2026年4月改訂（第19版）　　日本標準商品分類番号：873339

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

血液凝固阻止剤
トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）製剤

リコモジュリン®点滴静注用12800

Recomodulin® Injection

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）12,800 U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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2008年 5月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成セラピューティクス株式会社　医薬情報部　くすり相談窓口 TEL: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://akp-pharma-digital.com

本IFは2026年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

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

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

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

４．利用に際しての留意点

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

目　次

Ⅰ．概要に関する項目…… 1
1．開発の経緯…… 1
2．製品の治療学的特性…… 1
3．製品の製剤学的特性…… 2
4．適正使用に関して周知すべき特性…… 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 2
6．ＲＭＰの概要…… 2

Ⅱ．名称に関する項目…… 3
1．販売名…… 3
2．一般名…… 3
3．構造式又は示性式…… 3
4．分子式及び分子量…… 3
5．化学名（命名法）又は本質…… 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号…… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 4
1．物理化学的性質…… 4
2．有効成分の各種条件下における安定性…… 4
3．有効成分の確認試験法、定量法…… 5

Ⅳ．製剤に関する項目…… 6
1．剤形…… 6
2．製剤の組成…… 6
3．添付溶解液の組成及び容量…… 7
4．力価…… 7
5．混入する可能性のある夾雑物…… 7
6．製剤の各種条件下における安定性…… 7
7．調製法及び溶解後の安定性…… 7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 8
9．溶出性…… 8
10．容器・包装…… 8
11．別途提供される資材類…… 9
12．その他…… 9

Ⅴ．治療に関する項目…… 10
1．効能又は効果…… 10
2．効能又は効果に関連する注意…… 10
3．用法及び用量…… 10
4．用法及び用量に関連する注意…… 11
5．臨床成績…… 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 21
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 21
2．薬理作用…… 21

Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 28
1．血中濃度の推移…… 28
2．薬物速度論的パラメータ…… 29
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 29
4．吸収…… 30
5．分布…… 30
6．代謝…… 31
7．排泄…… 31
8．トランスポーターに関する情報…… 31
9．透析等による除去率…… 31
10．特定の背景を有する患者…… 32
11．その他…… 34

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目… 35
1．警告内容とその理由…… 35
2．禁忌内容とその理由…… 35
3．効能又は効果に関連する注意とその理由… 35
4．用法及び用量に関連する注意とその理由… 35
5．重要な基本的注意とその理由…… 35
6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 36
7．相互作用…… 39
8．副作用…… 40
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 47
10．過量投与…… 47
11．適用上の注意…… 47
12．その他の注意…… 48

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 49
1．薬理試験…… 49
2．毒性試験…… 49

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 54
1．規制区分…… 54
2．有効期間…… 54
3．包装状態での貯法…… 54
4．取扱い上の注意…… 54
5．患者向け資材…… 54
6．同一成分・同効薬…… 54
7．国際誕生年月日…… 54
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 54
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 54
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 55
11．再審査期間…… 55
12．投薬期間制限に関する情報…… 55
13．各種コード…… 55
14．保険給付上の注意…… 55

ⅩⅠ．文献…… 56
1．引用文献…… 56
2．その他の参考文献…… 58

ⅩⅡ．参考資料…… 59
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…… 60
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 60
2．その他の関連資料…… 60

略語表

略語	略語内容
AL-P	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
APC	activated protein C（活性化プロテイン C）
APTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
ATIII	antithrombin Ⅲ（アンチトロンビンⅢ）
DIC	disseminated intravascular coagulation（汎発性血管内血液凝固症）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素固定化免疫測定）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸デヒドロゲナーゼ）
LPS	Lipopolysaccharide（リポ多糖）
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1（プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1）
TAT	thrombin・antithrombin Ⅲ complex（トロンビン・アンチトロンビンⅢ 複合体）
TCT	thrombin clotting time（トロンビン凝固時間）
TF	tissue factor（組織因子）
t-PA	tissue plasminogen activator（組織プラスミノゲンアクチベーター）

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。旭化成セラピューティクス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型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Ⅲ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（頻度不明）、肺出血（0.9%）、消化管出血（頻度不明）等の重篤な出血が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. ＲＭＰの概要

該当しない。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リコモジュリン®点滴静注用 12800

(2) 洋名

Recomodulin®Injection

(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（ｓｔｅｍ）

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）又は本質

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）

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 ヵ月	規格内
苛酷試験	5℃	－	樹脂製容器／紙箱	6 ヵ月	規格内
	25℃	－	樹脂製容器／紙箱	3 ヵ月	力価低下とペプチドマップに変化が認められ、3 ヵ月で規格外となった。
	20℃	D65 蛍光ランプ (2,500 Lx)	樹脂製容器	120 万 Lx･hr	力価低下とペプチドマップ、純度試験に変化が認められ、60 万 Lx・hr で規格外となった。また、電気泳動にて高分子側にバンドを認めた。
			樹脂製容器／紙箱		規格内

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、定量法

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

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

注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

白色の固体又は粉末、凍結乾燥製剤

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

・本剤 1 バイアルに日局生理食塩液 2 mL 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

(5) その他

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）の含量及び添加剤

販 売 名	リコモジュリン点滴静注用 12800
有効成分	1 バイアル中 トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）として 12,800 U[a)]
添 加 剤	1 バイアル中 L-アルギニン塩酸塩 40 mg、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、オーストラリア産又はアメリカ合衆国産）、抗トロンボモデュリン アルファ　マウスモノクローナル抗体を使用している。

a) 国立医薬品食品衛生研究所と旭化成セラピューティクス㈱にて統一化された活性単位を使用

(2) 電解質等の濃度

1 バイアル中、Na^+ 0.02(mEq)、Cl^- 0.20(mEq)

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

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

5. 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

6. 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 ヵ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	−	ガラスバイアル／紙箱	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	60℃	−	−	ガラスバイアル／紙箱	3 ヵ月	規格内
	20℃	−	D65 蛍光ランプ (2,500 Lx)	ガラスバイアル	120 万 Lx･hr	含量低下と純度試験に変化が認められ、それぞれ 120 万 Lx・hr、60 万 Lx・hr で規格外となった。また、電気泳動にて高分子側にバンドを認めた。
				ガラスバイアル／紙箱		規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 注射剤の調製法

1 バイアル（12,800 U）当り 2 mL 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とり同一の溶解液 100 mL に希釈し、点滴静注する。

(2) 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%）2 mL に溶解したものについて室温、1,000 Lx 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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) pH 変動試験

本剤 1 バイアル当たり生理食塩液 2 mL に溶解して得られた試料溶液(1)、(2)に 0.1 mol/L 塩酸試液または 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム試液を 10 mL 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	0.1 mol/L HCl(A) 0.1 mol/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。

「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項を参照すること。

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(2) 包装

1 バイアル、10 バイアル

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当しない。

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）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤は、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。

5.2 基礎疾患に対する積極的治療が不可能で、DIC を回復させたとしても予後の改善が期待できない患者には、原則として本剤は投与しないこと。

5.3「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。［9.3.2、9.5.2、9.7.1 参照］

＜解説＞

5.1 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。

5.2 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。

5.3 国内の第Ⅲ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ことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）の結果から、有効性及び安全性が確認された用法・用量を設定した。

「Ⅴ.5. (3) 用量反応探索試験、及び (4) 検証的試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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注意すること。

7.2 重篤な腎機能障害のある患者には、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。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。［8.2、9.2.1、16.6.1 参照］

＜解説＞

7.1 本剤の臨床試験の成績から、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。

7.2 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 130 U/kg に減量して投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし。

(2) 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 190 U/人、640 U/人、あるいは 1,900 U/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。

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 1,900 U/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：自他覚症状（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

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 1,300 U/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。

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 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。」である。

(3) 用量反応探索試験

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並びに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)]。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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：38 U/kg、中用量：130 U/kg、高用量：380 U/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 130 U/kg 群と高用量群である 380 U/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)]。

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 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。」である。

投与群＼改善度	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	合 計
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

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：380 U/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							
		例数	%	例数	%		下限	上限		下限	上限
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[6)]。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										
		例数	%	例数	%		下限	上限		下限	上限	χ^2 値	DF	p 値
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			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%			χ^2 値	DF	p 値
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（μg/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								
	例数	%	例数	%		下限	上限			下限	上限
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								
	例数	%	例数	%		下限	上限			下限	上限
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				

2) 安全性試験

該当資料なし。

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

［1］使用成績調査（全例調査方式）[12]（終了）

［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]（終了）

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±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]（終了）

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±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]（終了）

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）[5]（終了）

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 日間が 38 例、7～14 日間が 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				
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限
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]（終了）
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調査・試験の概要

該当しない。

（7）その他

該当資料なし。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

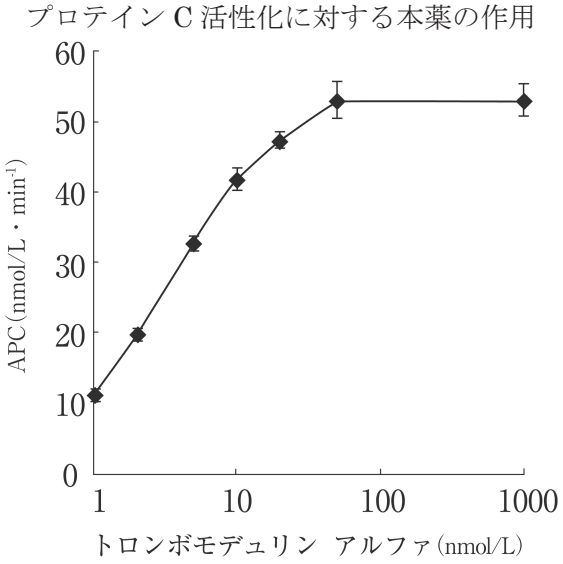
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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]。

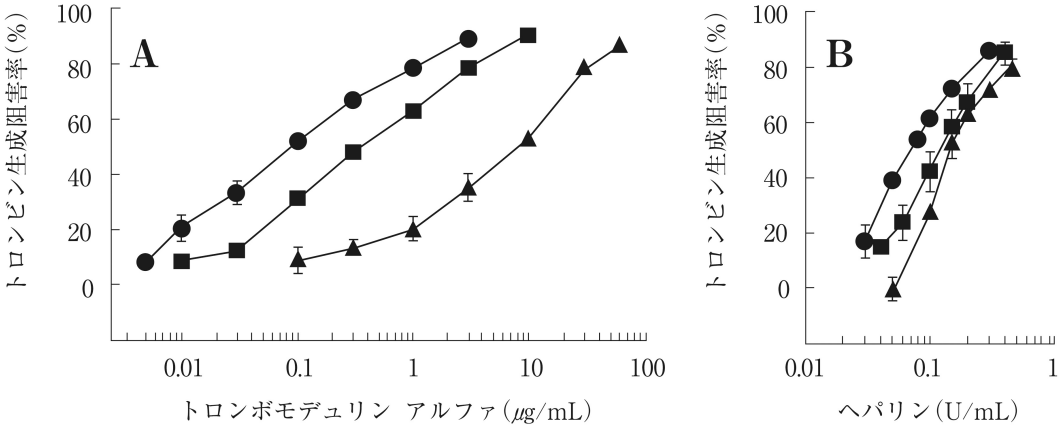


10 μmol/L プロテイン C 存在下での 2 nmol/L トロンビンによるプロテイン C 活性化に対する本薬の促進作用（平均値±標準誤差、n=3）。

2. トロンビン生成阻害作用

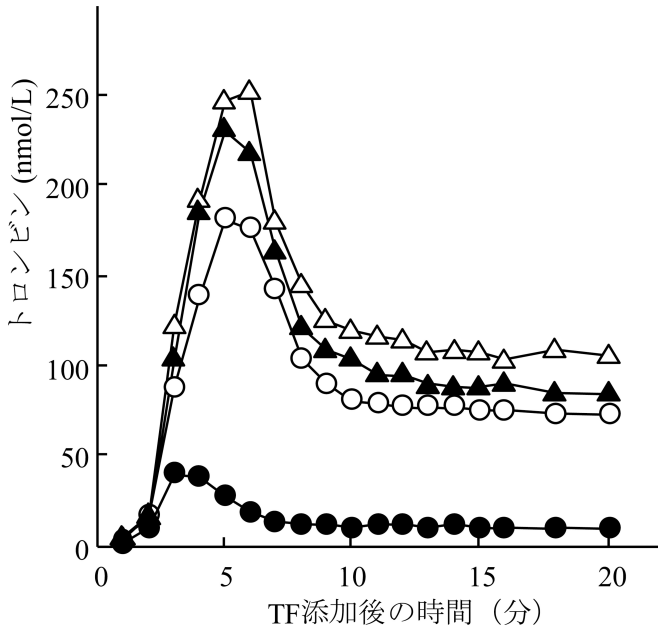
本薬は、ヒト血漿において TF（tissue factor：組織因子）誘発トロンビン生成阻害作用を示し、その阻害濃度（IC_{50} 値）は、0.090 μg/mL であった。本薬のトロンビン生成阻害作用は、ヒトプロテイン C 欠乏血漿では消失することから、「トロンビンのプロテイン C 活性化に対する促進作用」という既存薬にはない新しい作用機序により発現することが確認された[15~17]。

TF 誘発トロンビン生成阻害作用



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±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



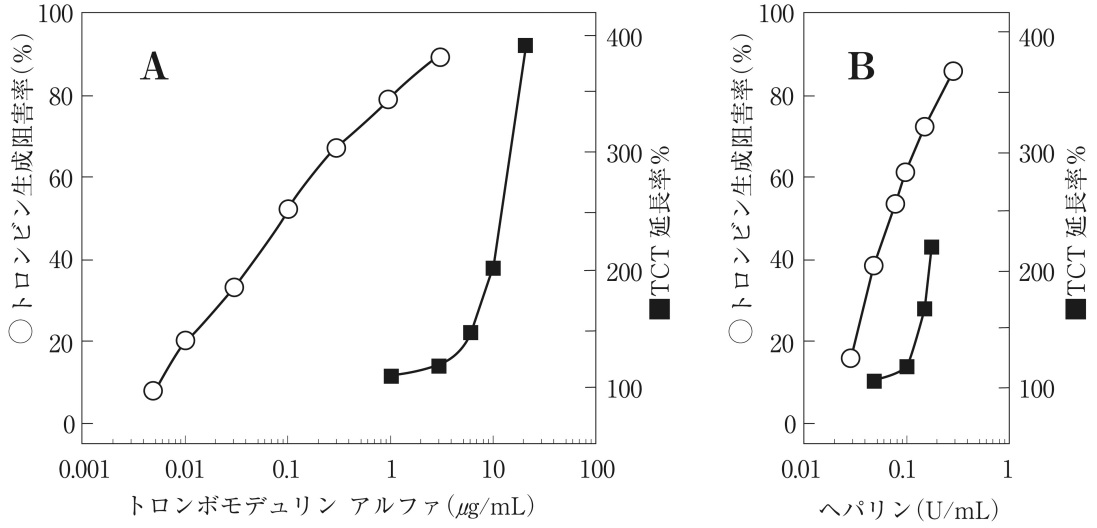
0 μg/mL（○、△）又は 0.3 μg/mL（●、▲）の本薬を加えたフィブリノゲン除去ヒト血漿（○、●）又はフィブリノゲン除去ヒトプロテイン C 欠乏血漿（△、▲）を用いて、TF の添加によって生成するトロンビン量の経時変化を示した。

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 μg/mL）は、トロンビン生成阻害濃度（IC_{50} 値：0.090 μg/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 μg/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）

ヒト血漿における本薬（A）及びヘパリン（B）の薬理作用とその濃度反応性

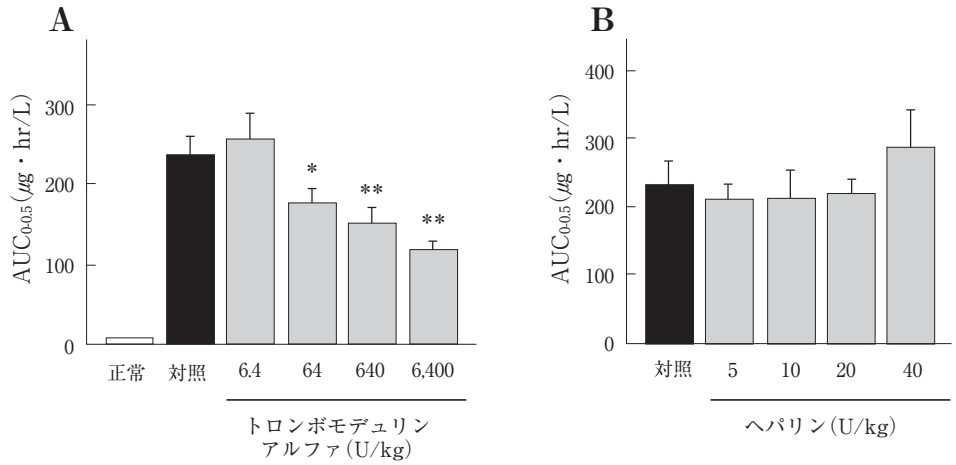


ヒト血漿を用いた TF 誘発トロンビン生成阻害率（○）及び TCT 延長率（■）について、本薬及びヘパリンの濃度反応性を示した。

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）

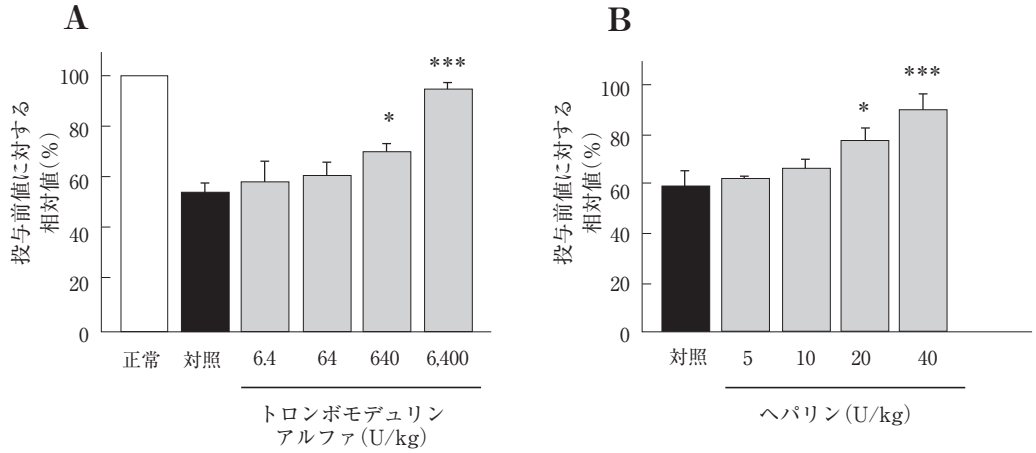
TAT（thrombin–antithrombin Ⅲ complex：トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体）生成量｛TF 投与期間（0.5 時間）に生成した TAT 濃度・時間下曲線面積（$AUC_{0\text{–}0.5}$）｝及びフィブリノゲン量に対する本薬の作用を、TF 誘発サル DIC モデルを用いて検討した。本薬は TF 投与による TAT 生成量の上昇ならびにフィブリノゲン量の低下を用量依存的に改善した[19)]。

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、6.4 U/kg（n=3）、64 U/kg（n=7）、640 U/kg（n=6）、及び 6,400 U/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、5 U/kg（n=4）、10 U/kg（n=4）、20 U/kg（n=4）、及び 40 U/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



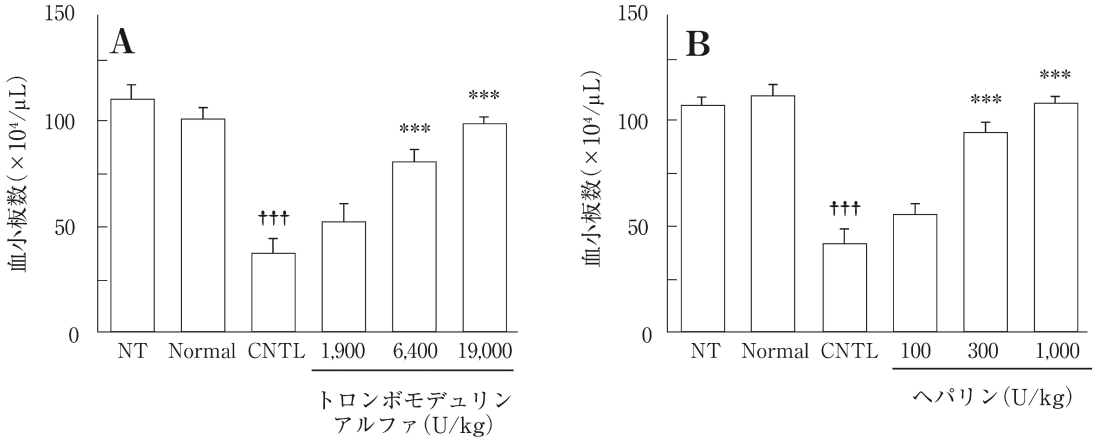
（A）正常群（媒体投与、n=2）、対照群（TF 投与、n=7）、本薬群［TF 及び本薬投与、6.4 U/kg（n=3）、64 U/kg（n=7）、640 U/kg（n=6）、及び 6,400 U/kg（n=3）］、（B）対照群（TF 投与、n=5）、ヘパリン群｛TF 及びヘパリン投与、5 U/kg（n=4）、10 U/kg（n=4）、20 U/kg（n=4）、及び 40 U/kg（n=3）｝における TF 投与開始 0.5 時間後のフィブリノゲンについて、投与前値に対する相対値%で示した（平均値±標準誤差）。*p <0.025、***p <0.0005（対照群との比較、William's test）

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。

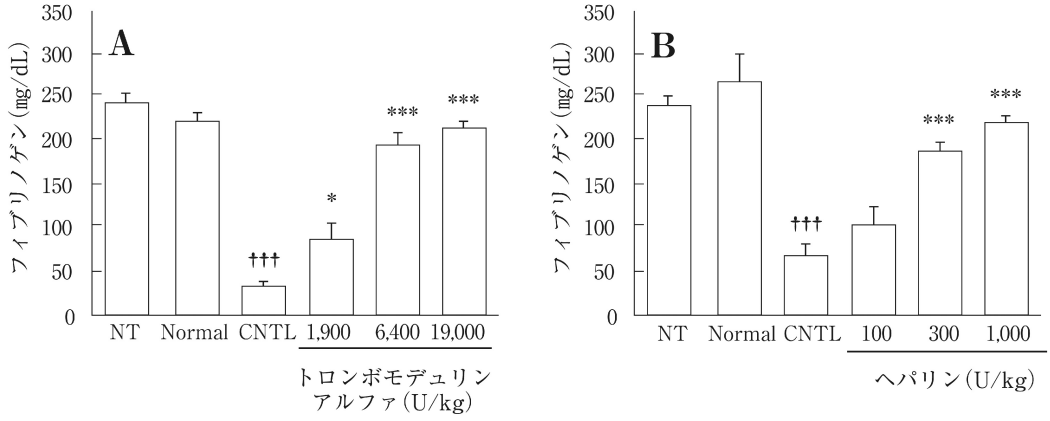
本薬は、TF 投与による血小板数ならびにフィブリノゲン量の低下を用量依存的に改善した[20]。

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（1,900 U/kg、6,400 U/kg、19,000 U/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（100 U/kg、300 U/kg、1,000 U/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（1,900 U/kg、6,400 U/kg、19,000 U/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（100 U/kg、300 U/kg、1,000 U/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；50 mg/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、190～1,900 U/kg の本薬を右大腿静脈内に急速投与、あるいは 30～300 U/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640 U/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	190 U/kg	50	10	10～>30	17.5
	640 U/kg	50	10	10～26	16*
	1,900 U/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	30 U/kg/hr	50	10	13～>30	20.5
	100 U/kg/hr	50	10	20～>30	>30
	300 U/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、30 mg/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19,000 U/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（1,900 U/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	0 U/kg	65,000 U/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†††

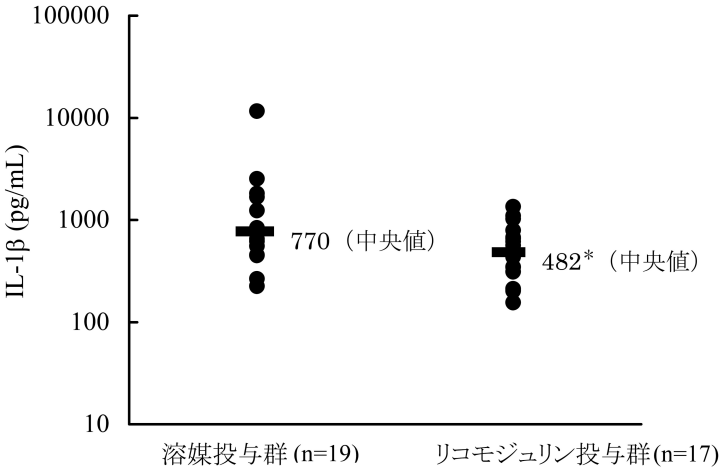
平均値±標準誤差｛n=13（媒体投与群）、n=23（本薬投与群）｝、**p <0.01（Fisher's test、媒体投与群との比較）、†††p <0.001（Wilcoxon's test、媒体投与群との比較）

8. LPS 誘発 DIC モデル（3 時間 LPS 静脈内持続投与）における IL-1β 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、3.75 mg/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 19,000 U/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-1β 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-β 濃度に対する本薬の作用



*p <0.05（Wilcoxon's test、溶媒投与群との比較）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

後期第Ⅱ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、300～900 ng/mL 以上が有効な血漿中濃度であると推定された[23)]。

(2) 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＞

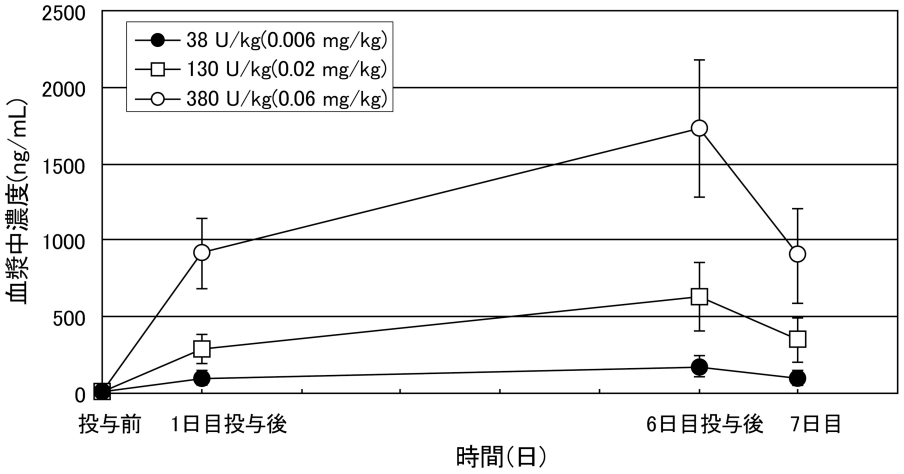
健康成人男性に本剤 1,900 U/人を 2 時間かけて静脈内持続投与[注)] したとき、血漿中のトロンボモデュリン アルファは投与終了後に C_{max} に達し、その後 2 相性で消失した（$T_{1/2\alpha}$ 約 4 時間、$T_{1/2\beta}$ 約 20 時間）。薬物速度論的パラメータは、下表のとおりであった[7)]。

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)
1,900 U	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 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。」である。

2. DIC 患者[注)]

後期第Ⅱ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 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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし。

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 190 U/人（0.03 mg/人）、640 U/人（0.1 mg/人）、あるいは 1,900 U/人（0.3 mg/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) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

1.4～1.9 mL/hr/kg [23)]

(5) 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 30～40 mL/kg、Vd_2（末梢コンパートメントの分布容積）は約 10～20 mL/kg であった [24)]。

(6) その他

該当資料なし。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「Ⅶ.3. (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因

国内第Ⅰ相試験及び国内後期第Ⅱ相試験において得られた血漿中濃度測定値を用いて、母集団薬物動態（以下、PPK）解析を実施し、本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因因子を検討した。血漿中濃度については、1-コンパートメントモデルにあてはめて NONMEM プログラムを用いて解析した。

PPK 解析の結果、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]。

4. 吸収

該当しない。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに ^{125}I-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

妊娠 12 日目及び妊娠 18 日目のラットを用いて（^{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）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

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

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]。

(6) 血漿蛋白結合率

ラットに ^{125}I-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]。

6. 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（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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)]。

7. 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 1,300 U/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 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。」である。

3) 排泄速度

該当資料なし。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

1) 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)]。

2) 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 380 U/kg(0.06 mg/kg)あるいは 130 U/kg(0.02 mg/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。

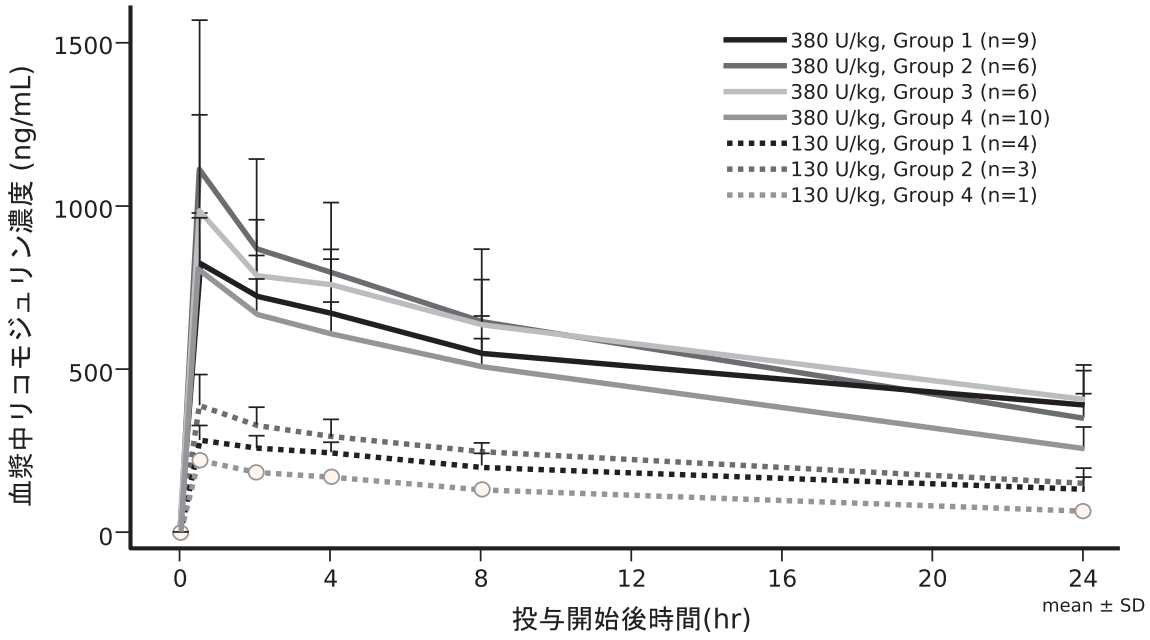
重篤な副作用は出血性貧血が 2.3%（1/43 例）に認められた。

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）	$AUC_{0\text{-}24}$（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）	CL_{tot}（mL/hr/kg）
380 U/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
130 U/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

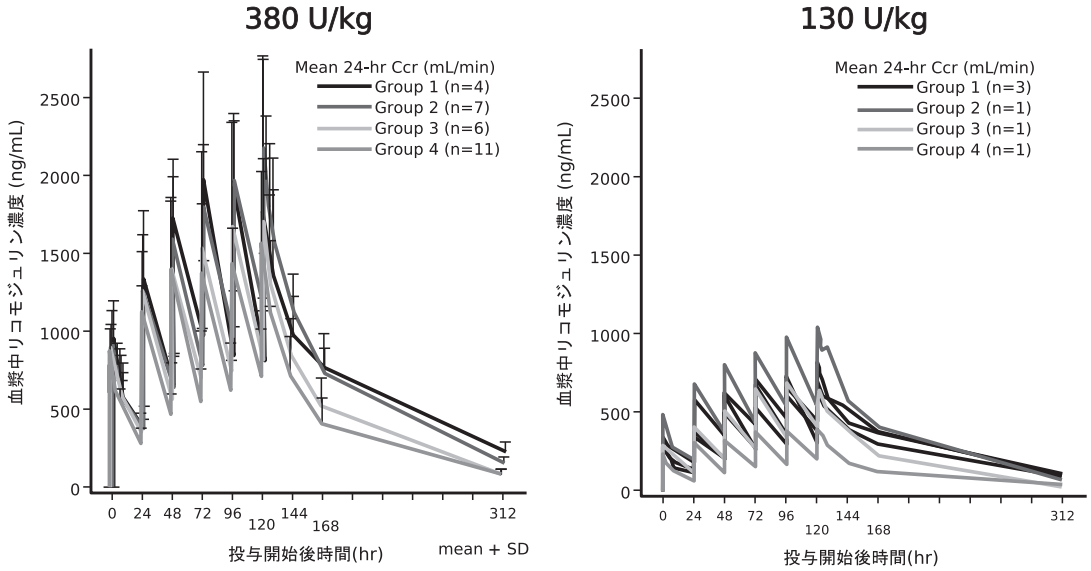
a）：（ ）内は持続的血液濾過透析実施症例数

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－



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

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)]。

11. その他

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

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5.1 参照］

＜解説＞

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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.「(5)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ため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、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。［9.1.1-9.1.5、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた際は、次のことに注意すること。

・ 重篤な腎機能障害に伴い出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。

・本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を 130U/kg に減量することを考慮すること。[7.2 参照]
・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。

8.3 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。

8.4 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ので、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。

8.5 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＞

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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ため。

8.4 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。

8.5 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過去 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。[8.1 参照]

9.1.2 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。[8.1 参照]

9.1.3 白血病等で末梢血白血球数が 100,000/μL を超える患者

leukostasis を発現する頻度が高いため、脳等重要臓器での出血が発現するおそれがある。［8.1 参照］

9.1.4 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。［8.1 参照］

9.1.5 血小板数 50,000/μL 以下の患者、凝血学的検査において線溶系の過度な活性化が疑われる患者

第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与前及び投与中に血小板数が 50,000/μL 以下となった患者では、50,000/μL を超える患者に比べ出血有害事象の発現率が高かった。また、一般に凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクは高くなる。［8.1 参照］

9.1.6 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

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Ⅲ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。

＜解説＞

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 白血病等で末梢血白血球数が 100,000/μL 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。

9.1.4 他の血液凝固阻害剤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。

9.1.5 血小板数が 50,000/μL 以下に低下した状態、また、凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクが高くなる可能性が考えられるため、十分注意すること。

9.1.6 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Ⅲ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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

［7.2、16.6.1 参照］

＜解説＞

Ⅴ.4.「用法及び用量に関する注意」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。［16.6.2 参照］

9.3.2 劇症肝炎を基礎疾患とする DIC 患者

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。［5.3 参照］

＜解説＞

9.3.1 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。

9.3.2 劇症肝炎の 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

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[25~27]。［2.3 参照］

9.5.2 産婦（産科領域の DIC 患者）

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。［5.3 参照］

＜解説＞

9.5.1 Ⅷ.2.「禁忌内容とその理由」の項参照。

9.5.2 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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

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.5.「(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。

(7) 小児等

9.7 小児等
9.7.1 新生児には、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。［5.3 参照］
9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

9.7.1 新生児の 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。

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。また小児等に対する使用経験は少なく、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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
9.8.1 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄される。一般に腎機能等の生理機能が低下している。［16.6.3 参照］
9.8.2 出血の危険性が高まるおそれがある。第Ⅲ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＞

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるため、凝血学的検査及び臨床症状等を観察し、出血の発現に注意しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する[28~32]。
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		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。
デフィブロチドナトリウム	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

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（頻度不明）、肺出血（0.9%）、消化管出血（頻度不明）等の重篤な出血があらわれることがあるので、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。［8.1 参照］

＜解説＞

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) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
出血障害	穿刺部位出血	口内出血、紫斑（病）、血尿、鼻出血、下血、血腫	消化管出血、便潜血陽性、皮下出血、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 上昇、血清 ALT 上昇	黄疸、ビリルビン血症	
代謝・栄養障害		アルカリフォスファターゼ上昇、高コレステロール血症、低カリウム血症、低クロール血症、低コレステロール血症、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	LDH 上昇、高カリウム血症、高クロール血症、低血糖、高ナトリウム血症
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		胸痛、浮腫	発熱

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(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)	
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%)

時　　期	承認時迄の状況	製造販売後調査					
		使用成績調査	特定使用成績調査				製造販売後調査(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	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（%）						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	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%)
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%)
＊ 膵炎		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%)

時　　期	承認時迄の状況	製造販売後調査					
		使用成績調査	特定使用成績調査				製造販売後調査(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	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（%）						
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%)						
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%)

時　　期	承認時迄の状況	製造販売後調査					
		使用成績調査	特定使用成績調査				製造販売後調査(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	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（%）						
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%)						
＊ 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

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Ⅲ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

項目		副作用発現率			
		例数	(%)	件数	評価例数
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射液の調製法：1 バイアル（12,800U）当り 2mL の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）で溶解する。この溶液から患者の体重にあわせて必要量をとり同一の溶解液 100mL に希釈し、点滴静注する。

14.1.2 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。

14.1.3 溶解後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与経路：点滴静注にのみ使用すること。

14.2.2 投与速度：約 30 分かけて点滴静注すること。

＜解説＞

14.1.2 プラスチック針（両頭針）を使用した際にゴム栓がバイアル内に落下したとの報告がある。

14.1.3 薬液の汚染等を防止するために、溶解後は速やかに使用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1. 中枢神経系

ラット（*in vivo*）において、1,900～190,000 U/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 μg/mL（1,300 U/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：640 U/kg）の 30 倍に相当する 19,000 U/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、64,000 U/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]。

(3) 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 μg/mL（650 U/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、19,000 U/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 19,000 U/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 1,200,000 U/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、1,200,000 U/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 1,200,000

U/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 1,200,000 U/kg と判断された[37, 38]。

2. サル
130,000、380,000 及び 1,200,000 U/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 1,200,000 U/kg を超える量と判断された[39]。

(2) 反復投与毒性試験

1. 1 ヵ月毒性試験（ラット）
13,000、38,000 及び 120,000 U/kg を 1 群雌雄各 10 又は 15 匹の雌雄ラットに 1 ヵ月間反復静脈内投与した。その結果、120,000 U/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 38,000 U/kg では変化は認められなかった。
38,000 及び 120,000 U/kg については 1 ヵ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 38,000 U/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 3,800 U/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 3,800 U/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 3,800 U/kg/日とされた[42]。

3. 1 ヵ月毒性試験（サル）
1,300、3,800、13,000 及び 38,000 U/kg を 1 群雌雄各 3 又は 5 匹のカニクイザルに 1 ヵ月間反復静脈内投与した。1,300 U/kg 以外では 1 ヵ月間の休薬による回復性も検討した。3,800 U/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。
3,800 U/kg 以上で投与部位の皮下組織に、13,000 U/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 13,000 U/kg で膀胱の出血、38,000 U/kg で精巣の出血が観察された。血液学的検査では 3,800 U/kg 以上で貧血が認められた。また、13,000 U/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 ヵ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 1,300 U/kg/日と判断された[43]。

4. 6ヵ月毒性試験（サル）

1,300、3,800及び13,000 U/kgを1群雌雄各4匹のカニクイザルに6ヵ月間反復静脈内投与した。死亡例は認められなかった。3,800 U/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、13,000 U/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3,800 U/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3,800 U/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13,000 U/kgの雄1例で顕著に上昇したほか、1,300及び3,800 U/kgでも軽度に上昇する例が散見された[44]。

(3) 遺伝毒性試験

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[45]。

(4) がん原性試験

該当資料なし。

(5) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

本薬の13,000、38,000及び120,000 U/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120,000 U/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。38,000 U/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。120,000 U/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、剖検で精巣の萎縮、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38,000 U/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、38,000 U/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、120,000 U/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13,000 U/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38,000 U/kg/日、雌では着床率に影響がみられない13,000 U/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13,000 U/kg/日と判断された[46]。

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120,000 U/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 38,000 U/kg で 2 例、120,000 U/kg で 22 例に認められた。この症状を示した母動物のうち、38,000 U/kg で 1 例、120,000 U/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 38,000 U/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 120,000 U/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[25)]。

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 13,000 U/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。13,000 U/kg で胎盤重量の高値が認められた。また、13,000 U/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 38,000 U/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。38,000 U/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。38,000 U/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 13,000 U/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 3,800 U/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 38,000 U/kg/日と判断された[25)]。

3. 胎児の器官形成期投与試験（サル）

本薬の 1,300、3,800 及び 7,700 U/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 7,700 U/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 3,800 U/kg/日と判断された[27)]。

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 38,000 U/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。38,000 U/kg の母動物 1 例が妊娠 22 日の分娩途中に死亡した。また、13,000 U/kg の 1 例で分娩後 2～4 日、38,000 U/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 13,000 U/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学的影響に対しては 3,800 U/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 3,800 U/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 13,000 U/kg/日と判断された[26]。

(6) 局所刺激性試験

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[47]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、3 mg/mL までの濃度では、血管刺激性はないと判断された[48]。

(7) その他の特殊毒性

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[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

有効期間：36 ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：なし

7. 国際誕生年月日

2008 年 1 月 25 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リコモジュリン点滴静注用 12800	2008 年 1 月 25 日	22000AMX00023000	2008 年 4 月 18 日	2008 年 5 月 12 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2017 年 12 月 21 日

内容　　：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（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。

11. 再審査期間

2008 年 1 月 25 日～2016 年 1 月 24 日（8 年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

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、「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

13. 各種コード

販　売　名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リコモジュリン点滴静注用 12800	3339401D1027	3339401D1027	118279801	620006789

14. 保険給付上の注意

該当しない。

ＸＩ．文献

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（PMID: 15992668）
2) Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999;341(8):586-92（PMID: 10451465）
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) 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. Oncl. 2015;20(4):821-828（PMID: 25385713）
6) 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（PMID: 17059423）
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（PMID: 9597558）
8) Nakashima M. et al.：A norvel recombinant soluble human thrombomodulin, ART-123, activates the protein C pathway in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol.1998;38(6):540-544（PMID: 9650544）
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) 社内資料：治験総括報告書：ART-123前期第Ⅱ相臨床試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.6.3）
11) 社内資料：治験総括報告書：ART-123後期第Ⅱ相臨床試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.6.4）
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（PMID: 28229162）
14) 中薗 修 他：組換えヒト可溶型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) 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（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2）

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（PMID: 10613656）
17) 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）（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.2）
18) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.2）
19) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.2）
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（PMID: 8178801）
21) 中薗 修 他：組換えヒト可溶型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) 中薗 修 他：組換えヒト可溶型トロンボモジュリン（ART-123）の LPS 誘発 DIC モデルにおける IL-1β 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) 社内資料：ART-123 の Population Pharmacokinetics 解析（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.7.2.2）
24) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.4.4）
25) 高橋 弘樹 他：組換えヒト可溶型トロンボモジュリン（ART-123）の生殖発生毒性試験－ラットにおける静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験－．Jpn Pharmacol Ther（薬理と治療）2007;35(12):1173-1199
26) 高橋 弘樹 他：組換えヒト可溶型トロンボモジュリン（ART-123）の生殖発生毒性試験－ラットにおける静脈内投与による周産期および授乳期投与試験－．Jpn Pharmacol Ther（薬理と治療）2007;35(12):1211-1226
27) 尾根田 暁 他：組換えヒト可溶型トロンボモジュリン（ART-123）の生殖発生毒性試験－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－．Jpn Pharmacol Ther（薬理と治療）2007;35(12):1201-1209
28) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.5）
29) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.5）
30) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.5）
31) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.5）
32) 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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.5）

33)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.4）
34)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.4）
35)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.4）
36)社内資料：AT-908 の一般薬理試験（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.2.4）
37)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.2）
38)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.8）
39)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.2）
40)社内資料：AT-908 のラットにおける静脈内 1 ヵ月間反復投与毒性試験および回復性試験（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.3）
41)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.3）
42)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.3）
43)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.3）
44)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.3）
45)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.4）
46)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.6）
47)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
48)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.7）
49)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（2008 年 1 月 25 日承認、CTD2.6.6.8）

2. その他の参考文献

なし

ⅩⅡ. 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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

配合変化表：あり

旭化成セラピューティクス株式会社ホームページ参照

https://akp-pharma-digital.com/products/list/65

旭化成セラピューティクス株式会社
IFREA200800001019