

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2013に準拠して作成

血液凝固阻止剤

リコモジュリン[®]点滴静注用12800

Recomodulin[®] Inj. 12800

(トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)製剤)

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 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 トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え) 12,800U 含有
一般名	和名：トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名：Thrombomodulin Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年1月25日 薬価基準収載年月日：2008年4月18日 発売年月日：2008年5月12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 【医薬情報部 くすり相談窓口】 ☎:0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.asahikasei-pharma.co.jp

本IFは2019年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	2. 用法及び用量	10
1. 開発の経緯	3. 臨床成績	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性		
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 一般名	2. 薬理作用	21
3. 構造式又は示性式		
4. 分子式及び分子量	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	1. 血中濃度の推移・測定法	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2. 薬物速度論的パラメータ	31
7. CAS 登録番号	3. 吸収	32
	4. 分布	32
	5. 代謝	33
	6. 排泄	33
	7. トランスポーターに関する情報	34
	8. 透析等による除去率	34
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 物理化学的性質	1. 警告内容とその理由	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	35
3. 有効成分の確認試験法	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	35
4. 有効成分の定量法	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	35
	5. 慎重投与内容とその理由	36
	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	37
	7. 相互作用	38
	8. 副作用	39
	9. 高齢者への投与	46
	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
	11. 小児等への投与	47
	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
	13. 過量投与	47
	14. 適用上の注意	47
	15. その他の注意	47
	16. その他	47
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形		
2. 製剤の組成		
3. 注射剤の調製法		
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意		
5. 製剤の各種条件下における安定性		
6. 溶解後の安定性		
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）		
8. 生物学的試験法		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法		
10. 製剤中の有効成分の定量法		
11. 力価		
12. 混入する可能性のある夾雑物		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報		
14. その他		
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果		10

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………48
- 2. 毒性試験……………49

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………53
- 2. 有効期間又は使用期限……………53
- 3. 貯法・保存条件……………53
- 4. 薬剤取扱い上の注意点……………53
- 5. 承認条件等……………53
- 6. 包装……………53
- 7. 容器の材質……………53
- 8. 同一成分・同効薬……………54
- 9. 国際誕生年月日……………54
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………54
- 11. 薬価基準収載年月日……………54
- 12. 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……………54
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月
日及びその内容……………54
- 14. 再審査期間……………54
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………54
- 16. 各種コード……………55
- 17. 保険給付上の注意……………55

ⅩⅠ. 文献

- 1. 引用文献……………56
- 2. その他の参考文献……………58

ⅩⅡ. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況……………59
- 2. 海外における臨床支援情報……………59

ⅩⅢ. 備考

- その他の関連資料……………60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

汎発性血管内血液凝固症（DIC）は、造血器悪性腫瘍、感染症、固形癌などの重篤な基礎疾患に合併し、血液凝固系の過度な活性化により全身の微小血管内に血栓を生じ、重症化すると微小循環障害により臓器障害を合併する、あるいは線溶系活性化及び消費性凝固障害により出血症状が生じる病態であり、患者の生命予後は極めて悪い¹⁾。造血器悪性腫瘍・固形癌といった悪性腫瘍を基礎疾患とする DIC においては、腫瘍細胞に発現している組織因子が血液と接触することにより、重症感染症を基礎疾患とする DIC においては、エンドトキシンなどによる炎症性サイトカインネットワークの活性化を介して凝固系の過度の活性化が起こる。しかしながら、DIC の本態がトロンビンの過剰生成であることは、基礎疾患あるいは発現する症状の種類によらず共通である²⁾。

トロンビンの過剰生成の結果、全身の微小血管内に血栓が多発すると、その結果として虚血性の臓器障害、すなわち DIC の臓器症状が生じる³⁾。特に、臓器障害が複数の臓器で起こり、多臓器不全の状態に陥ると、患者の予後は極めて不良となる⁴⁾。一方、血液凝固系の過度な活性化による全身性微小血栓の多発に対して二次線溶が過度に活性化すると、止血血栓の溶解が必要以上に起こるため、出血が生じる。

トロンボモジュリンは、血管内皮細胞上に存在する糖蛋白質であり、生体内のトロンビンを介した血液凝固調節を担う生理的な抗凝固因子である。旭化成ファーマ株式会社はトロンボモジュリンの遺伝子の研究に着手し、鹿児島大学の丸山教授、三重大大学の鈴木教授らと共同で世界に先駆けてヒトトロンボモジュリン遺伝子の単離に成功した。

リコモジュリン [トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）] は、ヒトトロンボモジュリンの活性部位を含む細胞外ドメインのみを可溶性分子として遺伝子工学的に動物細胞で産生させた新規物質であり、本剤は既存薬にない新しい血液凝固調節作用メカニズムを有し、DIC の諸症状を改善する。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 世界で初めての遺伝子組換えヒトトロンボモジュリンであり、新しい血液凝固調節作用メカニズムを有する。

(2) 1 日 1 回、30 分の点滴静注投与で効果を発揮する。

(3) 第 3 相臨床試験において、対照薬としたヘパリンナトリウムに対し非劣性が検証され、優越性が示された。

(4) 副作用

＜承認時までの試験＞

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。なお、出血に関連する副作用は 15 例（5.4%）で認められた。（承認時）

＜製造販売後臨床試験＞

国内における、固形癌を基礎疾患とする DIC 患者を対象とした臨床試験での安全性解析対象例 101 例中 21 例（20.8%）に副作用が認められた。出血に関連する副作用は 13 例（12.9%）で認められた。

<製造販売後調査>

使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性評価対象症例 4,797 例中 326 例 (6.8%) に副作用が認められた。その主なものは、血清 ALT (GPT) 上昇 27 例 (0.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 25 例 (0.5%)、皮下出血 18 例 (0.4%)、メレナ 17 例 (0.4%)、血管穿刺部位出血、鼻出血が各 16 例 (0.3%)、胃腸出血 15 例 (0.3%) 等であった。なお、出血に関連する副作用は 254 例 (5.3%) で認められた。また、小児等への投与例では、282 例中 16 例 (5.7%) に副作用が認められた。(再審査終了時)

また、重篤な副作用として、頭蓋内出血 (0.5%)、肺出血 (0.3%)、消化管出血 (0.7%) 等の重篤な出血が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

リコモジュリン®点滴静注用 12800

(2) 洋名：

Recomodulin®Inj. 12800

(3) 名称の由来：

「遺伝子組換え型（リコンビナント）ヒトトロンボモジュリン」から「リコモジュリン」と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Thrombomodulin Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

Thrombomodulin Alfa (INN)

(3) ステム：

不明

3. 構造式又は示性式

ヒトトロンボモジュリンの 1-498 番目のアミノ酸残基からなる糖蛋白質

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{2230}H_{3357}N_{633}O_{718}S_{50}$

分子量：約 64,000

5. 化学名（命名法）

ヒトトロンボモジュリンの 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 ($C_{2230}H_{3357}N_{633}O_{718}S_{50}$ ；分子量：52,124.58) からなる糖蛋白質（分子量：約 64,000）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ART-123 (治験番号)

7. CAS 登録番号

120313-91-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色澄明な液体

(2) 溶解性：

該当しない。

(3) 吸湿性：

該当しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

該当しない。

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない。

(6) 分配係数：

該当しない。

(7) その他の主な示性値：

pH：6.9～7.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験分類	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	—	樹脂製容器／紙箱	36ヶ月	変化なし
苛酷試験	5℃	—	樹脂製容器／紙箱	6ヶ月	変化なし
	25℃	—	樹脂製容器／紙箱	3ヶ月	力価低下とペプチドマップに変化が認められた
	20℃	D65 蛍光ランプ (2,500Lx)	樹脂製容器 樹脂製容器／紙箱	120万 Lx・hr	力価低下とペプチドマップ、純度試験、及び電気泳動に変化が認められた 変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、力価試験

3. 有効成分の確認試験法

- (1) オクタロニー法
- (2) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法
- (3) キャピラリー電気泳動法

4. 有効成分の定量法

APC (活性化プロテイン C) アッセイ

トロンビンの存在下で本薬によって活性化されたプロテイン C が、合成基質 (S-2366) に作用し、切断した *p*-ニトロアニリンの吸光度を計測する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

区別：注射剤（凍結乾燥製剤）

規格：トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）として1バイアルに12,800Uを含む

性状：白色の固体又は粉末、凍結乾燥製剤

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等：

- ・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

pH : 6.8 ~ 7.3

浸透圧比：約1.6（生理食塩液に対する比）

- ・日局ブドウ糖注射液（5%）で溶解した場合
該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

1バイアル中にトロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）を12,800U（蛋白質として約2mg）含有する。

(2) 添加物：

L-アルギニン塩酸塩 40mg、pH調節剤

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。

(3) 電解質の濃度：

1バイアル中、Na⁺ 0.02(mEq)、Cl⁻ 0.20(mEq)

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない。

(5) その他：

該当資料なし。

3. 注射剤の調製法

1 バイアル (12,800U) 当り 2mL の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液 (5%) 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同一の溶解液 100mL に希釈し、点滴静注する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験分類	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ガラスバイアル／紙箱	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	—	ガラスバイアル／紙箱	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	60℃	—	—	ガラスバイアル／紙箱	3 ヶ月	変化なし
	20℃	—	D65 蛍光ランプ (2,500Lx)	ガラスバイアル ガラスバイアル／紙箱	120 万 Lx・hr	含量低下と純度試験及び電気泳動に変化が認められた 変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量等

6. 溶解後の安定性

本剤 1 バイアル当たり生理食塩液またはブドウ糖注射液 (5%) 2mL に溶解したものについて室温、1,000Lx で保存し、溶解直後及び 24 時間後に溶液の外観観察及び含量測定を実施した。その結果、外観は溶解から 24 時間後まで無色澄明を示し、含量 (%) の変化も認められず安定であった。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

(1) pH 変動試験

本剤 1 バイアル当たり生理食塩液 2mL に溶解して得られた試料溶液(1)、(2)に 0.1mol/L 塩酸試液または 0.1mol/L 水酸化ナトリウム試液を 10mL 加えたが外観の変化は認められなかった。

試料溶液	試料 pH	0.1mol/L HCl(A) 0.1mol/L NaOH(B) 添加量(mL)	最終 pH 又は 変化点 pH	pH 移動指数	変化所見
(1)	7.18	(A) 10	1.21	5.97	なし
		(B) 10	12.60	5.42	なし
(2)	6.88	(A) 10	1.35	5.53	なし
		(B) 10	12.47	5.59	なし

規格 pH : 6.8 ~ 7.3

(2) 他剤との配合変化
別資料「配合変化表」を参照。

8. 生物学的試験法

該当しない。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

オクタロニー法

10. 製剤中の有効成分の定量法

APC (活性化プロテイン C) アッセイ

トロンビンの存在下で本薬によって活性化されたプロテイン C が、合成基質 (S-2366) に作用し、切断した *p*-ニトロアニリンの吸光度を計測する。

11. 力価

1U (単位) は、「1 分間に 0.1 μ mol の *p*-ニトロアニリンを生じさせる量」、と定義される。

12. 混入する可能性のある夾雑物

チャイニーズハムスター卵巣細胞由来 DNA

チャイニーズハムスター卵巣細胞由来蛋白質成分

ウシ血清成分

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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

ゴム栓又はその一部がバイアル内に脱落することがあるので、プラスチック針 (両頭針) は使用しないこと。

14. 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

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、原則として本剤は投与しないこと。
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。

<解説>

1. 本剤の効能・効果は「汎発性血管内血液凝固症（DIC）」であり、凝血学的検査、出血症状、及び臓器症状等により、患者が 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. 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治療上の有益性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られる。
3. 国内の第 3 相臨床試験及び製造販売後臨床試験において、「造血器悪性腫瘍、感染症あるいは固形癌」を直接誘因の基礎疾患とする DIC 患者に対する本剤の有効性・安全性が確認された。「造血器悪性腫瘍、感染症あるいは固形癌」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。

2. 用法及び用量

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）当たり 2mL の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）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同一の溶解液 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

本剤の臨床試験及び使用成績調査において、7 日間以上の投与経験は少なく、本剤を 7 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。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。

<解説>

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。使用成績調査（全例調査方式）では、7 日間以上の投与情報も収集されたが、投与期間に関する十分な情報は得られていない。本剤の投与期間については、6 日間が基本的な投与期間と考えられるが、患者が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、投与期間を決定すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない。

(2) 臨床効果：

1. 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①～⑤のとおりである⁵⁾。なお、本剤及び対照薬の投与期間は6日間とした。

① 造血器悪性腫瘍・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、投与開始後7日目（又は中止時）のDIC離脱率は、造血器悪性腫瘍では本剤群65.6%（42/64例）、ヘパリン群45.9%（28/61例）、感染症では本剤群66.7%（32/48例）、ヘパリン群54.9%（28/51例）であった。造血器悪性腫瘍、感染症を層として調整した併合解析の結果、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%）であった。下側95%信頼限界値は非劣性限界-5%を上回っており、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、優越性が示唆された。

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^{注1)}、D-ダイマー、PAI-1^{注2)}の各項目で、凝固線溶異常を是正する方向への変化率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 本剤群の副作用発現率は23.3%（27/116例）であった。重篤な副作用として、本剤群1件に肺出血、ヘパリン群6件に脳出血、頭蓋内出血、カテーテル留置部位出血、骨髄穿刺部位出血、脳血管障害、腎機能異常が各1件認められた。

⑤ 本剤群の出血症状に関する有害事象の発現率（7日目）は43.1%（50/116例）であり、ヘパリン群での56.5%（65/115例）と比較して低かった（ $p=0.0487$ ）。

2. 本剤の固形癌を基礎疾患とするDIC患者を対象とした非盲検非対照製造販売後臨床試験における101例の成績の概要は、次の（1）～（2）のとおりである⁶⁾。なお、本剤の投与期間は6日間を基本とし、最長14日間の投与を可能とした。投与期間の内訳は、1～6日間で38例、7～14日間で63例であった。

（1）DIC離脱・非離脱が評価可能であった97例において、投与開始後7日目（又は中止時）のDIC離脱率は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）のDIC離脱率は34.0%（33/97例、95%信頼区間24.7～44.3%）であった。

（2）出血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、95%信頼区間38.4～58.7%）、投与開始後15日目までは70.3%（71/101例、95%信頼区間60.4～79.0%）であった。

注1) TAT：thrombin-antithrombin III complex（トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体）

注2) PAI-1：plasminogen activator inhibition-1（プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1）

(3) 臨床薬理試験：

1. 単回投与試験（静脈内持続投与）⁷⁾

日本人健康成人男性（各投与量 4 例、計 12 例）にリコモジュリン 190U/人、640U/人、あるいは 1,900U/人を 2 時間かけて単回静脈内持続投与^{注)}した結果、本剤と関連する変動及び異常所見は認められなかった。

Nakashima M. et al. : J Clin Pharmacol.1998;38(1):40-44

2. 単回投与試験（静脈内急速投与）⁸⁾

日本人健康成人男性 4 例にリコモジュリン 1,900U/人を静脈内に 1 分間で急速投与^{注)}した。4 例中 1 例で、投与終了後 40 分に出血時間の極軽度の延長が認められたが、投与終了後 24 時間の再検査では正常に復帰していたこと、及び、他の凝血学的パラメータは変動していなかったことから、この出血時間の延長は臨床的には問題なしと判断された。その他本剤に起因する異常は認められなかった。

※検査項目：自覚症状（問診・一般症状）、理学的検査（血圧・脈拍・呼吸数・体温、心電図）、臨床検査（血液一般検査・血液生化学検査・尿検査）、及び凝血学的検査等

Nakashima M. et al. : J Clin Pharmacol.1998;38(6):540-544

3. 反復投与試験（静脈内持続投与）⁷⁾

日本人健康成人男性 4 例にリコモジュリン 1,300U/人を 2 時間かけて 1 日 1 回 3 日間反復静脈内持続投与^{注)}した結果、本剤と関連する変動及び異常所見は認められなかった。

Nakashima M. et al. : J Clin Pharmacol.1998;38(1):40-44

注)本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

(4) 探索的試験：

厚生省 DIC 診断基準⁹⁾により「DIC」または「DIC の疑い」と判定された患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、探索的な非盲検試験を実施した。主要評価項目は、投与開始 7 日目（又は中止時）における全般改善度とした。その結果、投与量の増加とともに改善率が高まった¹⁰⁾。

社内資料：（治験総括報告書：ART-123 前期第 II 相臨床試験）

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

厚生省 DIC 診断基準⁹⁾に基づき「DIC」又は「DIC の疑い」と診断された患者を対象に本剤の用量-反応関係を検証することを目的として、3 用量での非盲検並行群間比較試験を実施した。用法・用量は低用量：38U/kg、中用量：130U/kg、高用量：380U/kg とし、いずれかを 1 日 1 回 30 分で持続静注^{注)}を行った。また、有効性の主要評価項目は、投与開始 7 日目（又は中止時）における全般改善度とした。総投与症例は 120 例で、全般改善度（中等度改善以上率）は 90 例で解析された。結果は次表に示したが、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 (片側： $p=0.0188$)。しかし、中用量群である 130U/kg 群と高用量群である 380U/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¹¹⁾。

青木 延雄、長谷川 淳. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班、昭和 62 年度研究報告書. 1988:37-41
社内資料：(治験総括報告書：ART-123 後期第Ⅱ相臨床試験)

注)本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

投与群	改善度					合計
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	
38U/kg	7	4	8	6	3	28
	25.0%	14.3%	28.6%	21.4%	10.7%	
	39.3%					
130U/kg	12	5	6	3	2	28
	42.9%	17.9%	21.4%	10.7%	7.1%	
	60.7%					
380U/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： $p=0.0188$ (上段：例数、下段：%)

全般改善度について DIC の基礎疾患別に集計した結果を、次表に示した。

基礎疾患	投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計
白血病	38U/kg	6	1	2	4	2	15
	130U/kg	8	3	3	1	1	16
	380U/kg	8	4	2	1	2	17
固形癌	38U/kg	0	2	3	2	0	7
	130U/kg	2	1	1	1	0	5
	380U/kg	3	1	0	2	2	8
感染症	38U/kg	0	1	2	0	1	4
	130U/kg	1	1	1	1	1	5
	380U/kg	4	1	1	0	0	6
その他	38U/kg	1	0	1	0	0	2
	130U/kg	1	0	1	0	0	2
	380U/kg	1	1	0	0	1	3

社内資料：(治験総括報告書：ART-123 後期第Ⅱ相臨床試験)

2) 比較試験：

造血器悪性腫瘍あるいは感染症を DIC の直接誘因基礎疾患とする DIC 患者 (厚生省 DIC 診断基準⁹⁾) を対象に、ヘパリンナトリウムとの多施設二重盲検無作為化並行群間比較法 (ダブルダミー法) により、本剤の有効性 (DIC 離脱率を主要評価項目とした非劣性検証) 及び安全性を検討した。投与方法は、リコモジュリン

(A 群 : 380U/kg、30 分点滴静注)、ヘパリンナトリウム (H 群 : 8 単位/kg/hr、24 時間点滴静注)、投与期間は 6 日間とし、観察期間は投与開始後 28 日間とした。基礎疾患別の DIC 離脱率及び造血器悪性腫瘍、感染症の両者を併合した DIC 離脱率を以下に示した。

基礎疾患別の DIC 離脱率は、造血器悪性腫瘍では、リコモジュリン群 65.6% (42/64 例)、ヘパリン群 45.9% (28/61 例) であった (群間差の 95%信頼区間 : 2.6%~36.8%)。また、感染症では、リコモジュリン群 66.7% (32/48 例)、ヘパリン群 54.9% (28/51 例) であった (群間差の 95%信頼区間 : -7.3%~30.9%)。

基礎疾患別の DIC 離脱率

		DIC 離脱 (FAS)				合計	各群の 95% 信頼区間		差の点推定値	差の 95% 信頼区間	
		離脱		非離脱			下限	上限		下限	上限
		例数	%	例数	%						
造血器悪性腫瘍	A 群	42	65.6	22	34.4	64	52.7	77.1	19.7	2.6	36.8
	H 群	28	45.9	33	54.1	61	33.1	59.2			
感染症	A 群	32	66.7	16	33.3	48	51.6	79.6	11.8	-7.3	30.9
	H 群	28	54.9	23	45.1	51	40.3	68.9			

Woolson-Bean 法による層調整済みの DIC 離脱率はリコモジュリン群 66.1%、ヘパリン群 49.9% であった。群間差の点推定値は 16.2% であり、その下側信頼限界値は 3.3% と計画時に設定した非劣性限界-5% を上回っており、本剤のヘパリンナトリウムに対する非劣性が検証され、優越性が示された⁵⁾。なお、表中で使用している A 群はリコモジュリン群、H 群はヘパリン群を示す。

Woolson-Bean 法による層調整済みの DIC 離脱率

	DIC 離脱の有無 (FAS) - 層調整済みの離脱率 (%)					
	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
A 群	66.1	57.0	75.2	16.2	3.3	29.1
H 群	49.9	40.7	59.0			

基礎疾患別の投与開始後 28 日目の死亡率を次表に示した。

投与開始後 28 日目の死亡率は、造血器悪性腫瘍ではリコモジュリン群 17.2% (11/64 例)、ヘパリン群 18.0% (11/61 例) と薬剤群間に差はみられなかったが、感染症ではリコモジュリン群 28.0% (14/50 例)、ヘパリン群 34.6% (18/52 例) であった (群間差の 95%信頼区間 : -24.6%~11.3%)。

なお、投与開始 7 日目までの死亡率は、基礎疾患で層調整した解析の結果、両薬剤群で差は認められなかった (両側 : $p=0.6262$ 、Mantel-Haenszel 検定)。

基礎疾患別の投与開始後 28 日目死亡率

		転帰 (28 日目)				合計	各群の 95% 信頼区間		差の点推定値	差の 95% 信頼区間		Mantel-Haenszel 検定 (両側)		
		生存		死亡			下限	上限		下限	上限	χ^2 値	DF	p 値
		例数	%	例数	%									
造血器悪性腫瘍	A 群	53	82.8	11	17.2	64	71.3	91.1	-0.8	-14.2	12.5	0.3763	1	0.5396
	H 群	50	82.0	11	18.0	61	70.0	90.6						
感染症	A 群	36	72.0	14	28.0	50	57.5	83.8	-6.6	-24.6	11.3			
	H 群	34	65.4	18	34.6	52	50.9	78.0						

基礎疾患別の出血症状の経過を、次表に示した。

出血症状の「消失」率は、造血器悪性腫瘍ではリコモジュリン群 32.6% (14/43 例)、ヘパリン群 13.3% (6/45 例) であった。また、感染症では、リコモジュリン群 37.8% (17/45 例)、ヘパリン群 28.3% (13/46 例) であった。なお、判定が「初めから症状なし」の症例は、「消失」「改善」など、各カテゴリーの頻度集計から除いた。

基礎疾患別の出血症状の経過

		出血症状の経過 (FAS)										拡張 Mantel 検定 (両側)		
		消失		改善		不変		悪化		合計	症状なし	χ^2 値	DF	p 値
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%					
造血器悪性腫瘍	A 群	14	32.6	9	20.9	10	23.3	10	23.3	43	21	4.8848	1	0.0271
	H 群	6	13.3	12	26.7	10	22.2	17	37.8	45	16			
感染症	A 群	17	37.8	10	22.2	10	22.2	8	17.8	45	5			
	H 群	13	28.3	10	21.7	10	21.7	13	28.3	46	6			

症状なし：初めから症状なし

p 値：基礎疾患で層調整した検定結果

TAT、D-ダイマー、プロテイン C、ATⅢ、PAI-1 (集中測定による測定値) の各凝血学的検査項目の、投与開始 7 日目 (又は中止時) の投与開始時からの変化率 (量) について、変化率 (量) の薬剤群間差及びその両側 95% の信頼区間を算出し、次表に示した。

TAT、D-ダイマー、プロテイン C、ATⅢ、PAI-1 の各検査項目は、凝血学的な異常を是正する方向へ変動していた。

変化量 (又は変化率) の薬剤群間差

検査項目	投与群間差	差の 95% 信頼区間	
	(A 群 - H 群)	下限	上限
TAT (ng/mL) 変化率	-15.9	-27.1	-5.5
D-ダイマー (μ g/mL) 変化率	-14.6	-28.4	-4.2
プロテイン C (%) 変化量	11	4	17
ATⅢ (集中測定) (%) 変化量	16	11	21
PAI-1 (ng/mL) 変化率	-29.2	-47.9	-11.3

投与開始 7 日目までの出血症状に関連する有害事象並びに副作用発現率を以下に示した。有害事象の発現率は、リコモジュリン群 43.1% (50/116 例)、ヘパリン群 56.5% (65/115 例) であった (p=0.0487)。

投与開始 14 日目までの出血症状に関連する有害事象の発現率は、リコモジュリン群 55.2% (64/116 例)、ヘパリン群 65.2% (75/115 例) であった (p=0.1397)。また、出血症状に関連する有害事象で、治験薬との因果関係の有無に関係なくリコモジュリン群に多く認められた有害事象は血尿 16.4% (19/116 例)、紫斑 (病) 16.4% (19/116 例)、鼻出血 14.7% (17/116 例) の順であった。

投与開始 7 日目までに認められた出血症状に関連する副作用発現率は、リコモジュリン群 12.9% (15/116 例)、ヘパリン群 12.2% (14/115 例) であった (p=1.0000)。リコモジュリン群で多く認められた副作用はカテーテル留置部位出血 6.0% (7/116 例) であった。

重篤な副作用として、リコモジュリン群 1 件に肺出血、ヘパリン群 6 件に脳出血、頭蓋内出血、カテーテル留置部位出血、骨髄穿刺部位出血、脳血管障害、腎機能異常が各 1 件認められた。

また、出血症状も含めた全ての副作用での発現率はリコモジュリン群 23.3% (27/116 例)、ヘパリン群 25.2% (29/115 例) であった (p=0.7605)。

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の比較

	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		Fisher の 正確検定 p 値 (両側)	差の点 推定値	差の 95% 信頼区間	
	無		有			下限	上限			下限	上限
	例数	%	例数	%							
A 群	66	56.9	50	43.1	116	33.9	52.6	0.0487	-13.4	-27.1	0.2
H 群	50	43.5	65	56.5	115	47.0	65.7				

投与開始 7 日目までの出血症状に関連する副作用発現率の比較

	出血に関連する副作用有無 (7 日目まで)				合計	各群の 95% 信頼区間		Fisher の 正確検定 p 値 (両側)	差の点 推定値	差の 95% 信頼区間	
	無		有			下限	上限			下限	上限
	例数	%	例数	%							
A 群	101	87.1	15	12.9	116	7.4	20.4	1.0000	0.8	-8.7	10.2
H 群	101	87.8	14	12.2	115	6.8	19.6				

Saito H. et al. : J Thromb Haemost, 2007;5:31-41

3) 安全性試験 :

該当資料なし。

4) 患者・病態別試験 :

該当資料なし。

(6) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) :

[1] 使用成績調査 (全例調査方式) ¹²⁾

[症例登録及び収集]

本剤発売から 2 年間 (調査期間 : 平成 20 年 5 月 ~ 平成 22 年 6 月)、使用実態下での安全性・有効性の情報を把握することを目的として、本剤を使用したすべての患者を登録する全例調査方式で使用成績調査を実施した。調査目標症例数は、「造血器悪性腫瘍」、「感染症」を基礎疾患とする DIC 患者を各 1,000 例以上、両者合わせて 3,000 例、「固形癌」を基礎疾患とする DIC 患者 400 例とした。収集した 4,260 例のうち、初回投与 4,062 例を安全性及び有効性解析対象症例として、本剤の安全性及び有効性を検討した。DIC の基礎疾患ごとの収集症例数は、感染症 2,516 例、造血器悪性腫瘍 1,032 例、固形癌 88 例及びその他の基礎疾患 426 例 (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 例など) であった。

[投与期間]

安全性解析対象症例（初回投与）4,062例における本剤の平均投与期間は6.2±4.9日（mean±SD）であり、最長の投与期間は115日であった。そのうち、投与期間が「6日以内」の症例は2,938例（72.3%）であり、「7日以上」の症例は1,124例（27.7%）であった。

[安全性]

安全性解析対象症例（初回投与）における副作用発現率は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）を上回ることにはなかった。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、いずれも出血に関連する副作用であった。出血に関連する副作用発現率は、5.3%（217/4,062例）で、そのうち重篤な副作用は2.8%（115/4,062例）であった。基礎疾患別の副作用の発現頻度は、それぞれ「感染症」7.0%（117/2,516例）、「造血器悪性腫瘍」6.3%（65/1,032例）、「固形癌」4.5%（4/88例）、「その他」8.2%（35/426例）であり、基礎疾患の違いによる副作用の発現頻度に大きな差は認められなかった。

[有効性]

有効性解析対象症例（初回投与）において、DIC改善率、DIC離脱率及び本剤投与終了28日後の生存率を評価した。本調査におけるDIC改善率、DIC離脱率及び生存率は、それぞれ72.6%（2,806/3,865例）、57.0%（976/1,711例）及び65.9%（2,654/4,028例）であった。基礎疾患ごとの有効性は、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。

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

[2] 特定使用成績調査（産婦に対する調査）¹²⁾

調査期間中（平成 22 年 6 月～平成 24 年 5 月）に 123 例の登録症例があり、そのうち、集計除外症例 6 例を除いた 117 例を安全性及び有効性解析対象症例として評価した。基礎疾患の内訳は DIC 型後産期出血 43 例、常位胎盤早期剥離 37 例、HELLP 症候群 15 例、妊娠高血圧症候群 3 例、子癇・子癇発作及び敗血症 各 2 例、急性妊娠脂肪肝及び羊水塞栓症 各 1 例、その他 13 例であった。安全性解析対象症例における本剤の平均投与期間は 2.2 ± 1.7 日（mean \pm SD）であり、103 例（88.0%）の症例が 3 日以内であった。投与期間が「6 日以下」であった症例は 114 例であり、全体の 97.4%であった。なお、最長の投与期間は 13 日であった。

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、全て重篤な副作用であった。副作用の内訳は、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が各 1 件であった。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、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（著効もしくは有効）は 75.7%（53/70 例）であった。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 日目の時点で入院中が 6 例であった。なお、本剤観察期間中に死亡の報告はなかった。

[3] 特定使用成績調査（固形癌 DIC に対する調査）¹²⁾

調査期間中（平成 22 年 8 月～平成 25 年 7 月）に 566 例の登録症例があり、そのうち、調査票収集不能症例 4 例を除いた 562 例の調査票が収集された。直接誘因基礎疾患が固形癌以外の 5 例を含む集計除外症例 6 例及び再投与例 21 例を除いた 535 例を安全性及び有効性解析対象症例（初回投与）として評価した。主な固形癌の種類は、胃癌 98 例（18.3%）、結腸・直腸癌 89 例（16.6%）、胆管・胆嚢癌 62 例（11.6%）、膵臓癌 48 例（9.0%）、前立腺癌 48 例（9.0%）、肺癌 39 例（7.3%）および肝細胞癌 36 例（6.7%）であった。

安全性解析対象症例（初回投与）535 例における本剤の平均投与期間は 6.9 ± 5.0 日（mean \pm SD）であり、最長の投与期間は 46 日であった。そのうち、投与期間が「6 日以下」の症例は 306 例（57.2%）であり、「7 日以上」の症例は 229 例（42.8%）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率は 3.4%（18/535 例）であり、重篤な副作用発現率は 1.5%（8/535 例）11 件であった。重篤な副作用は、高ナトリウム血症及びメレナ各 2 件、直腸出血、血小板数減少、倦怠感、血性胆汁、黄疸、低カリウム血症及び脳出血が各 1 件であった。

出血に関連する副作用は 13 例（2.4%）14 件で、このうち重篤な副作用は 5 例（0.9%）5 件、死亡副作用は 1 例 1 件であった。出血に関連する重篤な副作用の内訳は、メレナが 2 件、脳出血、直腸出血及び血性胆汁が各 1 件であった。有効性解析対象症例（初回投与）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）、本剤の投与終了 28 日後までの生存率は 54.0%（286/530 例）であった。

[4] 特定使用成績調査（劇症肝炎の DIC に対する調査）¹²⁾

調査期間中（平成 23 年 4 月～平成 27 年 9 月）に 86 例の登録症例があり、そのうち、調査票収集不能症例 1 例を除いた 85 例の調査票が収集された。集計除外症例 2 例、再投与例及び転院後投与継続例 2 例を除いた 81 例を安全性及び有効性解析対象症例（初回投与）として評価した。

安全性解析対象症例（初回投与）81 例における本剤の平均投与期間は 7.2 ± 8.1 日（mean±SD）であり、最長の投与期間は 60 日であった。そのうち、投与期間が「6 日以内」の症例は 48 例（59.3%）であり、「7 日以上」の症例は 33 例（40.7%）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率は 11.1%（9/81 例）10 件であり、すべて出血に関連する副作用であった。その内訳は、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 件であった。そのうち重篤な副作用発現率は 7.4%（6/8 例）7 件であった。

有効性解析対象症例（初回投与）における DIC 改善率は 67.9%（53/78 例）、本剤投与前後で急性期 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）、本剤投与終了 28 日後の生存率は 60.3%（47/78 例）であった。

[5] 製造販売後臨床試験（固形癌 DIC 患者）⁶⁾

固形癌が直接誘因となり発症した DIC 患者に対する本剤 380U/kg/日の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照による製造販売後臨床試験を実施した（試験期間：平成 21 年 10 月～平成 24 年 9 月）。登録した被験者 103 例のうち、試験薬の投与を開始した被験者 101 例を有効性及び安全性解析対象症例とした。

本剤の投与期間は 6 日間を基本とし、最長 14 日間の投与を可能とした。投与期間の内訳は、1～6 日間は 38 例、7～14 日間は 63 例であった。

DIC 離脱率は、投与開始後 7 日目では 28.9%（28/97 例、95%信頼区間 20.1～39.0%）、投与終了日翌日では 34.0%（33/97 例、95%信頼区間 24.7～44.3%）であった。評価可能な 101 例の本剤投与開始後 28 日目の生存率は、55.4%（56/101 例、95%信頼区間 45.2～65.3%）であった。また、投与開始後 28 日目の転帰が「生存」の症例の割合は、DIC 離脱例で 90.9%（30/33 例）、DIC 非離脱例では 40.6%（26/64 例）であった。出血症状の経過の判定が「初めから症状なし」及び「判定不能」を除いた 79 症例を対象として、「消失」が 21.5%、「改善」が 19.0%、「不変」が 24.1%、「悪化」が 35.4%であった。

	DIC 離脱				合計	離脱率の 95% 信頼区間(正確)	
	離脱		非離脱			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)			
7 日目(または中止時)	28	28.9	69	71.1	97	20.1	39.0
投与終了日翌日(または中止時)	33	34.0	64	66.0	97	24.7	44.3

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、95%信頼区間 38.4 ~ 58.7%)、投与開始後 15 日目までは 70.3% (71/101 例、95%信頼区間 60.4 ~ 79.0%) であった。出血に関する重篤な有害事象は、5 例 (5.0%) に認められたが、いずれも本剤との関連は否定された。投与開始後 15 日目までの副作用及び出血症状に関連する副作用発現率は、それぞれ 20.8% (21/101 例、95%信頼区間 13.4 ~ 30.0%) 及び 12.9% (13/101 例、95%信頼区間 7.0 ~ 21.0%) であった。発現した副作用は血尿 6 例 (5.9%)、貧血 3 例 (3.0%)、AL-P 増加 3 例 (3.0%)、皮下出血 2 例 (2.0%) などであった。

[6] 製造販売後臨床試験 (DIC 患者を対象とした臨床薬理試験)¹³⁾

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に、DIC 患者を対象とした臨床薬理試験を実施した (試験期間：平成 24 年 11 月～平成 26 年 6 月)。試験結果の概要は、「VII. 薬物動態に関する項目」に記載した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない。

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

ヘパリンナトリウム
乾燥濃縮人活性化プロテイン C
ダナパロイドナトリウム
ダルテパリンナトリウム
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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

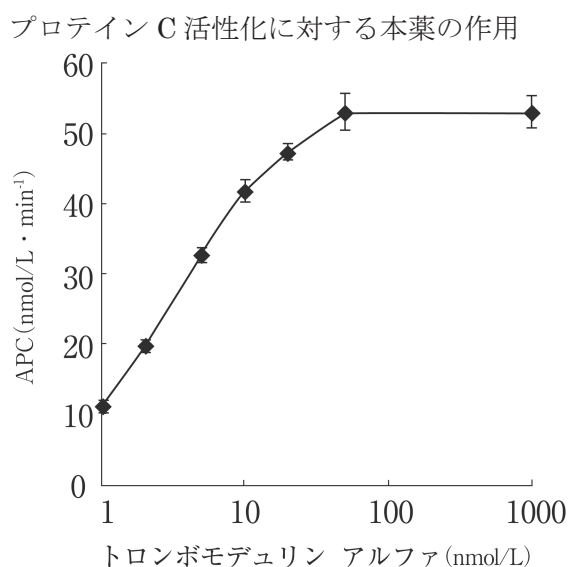
作用部位：トロンビン

作用機序：トロンビンのプロテイン C 活性化を促進し、生成した活性化プロテイン C が Va 及び VIIIa を不活化することにより、トロンビンの生成を阻害する。高濃度では、トロンビンを直接阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. トロンビンのプロテイン C 活性化に対する促進作用

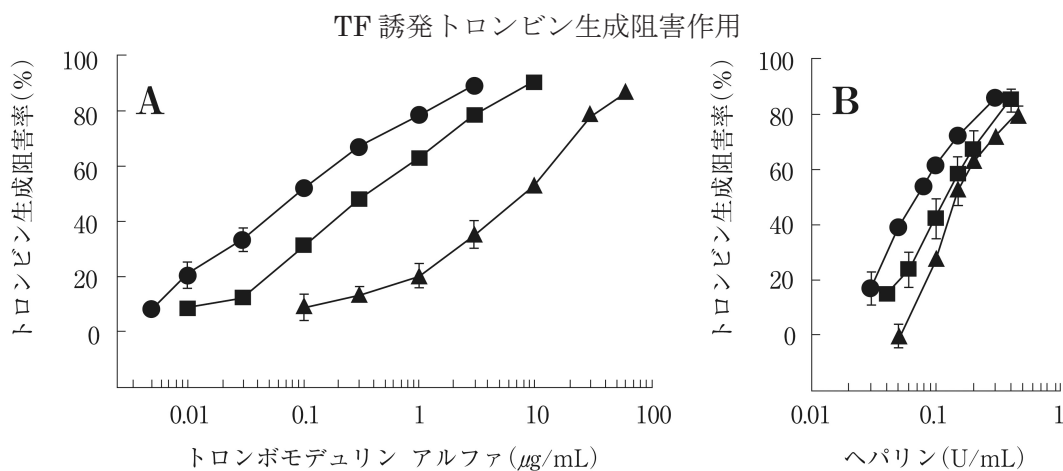
トロンボモデュリン アルファ（以下、本薬）は濃度依存的にトロンビンのプロテイン C 活性化に対する促進作用を示した¹⁴⁾。



10 μ mol/L プロテイン C 存在下での 2nmol/L トロンビンによるプロテイン C 活性化に対する本薬の促進作用（平均値 \pm 標準誤差、n=3）。

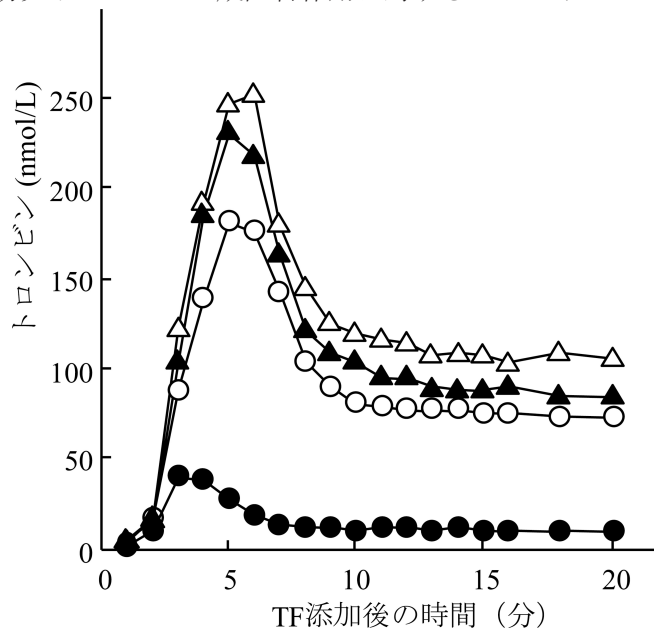
2. トロンビン生成阻害作用

本薬は、ヒト血漿においてTF (tissue factor : 組織因子) 誘発トロンビン生成阻害作用を示し、その阻害濃度 (IC₅₀ 値) は、0.090 μ g/mLであった。本薬のトロンビン生成阻害作用は、ヒトプロテイン C 欠乏血漿では消失することから、「トロンビンのプロテイン C 活性化に対する促進作用」という既存薬にはない新しい作用機序により発現することが確認された^{15~17)}。



ヒト (●)、サル (■)、及びラット (▲) 血漿における本薬 (A) 及びヘパリン (B) のトロンビン生成阻害作用を、薬剤非添加の血漿のトロンビン生成量に対する相対値として示した。(平均値 \pm 標準誤差、n=3)

TF 誘発トロンビン生成阻害作用に対するプロテイン C の影響

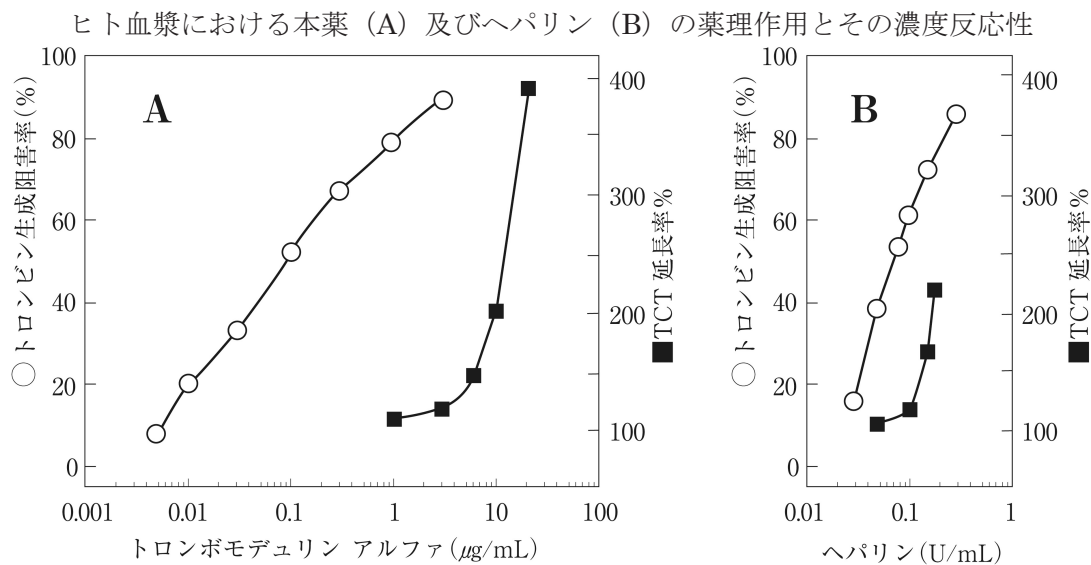


0 μ g/mL (○、△) 又は 0.3 μ g/mL (●、▲) の本薬を加えたフィブリノゲン除去ヒト血漿 (○、●) 又はフィブリノゲン除去ヒトプロテイン C 欠乏血漿 (△、▲) を用いて、TF の添加によって生成するトロンビン量の経時変化を示した。

3. トロンビン直接阻害作用

本薬は、トロンビン直接阻害作用を有するが、その阻害濃度（TCT^注）の2倍延長濃度：9.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は、トロンビン生成阻害濃度（IC₅₀値：0.090 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に対して110倍高濃度側に乖離していた。このことから、臨床用量における血漿中濃度の範囲（0.9～1.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）では、本薬はトロンビン直接阻害作用をほとんど発現しないと考えられた^{15, 18)}。

注) TCT：thrombin clotting time（トロンビン凝固時間）

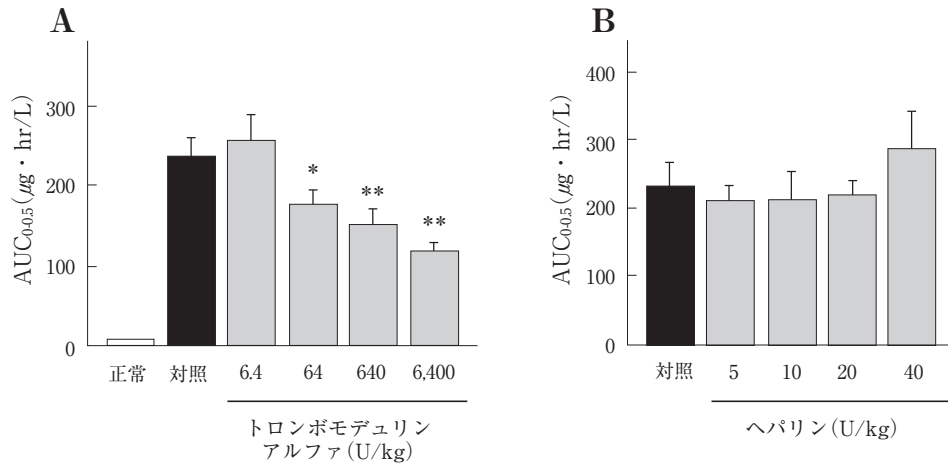


ヒト血漿を用いた TF 誘発トロンビン生成阻害率 (○) 及び TCT 延長率 (■) について、本薬及びヘパリンの濃度反応性を示した。

4. TF 誘発 DIC モデルにおける凝血学的検査値改善作用 (サル)

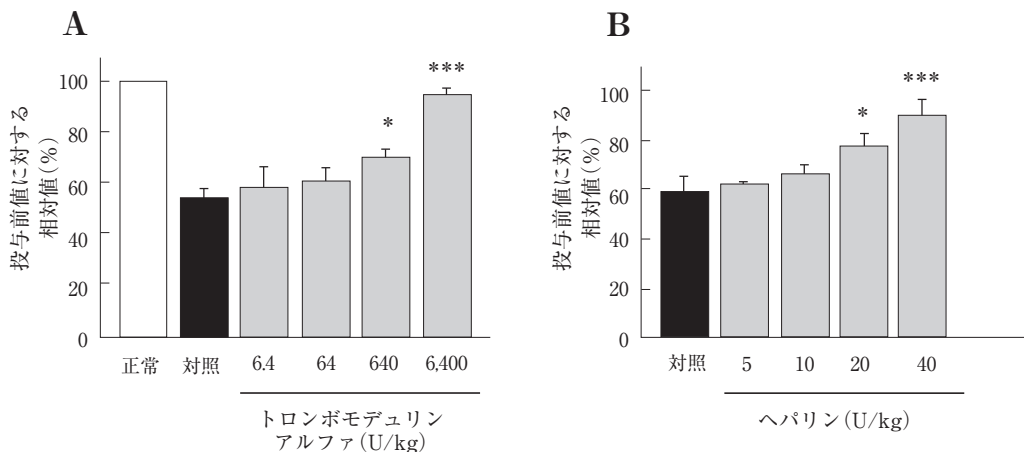
TAT (thrombin-antithrombin III complex : トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体) 生成量 {TF 投与期間 (0.5 時間) に生成した TAT 濃度・時間下曲線面積 ($AUC_{0-0.5}$)} 及びフィブリノゲン量に対する本薬の作用を、TF 誘発サル DIC モデルを用いて検討した。本薬は TF 投与による TAT 生成量の上昇ならびにフィブリノゲン量の低下を用量依存的に改善した¹⁹⁾。

TF 誘発サル DIC モデルの TAT 生成量 ($AUC_{0-0.5}$) に対する本薬 (A) 及びヘパリン (B) の作用



(A) 正常群 (媒体投与, n=2)、対照群 (TF 投与, n=7)、本薬群 [TF 及び本薬投与, 6.4U/kg (n=3)、64U/kg (n=7)、640U/kg (n=6)、及び 6,400U/kg (n=3)]、(B) 対照群 (TF 投与, n=5)、ヘパリン群 {TF 及びヘパリン投与, 5U/kg (n=4)、10U/kg (n=4)、20U/kg (n=4)、及び 40U/kg (n=3)} (平均値±標準誤差)。* $p < 0.025$ 、** $p < 0.005$ (対照群との比較、William's test (A))

TF 誘発サル DIC モデルのフィブリノゲン量に対する本薬 (A) 及びヘパリン (B) の作用



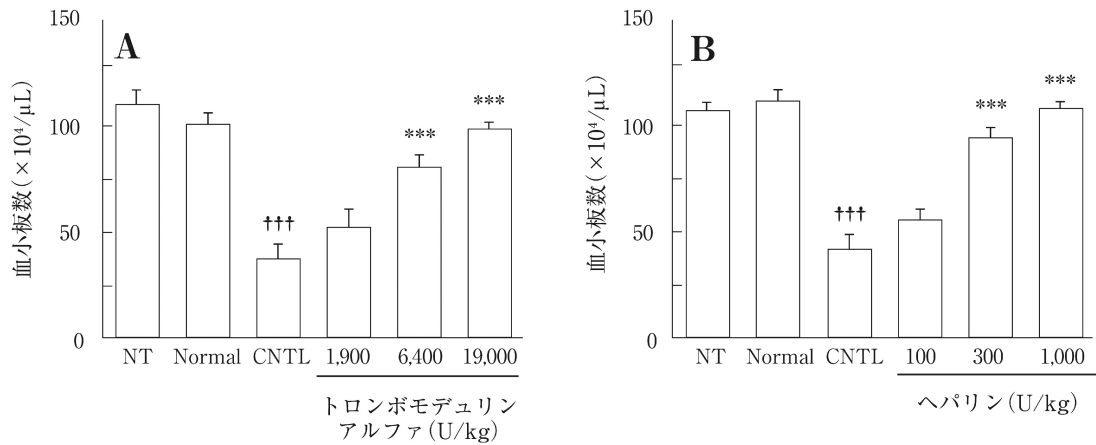
(A) 正常群 (媒体投与, n=2)、対照群 (TF 投与, n=7)、本薬群 [TF 及び本薬投与, 6.4U/kg (n=3)、64U/kg (n=7)、640U/kg (n=6)、及び 6,400U/kg (n=3)]、(B) 対照群 (TF 投与, n=5)、ヘパリン群 {TF 及びヘパリン投与, 5U/kg (n=4)、10U/kg (n=4)、20U/kg (n=4)、及び 40U/kg (n=3)} における TF 投与開始 0.5 時間後のフィブリノゲンについて、投与前値に対する相対値%で示した (平均値±標準誤差)。* $p < 0.025$ 、*** $p < 0.0005$ (対照群との比較、William's test)

5. TF 誘発 DIC モデルにおける凝血学的検査値改善作用 (ラット)

血小板数及びフィブリノゲンに対する本薬の作用を、TF 誘発ラット DIC モデルを用いて検討した。

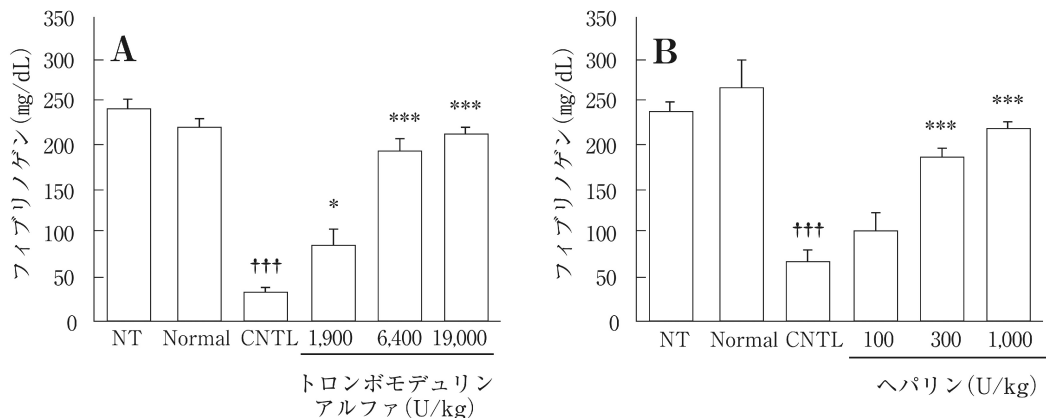
本薬は、TF 投与による血小板数ならびにフィブリノゲン量の低下を用量依存的に改善した²⁰⁾。

TF 誘発ラット DIC モデルの血小板数に対する (A) 本薬及び (B) ヘパリンに対する作用



(A) NT ; 未処置群、Normal ; 媒体投与群、CNTL ; TF 投与群、TF 及び本薬投与群 (1,900U/kg、6,400U/kg、19,000U/kg)、(B) NT ; 未処置群、Normal ; 媒体投与群、CNTL ; TF 投与群、TF 及びヘパリン投与群 (100U/kg、300U/kg、1,000U/kg) (平均値±標準誤差、n=7 又は 8)。
† † † p < 0.001 (媒体投与群との比較、Student's t-test)、***p < 0.001 (TF 投与群との比較、Dunnett's test)

TF 誘発サル DIC モデルのフィブリノゲン量に対する本薬 (A) 及びヘパリン (B) の作用



(A) NT ; 未処置群、Normal ; 媒体投与群、CNTL ; TF 投与群、TF 及び本薬投与群 (1,900U/kg、6,400U/kg、19,000U/kg)、(B) NT ; 未処置群、Normal ; 媒体投与群、CNTL ; TF 投与群、TF 及びヘパリン投与群 (100U/kg、300U/kg、1,000U/kg) (平均値±標準誤差、n=7 又は 8)。
† † † p < 0.001 (媒体投与群との比較、Student's t-test)、*p < 0.05、***p < 0.001 (TF 投与群との比較、Dunnett's test)

6. 出血時間延長抑制作用（ラット）

雄性 Sprague-Dawley ラット（8～9 週齢）に、ペントバルビタール麻酔下、TF（ウサギ由来組織トロンボプラスチン；50mg/kg）を 0.5 時間かけて左大腿静脈内に持続投与することにより DIC モデルを作製した。

TF 持続投与終了後、190～1,900U/kg の本薬を右大腿静脈内に急速投与、あるいは 30～300U/kg/hr のヘパリンを右大腿静脈内に 1.5 時間持続投与した。対照群には、薬剤投与の対照として、媒体を薬剤と同様の方法で投与した。媒体投与群には、TF の対照として媒体を左大腿静脈内に持続投与した。

TF の持続投与が終了した 1 時間後に、尾部における出血時間をテンプレート法で測定した結果を下表に示したが、本薬は 640U/kg で、出血時間の延長を抑制することが示された²¹⁾。

薬剤	投与量	TF (mg/kg)	n	出血時間 (min)	
				範囲	中央値
媒体投与群	—	0	10	7～11	8.5
対照群	—	50	10	15～>30	24 ^{††}
トロンボモデュリン アルファ	190U/kg	50	10	10～>30	17.5
	640U/kg	50	10	10～26	16*
	1,900U/kg	50	10	9～>30	16
媒体投与群	—	0	10	7～13	11
対照群	—	50	10	11～>30	25.5 ^{††}
ヘパリン	30U/kg/hr	50	10	13～>30	20.5
	100U/kg/hr	50	10	20～>30	>30
	300U/kg/hr	50	10	>30	>30*

† † p < 0.01（媒体投与群との比較、Wilcoxon's test）、* p < 0.05（対照群との比較、Steel's test）

7. LPS 誘発 DIC モデル（24 時間 LPS 静脈内持続投与）の生存率、血漿中 ALT（GPT）、及び AST（GOT）に対する作用（ラット）

雄性 Sprague-Dawley ラット（7 週齢）に、覚醒下で LPS（大腸菌 055:B5 株由来、30mg/kg）を 24 時間かけて頸静脈内に持続投与することにより DIC モデルを作製した。

本薬の投与は、LPS 投与直前に 19,000U/kg を頸静脈内に急速投与した後、本薬と LPS の混液を頸静脈内に持続投与した（1,900U/kg/hr）。対照として、媒体投与群には媒体を急速投与した後、媒体と LPS の混液を持続投与した。なお、薬剤投与用のカテーテルは、頸静脈内に留置した。持続投与開始 24 時間後にラットの生死を判定した後、生存したラットについては腹部大動脈から採血し、肝機能障害の指標として ALT（GPT）及び AST（GOT）を測定した。

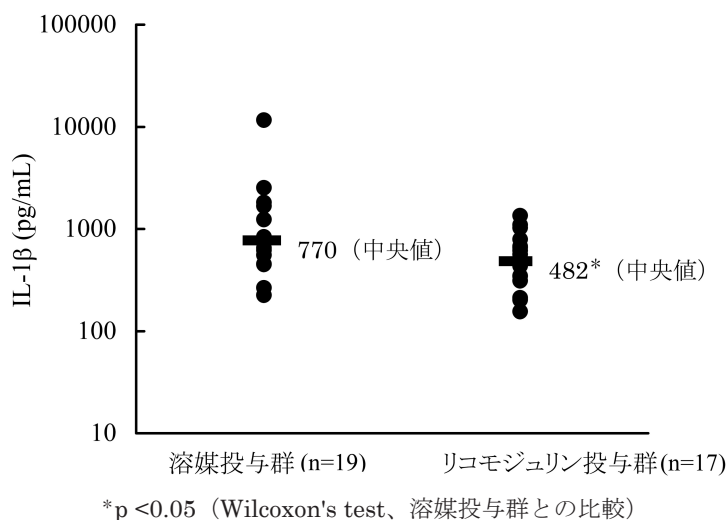
結果は次表に示した。本薬は、ラットの生存率を改善し、また ALT（GPT）及び AST（GOT）は媒体投与群（無治療群）に比べて低値を示したことから、LPS によって誘発される肝機能障害の発生を抑制することが示された²²⁾。

	媒体投与群	本薬投与群
本薬の総投与量	0U/kg	65,000U/kg
生存率 (生存例数/試験例数)	56% (14/25)	92% (23/25) **
ALT (GPT) (IU/L)	353.7 ± 91.2	55.3 ± 10.1 † † †
AST (GOT) (IU/L)	677.4 ± 177.8	142.1 ± 14.5 † † †

平均値±標準誤差 {n=13 (媒体投与群)、n=23 (本薬投与群)}、**p<0.01 (Fisher's test、媒体投与群との比較)、† † † p<0.001 (Wilcoxon's test、媒体投与群との比較)

8. LPS 誘発 DIC モデル (3 時間 LPS 静脈内持続投与) における IL-1 β 産生抑制作用 (ラット) DIC における炎症性サイトカインの産生に対する本薬の作用について、LPS 誘発ラット DIC モデルを用いて検討した。雄性 Sprague-Dawley ラット (7 週齢) に、ペントバルビタール麻酔下で LPS (大腸菌 055:B5 株由来、3.75mg/kg) を 3 時間かけて大腿静脈内に持続投与することにより DIC モデルを作製した。LPS 投与直前に 19,000U/kg の本薬を右大腿静脈内に急速投与した後、本薬と LPS の混液を左大腿静脈内に持続投与した。対照として生理食塩液を急速投与後、生理食塩液と LPS の混液を持続投与した。持続投与終了後、腹部大動脈から採血し測定した結果、本薬は、IL-1 β の上昇を統計学的に有意に抑制することが示された (p<0.05、Wilcoxon's test) ²²⁾。

LPS 誘発ラット DIC モデルの血漿中 IL-1 β 濃度に対する本薬の作用



- (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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

後期第2相臨床試験の成績を用いて、血漿中濃度と有効性との関係を検討した結果、300～900ng/mL以上が有効な血漿中濃度であると推定された²³⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間：

本剤の投与経路は点滴静注であることから、投与終了後に最高血中濃度に達する（VII. 1. 「(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1. 健康成人

該当資料なし。

<参考>

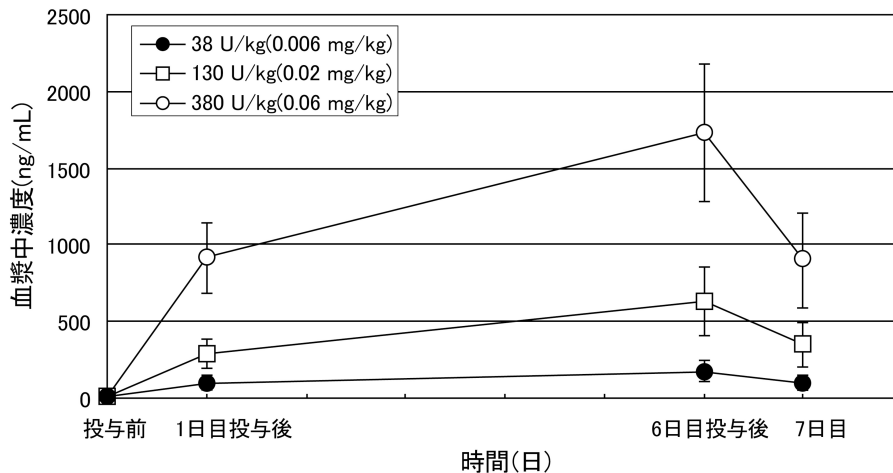
健康成人男性に本剤1,900U/人を2時間かけて静脈内持続投与^{注)}したとき、血漿中のトロンボモデュリンアルファは投与終了後に C_{max} に達し、その後2相性で消失した（ $T_{1/2\alpha}$ 約4時間、 $T_{1/2\beta}$ 約20時間）。薬物速度論的パラメータは、下表のとおりであった⁷⁾。

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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	CL_{tot} (mL/hr/kg)
1,900U	121.75 ±5.16	3030.89 ±291.62	3.97 ±1.96	20.48 ±2.22	1.52 ±0.25

注)本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

2. DIC 患者^{注)}

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。各時点の血漿中濃度を以下に示した（平均値±標準偏差、n=27-40、1 日 1 回 30 分静脈内持続投与）¹¹⁾。



注)本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

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²³⁾。

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²³⁾。

5. 腎機能障害患者

製造販売後臨床試験において、腎機能障害を伴う DIC 患者に本剤 380U/kg(0.06mg/kg)あるいは 130U/kg(0.02mg/kg)を 1 日 1 回 30 分かけて 6 日間静脈内持続投与したときの初回投与後のデータ（表、図）を以下に示す¹³⁾。

腎機能の低下に伴い AUC の増加傾向、 $T_{1/2}$ の延長傾向、クリアランスの低下傾向が認められたが、腎機能の程度の違いによる血漿中濃度の変動は大きなものではなく、これらの変動は投与量補正を一律に必要とする程度のものではないと考えられた。

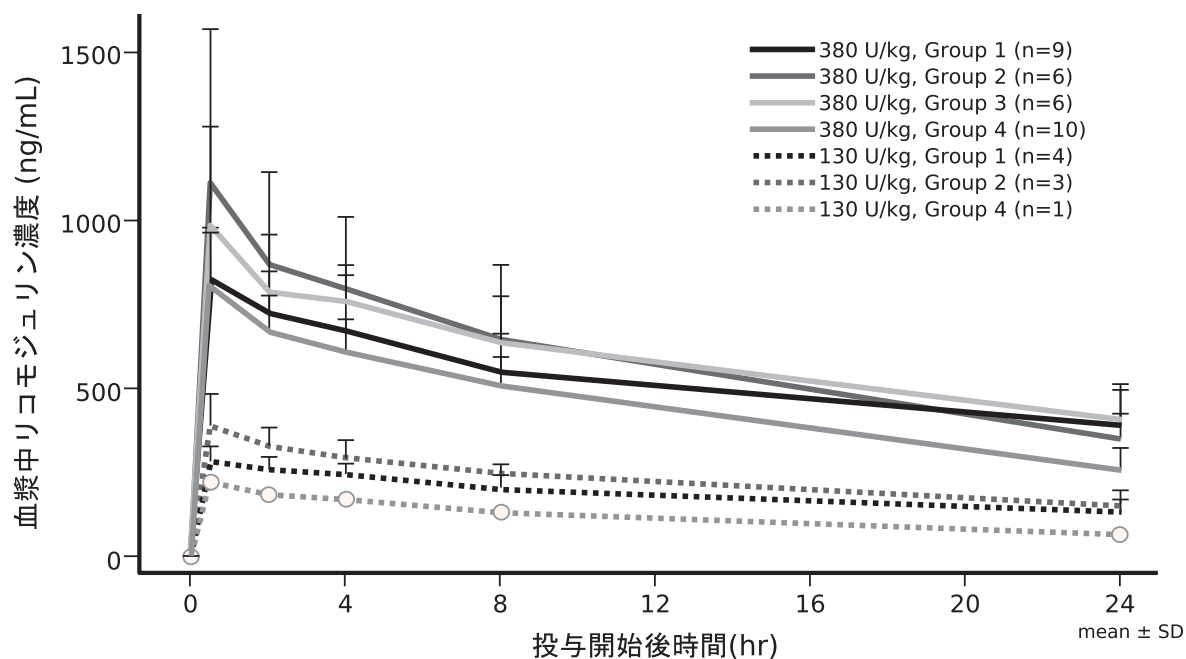
重篤な副作用は出血性貧血が 2.3%（1/43 例）に認められた。

腎機能障害を伴う DIC 患者での薬物速度論的パラメータ（初回投与後）

投与量	実測 24 時間		n ^{a)}	薬物速度論的パラメータ（平均値±標準偏差）			
	Ccr (mL/min)	最小～最大 平均値		C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/hr/kg)
380U/kg	60 ≤	60.5 ~ 97.4 78.4	10 (0)	807±160	11,100±1,700	16.2±3.52	3.56±0.697
	30 ≤ <60	35.3 ~ 55.1 47.9	6 (2)	987±294	14,300±3,010	22.0±2.93	2.29±0.515
	10 ≤ <30	13.6 ~ 23.2 18.1	6 (2)	1,110±460	14,400±4,480	16.8±2.03	2.76±0.731
	< 10	0 ~ 9.9 5.6	9 (8)	828±156	12,900±2,910	27.3±12.0	2.39±0.988
130U/kg	60 ≤	92.3	1 (0)	221	2,910	14	4.85
	30 ≤ <60	-	0	-	-	-	-
	10 ≤ <30	11.7 ~ 26.9 20.5	3 (1)	390±95.0	5,580±1,000	19.9±4.25	2.16±0.605
	< 10	0.4 ~ 5.4 3.3	4 (4)	287±41.6	4,580±847	23.0±5.72	2.40±0.720

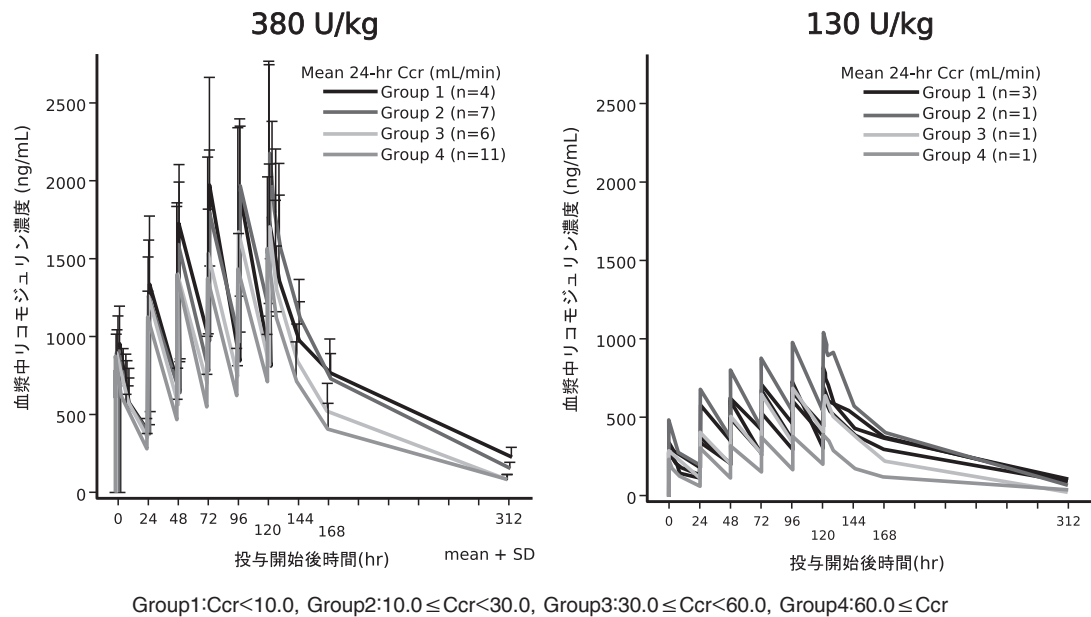
a) : () 内は持続的血液濾過透析実施症例数

急性腎機能障害を伴う DIC 患者での血漿中濃度の経時的推移（平均値+標準偏差）
— 初回投与後実測 24 時間 —



Group1:Ccr<10.0, Group2:10.0≤Ccr<30.0, Group3:30.0≤Ccr<60.0, Group4:60.0≤Ccr
Ccr:mL/min

急性腎機能障害を伴う DIC 患者での血漿中濃度の経時的推移
 — 反復投与 6 日間 —



(4) 中毒域 :

該当資料なし。

(5) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

分布容積において、体重及びヘマトクリット値による影響が認められた²³⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

日本人健康成人男性（各投与量 4 例、計 16 例）に 190U/人（0.03mg/人）、640U/人（0.1mg/人）、あるいは 1,900U/人（0.3mg/人）を 2 時間かけて単回静脈内持続投与した時の薬物動態を 2 コンパートメントモデルに基づく非線形最小二乗プログラムにより解析した。

(2) 吸収速度定数 :

該当しない。

(3) バイオアベイラビリティ :

該当しない。

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし。

(5) クリアランス :

1.4 ~ 1.9mL/hr/kg²³⁾

(6) 分布容積 :

該当資料なし。

<参考>

ラットあるいはサルに、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血漿中濃度を 2 コンパートメントモデルにて解析した結果、 Vd_1 (中枢コンパートメントの分布容積) は約 30 ~ 40mL/kg、 Vd_2 (末梢コンパートメントの分布容積) は約 10 ~ 20mL/kg であった²⁴⁾。

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし。

<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ー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²⁴⁾。

3. 吸収

該当しない。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし。

<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大脳及び小脳の組織内放射能濃度は、いずれの時点も、血漿中放射能濃度に対し約 1%と低値であったことから、血液-脳関門は通過しにくいものと考えられた²⁴⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし。

<参考>

妊娠 12 日目及び妊娠 18 日目のラットを用いて (¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを単回静脈内急速投与) 胎盤通過性を検討した。胎児への放射能の移行はほとんど認められず、本薬の胎盤通過性は低いと考えられた²⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし。

<参考>

哺育中ラットに ^{125}I -トロンボモデュリン アルファを静脈内急速投与し、本薬の乳汁移行性を調べた。乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間に最高濃度を示した後、72 時間にかけて血漿中濃度とほぼ同様の減衰を示した。血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は、いずれの時点も 20%以下であった²⁴⁾。

(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>

ラットに ^{125}I -トロンボモデュリン アルファを単回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、脾臓などの組織はいずれも血漿中濃度の 21%以下で、組織移行性は低かった。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²⁴⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし。

<参考>

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⁷⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

尿中

(2) 排泄率：

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファ 1,300U/人を 2 時間かけて 1 日 1 回 3 日間反復点滴静注^{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⁷⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

(3) 排泄速度：

該当資料なし。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

8. 透析等による除去率

該当資料なし。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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]

<解説>

1. 本剤は抗凝固作用を有する薬剤であり、出血している患者に本剤を投与すると、出血を助長するおそれがある。特に重要臓器（頭蓋内、肺、消化管）からの出血は、転帰に大きな影響を及ぼすと考えられるため。
2. 本剤は蛋白製剤であり、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、ショック等の重篤な過敏症を起こす可能性が考えられるため。
3. 生殖発生毒性試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）が認められた（IX.2.「(3)生殖発生毒性試験」の項参照）。また、臨床試験において、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を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V.1.「効能又は効果」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V.2.「用法及び用量」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

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 130U/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 130U/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、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少なく、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。〕

<解説>

- (1) 本剤は主として腎臓から排泄されることから、血液透析療法中の患者を含む重篤な腎機能障害のある患者においては、投与量が過量になる可能性がある。このような患者に投与する場合は、患者の全身状態や出血症状の出現状況を確認した上で、患者の症状に応じ適宜 130U/kg に減量して投与すること。
- (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、凝血学的検査及び臨床症状等を観察しながら慎重に投与すること。
- (3) これらの患者では、再出血、出血性脳梗塞等の頭蓋内出血を起こす可能性が高く、頭蓋内出血を起こした場合には重篤な転帰をたどるおそれがあるため注意すること。
- (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、出血の発現に注意すること。
- (5) 白血病等で末梢血白血球数が 100,000/ μ L を超える患者では一般に leukostasis（白血球停滞）を発現する頻度が高く、脳等の重要臓器で出血が発現するおそれがあるため注意すること。
- (6) 類薬の添付文書を参考に、重篤な出血症状を助長する可能性があるため注意すること。

- (7) VIII.9.「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 患者に対しては本剤の投与経験は少なく、有効性・安全性は確立していないため、十分注意すること。
- (9) 血小板数が 50,000/ μ L 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、十分注意すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
 - 1) 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。
 - 2) 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 130U/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。]
 - 3) 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 130U/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。

[本剤再投与の経験は少なく、有効性及び安全性は確立されていない。また、本剤に対する抗体が出現することがある。]

<解説>

- (1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血などの重要臓器からの出血は転帰に大きな影響をおよぼすため、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ること。
- (2) 本剤によると考えられる出血症状が認められた場合、本剤の過量投与のおそれがあること、また投与を継続すると、さらに状態が悪化する可能性があることから、本剤の投与を中止すること。
- (3) 本剤は主として腎臓から排泄されるため、重篤な腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し、投与量が過量になる可能性がある。このような患者では、凝結学的検査、臨床検査、及び臨床症状を参考に減量を考慮すること。
- (4) 類薬で脊椎・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ため。
- (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、十分注意すること。
- (6) 本剤は蛋白製剤であり、ショックやアナフィラキシーがあらわれる可能性がある。
- (7) 本剤の再投与については臨床経験が少なく、有効性及び安全性が確立されていない。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、初回投与時以上にアレルギー症状の発現及び薬効減弱等に十分注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない。

(2) 併用注意とその理由：

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。併用に当たっては、出血症状・凝血学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 ^{25～29)} 。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デフィプロドナトリウム	出血傾向が増強するおそれがある。	出血傾向が増強するおそれがある。

<解説>

抗凝固剤

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、併用にあたっては十分に注意すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

<承認時までの試験>

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。なお、出血に関連する副作用は 15 例 (5.4%) で認められた。(承認時)

<製造販売後臨床試験>

国内における、固形癌を基礎疾患とする DIC 患者を対象とした臨床試験での安全性解析対象例 101 例中 21 例 (20.8%) に副作用が認められた。出血に関連する副作用は 13 例 (12.9%) で認められた。

<製造販売後調査>

使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性評価対象症例 4,797 例中 326 例 (6.8%) に副作用が認められた。その主なものは、血清 ALT (GPT) 上昇 27 例 (0.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 25 例 (0.5%)、皮下出血 18 例 (0.4%)、メレナ 17 例 (0.4%)、血管穿刺部位出血、鼻出血が各 16 例 (0.3%)、胃腸出血 15 例 (0.3%) 等であった。なお、出血に関連する副作用は 254 例 (5.3%) で認められた。また、小児等への投与例では、282 例中 16 例 (5.7%) に副作用が認められた。(再審査終了時)

<解説>

副作用の発現状況について、承認時迄の臨床試験、製造販売後調査等の結果を記載した。承認時迄と製造販売後調査における主な副作用は、いずれも出血に関連する事象、血清 AST (GOT) 上昇*1、血清 ALT (GPT) 上昇*2 などであった。また、出血に関連する副作用の発現頻度は、承認時が 5.4%、製造販売後調査では 5.3% とほぼ同等であった。

<副作用発現状況一覧表 (承認時までの状況及び製造販売後調査)>

承認時迄の状況、製造販売後調査の状況を副作用の種類別に分け、その発現頻度を示した。

VIII. 8 「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

<副作用発現状況一覧表 (製造販売後臨床試験 (固形癌))>

製造販売後臨床試験 (固形癌) の状況を副作用の種類別に分け、その発現頻度を示した。

VIII. 8 「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

- *1. 使用成績調査及び特定使用成績調査で認められた「血清 AST (GOT) 上昇」には、肝機能異常、肝障害及び肝酵素上昇と報告されたが、その診断根拠として AST 上昇が指摘された 18 例を含む
- *2. 使用成績調査及び特定使用成績調査で認められた「血清 ALT (GPT) 上昇」には、肝機能異常、肝障害及び肝酵素上昇と報告されたが、その診断根拠として ALT 上昇が指摘された 18 例を含む

(2) 重大な副作用と初期症状：

出血：頭蓋内出血（0.5%）、肺出血（0.3%）、消化管出血（0.7%）等の重篤な出血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。

(3) その他の副作用：

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満
出血障害	消化管出血（下血、便潜血陽性）、穿刺部位出血、皮下出血、鼻出血、口内出血、血尿、血腫、紫斑（病）、腹腔内出血、気道出血、創傷出血、筋肉内出血、胸腔内出血	
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	多形滲出性紅斑様皮疹、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、ビリルビン血症、黄疸	
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、尿円柱、尿沈渣白血球、尿潜血陽性、尿沈渣赤血球
一般的全身障害	発熱	胸痛、浮腫

発現頻度は承認時の臨床試験、製造販売後臨床試験及び製造販売後調査（使用成績調査及び特定使用成績調査）の結果をあわせて算出した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

時 期	承認時迄の状況	製造販売後調査					製造販売後調査 (合計)
		使用成績調査	特定使用成績調査			特定使用成績調査 (合計)	
			特定使用成績調査 (産婦) ^{*1}	特定使用成績調査 (固形癌) ^{*2}	特定使用成績調査 (劇症肝炎) ^{*3}		
調査施設数	116	831	38	194	47	279	1,110
調査症例数	279	4,062	117	537	81	735	4,797
副作用等の発現症例数	36	289	6	22	9	37	326
副作用等の発現件数	98	386	6	28	10	44	430
副作用等の発現症例率	12.90%	7.11%	5.13%	4.10%	11.11%	5.03%	6.80%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）						
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)				3 (0.56%)		3 (0.41%)	3 (0.06%)
腫瘍出血				3 (0.56%)		3 (0.41%)	3 (0.06%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.36%)	3 (0.07%)					3 (0.06%)
貧血	1 (0.36%)	1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 播種性血管内凝固		2 (0.05%)					2 (0.04%)
免疫系障害		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 過敏症		1 (0.02%)					1 (0.02%)
代謝および栄養障害		4 (0.10%)		2 (0.37%)		2 (0.27%)	6 (0.13%)
高ナトリウム血症				1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
* 高ナトリウム血症				1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
* 低カルシウム血症		1 (0.02%)					1 (0.02%)
低血糖		1 (0.02%)					1 (0.02%)
低カリウム血症		1 (0.02%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	2 (0.04%)
* 低ナトリウム血症		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 低リン酸血症		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 高アミラーゼ血症		1 (0.02%)					1 (0.02%)
神経系障害		24 (0.59%)		2 (0.37%)	1 (1.23%)	3 (0.41%)	27 (0.56%)
* 脳幹出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 小脳性運動失調		1 (0.02%)					1 (0.02%)
脳出血		6 (0.15%)			1 (1.23%)	1 (0.14%)	7 (0.15%)
* 脳出血		2 (0.05%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	3 (0.06%)
頭蓋内出血		3 (0.07%)					3 (0.06%)
* 頭蓋内出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
出血性脳梗塞		1 (0.02%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	2 (0.04%)
* 出血性脳梗塞		1 (0.02%)					1 (0.02%)
脳室内出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 痙攣発作		1 (0.02%)					1 (0.02%)
くも膜下出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* くも膜下出血		2 (0.05%)					2 (0.04%)
被殻出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 被殻出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
頭蓋内血腫		1 (0.02%)					1 (0.02%)
大脳基底核出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
眼障害		5 (0.12%)					5 (0.10%)
結膜出血		3 (0.07%)					3 (0.06%)
眼瞼浮腫		1 (0.02%)					1 (0.02%)
網膜出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 注視麻痺		1 (0.02%)					1 (0.02%)
耳および迷路障害		3 (0.07%)					3 (0.06%)
耳出血		3 (0.07%)					3 (0.06%)
心臓障害		2 (0.05%)					2 (0.04%)
* 心タンポナーデ		1 (0.02%)					1 (0.02%)
心嚢内出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
血管障害		3 (0.07%)	1 (0.85%)			1 (0.14%)	4 (0.08%)
血腫		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* ショック		1 (0.02%)					1 (0.02%)
出血		1 (0.02%)	1 (0.85%)			1 (0.14%)	2 (0.04%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	3 (1.08%)	66 (1.62%)		1 (0.19%)	2 (2.47%)	3 (0.41%)	69 (1.44%)
* 急性呼吸窮迫症候群		1 (0.02%)					1 (0.02%)
呼吸困難	2 (0.72%)						
鼻出血	1 (0.36%)	16 (0.39%)					16 (0.33%)

時 期	承認時迄の状況	製造販売後調査					製造販売後調査 (合計)
		使用成績調査	特定使用成績調査				
			特定使用成績調査 (産婦) ^{※1}	特定使用成績調査 (固形癌) ^{※2}	特定使用成績調査 (劇症肝炎) ^{※3}	特定使用成績調査 (合計)	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
喀血		8 (0.20%)					8 (0.17%)
血胸		6 (0.15%)					6 (0.13%)
* 低酸素症		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 間質性肺疾患		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 肺障害		1 (0.02%)					1 (0.02%)
咽頭出血		5 (0.12%)		1 (1.23%)	1 (0.14%)		6 (0.13%)
肺胞出血		4 (0.10%)					4 (0.08%)
* 肺胞出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 肺塞栓症		1 (0.02%)					1 (0.02%)
肺出血	1 (0.36%)	9 (0.22%)		1 (1.23%)	1 (0.14%)		10 (0.21%)
* 肺出血		4 (0.10%)					4 (0.08%)
気道出血		10 (0.25%)		1 (0.19%)	1 (0.14%)		11 (0.23%)
* 気道出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
縦隔血腫		1 (0.02%)					1 (0.02%)
気管支出血		2 (0.05%)					2 (0.04%)
胃腸障害	5 (1.79%)	82 (2.02%)	2 (1.71%)	7 (1.30%)	3 (3.70%)	12 (1.63%)	94 (1.96%)
* 腹痛				1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
* 上腹部痛		1 (0.02%)					1 (0.02%)
出血性十二指腸潰瘍		1 (0.02%)					1 (0.02%)
胃出血		7 (0.17%)			1 (1.23%)	1 (0.14%)	8 (0.17%)
胃潰瘍	1 (0.36%)						
出血性胃潰瘍		2 (0.05%)					2 (0.04%)
胃腸出血		14 (0.34%)			1 (1.23%)	1 (0.14%)	15 (0.31%)
歯肉出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
吐血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
血便排泄		3 (0.07%)					3 (0.06%)
* 腸管穿孔		1 (0.02%)					1 (0.02%)
メレナ		14 (0.34%)		3 (0.56%)		3 (0.41%)	17 (0.35%)
口腔内出血	4 (1.43%)	8 (0.20%)					8 (0.17%)
* 肺炎		1 (0.02%)					1 (0.02%)
直腸出血		3 (0.07%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	4 (0.08%)
上部消化管出血		6 (0.15%)					6 (0.13%)
口唇出血		2 (0.05%)					2 (0.04%)
肛門出血		2 (0.05%)					2 (0.04%)
下部消化管出血		3 (0.07%)					3 (0.06%)
大腸出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
小腸出血		5 (0.12%)					5 (0.10%)
痔出血				2 (0.37%)		2 (0.27%)	2 (0.04%)
後腹膜血腫		3 (0.07%)					3 (0.06%)
腸出血		3 (0.07%)					3 (0.06%)
血性腹水		2 (0.05%)					2 (0.04%)
腹腔内出血		8 (0.20%)	2 (1.71%)			2 (0.27%)	10 (0.21%)
* 腹腔内出血		2 (0.05%)			1 (1.23%)	1 (0.14%)	3 (0.06%)
肝胆道系障害	2 (0.72%)	21 (0.52%)		2 (0.37%)		2 (0.27%)	23 (0.48%)
肝機能異常		8 (0.20%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	9 (0.19%)
* 肝機能異常		2 (0.05%)					2 (0.04%)
肝出血		1 (0.02%)					1 (0.02%)
* 劇症肝炎		1 (0.02%)					1 (0.02%)
黄疸	2 (0.72%)	1 (0.02%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	2 (0.04%)
* 黄疸				1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
肝障害		8 (0.20%)					8 (0.17%)
血性胆汁				1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
皮膚および皮下組織障害	8 (2.87%)	33 (0.81%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	34 (0.71%)
薬疹		1 (0.02%)					1 (0.02%)
紅斑		3 (0.07%)					3 (0.06%)
多形紅斑	1 (0.36%)						
皮下出血		17 (0.42%)		1 (0.19%)		1 (0.14%)	18 (0.38%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.36%)						
丘疹	1 (0.36%)						

時 期	承認時迄の状況	製造販売後調査				製造販売後調査 (合計)
		使用成績調査	特定使用成績調査			
			特定使用成績調査 (産婦) ^{※1}	特定使用成績調査 (固形癌) ^{※2}	特定使用成績調査 (劇症肝炎) ^{※3}	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
点状出血	1 (0.36%)	1 (0.02%)				1 (0.02%)
* そう痒症		2 (0.05%)				2 (0.04%)
紫斑	3 (1.08%)	1 (0.02%)				1 (0.02%)
発疹		4 (0.10%)				4 (0.08%)
紅斑性皮疹		1 (0.02%)				1 (0.02%)
そう痒性皮疹	1 (0.36%)					
* スティーブンス・ジョンソン症候群		1 (0.02%)				1 (0.02%)
中毒性皮疹		1 (0.02%)				1 (0.02%)
皮膚出血		3 (0.07%)				3 (0.06%)
筋骨格系および結合組織障害		7 (0.17%)		1 (1.23%)	1 (0.14%)	8 (0.17%)
出血性関節症		1 (0.02%)				1 (0.02%)
筋肉内出血		6 (0.15%)		1 (1.23%)	1 (0.14%)	7 (0.15%)
腎および尿路障害	3 (1.08%)	14 (0.34%)	3 (0.56%)		3 (0.41%)	17 (0.35%)
血尿	3 (1.08%)	4 (0.10%)	2 (0.37%)		2 (0.27%)	6 (0.13%)
蛋白尿		1 (0.02%)				1 (0.02%)
* 腎不全		1 (0.02%)				1 (0.02%)
腎出血		1 (0.02%)				1 (0.02%)
膀胱出血		2 (0.05%)				2 (0.04%)
尿道出血		1 (0.02%)				1 (0.02%)
尿路出血		4 (0.10%)				4 (0.08%)
* 腎機能障害			1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
妊娠、産褥および周産期の状態			1 (0.85%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
産科的骨盤血腫			1 (0.85%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害		1 (0.02%)	2 (1.71%)		2 (0.27%)	3 (0.06%)
子宮出血			1 (0.85%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
性器出血		1 (0.02%)	1 (0.85%)		1 (0.14%)	2 (0.04%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.94%)	36 (0.89%)	2 (0.37%)	3 (3.70%)	5 (0.68%)	41 (0.85%)
胸部不快感	1 (0.36%)					
顔面浮腫		1 (0.02%)				1 (0.02%)
* 倦怠感			1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
* 多臓器不全		1 (0.02%)				1 (0.02%)
浮腫	1 (0.36%)					
発熱	2 (0.72%)	1 (0.02%)		1 (1.23%)	1 (0.14%)	2 (0.04%)
カテーテル留置部位出血	7 (2.51%)	13 (0.32%)	1 (0.19%)	1 (1.23%)	2 (0.27%)	15 (0.31%)
穿刺部位出血		4 (0.10%)		1 (1.23%)	1 (0.14%)	5 (0.10%)
* 注入部位腫脹		1 (0.02%)				1 (0.02%)
血管穿刺部位出血	2 (0.72%)	16 (0.39%)				16 (0.33%)
カテーテル留置部位血腫		1 (0.02%)				1 (0.02%)
潰瘍性出血		1 (0.02%)				1 (0.02%)
血管穿刺部位血腫		1 (0.02%)				1 (0.02%)
臨床検査	23 (8.24%)	28 (0.69%)	2 (0.37%)		2 (0.27%)	30 (0.63%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.87%)	9 (0.22%)				9 (0.19%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.58%)	7 (0.17%)				7 (0.15%)
血中ビリルビン増加	2 (0.72%)	7 (0.17%)				7 (0.15%)
* 血中ビリルビン増加		1 (0.02%)				1 (0.02%)
血中クロール減少	1 (0.36%)					
血中クロール増加	1 (0.36%)					
血中コレステロール減少	1 (0.36%)					
血中コレステロール増加	1 (0.36%)					
血中コリンエステラーゼ減少	2 (0.72%)					
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (0.07%)				3 (0.06%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.36%)					
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.36%)	1 (0.02%)				1 (0.02%)
血中カリウム減少	1 (0.36%)					
血中カリウム増加	1 (0.36%)					
血中ナトリウム増加	1 (0.36%)					
血中トリグリセリド増加	2 (0.72%)					
血中尿酸減少	2 (0.72%)					

時 期	承認時迄の状況	製造販売後調査				製造販売後調査 (合計)
		使用成績調査	特定使用成績調査			
			特定使用成績調査 (産婦) ^{※1}	特定使用成績調査 (固形癌) ^{※2}	特定使用成績調査 (劇症肝炎) ^{※3}	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)				
* フィブリン分解産物増加		1 (0.02%)				1 (0.02%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.36%)					
ヘマトクリット減少	2 (0.72%)					
尿中血陽性	4 (1.43%)	1 (0.02%)				1 (0.02%)
ヘモグロビン減少	2 (0.72%)	1 (0.02%)				1 (0.02%)
* 血小板数減少		4 (0.10%)	1 (0.19%)		1 (0.14%)	5 (0.10%)
赤血球数減少	2 (0.72%)					
尿中赤血球陽性	5 (1.79%)					
尿円柱	1 (0.36%)					
尿中白血球陽性	1 (0.36%)					
尿中蛋白陽性	3 (1.08%)					
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.43%)					
肝酵素上昇			1 (0.19%)		1 (0.14%)	1 (0.02%)
* 肝酵素上昇		1 (0.02%)				1 (0.02%)
便潜血陽性	1 (0.36%)					
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.36%)	16 (0.39%)				16 (0.33%)
皮下血腫	1 (0.36%)	2 (0.05%)				2 (0.04%)
処置後出血		3 (0.07%)				3 (0.06%)
創傷出血		8 (0.20%)				8 (0.17%)
吻合部出血		3 (0.07%)				3 (0.06%)
ストーマ部出血		1 (0.02%)				1 (0.02%)

時 期	製造販売後 臨床試験 (固形癌) ^{※4}
調査施設数	32
調査症例数	101
副作用等の発現症例数	21
副作用等の発現件数	39
副作用等の発現症例率	20.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現 症例 (件数) 率 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.99%)
* 肺炎	1 (0.99%)
血液およびリンパ系障害	3 (2.97%)
貧血	3 (2.97%)
心臓障害	1 (0.99%)
* 頻脈	1 (0.99%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.97%)
鼻出血	1 (0.99%)
喀血	1 (0.99%)
血胸	1 (0.99%)
胃腸障害	2 (1.98%)
胃出血	1 (0.99%)
胃腸出血	1 (0.99%)
肝胆道系障害	2 (1.98%)
黄疸	1 (0.99%)
薬物性肝障害	1 (0.99%)

時 期	製造販売後 臨床試験 (固形癌) ^{※4}
副作用等の種類	副作用等の種類別発現 症例 (件数) 率 (%)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.97%)
皮下出血	2 (1.98%)
発疹	1 (0.99%)
腎および尿路障害	6 (5.94%)
血尿	6 (5.94%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.96%)
発熱	2 (1.98%)
末梢腫脹	1 (0.99%)
カテーテル留置部位出血	1 (0.99%)
臨床検査	5 (4.95%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.98%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.98%)
血中ビリルビン増加	1 (0.99%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.99%)
* C-反応性蛋白増加	1 (0.99%)
* 白血球数減少	1 (0.99%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.99%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2.97%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.98%)
皮下血腫	1 (0.99%)
切開部位出血	1 (0.99%)

用語：MedDRA/J Version18.1 (再審査申請時)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

※1：特定使用成績調査 (産婦に対する調査)

※2：特定使用成績調査 (固形癌 DIC に対する調査)

※3：特定使用成績調査 (劇症肝炎の DIC に対する調査)

※4：固形癌が直接誘因となり発症した DIC 患者を対象とした製造販売後臨床試験

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：
背景別副作用発現頻度（第3相臨床試験）

項目		副作用発現率			
		例数	(%)	件数	評価例数
性別	男	17	24.3	50	70
	女	10	21.7	22	46
年齢	50歳未満	6	23.1	9	26
	50～69歳	11	23.9	42	46
	70歳以上	10	22.7	21	44
年齢(2水準)	65歳未満	12	20.3	29	59
	65歳以上	15	26.3	43	57
体重(kg)	50kg未満	8	22.2	20	36
	50～60kg未満	9	22.0	28	41
	60kg以上	10	25.6	24	39
基礎疾患分類	造血器悪性腫瘍	14	21.9	36	64
	感染症	11	22.0	27	50
	その他	2	100.0	9	2
開始時出血症状	なし	4	12.9	6	31
	あり	23	27.1	66	85
開始時臓器症状	なし	16	22.9	43	70
	あり	11	23.9	29	46
	24≦	17	22.1	39	77
合併症（肝・胆疾患）	無	20	22.5	49	89
	有	6	24.0	19	25
	特定不能	1	50.0	4	2
開始時肝機能異常	無	26	23.9	67	109
	有	1	14.3	5	7
合併症（腎疾患）	無	19	22.1	54	86
	有	7	25.0	14	28
	特定不能	1	50.0	4	2

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

関連事項として添付文書に以下の記載あり。

VIII.2. 「禁忌内容とその理由」

禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

VIII.6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」

重要な基本的注意

- (6) 本剤は蛋白製剤であり、ショック、アナフィラキシー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。

VIII.8. 「(3)その他の副作用」

分類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	多形滲出性紅斑様皮疹、丘疹

発現頻度は承認時の臨床試験、製造販売後臨床試験及び製造販売後調査（使用成績調査及び特定使用成績調査）の結果をあわせて算出した。

9. 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等の生理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ため、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。]

<解説>

本剤の第3相臨床試験において、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、慎重に投与すること。

10. 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^{30～32)}。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少なく、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²⁴⁾。]

<解説>

- (1) VIII.2. 「禁忌内容とその理由」の項参照。
- (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少なく、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。
- (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（VII.4. 「(3)乳汁への移行性」の項参照）。本剤投与中は授乳を避けさせること。

11. 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（使用経験が少ない）。

<解説>

本剤は15歳未満の小児に対する使用経験は少なく、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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

13. 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。

<解説>

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。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、その後の投与を中止し、出血症状の増悪、凝血能の変動等について十分注意すること。

14. 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) 投与速度：約30分かけて点滴静注すること（「用法・用量」の項参照）。
- (4) ゴム栓又はその一部がバイアル内に脱落することがあるので、プラスチック針（両頭針）は使用しないこと。

15. その他の注意

該当しない。

16. その他

該当資料なし。

Ⅸ. 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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし。

(3) 安全性薬理試験：

1. 中枢神経系

ラット (*in vivo*) において、1,900 ~ 190,000U/kg の静脈内投与 0.25 時間後に軽度の流涎が認められたが、発現頻度及び発現強度に用量依存性がなく、かつ一過性であった³³⁾。

2. 心血管系及び呼吸系

サル (*in vitro*) における心室再分極遅延 (QT 間隔延長) 作用についての電気生理学的試験において、200 μ g/mL (1,300U/mL) を投与しても、hERG チャンネル発現細胞におけるイオン電流に対して影響をおよぼさなかった³⁴⁾。サル (*in vivo*) において、TF 誘発サル DIC モデルにおける薬効用量 (フィブリノゲンの低下改善 : 640U/kg) の 30 倍に相当する 19,000U/kg まで静脈内投与しても、血圧、心拍数、心電図、及び呼吸数に影響をおよぼさなかった。また、64,000U/kg まで静脈内投与しても、血液ガスに影響をおよぼさなかった³⁵⁾。

(4) その他の薬理試験：

1. 胃腸管系

摘出回腸 (モルモット) において、100 μ g/mL (650U/mL) を添加しても、ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、及びバリウムによる収縮反応に対して、作用を示さなかった。マウス (*in vivo*) において、19,000U/kg まで静脈内投与しても、腸管輸送能に作用を示さなかった³⁶⁾。

2. 腎・泌尿器系

ラット (*in vivo*) において、本薬は、ラット DIC モデルにおける凝血学的検査値の変化に対する改善作用を発現する用量の約 10 倍に相当する 19,000U/kg まで静脈内投与しても、尿量及び電解質排泄能に作用を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

1. ラット

130,000、380,000 及び 1,200,000U/kg を 1 群雌雄各 5 匹のラットに単回静脈内投与した結果、死亡例はみられなかったが、1,200,000U/kg で雌雄各 1 例に耳介の蒼白がみられ、剖検では雄 1 例の腎臓被膜下に出血が認められた。また、強制劣化品のラット単回投与試験において、比較のために設置した本薬（非劣化品）の 1,200,000U/kg で雄 1 例が死亡した。剖検の結果、胸腺の出血及び血胸が認められたことから出血による死亡と考えられた。

以上の 2 試験の結果から、ラットにおける概略の致死量は 1,200,000U/kg と判断された^{37, 38)}。

2. サル

130,000、380,000 及び 1,200,000U/kg を 1 群 2 匹の雄カニクイザルに単回静脈内投与した。どの投与量においても死亡例は認められず、一般状態、食欲状態、体重、及び病理学的検査において、本薬の投与に起因すると考えられる変化は認められなかったことから、概略の致死量は 1,200,000U/kg を超える量と判断された³⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験：

1. 1 ヶ月毒性試験（ラット）

13,000、38,000 及び 120,000U/kg を 1 群雌雄各 10 又は 15 匹の雌雄ラットに 1 ヶ月間反復静脈内投与した。その結果、120,000U/kg の雌雄各 2 例で腎臓被膜下、胸腺あるいは卵巣に出血がみられ、このうちの雌 1 例では投与最終週に、皮膚の蒼白、自発運動の低下、及び体重減少が観察され、血液学的検査で貧血が認められたが、13,000 及び 38,000U/kg では変化は認められなかった。

38,000 及び 120,000U/kg については 1 ヶ月間の休薬による回復性も検討したが、どちらも毒性変化は認められなかった。

以上の結果から、無毒性量は 38,000U/kg/日と判断された^{40, 41)}。

2. 2 週間毒性試験（サル）

380、1,300 及び 3,800U/kg を 1 群雌雄各 3 匹のカニクイザルに 2 週間反復静脈内投与した。雌雄共に毒性変化はみられなかった。血液学的検査において 3,800U/kg の雄 2 例でトロンボエラストグラムの凝固速度及び反応時間の延長並びに最大振幅及び最大弾性度の減少などの血液凝固阻害作用がみられ、本薬の薬理作用に基づく変化と考えられた。しかし、病理学的に出血性変化がみられなかったことから、その影響はごく軽微なものであり、毒性学的な影響を示唆する変化ではなく、無毒性量は 3,800U/kg/日とされた⁴²⁾。

3. 1 ヶ月毒性試験（サル）

1,300、3,800、13,000 及び 38,000U/kg を 1 群雌雄各 3 又は 5 匹のカニクイザルに 1 ヶ月間反復静脈内投与した。1,300U/kg 以外では 1 ヶ月間の休薬による回復性も検討した。3,800U/kg 以上で投与部位の紫斑又は腫脹、及び口腔粘膜の蒼白が認められた。

3,800U/kg 以上で投与部位の皮下組織に、13,000U/kg 以上で全身の皮膚及び皮下組織に病理学的変化として出血が認められた。さらに 13,000U/kg で膀胱の出血、38,000U/kg で精巢の出血が観察された。血液学的検査では 3,800U/kg 以上で貧血が認められた。また、13,000U/kg 以上で出血による死亡あるいは切迫屠殺例がみられた。これらの変化は 1 ヶ月間の休薬により回復性を示した。

以上の結果から、無毒性量は 1,300U/kg/日と判断された⁴³⁾。

4. 6 ヶ月毒性試験（サル）

1,300、3,800 及び 13,000U/kg を 1 群雌雄各 4 匹のカニクイザルに 6 ヶ月間反復静脈内投与した。死亡例は認められなかった。3,800U/kg から投与部位あるいは採血部位周囲の紫斑又は腫脹がみられ、13,000U/kg では、さらに口腔粘膜の蒼白、自発運動減少、摂餌量減少、及び体重減少が認められた。血液学的検査では 3,800U/kg 以上の群で貧血が認められた。病理学的変化として、主に採血部位周囲の大腿部に出血が、また 3,800U/kg 以上の数例に卵巣からの出血が認められた。以上の変化に性差は認められなかった。性周期に伴う出血は本薬投与により影響を受けなかった。また、アレルギー様症状並びに免疫系組織に対する影響は認められなかったが、抗体価は 13,000U/kg の雄 1 例で顕著に上昇したほか、1,300 及び 3,800U/kg でも軽度の上昇する例が散見された⁴⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

1. 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

本薬の 13,000、38,000 及び 120,000U/kg を、1 群雌雄各 25 匹のラットに雄では交配前 63 日間及び交配期間中、雌では交配前 14 日間及び交配期間中さらに交尾後 7 日まで連日静脈内投与し、親動物の一般毒性学的及び生殖におよぼす影響並びに次世代の発生におよぼす影響について検討した。

雄において 120,000U/kg で 3 例が死亡し、その病理組織学的検査では腎臓被膜下あるいは前立腺の出血が認められた。38,000U/kg 以上で腎臓被膜下あるいは腎臓周囲脂肪組織の出血が少数の生存例に認められた。120,000U/kg の雄 1 例で交尾能力が認められなかった。この 1 例では蒼白（耳介、四肢、及び眼球）並びに自発運動の抑制がみられ、剖検で精巢の萎縮、病理組織学的検査で精細管上皮細胞の壊死が認められた。雌では 38,000U/kg の 1 例が死亡し、その病理組織学的検査では皮下出血が認められた。雌では交尾率及び受胎率に影響は認められなかったが、38,000U/kg 以上で着床数、着床率、及び生存胎児数の低値あるいは低値傾向が、120,000U/kg で軽微な黄体数の減少が認められた。無毒性量は雌雄動物におよぼす一般毒性学的影響に対して 13,000U/kg/日、生殖能力に対しては雄では交尾能力に影響がみられない 38,000U/kg/日、雌では着床率に影響がみられない 13,000U/kg/日、次世代の発生に対しては生存胎児数に影響がみられない 13,000U/kg/日と判断された⁴⁵⁾。

2. 胎児の器官形成期投与試験（ラット）

ラットにおける胎児の器官形成期投与試験は、妊娠末期観察試験、妊娠末期観察試験の投与量追加試験、及び生後観察試験に分割して実施した。

妊娠末期観察試験では、本薬の 13,000、38,000 及び 120,000U/kg を 1 群各 25 匹のラットに妊娠 7～17 日まで連日静脈内投与し、妊娠母体及び妊娠末期胎児におよぼす影響について検討した。母動物の観察では、膣からの出血が 38,000U/kg で 2 例、120,000U/kg で 22 例に認められた。この症状を示した母動物のうち、38,000U/kg で 1 例、120,000U/kg で 15 例が死亡した。膣からの出血は、本薬の薬理作用に起因する変化と判断された。胎盤重量の高値が 13,000 及び 38,000U/kg で、胎児体重の低値及び胎児骨格異常出現率の高値傾向が 120,000U/kg で認められた。これら胎児で認められた変化は、母体の出血及びそれに伴う母動物の状態の悪化に起因する胎児発育遅延に伴う二次的な影響と考えられた³⁰⁾。

妊娠末期観察試験の投与量追加試験では、本薬の 3,800 及び 13,000U/kg を 1 群各 25 匹のラットに妊娠 7～17 日まで連日静脈内投与し、妊娠母体及び妊娠末期胎児に対する無毒性量を検討した。13,000U/kg で胎盤重量の高値が認められた。また、13,000U/kg で病理組織学的に胎盤迷路部からの出血が 2 例の母動物で認められた。生後観察試験では、本薬の 3,800、13,000 及び 38,000U/kg を 1 群各 15 匹のラットに妊娠 7～17 日まで連日静脈内投与し、母体及び出生児におよぼす影響について検討した。38,000U/kg の 1 例が死亡し、その病理組織学的検査では皮下出血が認められた。38,000U/kg の生存例では、膣からの出血が妊娠期間中に 4 例認められたが、分娩及び哺育、並びに出生児の成長、発達、及び生殖能力への影響は認められなかった。無毒性量は母動物におよぼす一般毒性学的影響に対しては 13,000U/kg/日、母動物の生殖におよぼす影響に対しては胎盤に影響がみられない 3,800U/kg/日、次世代の発生に対しては胎児及び出生児に影響がみられない 38,000U/kg/日と判断された³⁰⁾。

3. 胎児の器官形成期投与試験（サル）

本薬の 1,300、3,800 及び 7,700U/kg を 1 群各 5 匹のカニクイザルに妊娠 20～50 日まで連日静脈内投与し、妊娠母体及び妊娠末期胎児におよぼす影響について検討した。妊娠カニクイザルで通常にみられる胎盤徴候（膣からの出血）の出血量が対照群に比べて 7,700U/kg の 3 例の母動物で増加し、妊娠 25～40 日の間に胚死亡が認められた。胎盤徴候の出血量の増加は、本薬の薬理作用に起因する変化と判断された。胚死亡は、出血の増加に伴う母動物の状態の悪化に起因する二次的な影響と考えられた。生存胎児に異常は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性学的影響、生殖におよぼす影響並びに次世代の発生に対して 3,800U/kg/日と判断された³²⁾。

4. 周産期及び授乳期投与試験（ラット）

本薬の 3,800、13,000 及び 38,000U/kg を 1 群各 25 匹のラットに妊娠 17 日から分娩後 21 日まで連日静脈内投与し、母体及び出生児におよぼす影響について検討した。38,000U/kg の母動物 1 例が妊娠 22 日の分娩途中で死亡した。また、13,000U/kg の 1 例で分娩後 2～4 日、38,000U/kg の 1 例で分娩後 1～2 日に、それぞれ蒼白（耳介、四肢、及び眼球）並びに膣からの出血が認められた。この 13,000U/kg の例では、分娩後 5 日に全ての出生児が死亡した。これらの変化は本薬の薬理作用に起因する出血及びそれと関連した変化と判断された。無毒性量は母動物におよぼす一般毒性的影響に対しては 3,800U/kg/日、母動物の生殖におよぼす影響に対しては分娩及び哺育に影響がみられない 3,800U/kg/日、次世代の発生に対してはオープンフィールド及び水迷路検査値に影響がみられない 13,000U/kg/日と判断された³¹⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1. 抗原性

抗原性はモルモットを用いて全身性アナフィラキシー反応を検討した。ヒト由来蛋白質である本薬は、モルモットにおいて異種蛋白質として認識された結果、全例で全身性アナフィラキシー反応陽性を示した⁴⁶⁾。

2. 遺伝毒性

遺伝毒性は哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験によって検討した。本薬は染色体の構造異常及び倍数体の出現頻度を増加させなかった⁴⁷⁾。

3. 局所刺激性

血管に対する刺激性をウサギの後耳介静脈に 8 日間連日、府川らの行った血管局所に被験液を約 3 分間貯留させる方法⁴⁸⁾ に準じて投与し、検討した。投与部位の変化は陰性対照とした生理食塩水による変化と同質、同程度であったことから、3mg/mL までの濃度では、血管刺激性はないと判断された⁴⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リコモジュリン点滴静注用 12800 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：トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え） 生物由来製品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

VIII.14. 「適用上の注意」の項参照。

(3) 調剤時の留意点について：

VIII.14. 「適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

該当しない。

6. 包装

リコモジュリン点滴静注用 12800：1バイアル中トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）12,800U 含有
1 バイアル、10 バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ホウ珪酸ガラス（無色）

ゴ ム 栓：ブチルゴム、テフロンラミネート（接液部及び天面）

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン（外キャップ）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

2008年1月25日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年1月25日

承認番号：22000AMX00023000

11. 薬価基準収載年月日

2008年4月18日

12. 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

該当しない。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2017年12月21日

内容：承認内容に同じ

14. 再審査期間

2008年1月25日～2016年1月24日（8年間）

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通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

ただし、「用法・用量に関連する使用上の注意」には以下の記載がある。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の臨床試験及び使用成績調査において、7日間以上の投与経験は少なく、本剤を7日間以上投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の使用にあたっては、基礎疾患の病態、凝血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。

16. 各種コード

販売名	包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
リコモジュリン点滴静注用 12800	1 バイアル	1182798010102	3339401D1027	620006789
	10 バイアル	1182798010101		

17. 保険給付上の注意

該当しない。

1. 引用文献

- 1) Vincent JL, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin.* 2005;21(3):469-77
- 2) Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341(8):586-92
- 3) Handin RI. 凝固障害と血栓症. In: 福井 次矢, 黒川 清 (編). *ハリソン内科学*. 原著第 16 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2006.p.714-721
- 4) 加来 信雄: 多臓器不全. In: 島田馨 (編). *内科学書*. 改訂第 6 版. 東京: 中山書店; 2002:213-217
- 5) Saito H. et al. : Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:31-41
- 6) 再審査時評価資料、Tamura K. et al. : Recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) to treat disseminated intravascular coagulation in solid tumors: results of a one-arm prospective trial. *Int. J. Clin. Oncol.* 2015;20(4):821-828
- 7) Nakashima M. et al. : Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant soluble human thrombomodulin, ART-123, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(1):40-44
- 8) Nakashima M. et al. : A novel recombinant soluble human thrombomodulin, ART-123, activates the protein C pathway in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(6):540-544
- 9) 青木 延雄、長谷川 淳. DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績、所見」の項の改訂について。厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班、昭和 62 年度研究報告書. 1988:37-41
- 10) 旭化成ファーマ株式会社: 社内資料 治験総括報告書: ART-123 前期第 II 相臨床試験
- 11) 旭化成ファーマ株式会社: 社内資料 治験総括報告書: ART-123 後期第 II 相臨床試験
- 12) 再審査時評価資料
- 13) 再審査時評価資料、Hayakawa M. et al. : Pharmacokinetics of recombinant human soluble thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation patients with acute renal dysfunction. *Thromb Haemost.* 2017;117(5):851-859
- 14) 中菌 修 他: 組換えヒト可溶性トロンボモジュリン (ART-123) の抗凝固作用. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 2006;34(4):347-353
- 15) 旭化成ファーマ株式会社: 社内資料 Tissue Factor 誘発トロンビン生成に対する ART-123 及びヘパリンの作用
- 16) Mohri M. et al. : The inhibitory effect of recombinant human soluble thrombomodulin on initiation and extension of coagulation. A comparison with other anticoagulants. *Thromb Haemost* 1999;82:1687-1693

- 17)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 Tissue Factor 誘発トロンビン生成に対する ART-123、活性化プロテイン C、ヒルジン、及びアルガトロバンの作用（追加解析）
- 18)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 トロンビン凝固時間に対する ART-123 及びヘパリンの作用
- 19)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 カニクイザルを用いた TF 誘発 DIC モデルにおける AT-908 およびヘパリンの薬効試験
- 20)Mohri M. et al. : Intravenous extended infusion of recombinant human soluble thrombomodulin prevented tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Am J Hematol* 1994;45:298-303
- 21)中菌 修 他：組換えヒト可溶性トロンボモジュリン(ART-123)の組織因子誘発 DIC モデルラットに対する治療効果. *Jpn Pharmacol Ther* (薬理と治療) 2006;34(4):355-360
- 22)中菌 修 他：組換えヒト可溶性トロンボモジュリン(ART-123)の LPS 誘発 DIC モデルにおける IL-1 β および生存率に対する作用. *Jpn Pharmacol Ther* (薬理と治療) 2006;34(4):361-365
- 23)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 の Population Pharmacokinetics 解析
- 24)旭化成ファーマ株式会社：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
- 25)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 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
- 26)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 とダルテパリンの APTT 延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討
- 27)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 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
- 28)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 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
- 29)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 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
- 30)高橋 弘樹 他：組換えヒト可溶性トロンボモジュリン (ART-123) の生殖発生毒性試験ー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ー. *Jpn Pharmacol Ther* (薬理と治療) 2007;35(12):1173-1199
- 31)高橋 弘樹 他：組換えヒト可溶性トロンボモジュリン (ART-123) の生殖発生毒性試験ーラットにおける静脈内投与による周産期および授乳期投与試験ー. *Jpn Pharmacol Ther* (薬理と治療) 2007;35(12):1211-1226
- 32)尾根田 暁 他：組換えヒト可溶性トロンボモジュリン (ART-123) の生殖発生毒性試験ー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ー. *Jpn Pharmacol Ther* (薬理と治療) 2007;35(12):1201-1209
- 33)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験
- 34)旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 の hERG 導入 CHO-K1 細胞のカリウム電流に対する作用

- 35) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 のカニクイザルにおける心血管系及び呼吸系に対する安全性薬理試験
- 36) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 AT-908 の一般薬理試験
- 37) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 AT-908 のラットにおける静脈内単回投与毒性試験
- 38) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 強制劣化品のラットにおける単回静脈内投与毒性試験
- 39) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 AT-908 のカニクイザルにおける単回静脈内投与毒性試験
- 40) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 AT-908 のラットにおける静脈内 1 ヶ月間反復投与毒性試験および回復性試験
- 41) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 のトキシコキネティクス試験：ラットにおける静脈内投与による 28 日間反復投与毒性試験
- 42) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 AT-908 のカニクイザルにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験
- 43) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 (AT-908) のカニクイザルにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験および 4 週間回復試験
- 44) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 のカニクイザルにおける 26 週間反復静脈内投与毒性試験
- 45) 旭化成ファーマ株式会社：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妊娠前及び妊娠初期投与試験
- 46) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 AT-908 の抗原性試験 モルモット全身性アナフィラキシー反応
- 47) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 AT-908 のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験
- 48) 府川 和永 他：静脈注射による血栓性静脈炎に関する実験的研究．日薬理誌 1975;71:307-315
- 49) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ART-123 のウサギにおける血管に対する局所刺激性試験

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない。(外国では発売されていない。)

2. 海外における臨床支援情報

なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料
なし

