

チーム医療による 効果的な敗血症の診療と 合併症対策



敗血症は感染症に伴う全身性の疾患である。特に、敗血症性ショックや臓器障害を合併した敗血症、すなわち重症敗血症へと進展すると、現代医療の急速な進歩にもかかわらずその予後は不良である。したがって重症化への進展を早期に認知し、治療介入することが重要であり、ガイドラインに基づいた基本治療はもちろんあるが、医師のみならず看護師、薬剤師、臨床工学技士などによるチーム医療が必要である。

今回、「チーム医療による効果的な敗血症の診療と合併症対策」と題して座談会が開催され、それぞれの医療従事者の立場から敗血症診療の現状と課題について意見交換された。

(2015年6月 東京)

旭化成ファーマ株式会社

チーム医療による 効果的な敗血症の診療と合併症対策

敗血症を取り巻く現状

升田 本日は、お忙しい中お集まりいただきましてありがとうございます。わが国における敗血症患者の救命率は年々向上してきました。2012年に発表された「日本版敗血症診療ガイドライン」に取りあげられた日本独自の治療法、免疫グロブリン療法、蛋白分解酵素阻害薬、PMX、急性血液浄化療法、DIC対策などが救命率の向上に寄与していると考えます。さらなる救命率の向上には、世界敗血症宣言の世界的目標(Global Goals)¹⁾にあるように、チーム医療、すなわち医師、薬剤師、看護師、臨床工学技士らが連携して対処することが重要と考えます(図1)。

図1 The World Sepsis Declaration (世界敗血症宣言)

世界的目標 (Global Goals)

- 敗血症の政策の課題化を行う。敗血症の増大する医学的・経済的負担に関する認知度をあげることによって、敗血症に与えられる政治的な優先度を高める。
- 世界的に敗血症の与える影響を、予防かつ制御する戦略が最も必要とされる人々に適切に提供できるようするために、敗血症診療関係者と連携して活動する。
- 敗血症の初期認知とより効果的な治療が行われるよう改善し、世界中ですべての人々に適切な予防と治療を可能にするために、国際的な敗血症ガイドラインの遂行を支持する。
- 地域および国レベルで敗血症の発症率を減少させ、敗血症の予後を改善させるための戦略を計画する上で、敗血症の生存者や敗血症遺族とも連携する。
- 十分な治療と敗血症患者において急性期でも長期ケアでも利用可能であるリハビリテーション施設とよく訓練されたスタッフを確保する。

中川聰、2014¹⁾より引用改変

敗血症性DICに対する診断と治療

升田 敗血症では細菌などの病原微生物を封じ込めるために生体防御反応として血液凝固亢進(線溶抑制)が生じますが、

これらが制御不能な状態へと進展するといわれるDICになると考えられています。DICの診断には、日本救急医学会で作成された急性期DIC診断基準が有用な基準です。SIRS項目が取り入れられ、血小板数の変化率も考慮されており、日常診療の現場でのDIC診断が可能です。日本救急医学会Sepsis Registry特別委員会は、重症敗血症にDICが合併すると死亡率がおよそ2倍に上昇すると報告しています。DICの治療は、基礎疾患治療に加えて、病態に応じた抗凝固療法および補充療法を考慮・選択します。日本血栓止血学会の「感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス」では、抗凝固療法は推奨度A(その推奨の効果に対して強い根拠があり、その臨床上の有用性も明らかである)であり、リコモジュリン、アンチトロンビン(AT)製剤、蛋白分解酵素阻害薬などが使用されています。

リコモジュリンは、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤でトロンビンのプロテインC活性化を促進する新たなメカニズムにより抗凝固作用を発現して抗DIC効果を示します。また、トロンボモジュリンには、HMGB1やLPSを中和・不活化することで炎症反応を抑制する方向に作用することが示唆されています²⁾。AT製剤は、AT活性値が低下したDIC症例に対してATを補充する位置づけで使用されています。また、蛋白分解酵素阻害薬は、薬剤毎に各プロテアーゼに対する阻害能が異なるため、病態や検査値変化に応じて、薬剤を選択します。DIC治療薬の使用には、医師とコメディカルが共通の理解のもとで、より有効な治療法を選択することが重要と考えます。

新井 DICの治療薬として、以前は蛋白分解酵素阻害薬を中心に行なってきたと思いますが、「日本版敗血症診療ガイドライン」が発表されて以降、何か変化はありましたか?

升田 世界的な観点から見ますと、やはり未分画ヘパリンや低分子ヘパリンが用いられることが多いと思われます。ただし、本邦では敗血症性DICに対する治療としては抗炎症作用に期待し、リコモジュリンやATが使われる頻度が高いと思われます。AT製剤の補充は、添付文書上AT活性値が70%未満の症例に使用可能ですが、50%未満になって使用するケースが多いように思います。

倉島 DICでは血小板数が減少しますが、濃厚血小板(PC)の投与はするのでしょうか。

升田 先ほど述べましたが、敗血症では凝固亢進(線溶抑制)が生じます。したがって血小板数は低下するのですが、出血傾向が主症状となることは少なく、やはり臓器障害が重篤な合併症と考えられます。病態により血小板数減少の許容範囲は異

なり、敗血症の場合には1万以下となることは少ないとと思われます。ただし手術や処置などの侵襲を加える際には、適宜PCを補充することも考慮したほうが良いと思います。

薬剤師による敗血症診療へのアプローチ

升田 敗血症診療に対する取り組みについて、薬剤師の立場からいかがでしょうか。

新井 病院薬剤師は、昔は調剤室で調剤しているのが主な仕事でしたが、今では患者や医療スタッフから診療に関する多くの相談を受け、その役割が大きく様変わりしています(図2)。薬の種類も膨大になり切れ味が鋭く特殊な使い方が必要な薬剤も増えてきたことから、問い合わせを受けることがとても多くなっています。

当院では、常勤の薬剤師が2名しかいないため、チームとして医師や看護師に適切な薬剤選択と適正使用情報を提供するためには効率化を図る必要がありました。そのため、感染症治療における抗菌薬適正使用のマニュアル化に取り組みました。抗生素の特徴に加えて感受性や移行性をまとめ、適正使用を医師や看護師へ広く浸透することで治癒率の向上に寄与できたと考えています。一方、感染症の重症化でDICを合併すると予後不良になります。DICの合併は病院の規模にかかわらず起こります。院内で発症したDIC患者を早期に見つけて治療するには、患者の状態を常に把握する医師や看護師に、薬剤師が薬剤の適切な選択と使用方法を簡潔かつ迅速に提供する必要があります。その頃当院で使用可能になったリコモジュリンの薬剤特性を踏まえて感染症性DIC診療フローチャートの作成に着手しました。

DICの原因疾患は多岐に渡りますが、DICを専門としない医師でも正確な診断が可能な基準について医師と議論して、急性期DIC診断基準を採用しました。2012年に公表された日本版敗血症診療ガイドラインでも推奨されています。急性期DIC診断基準のメリットは、日常診療ですぐに結果を知ることができる検査項目が採用されており、また感度が高く重症化する前に診断できる点です。

感染症性DIC診療フローチャートでは、基礎疾患の病態、抗菌薬を含む基礎疾患治療の継続を念頭に、急性期DIC診断基準を用いた診断とDIC治療開始後の経過確認等ができるようになっています(図3)。また、看護師へのサポートとしてリコモジュリンの調製法や用法・用量の指示、出血症状の有無の確認、などが漏れなくミスなくできるように絵を使った説明も付けています(図4)。さらにAT製剤を処方する前のAT活性値の確認など、一連のDIC診療に必要なチェックができるようになっています。また、レセプトの症状詳記の記載例を添付することで、必要な検査の漏れを未然に防ぎ、多忙な医師の業務負

担軽減にもつながっています。

升田 マニュアルを使うことについて、医師からの抵抗はありませんでしたか。

新井 院内の会議で何度も協議して医師の意見を反映し、その都度改訂することによって、最終的に院内で使用する合意が得られました。そして、このフローチャートはあくまで医師の診断を助ける補助資料であるとの位置づけにしました。

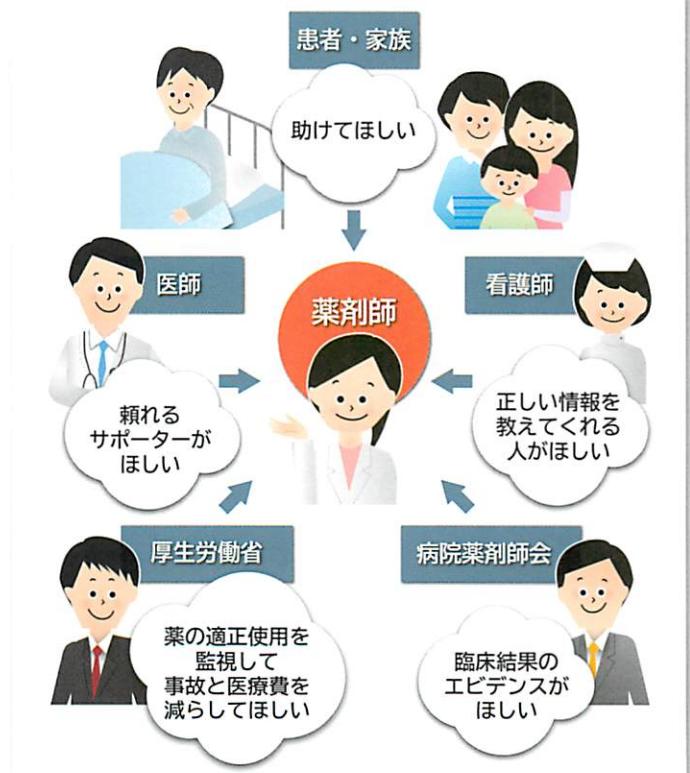
森安 集中治療で扱う薬剤の中には、濃度によって配合不可になる組み合わせもあるので、よく薬剤部へ問い合わせをします。

新井 特に、高齢者だとラインが多く取れないので、よく問い合わせがきます。

倉島 敗血症性DICの患者では、血液浄化の回路が凝固することがあります。血液浄化が施行できないと、結果的に基礎疾患や合併症の治療も継続できない悪循環に陥ってしまうことがあります。

升田 敗血症性DICでは病態として血液凝固しやすく、異物である体外循環回路や膜と血液の接触によって、体外循環回路が閉塞しやすい状況といえます。したがって、有効性の高い抗凝固療法を並行して実施することが重要な治療戦略になります。

図2 薬剤師に求められる要望



現在、これらの要望が薬剤師に強く求められています。

新井先生提供



図3 フローチャート

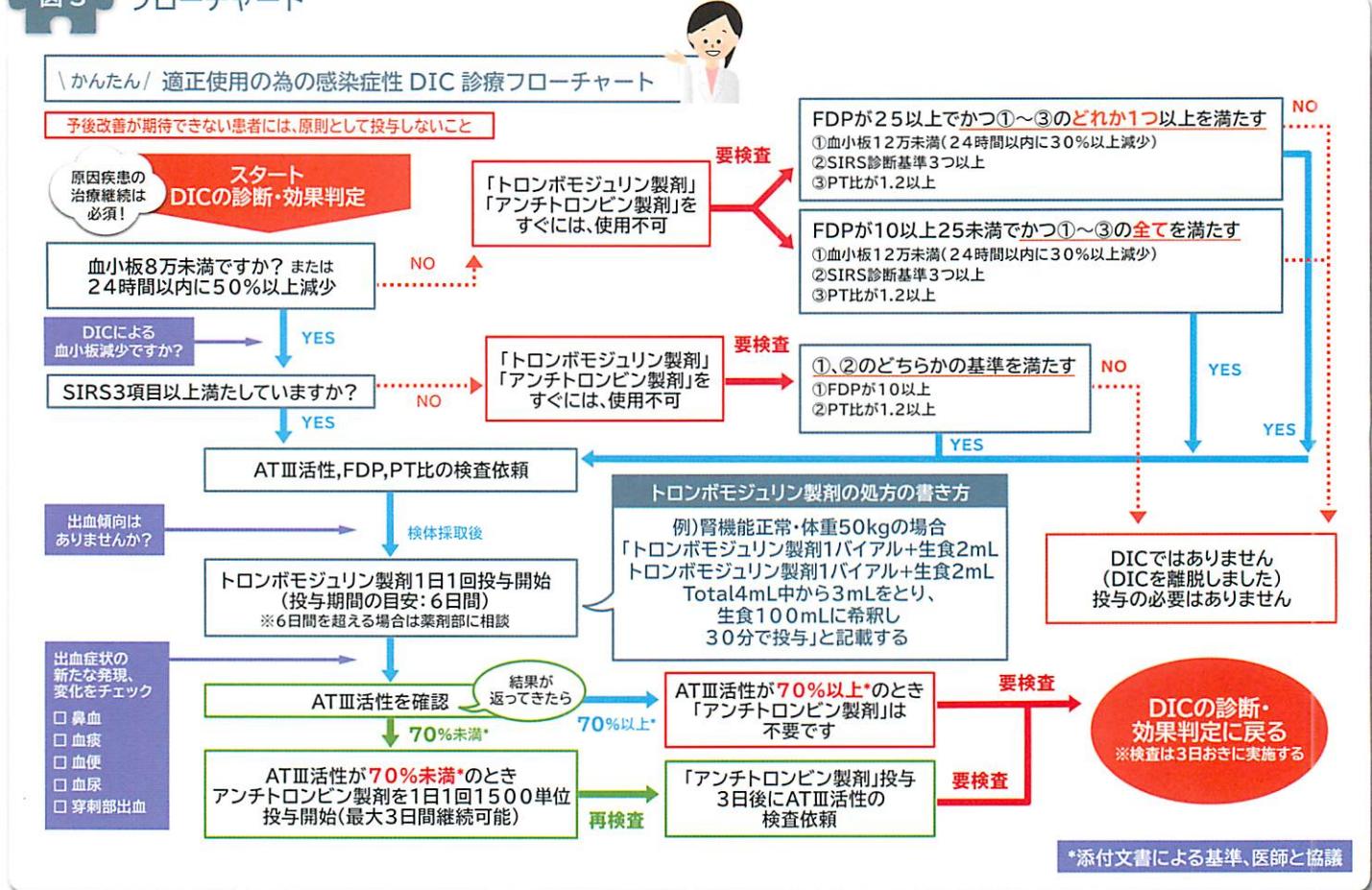


図4 看護師のサポートツール

新井先生提供

□ 体 重 (kg)	
□ 腎 機 能 (Cre:)	
□ 出 血 の 有 無 (あり・なし)	
□ AT値の測定依頼	
様	
トロンボモジュリン製剤調製方法	
※使用するまで、バイアルの箱を開けない	
① 1バイアル当たり生食2mLずつ入れて、溶解する	
② バイアルから必要量 mLを取り、 生食100mLに入れ希釈する	
③ 時 分から 30分で、点滴静注する（通常6日間） (点滴時間は、長くても短くてもダメです!!!)	
トロンボモジュリン製剤投与後、下記のチェックをお願いします。	
投与日： 年 月 日	
<input type="checkbox"/> 鼻血 (あり・なし) <input type="checkbox"/> 血痰 (あり・なし) <input type="checkbox"/> 血便 (あり・なし) <input type="checkbox"/> 血尿 (あり・なし) <input type="checkbox"/> カテーテル穿刺部からの出血 (あり・なし)	
出血ありの時は、主治医へ報告して下さい	
チェック後、この用紙を薬剤部までお願いします。	

新井先生提供

敗血症重症化対策における臨床工学技士の役割

升田 体外循環の話が出ましたので、臨床工学技士による取り組みを紹介いただけますか。

倉島 臨床工学技士は主に手術室業務、集中治療業務、ME機器管理、心臓カテーテル業務、血液浄化業務などに従事しています。当院では25人の技師のうち10年以上の経験者は7人のみで若手が多い状況です。

臨床工学技士としての技術を磨くことは当然ですが、自分たちの業務が診療にどのように関わっているかをメンバー全員が知ることが重要と考えています。一つの試みとして患者情報のデータベース化に取り組みました。まず、我々の部門が担当している患者の基本情報、疾患名、治療状況、検査値など80項目をデータベースに入力しました（表1）。データベースでは重症度を示すAPACHE IIスコアやSOFAスコアを自動的に算出するプログラムを構築し、診療に活用しています。時間のかかる仕事ですが、患者の病態を詳細に知ることができ、この情報を念頭に診療に従事することは非常に意味があると考えています。

データベース構築の中で、最も重要視したのは凝固系の検査値です。患者の多くはAPTT、PT、FDPだけ検査していましたが、血液浄化時の回路凝固の予測ができるかもしれないと考え、医師に要望してAT活性、TAT、PIC、PC活性、SFも検査してもらうようにしました。24時間以内に回路が凝固したのは、AT活性が低く、FDP値が高い患者群という結果が得られました。この患者群では抗凝固作用が強い薬剤が血液浄化に有用と考え、医師と連携しながら診療にあたっています。最近はどうしてもガイドラインや公表されたエビデンスに基づいた治療になりがちですが、自分達でもデータを蓄積して、それをもとに医師や看護師に助言することで少しでもサポートしたいと考え実践しています。

森安 臨床工学技士の学会では、標準的な考え方ですか。モチベーションを保つのが大変ですね。

倉島 他施設の技師からはよい評価はいただいているが、実践しようと考えている施設は少ないように思います。

升田 提示された結果を利用すれば、体外循環の適応を事前に考慮できますね。

倉島 AKIを合併した多くの敗血症患者に血液浄化を施行していますが、回路凝固した患者が必ずしも予後不良ではありません。様々な要因についてさらに検討したいと思います。

新井 日本救急医学会の報告では、DICスコアが5点で死亡率が急に高くなり、DICスコアが5点になる前の時点、つまり4点で治療介入すべきと考えます。このデータベースがあれば、治療介入の妥当性についての検討ができそうですね。

表1 入力項目全80項目

基本情報		検査データ			生体情報		投薬	その他
ID	血液ガス	生化学		血圧	呼吸数	昇圧剤	24時間以内に回路凝固あり	
氏名	PH	TP	Alb	肺動脈圧	心拍数	輸血	コメント	
年齢	PO ₂	UN	Glu	中心静脈圧	体温	抗凝固剤	回路交換	
疾患	PCO ₂	T-Bil	Na	GCS	尿量	rTM	CTR	
体重	Lactate	Cre	K	SvO ₂	CO	AT製剤		
入力日	HCO ₃	CRP	PCT	FiO ₂	CI	抗菌薬		
入力時間			FHb	呼吸器設定	血液浄化設定	steroid		
開始時間	血算	凝固系		補助循環設定				
実施者	WBC	Fbg	TAT					
治療内容	PLT	APTT	PIC					
治療材料	HCT	FDP	DD					
挿管有無		AT	ACT					
慢性疾患症例 又は 緊急手術症例		PT	SF					
予定手術後 症例		PC						

倉島先生提供

集中治療室における看護師としての役割

升田 では、看護師の立場から話を伺いたいと思います。

森安 集中治療における看護師の役割について紹介します。厚生労働省が発表した集中治療における安全管理指針には、看護師の役割として「病態生理の理解と患者の綿密な観察を行い、異常の早期発見と早期対応に努めること」との記載があります。ICUでの看護師業務は、薬剤投与指示、アラーム対応、呼吸管理、病態変化の早期発見など、非常に膨大です。これらの業務を円滑に行うには、自分が医療チームの一員として、多くの知識を身につけることが必要です。

敗血症は予後不良の病態です。診療が後手に回ると、看護師にとって非常につらい業務になります。敗血症の病態や症状とともに、合併症対策を含めた敗血症の診断や治療方法を理解しておく必要があると思います(表2)。患者の一番そばで全身状態の変化をモニタリングして、スタッフに報告することが、看護師として重要な役割の一つと考えます。

また、敗血症性ショックの診療で意識すべきことはスピードです。診断、原因除去、臓器灌流を維持するスピードをいかに早めるかによって予後の改善と合併症の低減が可能だと思います。当院の集中治療では、看護師1人が2人の患者をみていて患者1人につきっきりにはなれません。急変の場合は、集中して看護にあたりますが、膨大な業務の優先順位をつけて、次に何をすべきかを予測しながら行動しています。

看護師の中でも、薬剤投与は重要な仕事の一つです。集中治療では非常に多くの薬剤を扱っています。薬剤投与に際し、薬剤の特性、禁忌、使用上の注意、配合変化、作用／副作用を踏まえた適正な使用が、患者の生命に影響します。集中治療で扱う薬剤の投与は、緊急性が高いので、配合変化が少なく、調製方法が簡便であり調製に要する時間が短い薬剤が望ましいと考えます。また、投与時間が短い薬剤であれば、その分他の業務が可能になり非常に助かります。

新井 薬剤師としても、簡便な投与法の薬剤であれば、投薬指示に気を遣うことが少なくなります。

森安 薬剤投与のセッティングは看護師の業務です。使用上の注意、溶解量などがマニュアルになっていれば大変助かります。末梢投与で静脈炎を起こしやすい薬剤や配合変化が多い薬剤の扱いは慎重にならざるを得ません。

新井 敗血症は高齢者が多いため、高齢者の場合ラインが足りないので大変困ります。

森安 ラインの確保には、薬剤師との相談が不可欠です。集中治療では、緊急性も大切ですので、日ごろから迅速かつ円滑なコミュニケーションを心がけることが必要です。

新井 看護師はいろいろな知識が必要となりますね。

森安 チーム医療の一員として、看護師が薬剤に関する知識を得る機会がさらに必要だと思います。敗血症性ショックに対する治療の経過は、チーム医療がうまくできているかがわかると思います。

表2 看護師の立場で大事な点は、「敗血症」の早期発見！

患者さんの状態から「敗血症かも…？」を疑うことが重要
定義

敗血症とは、感染が原因で全身性炎症反応症候群
(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が引き起こされていること、と定義されています。

SIRS項目(4項目のうち、2項目以上をみたす病態)

- ① 体温 > 38°C または < 36°C
- ② 心拍数 > 90回/分
- ③ 呼吸数 > 20回/分 または $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ torr}$
- ④ 白血球数 > 12,000/mm³ または < 4,000/mm³
または未熟型白血球 > 10%

「何かおかしい！」看護師の立場で気にかけておく項目

Bone ら、1992³⁾ より引用改変

総合討論

升田 本日は興味深い話をありがとうございました。敗血症は重篤な病態なので、多職種で、協力して診療にあたる、まさにチーム医療が必須な病態だと思います。

新井 病院の規模にかかわらず、どの病院でも標準的な治療ができればよいのですが、なかなかそういうわけにはいきません。発症頻度は異なりますが、小病院でもDICに遭遇します。マニュアルを作って、標準的な治療がどの患者に対してもできればと思います。

升田 では、DIC治療について討論したいと思います。リコモジュリンについて、それぞれの立場からコメントいただければと思います。

倉島 リコモジュリン投与例では回路が凝固するまでの時間が長いという報告があります⁴⁾。敗血症性DIC患者で血液浄化すると回路凝固することが多いため、回路凝固をしにくい薬剤は非常に有用です。

升田 我々の施設ではカンファレンスに臨床工学技士も参加しており、治療内容を共有しています。DICを合併した血液浄化

療法を行っている患者では、しばしば夜間に体外循環回路や膜の詰まりにより回路交換を余儀なくされます。当施設では臨床工学技士は持続血液浄化療法中のdown timeが生じることを忌避する傾向にあり、回路内凝固を早期に判断するために、綿密なモニタリングを行っています。やはりDIC治療の選択肢として血液浄化療法が円滑に行えることも念頭に置いて、リコモジュリンを用いることが多いです。

森安 重症な病態を前にバタバタしている中で、30分間投与で配合変化あまり気にしなくていいというところが魅力です。

升田 敗血症治療薬として欧米で承認されていた活性化プロテインC(APC)製剤は、2011年に販売中止になりました。しかしながら、APC製剤もDIC合併例だけに限定すれば、良好な結果が得られたとの報告もあります。リコモジュリンは、トロンビンによるプロテインCの活性化を促進し、APCを生成することによって抗凝固作用を発揮します。1日1回30分の投与で効果を発揮できるのは、助かります。今後は、ガイドラインで推奨度の高いリコモジュリンやAT製剤を中心とした治療方法が主流になると思います。

新井 リコモジュリンには多くのメリットがあり、使い方も簡単です。そのおかげで、良いフローチャートを作ることができました。トロンビンの量に応じて作用発現するので、APCのように効きすぎリスクも少ないと思います。

升田 リコモジュリンは、有効性と安全性のバランスの良い薬剤だと思います。投与量は、380U/kgですが、重篤な腎障害の場合には130U/kgに減量しています。

倉島 我々の施設では、透析が必要となるような重篤な腎障害患者では減量しています。

升田 敗血症性DICでは薬物動態学的には分布容積が広くなっています、輸液負荷による全身性浮腫によって血中濃度が下がる可能性があり、減量すると効果が期待できない場合も考えられます。

新井 抗生剤や抗真菌剤ではTDMを考慮して治療します。DIC治療におけるTDMの必要性については現時点で不明ですが、薬物動態学的な考え方方は必要だと思います。

升田 今回は、普段聞けないことを聞くことができ、みなさんの診療に対する思いがよくわかりました。

本日はありがとうございました。

文献

- 1) 中川聰. INTENSIVIST. 2014; 6(3): 352-4.
- 2) Ito T et al. J Thromb Haemost. 2011; 9(1): 168-73.
- 3) Bone RC et al. Chest. 1992; 101(6): 1644-55.
- 4) 竹内正志ほか. 日本急性血液浄化学会雑誌. 2014; 5(1): 35-9.

リコモジュリン®点滴静注用12800

(禁忌を含む使用上の注意の改訂に)
(十分ご留意ください。)

日本標準商品分類番号 873339

商品名	和名	リコモジュリン®点滴静注用12800	承認番号	22000AMX00023000	規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品*
	洋名	Recomodulin® Inj. 12800	承認年月	2008年1月	※注意一医師等の処方箋により使用すること	
一般名	和名	トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)	葉価収載	2008年4月	再審査期間	8年 (2016年1月満了)
			販売開始	2008年5月	貯 法	室温保存
製造販売元	旭化成ファーマ株式会社				使用期限	外箱等に表示 (3年)

- 【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.妊娠又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

組成・性状

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

本剤の有効成分であるトロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) は、製造工程でチャイニーズハムスター卵巣細胞、ウシ血清 (ニュージーランド産又はオーストラリア産)、抗トロンボモデュリン アルファマウスモノクローナル抗体を使用している。
 a)国立医薬品食品衛生研究所と旭化成ファーマ㈱にて統一化された活性単位を使用
 b)本剤1バイアルに日局生理食塩液2mLを加え溶解した場合

効能・効果

汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

効能・効果に関する使用上の注意

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

用法・用量

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

*注射液の調製法

1バイアル(12,800U) 当り2mLの日局生理食塩液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100mLに希釈し、点滴静注する。

用法・用量に関する使用上の注意

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注意すること。

使用上の注意

1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1)重篤な腎機能障害のある患者 (患者の症状に応じ適宜130U/kgに減量して投与すること。なお、血液透析療法中の患者には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)急性前骨髓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球数が10,000/ 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。]

2.重要な基本的注意

- (1)頭蓋内出血、肺出血、消化管出血 (継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血) が認められた場合には投与を中止すること。 [本剤の国内の臨床試験において、胃腸出血、喀血、気道出血、膚出、肺出血、メラノ、胸膜、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、神経の圧迫により痺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、患者の神經障害の徵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から離脱であった。]
 (6)本剤は蛋白質剤であり、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれる可能性があるので、観察を十分に行って、これら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を考慮し、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。]

3.相互作用

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

併用注意 (併用に注意すること)

- 葉剤名等
- | 葉剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|---|--|
| 抗凝固剤 | 本剤の作用が増強するおそれがある。他の抗凝固剤と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。
これらの葉剤が单独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。併用にあたっては、出血症状・凝血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。 |
| 血栓溶解剤 | 他の抗凝固剤 (ヘパリン) で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葉剤のフィブリ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有する葉剤 | 本剤の抗凝固作用とこれら葉剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。 | |

4.副作用

- 本剤の承認時までの副作用発現状況は以下のとおりである。国内における臨床試験での安全性評価対象症例279例中36例 (12.9%) に副作用が認められた。血清AST (GOT) 上昇10例 (3.6%)、血清ALT (GPT) 上昇8例 (2.9%)、

カテーテル留置部位出血7例 (2.5%)、尿沈渣赤血球5例 (1.8%) 等であった。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)
 使用成績調査の安全性評価対象症例4062例中288例 (7.1%) に副作用が認められた。その主なものは、血清ALT (GPT) 上昇25例 (0.6%)、血清AST (GOT) 上昇23例 (0.6%)、皮下出血17例 (0.4%)、血管穿刺部位出血、鼻出血が各16例 (0.4%)、メラノ、胃腸出血が各14例 (0.3%) 等であった。なお、出血に関連する副作用は223例 (5.5%) で認められた。また、小児等への投与例では、270例中15例 (5.6%) に副作用が認められた。(第5回安全性定期報告時)

1)重大な副作用

出血：頭蓋内出血 (0.5%)、肺出血 (0.4%)、消化管出血 (0.8%) 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、徵候がみられた場合は画像診断等により確認し、投与を中止する等、適切な処置を行ふこと。

2)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)、カテーテル留置部位出血、血管穿刺部位出血、皮下出血、鼻出血、口内出血、血尿、血栓、紫斑 (病)	
皮膚・皮膚附属器障害	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	アルカリファスファターゼ上昇	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、糖尿病、コリンエストラーゼ低下、血中尿酸低下、高トリグリセид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	尿潜血陽性、尿沈渣赤血球	蛋白尿、尿円柱、尿沈渣白血球
一般的全身障害		胸痛、浮腫、発熱

発現頻度は承認時の臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の結果をあわせて算出した。

5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。 [動物実験で大量投与により、脳からの出血 (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。妊婦への投与は臨床での経験がない、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。]

7.小児等への投与

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

8.過量投与

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

9.適用上の注意

- (1)調製方法：溶解後は速やかに使用すること。
 (2)投与経路：点滴静注にのみ使用すること。
 (3)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。

包装

リコモジュリン点滴静注用12800 : 1バイアル、10バイアル

■詳細は製品添付文書をご参照ください。

製造販売元 (資料請求先)

旭化成ファーマ株式会社

〒101-8101 東京都千代田区神田錦町一丁目10番地

URL:<http://www.asahikasei-pharma.co.jp>

* * 2016年4月改訂 (第8版)

* 2015年4月改訂

旭化成ファーマ株式会社