影響で本剤の有効性指標が低値を示した可能性、及び腎機能の低下に伴って本剤 1 日平均投与量が低い患者の割合が高くなっていたことから、腎機能の低下に伴う投与量の減量により本剤の有効性指標が低値を示した可能性が考えられた。重篤な腎機能障害のある患者へ本剤を投与する際には「患者の症状に応じ適宜 130 U/kg に減量して投与すること。」とされており、腎機能障害の程度を考慮した上で適宜減量して投与されたと考えられることから、今後も注意喚起を継続する。透析の併用「有」の患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 62.0% (219/353 例) 、43.3% (65/150 例) 及び 53.6% (206/384 例) であり、透析の併用「無」の患者 (それぞれ 73.7% (2,587/3,512 例) 、58.4% (911/1,561 例) 及び 67.2% (2,448/3,644 例)) と比べていずれも有意に低かった (χ^2 検定)。透析の併用「有」の患者における基礎疾患の経過が「悪化」であった患者の割合は 27.4% (105/383 例) で、透析の併用「無」の症例 (18.4% (675/3,673 例)) と比較して高かったことから、透析が必要な腎機能障害がある場合、基礎疾患がより重症化しており、結果として本剤の有効性評価指標が低値を示したものと考ええる。

重篤な肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 (初回投与) のうち、本剤投与開始時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) が 500 IU/L 以上又は総ビリルビンが 10 mg/dL 以上の患者を重篤な肝機能障害を有する患者としたとき、該当患者は 463 例であった。当該患者における副作用発現率及び出血に関連する副作用の発現率は 7.6% (35/463 例) 及び 6.9% (32/463 例) であり、非該当患者 (6.8% (246/3,599 例) 及び 5.1% (185/3,599 例)) と比べて有意差は認められなかった (χ^2 検定)。

重篤な肝機能障害を有する患者における DIC 改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 60.4% (259/429 例) 、44.6% (87/195 例) 及び 52.2% (239/458 例) であり、非該当患者 (それぞれ 74.1% (2,547/3,436 例) 、58.6% (889/1,516 例) 及び 67.6% (2,415/3,570 例)) と比べていずれも有意に低かった (χ^2 検定)。重篤な肝機能障害を有する患者における基礎疾患の経過が「悪化」であった患者の割合は 25.8% (119/461 例) で、非該当患者 (18.4% (661/3,595 例)) と比較して高かったことから、重篤な肝機能障害がある場合、基礎疾患が重症化したり、DIC の病態に伴い臓器症状が発現又は悪化したりして、患者の全身状態が悪化した結果、本剤の有効性評価指標が低値を示した可能性があると考えた。重篤な肝機能障害がある患者は「慎重投与」としており、引き続き注意喚起を行う。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における本剤の有効性及び安全性について、現時点で新たな対応は必要ないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

各特定使用成績調査における目標症例数は、使用成績調査における症例数と併せての症例数と

して設定された。

3-1 特定使用成績調査（産婦に対する調査）

3-1-1 安全性

収集された 123 例のうち、調査対象外である妊婦の症例 5 例及び契約期間外に登録された症例 1 例を除く 117 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は 5.1% (6/117 例) であり、使用成績調査における副作用発現率 6.9% に比べて高くなかった。申請者は、以下のように説明した。発現した副作用は、腹腔内出血 2 件、出血、産科的骨盤血腫、子宮出血及び性器出血 各 1 件であった。いずれも重篤な副作用であったが、転帰は回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外症例のうち、妊婦の 1 例で重篤な副作用（筋肉内出血）が発現したが、転帰は軽快であった。担当医師に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌事項であることを再度説明し、適正使用への協力を依頼した。

3-1-2 有効性

安全性解析対象症例 117 例全例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、DIC 改善率⁷⁾、産科 DIC 臨床効果判定スコア（血液と脈管 1986; 17: 543-54）による有効率⁷⁾ 及び本剤投与終了後の転帰⁸⁾ を指標として評価され、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例における DIC 改善率は 97.4% (114/117 例) であり、使用成績調査における産科 DIC 患者の DIC 改善率 92.3% (12/13 例) と比較して低くなかった。なお、本剤投与終了後の転帰は、投与開始 28 日以前の退院が 106 例、転院が 5 例、投与開始 28 日後の時点で入院中が 6 例であった。

産科 DIC 臨床効果判定スコアを評価できた 70 例における有効率は 75.7% (53/70 例) であった。また、本剤投与開始時から投与開始 48 時間後及び投与開始時から最終投与翌日の産科 DIC 臨床効果判定スコア推移を確認した結果、いずれも有意な低下が示された（Wilcoxon 検定）。

3-2 特定使用成績調査（固形癌 DIC に対する調査）

3-2-1 安全性

収集された 562 例のうち、DIC の直接誘因基礎疾患が固形癌でなかった 5 例及び契約期間外に登録された 1 例を除く 556 例が安全性解析対象症例とされ、さらに本剤が再投与¹⁾された 21 例を除く 535 例が安全性解析対象症例（初回投与）とされた。安全性解析対象除外症例 6 例のうち、1 例に非重篤な副作用（皮下血腫）が発現したが、他の 5 例に副作用は認められなかった。

安全性解析対象症例（初回投与）における副作用発現率は 3.4% (18/535 例) であり、使用成績調査における副作用発現率 6.9% に比べて高くなかった。なお、使用成績調査において収集された固形癌 DIC 患者 88 例における副作用発現率は 4.5% (4/88 例) であり、本特定使用成績調査で収集された症例と合算した場合の副作用発現率は 3.5% (22/623 例) であった。申請者は、以下のように説明した。

本特定使用成績調査において発現した主な副作用は、腫瘍出血 3 件、高ナトリウム血症、メレナ、痔出血及び黄疸 各 2 件であった。本剤の重要なリスクである出血に関連する副作用は

⁷⁾ 調査票の情報（凝血学的検査・臨床症状）に基づき、最終投与翌日のスコアから「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「悪化」の判定が可能であった症例のうち、そのスコアが「著効」もしくは「有効」であった症例の割合を算出した。

⁸⁾ 調査票において、退院時又は本剤投与開始後 28 日目の転帰として記載された「入院中」、「転院」、「退院」又は「死亡」情報とした。

13 例 (2.4%) に 14 件認められ、先に挙げた副作用の他は、脳出血、気道出血、直腸出血、血性胆汁、皮下出血、カテーテル留置部位出血及び血尿が各 1 件で、出血が特定の部位に限定されることはなかった。

本剤が再投与された 21 例 (のべ) の再投与の内訳は、1 回目再投与が 17 例、2 回目再投与が 4 例であった。再投与例に発現した副作用は、出血性脳梗塞、メレナ、血尿及び腎機能障害各 1 件であり、過敏症に関連する副作用の発現は認められなかった。

本特定使用成績調査では、42.8% (229/535 例) の患者で 7 日間以上本剤が投与された。固形癌 DIC は病態が慢性に推移するとされており、他の基礎疾患の DIC と比較して DIC の治療期間も一般的に長いとされている (Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 129-36、Cancer Treat Res 2009; 148: 137-56 等)。使用成績調査で収集された固形癌 DIC 患者 88 例においても、44.3% (39 例) の患者で 7 日間以上投与されていた。本特定使用成績調査において、本剤の総投与期間が「6 日以下」及び「7 日以上」の患者における出血に関連する副作用の発現率は 2.6% (8/306 例) 及び 2.2% (5/229 例) であり、有意差は認められなかった (χ^2 検定)。

3-2-2 有効性

安全性解析対象症例 (初回投与) 535 例全例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、DIC 改善率²⁾、DIC 離脱率³⁾及び生存率⁴⁾を指標として評価され、申請者は以下のように説明した。

本特定使用成績調査における DIC 改善率は 59.8% (308/515 例)、DIC スコアを評価し得た 112 例における DIC 離脱率は 42.9% (48/112 例)、生存率は 54.0% (286/530 例) であった。使用成績調査で収集された固形癌 DIC 患者 88 例を合算したときの改善率、DIC 離脱率及び生存率はそれぞれ 58.1% (345/594 例)、37.6% (56/149 例) 及び 52.3% (323/618 例) であった。いずれの評価指標についても、使用成績調査における感染症 DIC 患者及び造血器悪性腫瘍 DIC 患者における有効性の成績と比べて低かった。固形癌 DIC 患者では、基礎疾患の経過が「改善」であった症例の割合が 23.3% (142/610 例) であり、使用成績調査における感染症 DIC 患者 (57.9% (1,456/2,514 例)) 及び造血器悪性腫瘍 DIC 患者 (55.2% (569/1,030 例)) と比べて低かったことから、固形癌が他の基礎疾患に比べて重篤であり、経過も不良であることに起因している可能性があると考ええる。基礎疾患の経過の影響を考慮すると、本剤の固形癌 DIC 患者に対する有効性は、感染症あるいは造血器悪性腫瘍を基礎疾患とする DIC 患者における有効性と比較して大きく劣るものではないと考える。

3-3 特定使用成績調査 (劇症肝炎 DIC に対する調査)

3-3-1 安全性

収集された 85 例のうち、契約期間外症例 2 例、本剤が再投与¹⁾された 1 例及び初回投与期間中に転院し継続投与された 1 例を除く 81 例が安全性解析対象症例 (初回投与) とされた。申請者は、以下のように説明した。安全性解析対象症例における副作用発現率は 11.1% (9/81 例) であり、使用成績調査における副作用発現率 6.9% に比べて高かった。劇症肝炎 DIC 患者では、DIC の状態及び劇症肝炎等の重度な肝障害により凝固系因子が低下することから、患者背景による影響をより受けやすかったものと考えた。本特定使用成績調査で得られた劇症肝炎 DIC における副作用の発現状況等については、資料等を用いて医療関係者に情報提供する。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

発現した副作用は、脳出血、咽頭出血、肺出血、胃出血、胃腸出血、腹腔内出血、筋肉内出血、発熱、カテーテル留置部位出血及び穿刺部位出血 各 1 件であり、咽頭出血、発熱及び穿刺

部位出血を除き、いずれも重篤な副作用であった。重篤な副作用を発現した6例（いずれも劇症肝炎等により死亡）のうち、腹腔内出血1件の転帰は死亡であったが、劇症肝炎による凝固能の低下に起因した可能性もあり、本剤との関連性は明らかではないと考える。本剤の添付文書では、「副作用」の項の「重大な副作用」に「出血」を記載しているが、今後も注意喚起を継続する。

3-3-2 有効性

安全性解析対象症例（初回投与）81例全例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、DIC改善率²⁾、DIC離脱率⁹⁾及び生存率⁴⁾を指標として評価され、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例におけるDIC改善率は67.9%（53/78例）であり、使用成績調査における有効性解析対象症例全体のDIC改善率72.6%及び劇症肝炎DIC患者のDIC改善率70.8%（17/24例）と比較して大きな差はなかった。また、本剤投与前後において急性期DIC診断基準による判定を実施し得た56例におけるDIC離脱率は、21.4%（12/56例）であった。本剤投与終了28日時点の生存率は60.3%（47/78例）であり、使用成績調査における有効性解析対象症例全体の生存率65.9%及び劇症肝炎DIC患者の生存率60.0%（15/25例）と比較して大きな差はなかった。

機構は、特定使用成績調査に関する申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

4-1 製造販売後臨床試験（固形癌DIC患者）

承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）は、対象を造血器悪性腫瘍又は感染症をDICの直接誘因基礎疾患とする患者に限定して実施したことから、造血器悪性腫瘍又は感染症以外を基礎疾患とするDIC患者の比較的多くを占めると考えられる固形癌DIC患者を対象とし、本剤380U/kg/日投与の安全性及び有効性を検討する製造販売後臨床試験が使用成績調査とは別に実施された。申請者は、以下のように説明した。

本剤初回投与例のFAS解析対象症例は101例であり、DIC離脱率は、投与開始後7日目（又は中止時）では28.9%（28/97例、95%信頼区間20.1～39.0%）、投与終了日翌日（又は中止時）では34.0%（33/97例、95%信頼区間24.7～44.3%）であった。これらの結果は、造血器悪性腫瘍又は感染症DIC患者を対象とした第Ⅲ相試験におけるDIC離脱率66.1%（95%信頼区間57.0～75.2%）と比べて低かった。固形癌DICに対する有効性が他の基礎疾患のDICに比べて低くなる傾向は、本剤の承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験）と同様であり、本試験の成績は、既存のDIC治療薬の第Ⅲ相試験における固形癌DICでの成績（全般改善度による改善率25.0%～33.3%）に比べて低いものではないと考える。

本剤初回投与例の安全性解析対象症例は101例であり、出血症状に関連する有害事象の発現率は、投与開始後7日目までは48.5%（49/101例）、投与開始後15日目までは70.3%（71/101例）であった。造血器悪性腫瘍又は感染症DIC患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果（投与開始後7日目まで43.1%、投与開始後14日目まで55.2%）と比較すると、投与開始後15日目までの発現率が高い傾向にあったが、発現率が増加した事象は、主に血尿、皮下出血及び血管穿刺部位出血で、軽度なものが大部分であったこと、出血症状に関連する重篤な有害事象の発現率に違いはみ

⁹⁾ 調査票に記載された本剤投与終了時の凝血的検査やSIRSの項目をもとに、急性期DIC診断基準判定を用いて「離脱」、「非離脱」の判定が可能であった症例のうち、「離脱」と判定される症例の割合を算出した。

られなかったこと等から、特段の問題はないと判断した。なお、再投与症例は5例（出血症状に関連する有害事象の発現率：60.0%（3/5例））と少数であったため、明確な結論は得られなかった。

機構は、固形癌 DIC 患者を対象とした製造販売後臨床試験に関する申請者の説明を了承した。

申請者は、以上の製造販売後臨床試験及び使用成績調査並びに特定使用成績調査（固形癌 DIC に対する調査）にて、700 例以上の固形癌 DIC 患者に対する本剤の投与経験が得られたこと、また、これらの固形癌 DIC 患者において、造血器悪性腫瘍や感染症を基礎疾患とする DIC 患者と比べて安全性について明確な差は認められず、DIC 改善率及び DIC 離脱率については、他の基礎疾患の DIC に比べて低くなる傾向はあるものの一定の評価が得られたことから、固形癌 DIC 患者に対しても本剤の有効性が期待できると考えたと説明し、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項における「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。」との記載を「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 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。」とする改訂を提案した。

機構は、固形癌 DIC 患者への本剤の投与に関して、安全性については、製造販売後臨床試験及び使用成績調査並びに特定使用成績調査（固形癌 DIC に対する調査）の結果から許容可能と考えられたこと、有効性については、非盲検非対照試験である製造販売後臨床試験の成績に基づき評価することには限界があるものの、固形癌 DIC 患者における本剤の有効性を否定する結果は得られていないことから、本剤の添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」を申請者の案のとおり改訂することは可能と判断した。

4-2 製造販売後臨床試験（DIC 患者を対象とした臨床薬理試験）

本剤が腎排泄型の薬剤であること、重篤な腎機能障害患者に対する投与経験は少ないことから、重篤な腎機能障害のある患者や、血液透析療法中の患者は慎重投与の対象とされている。一方、使用成績調査では、重篤な腎機能障害を有する DIC 患者に対して本剤が投与されている実態が認められた。申請者は、本剤の適正使用を図る上で、重篤な腎機能障害を有する DIC 患者に本剤を投与する場合に参考となる情報を医療現場に提供することが重要であると考え、本剤の薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響を確認するための臨床薬理試験を実施した。

本剤 380 U/kg（重篤な腎機能障害があり、患者の症状に応じ減量が必要と判断された場合は 130 U/kg）を 1 日 1 回、6 日間点滴静注したときの薬物動態について、申請者は以下のように説明した。本剤を投与された患者は 43 例であり、投与量違反があった 4 例を除く 39 例を薬物解析対象症例とした。本剤投与 1 日目の実測 24 時間 Ccr¹⁰⁾ 別の薬物動態学的パラメータを算出したところ、本剤 380 U/kg 投与群の Ccr 60.0 mL/min 以上の患者 10 例の本剤投与開始後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₂₄」）（平均値±標準偏差、以下同様）は 11,100 ± 1,700 h・ng/mL、クリアランス（平均値±標準偏差、以下同様）は 3.56 ± 0.697 mL/h/kg であり、これに比べて Ccr 60.0 mL/min 未満の患者（Ccr 30.0 mL/min 以上 Ccr 60.0 mL/min 未満 6 例、10.0

¹⁰⁾ 尿中クレアチニン濃度を Ucr(mg/dL)、1 日目の尿量を V(mL/day)、1 日目と 2 日目投与前血清クレアチニン値の算術平均を Scr(mg/dL)、体表面積（Du Bois 式）を BSA としたとき、下記の式により算出された。

1 日目実測 24 時間 Ccr = {[Ucr×V] / [Scr×1,440(min/day)]} × (1.73/BSA)

mL/min 以上 30.0 mL/min 未満 6 例及び 10.0 mL/min 未満 9 例) の AUC_{0-24} は増加、クリアランスは低下が認められたが、最高血漿中濃度の変動は認められなかった。また、本剤 380 U/kg 投与群の Ccr 60.0 mL/min 以上の患者の消失半減期は 16.2 ± 3.52 時間であり、これに比べて Ccr 60.0 mL/min 未満の患者では延長が認められた。腎機能の程度の違いにより、薬物動態学的パラメータ及び血漿中薬物濃度推移に大きな違いはなかった。本剤投与 2 日目以降の結果も同様であり、本剤の薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響は大きくないと考えた。

本剤投与開始日から最終投与 8 日後までの有害事象発現率は 88.4% (38/43 例) であり、主な有害事象は、貧血 13 例、胸水 7 例、皮下出血 6 例及び肝機能異常 5 例であった。出血に関連する有害事象発現率は 39.5% (17/43 例) であり、主な有害事象は皮下出血のほか、鼻出血及び点状出血 各 2 例であった。腎機能障害を有する DIC 患者で特に出血リスクが高まる傾向及び特殊な出血リスクが増大する可能性は認められなかった。

機構は、DIC 患者を対象とした臨床薬理試験に関する申請者の説明を了承した。

申請者は、以下のように説明し、添付文書の「慎重投与」の項における「(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。）」の下線部を削除する改訂を提案した。製造販売後臨床試験(DIC 患者を対象とした臨床薬理試験)の結果から、持続的血液濾過透析(以下、「CHDF」)患者を含む重篤な腎機能障害のある患者において、本剤の血漿中濃度が過度に上昇する可能性は低いことが示唆され、少ない被験者数ではあるものの同じ腎機能の程度の中で CHDF 療法の有無は本剤の薬物動態に大きく影響しないことが示唆された。また、使用成績調査において、重篤な腎機能障害を有する患者として「本剤投与開始時の血清クレアチニン値が 4.0 mg/dL 以上」に該当する患者及びその他の治療（透析）「有」の患者の副作用発現率及び出血に関連する副作用発現率を検討したところ、それぞれ「本剤投与開始時の血清クレアチニン値が 4.0 mg/dL 以上」に該当しない患者及び治療（透析）「無」の患者と比較して、いずれも有意差は認められなかった。なお、使用成績調査において収集された、その他の治療（透析）「有」の患者について、本剤 1 日平均投与量別の副作用発現率及び出血に関連する副作用発現率を検討したが、投与量の上昇に伴ってこれらの発現率が高くなる傾向はなく、本剤投与量との間に明確な関連性は認められなかった。以上より、血液透析療法中の患者に本剤を一律に減量して投与する必要はなく、重篤な腎機能障害のある患者と同様に「患者の症状に応じ適宜 130 U/kg に減量して投与する」ことが妥当と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、添付文書における「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。」の記載を削除して差し支えないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された重篤な副作用は 316 例 367 件（使用成績調査 140 例 174 件、特定使用成績調査 23 例 27 件、製造販売後臨床試験 2 例 2 件及び自発報告 151 例 164 件）であり、申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 237 例 268 件であり、転帰は回復 108 件、軽快 85 件、未回復 56 件、回復したが後遺症あり 8 件及び不明 11 件であった。主な副作用は、筋肉内出血 22 件、メレナ 18 件、肺出血 15 件、胃腸出血及び脳出血 各 14 件であり、いずれも出血に関連する事象であった。出血に関連する事象については、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項等において注意喚起しており、今後も継続する必要があると考える。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 91 例 101 件であり、転帰は回復 20 件、軽快 8 件、未回復 12 件、死亡 59 件及び不明 2 件であった。転帰が死亡である 54 例 59 件のうち 49 例 50 件は出血関連事象（主な副作用：脳出血 19 件及び肺出血 7 件）であり、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項には「出血」の記載があるものの、致命的な転帰になるおそれがあることが記載されていないため、未知と評価したものである。いずれの症例も、死亡に至った背景として基礎疾患や合併症の悪化、併用薬による可能性があり、出血を要因とする死亡と本剤との関連性は明確ではなかったことから、現時点で新たな対応は不要と判断したが、引き続き注意喚起を行う。また、出血関連事象以外の転帰が死亡の副作用は 9 例 9 件（多臓器不全、播種性血管内凝固及び大動脈瘤破裂 各 2 件、死亡、間質性肺疾患及び肺塞栓症 各 1 件）であった。死亡が報告された 1 例は、追加情報により死因が心不全であることが判明し、報告対象外報告を行っている。その他の症例は、DIC、基礎疾患や合併症の悪化、併用薬による可能性があり、本剤との関連性は明確ではなかった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、転帰が死亡ではない副作用は 39 例 42 件であった。主な副作用は血小板数減少 6 件、スティーブンス・ジョンソン症候群、アナフィラキシー反応、肝障害及び肝機能異常 各 2 件であったが、いずれも基礎疾患や合併症、併用薬に起因する可能性が考えられ、本剤との関連性は明確ではなかった。現時点で新たな安全対策は不要と判断したが、引き続き情報収集に努める。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 24 例 26 件収集された。発現した副作用は、頻脈、そう痒症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 各 2 件等であり、現時点で新たな安全対策は不要と判断したが、引き続き情報収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

7. 重大な措置、海外からの情報

平成 28 年 4 月現在、本邦以外に本剤が承認、販売されている国はない。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

8. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（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。）と判断した。

以上