

として臨床応用するため、約20年前から遺伝子組換え技術を用いて作製されたTMの細胞膜外の3つのドメイン(498アミノ酸)を含む可溶性蛋白質³⁾の臨床試験が行われ、2007年成功裏に終了した⁴⁾。そして、2008年5月、本邦において、世界初の遺伝子組換えヒトトロンボモジュリン製剤であるリコモジュリンが、汎発性血管内凝固亢進症(DIC)の治療薬として承認された。

2. 作用機序

DICは、重症感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌などの重篤な基礎疾患に合併する。その発生機序は基礎疾患により異なるが、共通するのはトロンビンの過剰生成が起こることである。その結果、全身の微小血管内に血栓を生じ、微小循環障害により臓器障害、あるいは線溶系の異常亢進と消費性凝固障害により出血症状を来す。リコモジュリンは、天然のTMと同様に、トロンビンによるプロテインCの活性化を促進する。その結果生じた活性化プロテインC(APC)は、凝固第Va因子及び凝固第VIIIa因子を不活化することによってトロンビンの生成を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する。

3. 用法・用量

「リコモジュリン点滴静注用12800」は、トロンボモジュリンアルファ(遺伝子組換え)として12800Uを含有する凍結乾燥製剤である。通常、成人には1バイアル(12800U)当り2mlの日局生理食塩水で溶解し、体重あたりの必要量(380U/kg)を100mlの日局生理食塩水に希釈し、1日1回30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

4. 薬物動態

健康成人男子にリコモジュリン1900U/kgを2時間かけて静脈内持続投与したとき、血漿中のリコモジュリンは、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 α}約4時間、T_{1/2 β}約20時間)。

また、投与されたりコモジュリンは、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と考えられた。

5. 臨床効果

第Ⅲ相試験は、旧厚生省DIC診断基準に基づいてDICと診断された(DICの基礎疾患が造血器悪性腫瘍あるいは感染症)患者232例を対象に実施された⁴⁾。リコモジュリン(380U/kgを1日1回30分静脈内持続投与)、あるいはヘパリン(8U/kg/hr 24時間静脈内持続投与)のいずれかが6日間実施された。リコモジュリン群とヘパリン群におけるDIC離脱率の差の点推定値(95%信頼区間)は16.2%(3.3%~29.1%)であり、非劣性が検証された。また、出血症状の経過において優れており(p=0.0271)、同時に出血症状の消失率も高いという結果であった。凝血学的検査値(TAT、D-ダイマー、PAI-1)についても高い改善効果を示した。

6. 安全性

投与期間中7日目までの出血症状に関連する有害事象は、リコモジュリン群で116例中50例(43.1%)、ヘパリン群で115例中65例(56.5%)であり、リコモジュリン群で有意に低いという結果であった(P=0.0487)。

臨床試験における副作用は、279例中36例(12.9%)に認められた。主な副作用は、血清AST(GOT)上昇10例(3.6%)、血清ALT(GPT)上昇8例(2.9%)、カテーテル留置部出血7例(2.5%)、尿沈渣赤血球5例(1.8%)であった。なお、重大な副作用として肺出血1例(0.4%)が認められている。

7. 抗凝固薬の中における位置づけ

本邦においてこれまでに多くの抗凝固薬がDICを対象疾患として開発され、その殆どがヘパリンを対照薬とした臨床試験を実施し承認されてきたという経緯がある。その中で、リコモジュリンは、ヘパリンに対する非劣性が最も明確に検証されて

いるばかりでなく、出血症状の改善や凝血的検査値の改善、出血症状に関する有害事象発現率等についても優れていることが示されている。現時点で、DIC に対して最もしっかりとした臨床試験のエビデンスを持つ抗凝固薬であると考えられる。

8. 使用にあたっての注意

リコモジュリンの効能・効果は汎発性血管内血液凝固症（DIC）全般であるが、臨床試験において造血管悪性腫瘍あるいは感染症以外の基礎疾患の患者についての使用経験は少ない。また、添付文書上で投与期間の規定は無いが、臨床試験において7日間以上の投与経験は無いため、7日間以上の投与を検討する場合は、基礎疾患の病態、凝血的検査値および臨床症状から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実施する必要がある。さらに、リコモジュリン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、症状に応じて適宜130U/kgに減量して投与する必要がある。また、血液透析療法中の患者には必ず130U/kgに減量して投与する。130U/kgは用量設定試験におい

てリコモジュリンの有効性が認められた用量である。また、臨床試験では薬剤の効果を正確に判定するため他の抗凝固剤を併用禁止としたため、他の抗凝固剤との併用時における効果や安全性に係るデータは現時点では得られていない。それに加えて、抗凝固作用が相加的に増強する可能性も考えられるため、他の抗凝固剤との併用に際しては慎重な判断が必要である。

これらの注意点については、今後、市販後調査においてデータを集積して明らかにして行く必要がある。

文 献

- 1) Esmon NL, Owen WG, Esmon CT : Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem* **257** : 859-864, 1982.
- 2) Suzuki K, Kusumoto H, Deyashiki Y, et al : Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation. *EMBO J* **6** : 1891-1897, 1987.
- 3) Suzuki K, Hayashi T, Nishioka J, Zushi M, Honda K, Yamamoto S, Hashimoto S : A domain composed of epidermal growth factor-like structures of human thrombomodulin is essential for thrombin binding and for protein C activation. *J Biol Chem* **264** : 4872-4876, 1989.
- 4) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, 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* **5** : 31-41, 2007.