

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ノバスタン HI 注 10mg/2mL

②スロンノン HI 注 10mg/2mL

[一 般 名] アルガトロバン水和物

[申 請 者] ①三菱ウェルファーマ株式会社（現、田辺三菱製薬株式会社）

②第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 5 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 10 年とされた。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 20 年 5 月 16 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ノバスタン HI 注 10mg/2mL
②スロンノン HI 注 10mg/2mL
- [一 般 名] アルガトロバン水和物
- [申請者名] ①三菱ウェルファーマ株式会社（現、田辺三菱製薬株式会社）
②第一三共株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日
- [剤型・含量] 注射剤：1 アンプル（2mL）中、アルガトロバン水和物として 10mg 含有
- [申請区分] 医療用医薬品（4）、（6）新効能・新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 16 年 3 月 22 日指定）
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 5 月 16 日

- [販 売 名] ①ノバスタン HI 注 10mg/2mL
②スロンノン HI 注 10mg/2mL
- [一 般 名] アルガトロバン水和物
- [申請者名] ①三菱ウェルファーマ株式会社（現、田辺三菱製薬株式会社）
②第一三共株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構は、ヘパリン起因性血小板減少症（以下、HIT）患者の数が非常に少ないこと等から、HIT 及び血栓塞栓症を併発した HIT（以下、HITTS）患者を対象とした国内臨床試験の症例数は極めて限られているものの、アルガトロバン水和物注射剤（以下、本剤）の有効性について、国内臨床試験成績は、同様の患者を対象として本剤の有効性が示唆された海外臨床試験成績と矛盾するものではなく、本邦においても本剤の有効性は期待できるものと判断した。一方、本剤の安全性については、出血や肝機能障害等のリスクに十分注意する必要があるものの、国内における開始用量は、既承認の「脳血栓症」における用量を基準に、海外より低い用量に設定されていること、本剤の持続用量は、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）のモニタリングにより調節されること等から、適正な使用状況下であれば、臨床上大きな問題が起こる可能性は低いと考えた。

また、本剤は、The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. (Warkentin TE et al. *Chest*.126: 311-37, 2004 : 以下、ACCP ガイドライン) 等の国際的なガイドライン、国際的に標準とされる教科書及び国際的に信頼性が高いとされる雑誌における総説等において、HIT に対する第一選択薬のひとつとして推奨されていること、国内臨床現場でも HIT 患者に投与されている実態があることも踏まえ、本剤を HIT における血栓症に使用する抗凝固薬として臨床現場に提供することの意義はあると判断した。

以上を踏まえ、製造販売後に本剤が投与された全例を対象とする調査において可能な限りの情報収集を行うこと及び収集された情報を基に適切な情報提供を行うことを前提として、本邦において、申請用法・用量により本剤を使用することは認められると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の効能・効果、用法・用量のもとで、承認条件を付した上で承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] (下線部今回追加)

- 下記疾患に伴う神経症候（運動麻痺）、日常生活動作（歩行、起立、坐位保持、食事）の改善
 - ・ 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く）

- 慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善
- 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
 - ・ 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者
 - ・ アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者（アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの）
- ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制

[用法・用量]（下線部今回追加）

- 下記疾患に伴う神経症候（運動麻痺）、日常生活動作（歩行、起立、坐位保持、食事）の改善
 - ・ 発症後48時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く）

通常、成人に、はじめの2日間は1日6管（アルガトロバン水和物として60mg）を適当量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管（アルガトロバン水和物として10mg）を適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回、1回3時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- 慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善

通常、成人1回1管（アルガトロバン水和物として10mg）を輸液で希釈し、1日2回、1回2～3時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
 - ・ 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者
 - ・ アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者（アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの）

通常、成人に、体外循環開始時に1管（アルガトロバン水和物として10mg）を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時2.5管（アルガトロバン水和物として25mg）より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血（残血）、透析効率および透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時0.5～4管（アルガトロバン水和物として5～40mg）を目安とする。
- ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制

本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.7μg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①ノバスタン HI 注 10mg/2mL

②スロンノン HI 注 10mg/2mL

[一 般 名] アルガトロバン (JAN の変更に伴い、アルガトロバン水和物に変更予定)

[申請者名] ①三菱ウェルファーマ株式会社 (現、田辺三菱製薬株式会社)

②第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日

[剤型・含量] 注射剤：1 アンプル (2mL) 中、アルガトロバンとして 10mg 含有

[申請時効能・効果] (下線部今回追加)

○下記疾患に伴う神経症候 (運動麻痺)、日常生活動作 (歩行、起立、坐位保持、食事) の改善

・発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期 (ラクネを除く)

○慢性動脈閉塞症 (バージャー病・閉塞性動脈硬化症) における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善

○下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)

・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者

・アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者 (アンチトロンビンⅢが正常の 70% 以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血 (残血) が改善しないと判断されたもの)

○ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) における血栓症の予防及び治療

[申請時用法・用量] (下線部今回追加)

○下記疾患に伴う神経症候 (運動麻痺)、日常生活動作 (歩行、起立、坐位保持、食事) の改善

・発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期 (ラクネを除く)

通常、成人に、はじめの 2 日間は 1 日 6 管 (アルガトロバンとして 60mg) を適当量の輸液で希釈し、24 時間かけて持続点滴静注する。その後の 5 日間は 1 回 1 管 (アルガトロバンとして 10mg) を適当量の輸液で希釈し 1 日朝夕 2 回、1 回 3 時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

○慢性動脈閉塞症 (バージャー病・閉塞性動脈硬化症) における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善

通常、成人 1 回 1 管 (アルガトロバンとして 10mg) を輸液で希釈し、1 日 2 回、1 回 2~3 時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

○下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)

- ・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者
- ・アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者（アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの）

通常、成人に、体外循環開始時に1管（アルガトロバンとして10mg）を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時2.5管（アルガトロバンとして25mg）より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血（残血）、透析効率および透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時0.5～4管（アルガトロバンとして5～40mg）を目安とする。

○ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）における血栓症の予防及び治療

本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバンとして0.7μg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

〔特記事項〕 希少疾病用医薬品（平成16年3月22日指定）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アルガトロバン（以下、本薬）は、アルギニン骨格を有する直接的抗トロンビン薬である。本薬注射剤（以下、本剤）は、国内において、1990年1月に「慢性動脈閉塞症（バジュー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善」を効能・効果として承認された。その後、1996年4月に「発症後48時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く）に伴う神経症候（運動麻痺）、日常生活動作（歩行、起立、坐位保持、食事）の改善」及び「先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者・アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）」の効能・効果について追加承認されている。

海外においては、本剤は2000年に米国で承認されて以降、カナダ、欧州（スウェーデン、オランダ、ドイツ、オーストリア、デンマーク、ノルウェー、アイスランド及びイタリア）、韓国及び中国で承認されており、ヘパリン起因性血小板減少症（以下、HIT）に関する効能・効果について、米国、カナダ、欧州8カ国で承認されている。

今般、日本人のHIT又は血栓塞栓症を併発したHIT（以下、HITTS）患者を対象とした医師主導治験の成績等を基に、三菱ウェルファーマ株式会社（現、田辺三菱製薬株式会社）及び第一三共株式会社により「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）における血栓症の予防及び治療」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は、「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）における、血栓症の予防及び治療、経皮的冠インターベンション施行時（HIT 発症リスクのある患者に対して施行する場合を含む。）の血液の凝固防止、血液体外循環（血液透析）時の灌流血液の凝固防止」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（2004年3月22日付）。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の効能追加に係る薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

1) 本薬の代謝に関与するチトクローム P450（以下、CYP）分子種（添付資料 5.3.2-1、参考資料 5.3.2-1）

in vitro において、10 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5）をそれぞれ発現させた [REDACTED] 昆虫細胞マイクロソームを用いて本薬の酸化的代謝に関与すると考えられるヒトの CYP 分子種が検討された。本薬は、CYP3A4 及び 3A5 によってのみ代謝され、基質消失速度はそれぞれ、4.38 及び 0.270 pmol/pmol CYP/min であった。また、ヒト肝マイクロソーム系における本薬の代謝活性は、抗ヒト CYP3A4 抗体により阻害され、本薬濃度 1 及び 10 µmol/L における阻害率はそれぞれ 80.6 及び 78.7% であった。

本薬 100 µM を CYP3A4 及び 3A5 の阻害剤である Troleandomycin（100 µM）及び CYP3A4 の基質である Nifedipine（200 µM）存在下で、ヒト肝マイクロソームとともにインキュベーションした時、本薬の酸化的代謝物の生成はそれぞれ 98~99% 及び 85~94% 阻害された。

以上より、本薬の酸化的代謝には主に CYP3A4 が関与し、CYP3A5 も一部関与していることが示唆された。

2) CYP 分子種の代謝活性に及ぼす影響（添付資料 5.3.2-2）

in vitro において、ヒト肝マイクロソームを用いて 6 種の分子種（CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の特異的プローブ基質代謝活性への影響を指標として、本薬の CYP 活性へ

の阻害作用が検討された。本薬 100 μ M による代謝活性阻害率は、いずれの CYP 分子種においても 20%未満であったが、本薬 200 μ M により CYP2C19 及び 2D6 活性がそれぞれ 28 及び 45%阻害された。本薬 200 μ M (101.6 μ g/mL に相当) は、ヒトに本薬 5 μ g/kg/min を 4 時間静脈内持続投与したときに到達する未変化体の血漿中濃度の約 100 倍に相当する。

(2) 患者における薬物動態

1) 国内第Ⅲ相試験 (ARG-J 試験) (添付資料 5.3.5-1)

本剤を 0.7 μ g/kg/分 (3 例) 又は 0.2 μ g/kg/分 (1 例) にて投与開始し、その後活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、aPTT) が投与前値の 1.5~3.0 倍 (出血リスクのある患者では 1.5~2.0 倍) となるよう用量調節された HIT 患者において、血中濃度、aPTT 及び活性化凝固時間 (以下、ACT) が測定された。本剤 0.7 μ g/kg/分持続投与時の血中濃度は 200~500ng/mL であり、用量の増加に伴い血中濃度は上昇する傾向が示された。aPTT 及び ACT は血中濃度の上昇に伴い増加した。個々の患者では、aPTT はほぼ 50~80 秒にコントロールされ、その際、ACT はほぼ 200~300 秒の範囲内であった。

< 審査の概要 >

機構は、*in vitro* 試験において本薬の主な酸化的代謝酵素が CYP3A4 であることが示されたことを踏まえ、本薬と CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性を考察し、添付文書において注意喚起する必要があるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外で実施された CYP3A4 及び 3A5 の阻害剤であるエリスロマイシンと本薬との薬物相互作用を検討する臨床試験 (Tran JQ et al. *J. Clin. Pharmacol.* 39: 513-519, 1999) において、エリスロマイシン 500mg/回を 1 日 4 回 6 日間経口反復投与した時点で本薬を 1 μ g/kg/分で 5 時間定速静注した時と本薬を単独投与した時の血漿中本薬濃度推移、薬物動態学的パラメータ及び aPTT に差は認められなかった。

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験により、CYP3A4 (一部 3A5、以下同様) が主として本薬の酸化的代謝に関与するという結果が示されたのに対し、*in vivo* において本薬の薬物動態に対するエリスロマイシンの影響がほとんど認められなかった理由は、本薬の CYP3A4 による酸化的代謝物のヒト尿糞中への合計排泄率が、投与開始 24 時間後までに投与量の約 15%程度であるため (井澤修等. *薬理と治療* 14 Suppl5: 251-63, 1986)、本薬の消失全体に対する CYP3A4 による代謝の寄与が限定的であるためと考えられた。また、本薬の CYP3A4 による酸化的代謝物の割合 (約 15%)、及び本薬未変化体として尿及び胆汁を介して排泄された割合 (約 35%) を差し引いた残りの約 50%は、別途実施された動物試験の結果 (飯田成宇等. *薬物動態* 1: 377-95, 1986 等) から、酸化的代謝以外の経路 (未同定) により生成した高極性の代謝物として排泄されるものと推察された。したがって、本薬の CYP3A4 による代謝は本薬の主要な消失経路ではないと考えられ、CYP3A4 を介した薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いものと推定される。さらに、本剤が 1990 年に承認された後、現在までに本剤と CYP3A4 阻害剤との併用により懸念すべき薬物相互作用が認められたとの報告はないことも踏まえると、新たな注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

HIT 及び HITTS 患者を対象に実施された国内臨床試験 1 試験 (ARG-J 試験) 及び海外臨床試験 2 試験 (ARG-911 及び ARG-915 試験) の成績が評価資料とされた。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (ARG-J 試験) (添付資料 5.3.5-1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本邦における HIT 及び HITTS 患者の血栓塞栓症の予防及び治療における本剤の有効性及び安全性並びに本邦と米国における本剤の有効性及び安全性の類似性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が実施された (目標症例数: 10～30 例)。

対象は、HIT 又は HITTS の診断基準に該当する患者 (HIT 診断基準: ①ヘパリン投与後に血小板数が投与前値比 50%以上減少又は 10 万/ μ L 以下に減少②他に明らかな血小板減少の原因が認められない、HITTS 診断基準: HIT の診断基準を満たし、かつヘパリン投与後に、適切な画像診断により動脈又は静脈に血栓が観察された患者、又は心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓症その他血管閉塞症等臨床所見を示す血栓塞栓症を発症している)、又は HIT に関する陽性検査所見を有する患者とされた。また、他の抗凝固薬 (aPTT 値が治療域に達した後は、HIT/HITTS 症状の改善をみながら、ワルファリン併用可)、ヘパリン製剤及びシメチジンが併用禁止薬とされた。

用法・用量は、本剤 0.7 μ g/kg/分 (肝機能障害や出血リスクのある患者は、0.2 μ g/kg/分) を開始用量として静脈内持続投与し、約 2 時間経過後、aPTT 値が基準値 (投与前値) の 1.5～3.0 倍かつ 100 秒以下 (出血リスクのある患者では 1.5～2.0 倍) となるように用量調節を行い (肝機能障害や出血リスクのある患者は、さらに 4 時間後 (投与開始 6 時間後) に aPTT を測定し用量調節)、aPTT が治療域に達した後、HIT/HITTS 症状の改善をみながら、必要に応じてワルファリンへの切替えを行うこととされた。なお、本剤の投与期間は、最大 14 日間とされ、経口投与ができないが抗凝固療法が必要な場合は、最大 42 日間まで延長可能とされた。

同意取得 8 例 (HIT 患者: 6 例、HITTS 患者: 2 例) 全例に本剤が投与され、全例が Intention To Treat (以下、ITT) 集団に採用された。本試験では ITT 集団が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「全ての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」は、HIT 患者では 1/6 例 (16.7%)、HITTS 患者では 0/2 例 (0%) 認められた。なお、HIT 患者の 1 例において、本剤投与開始 2 日後に左後脛骨動脈血栓症が発症したが、本剤の投与を継続した結果、処置を行うことなく、本剤投与開始 10 日後に軽快した。

有効性の副次的評価項目について、「血栓塞栓症による死亡」は認められなかった。「血小板数の回復 (本剤投与前値が 10 万/ μ L 未満の場合は投与開始後 10 万/ μ L 以上への増加、投与前値が 10 万/ μ L 以上の場合は投与前値と同レベル又は増加と定義)」は、HIT 及び HITTS 患者において、それぞれ投与開始 3 日以内では 2/4 例 (50%) 及び 0/2 例 (0%)、本剤投与期間内では 3/4 例 (75%) 及び 2/2 例 (100%) 認められた。なお、本剤投与前に既に血小板数が回復していた HIT 既往症例である HIT 患者 2 例は除外された。「抗凝固療法の達成 (aPTT が投与前値の 1.5 倍以上に延長と定義)」は、HIT 及び HITTS 患者において、それぞれ投与開始 2 時間後以降で最初のモニタリング時では 4/6 例 (66.7%) 及び 2/2 例 (100%)、投与期間中では 5/6 例 (83.3%) 及び 2/2 例 (100%) 認められた。

安全性評価項目について、「大出血」は、HIT 及び HITTS 患者で、それぞれ 1/6 例 (16.7%)

及び 0/2 例 (0%)、「小出血」が 2/6 例 (33.3%) 及び 0/2 例 (0%) 認められた。HIT 患者における大出血は頭蓋内出血であり (72 歳男性)、重篤、重症度は高度と判定され、因果関係は否定されなかった (全弓部置換術後の心房細動に対してヘパリン投与を開始し、24 日目に血小板が減少 (3,000/ μ L) したため、本剤 0.2 μ g/kg/分を開始したが、3 日目に頭蓋内出血が発現 (発現時の血小板数 : 3,000/ μ L) したため、本剤投与を中止 (本剤投与中止 3 日後から血小板数は回復))。「輸血」は、HIT 患者の 2/6 例 (33.3%)、HITS 患者の 2/2 例 (100%) で実施され、1 回あたりの輸血量は血小板製剤が 10~65 単位、赤血球濃厚液及び新鮮凍結血漿が 2~4 単位であった。このうち、出血関連の有害事象に対する処置として輸血を必要としたのは、頭蓋内出血が認められた 1 例 (血小板輸血) のみであった。

有害事象は、全例に発現し、HIT 患者では、便秘が 3 例、心房細動が 2 例、貧血、心不全、急性心不全、心室性期外収縮、結膜出血、腹痛、嚥下障害、肛門周囲炎、胃不快感、術中出血、痙攣、顔面神経麻痺、不安、不眠症、腎機能障害、月経過多、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、咯血、胸水、嚥下性肺炎、点状出血、発疹、紅斑性皮疹、四肢動脈血栓症及び頭蓋内出血が各 1 例発現した。HITS 患者では、心房細動、上室性期外収縮、心室性期外収縮、肝障害、術後創感染、尿中血陽性、肺炎及び蕁麻疹が各 1 例発現した。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は HIT 患者の 3/6 例 (50%) に 4 件 (頭蓋内出血、嚥下性肺炎と急性心不全及び呼吸困難) 発現した。頭蓋内出血は、本剤との因果関係が否定されなかった。

臨床検査について、治験責任 (分担) 医師が、臨床的に意味があると認めた臨床検査値異常変動を有害事象として取り扱った。末梢血検査及び血液生化学検査における有害事象は、HIT 患者では 3 例 11 件に発現し、その内訳及び発現数は、貧血 (赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下) 1 例 1 件、血小板数増加 1 例 1 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 増加 1 例 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 増加 1 例 2 件、血中アルカリホスファターゼ (以下、ALP) の上昇 1 例 1 件、抱合型ビリルビン増加 1 例 1 件、総ビリルビン値の上昇 1 例 1 件、血中乳酸脱水素酵素 (以下、LDH) の上昇 1 例 1 件及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、 γ -GTP) の上昇 1 例 1 件であった。重症度は、貧血が中等度、その他は軽度であった。転帰はいずれも回復であり、処置を要したものは貧血に対する鉄剤投与のみであった。本剤との因果関係が否定できず副作用と判定されたのは、貧血、血小板数増加、ALT 増加、AST 増加及び γ -GTP 増加の各 1 例 1 件であった。HITS 患者では当該有害事象は認められなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験

1) ARG-911 試験 (添付資料 5.3.5-2、実施期間 19■■年■■月~19■■年■■月)

HIT 及び HITS 患者における本剤の有効性及び安全性をヒストリカルコントロール (以下、HC) と比較する目的で、多施設共同非盲検試験が米国で実施された (目標症例数 : HIT 患者約 150 例、HITS 患者約 150 例、計 300 例)。

対象は、HIT、HITS 及び HIT/HITS に関する陽性所見を有する患者とした (HIT 診断基準 : ①血小板数がヘパリン投与開始後 10 万/ μ L 未満、又は 50%以上減少し、HIT 以外に原因が認められない患者②動脈もしくは静脈に血栓が認められない患者、HITS 診断基準 : ①血小板数がヘパリン投与開始後 10 万/ μ L 未満、又は 50%以上減少し、HITS 以外に原因が認められない患者②ヘパリン投与後に、適切な画像診断 (血管超音波、血管造影等) により動

脈もしくは静脈に血栓が観察された患者、あるいは急性心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、その他の血管閉塞症（脈拍触知不能、冷感、四肢チアノーゼ等）がある等臨床所見を示す患者）。また、ワルファリン以外の抗凝固薬及びシメチジンが併用禁止薬とされた。一方、HC 群には、本治験参加施設において、同選択基準を満たし、かつ抗トロンビン薬を使用しなかった症例がレトロスペクティブに選択され登録された。

用法・用量は、本剤 2 μ g/kg/分を開始用量として静脈内持続投与し、約 2 時間経過後、aPTT 値が基準値（投与前値）の 1.5~3.0 倍かつ 100 秒以下（10 μ g/kg/分を上限）となるように用量調節することとされた。本剤の投与期間は最大 14 日間とされた。

本剤群では HIT 患者 160 例（HIT 抗体陽性歴があり、血小板減少を呈していない 31 例を含む）、HITTS 患者 144 例の計 304 例が ITT 集団とされた。また、HC 群として、HIT 患者 147 例（HIT 抗体陽性歴があり、血小板減少を呈していない 8 例を含む）、HITTS 患者 46 例の計 193 例が選択された。以上 497 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「37 日以内のすべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合は、表 1 に示した通りであり、HIT 患者では、本剤群における発現割合が HC 群と比較して有意に低かった。HITTS 患者でも同様の傾向を示したが、有意なものではなかった。また、主要評価項目に関する、本剤群に対する HC 群のオッズ比は、HIT 及び HITTS 患者でそれぞれ、1.84 及び 1.67 であった。主要評価項目のうち各被験者において最も早期に観察された事象までの期間についての Kaplan-Meier 法による解析では、HIT 及び HITTS 患者いずれについても、本剤群におけるイベント発現までの時間は HC 群と比較して有意に長かった（HIT 患者：p=0.0101、HITTS 患者：p=0.0140、いずれも Log Rank 検定）。また、主要評価項目のうち各被験者において最も早期に観察された事象の発現に関する、本剤群に対する HC 群のハザード比は、HIT 及び HITTS 患者でそれぞれ、1.678 及び 1.746 であった。

表 1：主要評価項目の発現割合（申請時CTD一部改変）

（%）	HIT患者			HITTS患者		
	HC群 n=147	本剤群 n=160	p値 ³⁾	HC群 n=46	本剤群 n=144	p値 ³⁾
主要評価項目（すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生） ¹⁾	57 (38.8)	41 (25.6)	0.014	26 (56.5)	63 (43.8)	0.131
内訳 ²⁾						
死亡	32 (21.8)	27 (16.9)	0.311	13 (28.3)	26 (18.1)	0.146
四肢切断	3 (2.0)	3 (1.9)	1.000	4 (8.7)	16 (11.1)	0.787
新規血栓塞栓症	22 (15.0)	11 (6.9)	0.027	9 (19.6)	21 (14.6)	0.486

¹⁾ 同一患者で複数のイベントが起きた場合は、重症度ランクを死亡>四肢切断>新規血栓塞栓症とし、重症度が最も高いイベントとして1回カウントした。

²⁾ 主要評価項目の内訳を示した。

³⁾ 主要評価項目は χ^2 検定で、主要評価項目の内訳の各項目はFisher直接確率法で解析した。

有効性の副次評価項目である、「血栓塞栓症による死亡及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合は、HIT 及び HITTS 患者いずれについても、本剤群において HC 群より低かった。

表2：血栓塞栓症による死亡及び新規血栓塞栓症の発現割合（申請時CTD一部改変）

(%)	HIT患者		HITTS患者	
	HC群 n=147	本剤群 n=160	HC群 n=46	本剤群 n=144
新規血栓塞栓症の発生 ¹⁾	33 (22)	13 (8)	16 (35)	28 (19)
血栓塞栓症による死亡 ¹⁾	7 (5)	0 (0)	7 (15)	1 (1)

¹⁾ 重複あり。

「血小板数の回復」（本剤投与期間内は、ARG-J 試験と同様の定義）割合は、HIT 患者では本剤群及びHC群で81%（104/129例）及び41%（57/139例）、及びHITTS患者ではそれぞれ69%（100/144例）及び50%（23/46例）であった。「抗凝固療法の達成」（aPTTが投与前値の1.5倍以上に延長した場合を達成と定義）は初回評価時点がHIT及びHITTS患者で76%（106/139例）及び81%（104/129例）、治験期間中が83%（133/160例）及び94%（135/144例）であった。

安全性について、「大出血」の発現割合は、HIT患者では本剤群及びHC群で3.1%（5/160例）及び8.2%（12/147例）、HITTS患者では10.4%（15/144例）及び2.2%（1/46例）であった。「小出血」の発現割合は、HIT患者では40.0%（64/160例）及び40.8%（60/147例）、HITTS患者では41.7%（60/144例）及び41.3%（19/46例）であった。37日間の観察期間中に輸血を受けた患者の割合は、HIT及びHITTS患者のいずれにおいても、本剤群の方がHC群より少なかった。

有害事象は、HIT及びHITTS患者合計で本剤群に204/304例（67.1%）、HC群に145/193例（75.1%）に認められた。本剤群で5%以上に認められた有害事象は、便秘（17件、5.6%）、下痢（18件、5.9%）、尿路感染（16件、5.3%）、低血圧（18件、5.9%）であった。HC群で5%以上に認められた有害事象は、肺炎（18件、9.3%）、尿路感染（10件、5.2%）、敗血症（27件、14.0%）、ショック（11件、5.7%）、深部静脈血栓症（30件、15.5%）、血栓症（14件、7.3%）、無呼吸（15件、7.8%）、呼吸困難（18件、9.3%）、胸水（19件、9.8%）、気胸（10件、5.2%）、肺塞栓症（10件、5.2%）、心房細動（22件、11.4%）、急性腎不全（11件、5.7%）、腎機能障害（10件、5.2%）であった。両群でともに5%以上に認められた有害事象は、尿路感染であった。重篤な有害事象は本剤群62/304例（20.4%）に認められ、HC群では重篤、非重篤の評価は行われなかった。本剤群で2例以上に認められた重篤な有害事象は胃腸出血（2例2件）、壊疽（3例3件）、肺炎（2例2件）、凝血異常（2例2件）、貧血（3例3件）、血栓症（4例5件）、血栓性静脈炎（5例7件）、出血（4例5件）、深部静脈血栓症（5例5件）、低血圧（2例2件）、末梢性虚血（4例6件）、肺塞栓症（7例8件）、無呼吸（8例8件）、冠状動脈血栓症（2例2件）、心停止（7例7件）、死亡（2例2件）及び心電図異常（3例3件）であった。治験薬の中止につながった有害事象が発現した症例は22/304例（7.2%）であり、貧血（2例2件）、低色素性貧血（1例1件）、不安（1例1件）、除脈（1例1件）、心停止（1例1件）、凝血異常（2例2件）、凝固因子減少（1例1件）、死亡（1例1件）、心電図異常（2例2件）、肺塞栓症（1例1件）、脳症（1例1件）、胃腸出血（2例2件）、出血（3例4件）、肝不全（1例1件）、肺高血圧症（1例1件）、末梢性虚血（1例1件）、静脈炎（1例1件）、肺出血（1例1件）、腎機能障害（1例1件）、頻脈（1例1件）、心室性頻脈（1例1件）、血栓症（1例1件）であった。重篤な有害事象のうち、本剤投与との因果

関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連有り」と判断された有害事象は、低色素性貧血、貧血、深部静脈血栓症、凝血異常、出血、血栓症、末梢性虚血、肺出血、血栓性静脈炎、失神、肺塞栓症及び胃腸出血であった。観察期間における死亡数は、HIT 患者では本剤群及び HC 群で 27/160 例 (16.9%) 及び 32/147 例 (21.8%)、HITTS 患者では 26/144 例 (18.1%) 及び 13/46 例 (28.3%) であった。有害事象のうち、本剤群に 2 例以上認められた臨床検査関連の有害事象は、凝血異常 (3/304 例、1.0%)、血小板減少症 (2/304 例、0.7%)、白血球減少症 (2/304 例、0.7%)、貧血 (4/304 例、1.3%)、アシドーシス (2/304 例、0.7%)、高カリウム血症 (2/304 例、0.7%)、低蛋白血症 (2/304 例、0.7%)、プロトロンビン量減少 (2/304 例、0.7%)、血中尿素増加 (2/304 例、0.7%) および心電図異常 (3/304 例、1.0%) であり、そのうち、重篤な有害事象は凝血異常の 2 例、血小板減少症の 1 例、貧血の 3 例、アシドーシスの 1 例及び心電図異常の 3 例であった。

2) ARG-915 試験 (添付資料 5.3.5-3、実施期間 19 年 月～19 年 月)

HIT 及び HITTS 患者における本剤の有効性及び安全性を HC と比較する目的で、米国にて多施設共同非盲検試験が ARG-911 試験の結果を基に実施され、本剤群の有効性及び安全性は HC 群と比較された。試験デザイン、用法・用量、有効性の主要評価項目、安全性 (大出血、小出血、有害事象) の評価方法は ARG-911 試験と同一とされ、HC 群として ARG-911 試験における HC 群と同一の症例が用いられた。

本剤群では HIT 患者 125 例 (HIT 抗体陽性歴があり、血小板減少を呈していない 22 例を含む)、HITTS 患者 139 例の計 264 例が ITT 集団とされ、HC 群の 193 例 (HIT 患者: 147 例、HITTS 患者: 46 例) を合わせた 457 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「37 日以内のすべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合は表 3 に示した通りであり、HIT 患者では、本剤群における発現割合は HC 群と比較して有意に低く、HITTS 患者では、有意ではないものの同様の傾向を示した。また、主要評価項目に関する、本剤群に対する HC 群のオッズ比は、HIT 及び HITTS 患者でそれぞれ、1.84 及び 1.87 であった。主要評価項目のうち各被験者において最も早期に観察された事象までの期間についての Kaplan-Meier 法による解析では、HIT 及び HITTS 患者いずれについても、本剤群におけるイベント発現までの時間が HC 群と比較して有意に長かった (HIT 患者: $p=0.0312$ 、HITTS 患者: $p=0.0124$ 、いずれも Log Rank 検定)。また、主要評価項目のうち各被験者において最も早期に観察された事象の発現に関する、本剤群に対する HC 群のハザード比は、HIT 及び HITTS 患者でそれぞれ、1.597 及び 1.778 であった。

表 3: 主要評価項目の発現割合 (申請時 CTD 一部改変)

(%)	HIT患者			HITTS患者		
	HC群 n=147	本剤群 n=125	p値 ³⁾	HC群 n=46	本剤群 n=139	p値 ³⁾
主要評価項目 (すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生) ¹⁾	57 (38.8)	32 (25.6)	0.021	26 (56.5)	57 (41.0)	0.067
内訳 ²⁾						

死亡	32 (21.8)	21 (16.8)	0.357	13 (28.3)	35 (25.2)	0.700
四肢切斷	3 (2.0)	6 (4.8)	0.309	4 (8.7)	16 (11.5)	0.786
新規血栓塞栓症	22 (15.0)	5 (4.0)	0.004	9 (19.6)	6 (4.3)	0.003

¹⁾ 同一患者で複数のイベントが起きた場合は、重症度ランクは死亡>四肢切斷>新規血栓塞栓症とし、重症度が最も高いイベントとして1回カウントした。

²⁾ 主要評価項目の内訳を示した。

³⁾ 主要評価項目は χ^2 検定で、主要評価項目の内訳の各項目は Fisher 直接確率法で解析した。

副次評価項目について、「血栓塞栓症による死亡及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合を表4に示す。血栓塞栓症による死亡及び新規血栓塞栓症の発現割合は、HIT 及び HITTS 患者いずれについても、本剤群において HC 群より低かった。

表4：血栓塞栓症による死亡及び新規血栓塞栓症の発現割合（申請時CTD一部改変）

（%）	HIT患者		HITTS患者	
	HC群 n=147	本薬群 n=125	HC群 n=46	本薬群 n=139
新規血栓塞栓症の発生 ¹⁾	33 (22)	5 (4.0)	16 (35)	14 (10.1)
血栓塞栓症による死亡 ¹⁾	7 (5)	1 (0.8)	7 (15)	6 (4.3)

¹⁾ 「新規血栓塞栓症の発生」と「血栓塞栓症による死亡」の両方に含まれる患者も存在する。

「血小板数の変化」（ベースラインから3日目までの変化量）は、HIT 患者では本剤群及び HC 群で 42.32 ± 55.72 及び $-32.61 \pm 93.80 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、HITTS 群では 47.83 ± 82.32 及び $-13.40 \pm 107.73 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。本剤群における「抗凝固療法の達成」（aPTT の測定値の推移から判断）について、初回評価時点の aPTT（平均値±標準偏差）は HIT 及び HITTS 患者で 58.27 ± 24.89 及び 65.61 ± 28.38 秒（投与開始から初回 aPTT 測定までの時間（平均値±標準偏差）はそれぞれ 4.51 ± 8.05 及び 3.08 ± 3.06 時間）であった。

安全性について、「大出血」は、HIT 患者では本剤群及び HC 群で 4/125 例（3.2%）及び 12/147 例（8.2%）、HITTS 患者では 6/139 例（4.3%）及び 1/46 例（2.2%）に認められた。「小出血」は HIT 患者では 37/125 例（29.6%）、及び 60/147 例（40.8%）、HITTS 患者では 60/139 例（43.5%）及び 19/46 例（41.3%）に認められた。37 日間の観察期間中に輸血を受けた患者の割合は、HIT 及び HITTS 患者いずれについても本剤群の方が HC 群より少なかった。

有害事象は HIT 及び HITTS 患者において、本剤群の計 69.2%（182/263 例）、HC 群の計 75.1%（145/193 例）に認められた。本剤群で 5%以上に認められた有害事象は、悪心（16 件、6.1%）、肺炎（14 件、5.3%）、敗血症（18 件、6.8%）、低血圧（17 件、6.5%）、呼吸困難（29 件、11.0%）、心停止（18 件、6.8%）、心室性頻脈（18 件、6.8%）、発熱（21 件、8.0%）であった。HC 群で 5%以上に認められた有害事象は、肺炎（18 件、9.3%）、尿路感染（10 件、5.2%）、敗血症（27 件、14.0%）、ショック（11 件、5.7%）、深部静脈血栓症（30 件、15.5%）、血栓症（14 件、7.3%）、無呼吸（15 件、7.8%）、呼吸困難（18 件、9.3%）、胸水（19 件、9.8%）、気胸（10 件、5.2%）、肺塞栓症（10 件、5.2%）、心房細動（22 件、11.4%）、急性腎不全（11 件、5.7%）、腎機能障害（10 件、5.2%）であった。重篤な有害事象は本剤群 102/263 例（38.8%）に認められ、HC 群では重篤、非重篤の評価は行われなかった。本剤群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は胃腸出血（2 例 2 件）、壊疽（3 例 3 件）、感染（2 例 2 件）、真菌感染（2 例 2 件）、敗血症（11 例 11 件）、肺炎（4 例 4 件）、肝不全（2 例

2件)、出血(4例5件)、血液及びリンパ系障害(5例6件)、播種性血管内凝固(3例3件)、虚血性壊死(3例3件)、血腫(2例2件)、血栓症(4例4件)、血栓性静脈炎(2例3件)、深部静脈血栓症(5例5件)、低血圧(3例3件)、動脈血栓症(2例2件)、末梢性虚血(7例10件)、呼吸困難(8例8件)、呼吸不全(7例7件)、低酸素症(2例2件)、肺塞栓症(4例4件)、心筋梗塞(6例6件)、心筋症(3例3件)、心室性頻脈(4例4件)、心停止(15例18件)、心不全(4例4件)、心房細動(2例2件)、脳血管障害(7例11件)脳症(3例3件)、急性腎不全(5例5件)、腎機能障害(4例4件)、死亡(7例7件)、発熱(3例3件)及びアシドーシス(2例2件)であった。治験薬の中止につながった有害事象が発現した症例は20/264例(7.6%)であり、貧血(1例1件)、不整脈(1例1件)、高ビリルビン血症(1例1件)、心停止(1例1件)、凝固時間延長(1例1件)、死亡(1例1件)、播種性血管内凝固(2例2件)、胃腸出血(3例3件)、片麻痺(1例1件)、頭蓋内圧上昇(1例1件)、低血圧(1例1件)、虚血性壊死(1例1件)、口腔内出血(1例1件)、壊疽(1例1件)、紫斑(1例2件)、血小板減少症(2例2件)及び記載無し(1例1件)であった。重篤な有害事象のうち、本剤投与との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連有り」と判断された有害事象は、深部静脈血栓症、呼吸困難、低酸素症、心筋梗塞、真菌感染、急性腎不全、血小板減少症、血栓症、悪心、嘔吐、食欲不振、高ビリルビン血症及び心停止であった。観察期間における死亡数はHIT患者では本剤群及びHC群で21/125例(16.8%)及び32/147例(21.8%)、HITTS患者では35/139例(25.2%)及び13/46例(28.3%)であった。有害事象のうち、本剤群に2例以上認められた臨床検査関連の事象は、高ビリルビン血症(2/263例、0.8%)、血小板減少症(5/263例、1.9%)、白血球増加症(2/263例、0.8%)、アシドーシス(3/263例、1.1%)、高カリウム血症(2/264例、0.8%)、低カリウム血症(2/263例、0.8%)、低ナトリウム血症(5/263例、1.9%)、凝固時間延長又は短縮の(5/263例、1.9%)であり、そのうち、重篤な有害事象は高ビリルビン血症の1例、血小板減少症の1例、アシドーシスの2例、低ナトリウム血症の1例及び凝固時間延長又は短縮の1例であった。

<審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、HITは非免疫学的機序で発症するI型と、ヘパリン依存の自己抗体が出現するII型に分類されるが、本剤の投与対象はII型HITであると説明した。

機構は、海外における本剤の臨床的位置付け、及び本邦において現時点でHIT患者に用いられている他の薬剤と比較した本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧米において、本剤はHITにおける血栓症の予防及び治療に関する有効性を示す海外ARG-911及びARG-915試験の成績に基づき、承認されている。また、国際的なガイドライン(Warkentin TE et al. *Chest*.126: 311-37, 2004等)、国際的に標準とされる教科書(Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.11th edition. *McGraw-Hill*. 1470-5, 2006)及び国際的に信頼性が高いとされる雑誌における総説(Warkentin TE et al. *Circulation*.110: 454-8, 2004等)等において、本剤は「HITにおける血栓症の予防及び治療」における第一選択薬のひとつとして位置付けられている。本剤の他に欧米でHIT患者に対して用いられるレピルジン(直接的抗トロンビン薬)は、適応が「治療」のみであるとともに、レピルジンに抗原性があること、及び本剤より出血リスクが高いことが報告されている(Di

Nisio M et al. *N Engl J Med.* 353: 1028-40, 2005)。欧州で用いられるダナパロイド（低分子ヘパリンノイド）は「予防」及び「治療」の適応を取得しているが、HIT 抗体との交差反応性を示す可能性が報告され（Heparin-induced thrombocytopenia. 4th edition. *informa Healthcare.* 283-317, 2007）、国際的に標準とされる教科書のひとつである *Harrisons Principles of Internal Medicine* 16th ed. (*McGraw-Hill.* 687-93, 2005) には、ダナパロイドは直接的抗トロンビン薬より劣っているとも記載されている。

一方、本邦においては、HIT 患者に対する本剤の臨床的位置付けは確立されていないものの、2002 年から HIT に詳しい医師等により、HIT の診断及び治療方法の啓発を目的に情報提供を行っている HIT 情報センターは、海外において HIT 患者に対して第一選択薬と位置付けられ本邦で使用可能な薬剤である本剤とダナパロイドのうち、ダナパロイドは「HIT の既往歴のある患者で、ヘパリン抗体とダナパロイドとの交差反応性のある患者」は原則禁忌とされていることを踏まえて、HIT 患者に対する本剤の投与を推奨している。また、本邦において HIT に対する使用経験が報告されているメシル酸ナファモスタット（以下、ナファモスタット）は、欧米においては医薬品として未承認であり、HIT 患者を対象とした国内外臨床試験の成績がないため、臨床的位置付けが不明であるとともに、「HIT 診療の手引き (HIT 情報センター)」で「ナファモスタットはその作用時間が短く、抗トロンビン作用が弱いため、全身の十分な抗凝固作用を望めない」とされている。

機構は、以下のように考える。国内 ARG-J 試験の症例数は 8 例と少なく、本剤の日本人における有効性及び安全性を厳密に評価することは困難であるものの、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験において、ヒストリカルデータとの比較ではあるものの、本剤の有効性は示唆されていること（「4. (ii) <審査の概要> (2) 本剤の有効性について」参照）、HIT の病態のひとつとしてトロンビン過剰産生があり、その際産生されたトロンビンを本剤が直接阻害する作用機序を有すると考えられること（Lewis BE et al. *informa Healthcare.* 379-408, 2007）、本剤は HIT 抗体との交差反応性が認められないことから HIT に対する本剤の有効性が期待できること、海外において、The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. (Warkentin TE et al. *Chest.* 126: 311-37, 2004 : 以下、ACCP ガイドライン) で、HIT が強く疑われる（又は確認された）患者に対して、血栓塞栓症の有無に係わらず、本剤の投与が推奨されているのをはじめ、国際的なガイドライン、国際的に標準とされる教科書及び国際的に信頼性が高いとされる雑誌における総説（Jang IK et al. *Circulation.* 111: 2671-83, 2005 等）等において、「HIT における血栓症の予防及び治療」に対して本剤の投与が第一選択薬のひとつとして推奨され、かつ海外の医療現場で広く使用されている現状があること等を踏まえると、日本人患者における本剤の用法・用量の妥当性（「4. (ii) <審査の概要> (4) 用法・用量について」参照）や安全性（「4. (ii) <審査の概要> (5) 安全性について」参照）について検討した上で、HIT に対して適応を有する薬剤のない本邦の臨床現場に本剤を提供する意義はある。

(2) 国内外の臨床試験の成績について

1) 海外臨床試験について

申請者は、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験において認められた本剤の有効性について、以下のように説明した。両試験において、HIT 及び HITTS 患者いずれについても、主要評価項目とした「すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合が

本剤群において HC 群と比較して低下しており、新規血栓塞栓症の発生抑制、血小板数の回復が認められた。両試験の結果から、HIT 及び HITTS 患者における本剤の有効性が示されたものとする。

機構は、以下のように考える。海外 ARG-911 及び ARG-915 試験における HC 群の成績は、本剤投与例が登録されている施設において、1991～1995 年に診断された HIT 及び HITTS 患者を中心として、両試験における本剤群の選択基準と同一の基準を用いて、レトロスペクティブに選択された症例から収集されたものであり、本剤群の成績と厳密に比較することは困難である。しかしながら、HIT が致死性の血栓塞栓症を併発するおそれのある重篤な疾患であり、治験においてプラセボ群を設定することが困難であること等を踏まえると、本剤の有効性及び安全性を検討する上で HC 群の成績を参考にせざるを得ない。これらの海外臨床試験において、主要評価項目である「すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合が本剤群において HC 群よりも低い結果であり、副次的評価項目に関しても、「新規血栓塞栓症の発生」が HC 群より本剤群において抑制され、「血小板数の回復」の割合が HC 群より本剤群において多かったこと等を総合的に評価すると、海外臨床試験において本剤の一定の有効性は示されたものと判断する。

また、機構は、国内 ARG-J 試験の症例数は限られていることから、本試験成績のみから日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することは困難であると判断し、国内外臨床試験のデザイン、成績及び国内外の医療実態の相違を踏まえて、海外臨床試験成績の利用可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦における HIT に関するデータは少なく、海外と比較できる情報は限られているが、海外で確立された HIT の疾患定義、診断方法、治療法に準じて本邦において治療が行われているため、少なくともこれらについては国内外で違いはないと考えられる。海外 ARG-911 及び ARG-915 試験と国内 ARG-J 試験に登録された患者の背景で、人種、体重、HIT 抗体陽性率、ベースライン血小板数、本剤の投与期間及び診療科領域で差が認められた。それ以外では、併用薬も含めて、特段の違いは認められなかった。

人種に関しては、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験は 80%以上が白人であったが、国内 ARG-J 試験における血中本剤濃度と aPTT との関係と、米国健康成人における血中本剤濃度と aPTT との関係が類似していたことから、人種差が結果の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。体重に関しては、本剤の投与量は体重換算で決定されることから、体重の差が結果の評価に影響を及ぼす可能性はないと考える。HIT 抗体陽性率は、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験における HC 群はレトロスペクティブな調査により選択された集団であることから、主に HIT 抗体が陽性である患者を選択したため HC 群では HIT 抗体陽性率が高かったものとする。ベースライン血小板数は、国内 ARG-J 試験の HITTS 群において低かったが、この理由は不明であり、登録症例が 2 例とごく少数であったことから、特筆すべき違いがあると結論付けることは適切でないとする。投与期間は、国内 ARG-J 試験において経口抗凝固薬（ワルファリン）との併用期間や、経口抗凝固薬（ワルファリン）へ移行不能の際に投与期間を延長する規定が設定されたため、本剤の平均投与期間が長かったと考えられる。診療科領域では、国内 ARG-J 試験の実施施設のほとんどが心臓血管外科領域であったため、当該領域の患者が多く登録された。

以上、国内 ARG-J 試験に登録された症例は少ないことから、十分な比較検討はできない

が、少なくとも HIT の疾患定義、診断方法、治療法に国内外で違いはなく、また、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験と国内 ARG-J 試験の実施方法及びエンドポイントに大きな相違はないと考えられることから、海外臨床試験における主要評価項目や血小板数の回復等の有効性の結果及び、安全性に関する結果等の成績は利用可能と考える。

機構は、申請者の回答は概ね妥当であると考え。一方、本剤の推奨開始用量は国内外で異なるが、本剤の用量調節において、国内外で同一の aPTT の管理目標が設定されていること、国内外の臨床試験のデザインに大きな相違はないと考えられることを踏まえ、海外臨床試験の有効性及び安全性の成績を参考にすることは可能であると判断する。

2) 国内 ARG-J 試験について

機構は、国内 ARG-J 試験において、本剤投与症例として 10～30 例を目標としていたにもかかわらず、登録患者が 8 例の段階で試験を終了した理由、及び非盲検非対照で実施された本試験の結果をどのように評価したのかについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HIT は希少疾病であるため、可能な限り多くの HIT 発症例を把握するために、国内 20 施設の医療機関にて ARG-J 試験を実施した。心臓血管外科手術例や急性冠症候群患者の比較的多い施設が選択され、これらの施設における HIT/HITTS 発症例は年間 20～40 例と予想されたため、同意取得率や除外基準に抵触する患者数等を考慮し、本試験の目標症例数は 10～30 例と設定された。試験期間中に、心臓血管外科を中心とした実施施設において 1,500 例以上の症例がスクリーニングされたが、HIT 発症率が想定より低かったことから、8 例の登録に留まった。

有効性の評価としては主要評価項目とされた「すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合を算出し、また、主要評価項目発現までの期間について Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、それらを海外臨床試験の結果と比較検討すること、さらに、患者背景別の主要評価項目の発現割合を算出することを予定していた。加えて、副次的に「血小板数の回復」及び「抗凝固療法の達成」、本剤投与量と血中本剤濃度及び aPTT の関係の評価や症例毎の記述により主要評価項目を補完して説明すること等を予定していた。

結果として、国内 ARG-J 試験においては、主要評価項目である「すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の内訳のうち、「死亡」及び「四肢切断」の発生は認められず、「新規血栓塞栓症」の発生が 1/8 例に認められた。事象の発現割合や生存曲線に基づく評価は検討症例数が少数であったことより困難であったが、副次的評価項目である「血小板数の回復」が試験薬投与期間内に 5/6 例、「抗凝固療法の達成」が 7/8 例に認められた。なお、安全性については、有害事象は全例に発現し、本剤との因果関係が否定できない有害事象は HIT 患者の 4 例、HITTS 患者の 2 例に認められた。「大出血」は HIT 患者に 1 例、「小出血」は HIT 患者の 2 例に認められた。

機構は、以下のように考える。HIT は致死性の血栓塞栓症を併発するおそれのある重篤な疾患であり、試験においてプラセボ群を設定することが困難であること、また、本邦における HIT 及び HITTS の実態が十分に把握されておらず、有効性及び安全性を比較するための HC 群を設定することが困難であること等から、国内 ARG-J 試験を非盲検非対照で実施したこと

はやむを得ない。一方、国内 ARG-J 試験に組み入れられた症例は 8 例に留まったため、国内 ARG-J 試験の成績のみから日本人 HIT 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは非常に困難であるとともに、国内臨床試験と海外臨床試験の成績を厳密に比較することも困難である。しかしながら、国内 ARG-J 試験に組み入れられた各症例を慎重に評価した結果、主要評価項目である「すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の発生が認められたのは 1 例（「新規血栓塞栓症」の発生）のみであり、当該症例では本剤の投与継続中に血栓症が軽快したこと、8 例中、本剤投与前に血小板数が著明に減少（ $3,000/\mu\text{L}$ ）していた 1 例では aPTT 値が治療域に達する前に頭蓋内出血が認められたものの、頭蓋内出血例を除く 7 例全例で「抗凝固療法の達成」が認められ、aPTT 値は治療域（投与前値の 1.5～3.0 倍）で概ね管理されており、その他の評価項目に関しても海外 ARG-911 及び ARG-915 試験における本剤の有効性及び安全性に関する成績と矛盾するものではなかったことから、国内 ARG-J 試験の成績は本剤の有用性を否定するものではない。以上について、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

1) 血栓症の発症抑制について

申請者は、非臨床試験において本薬は、凝血塊中のフィブリン架橋度を低下させ、組織プラスミノゲンアクチベーターによる溶解に対する促進作用を示したこと、国内 ARG-J 試験の 2 例で、本剤の血栓を消退させる効果が認められたこと等から、本剤はすでに形成された血栓を消退させる効果を有すると説明した。しかしながら、機構は、血栓の消退は自然経過の中でもみられることも踏まえ、申請者が示した、国内 ARG-J 試験において血栓の消退を示唆する画像検査結果を有する症例は 2 例のみであり、本剤投与が血栓を消退させるとまではいえないと考える。

したがって、機構は、本剤の薬理作用も踏まえ、HIT 及び HITTS 患者に対する本剤の主たる薬効は、新規血栓症の発症抑制であると考ええる。よって、申請効能・効果「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）における血栓症の予防及び治療」について、「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制」に変更することが適切であると考え、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

2) 希少疾病用医薬品の指定を受けたその他の効能・効果について

本剤は、予定される効能・効果として HIT 患者における「経皮的冠インターベンション施行時（HIT 発症リスクのある患者に対して施行する場合を含む）の血液の凝固防止」及び「血液体外循環（血液透析）時の灌流血液の凝固防止」に関しても、希少疾病用医薬品の指定を受けているが、これらの患者を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、当該効能・効果を取得するための評価資料も提出されなかった。これらの効能・効果について、機構は以下のように判断した。

「HIT 患者における経皮的冠インターベンション（以下、PCI）施行時の血液の凝固防止」については、米国では HIT 及び HIT 既往患者を対象に当該患者を対象とした臨床試験の成績を基に、「HIT/HITTS 患者における PCI」の効能・効果で承認されているが、米国の用法・用量は、国内の HIT 情報センターにおける投与用量試案と、開始用量、用量調節に用いる指

標等が異なっていること、国内の HIT 患者に対する PCI 施行時における本剤の使用経験の報告は 3 例と少なく、その 3 例のうち用法・用量の記載があった 1 例では HIT 情報センターにおける投与用量試案と異なる用法・用量で投与されていたこと等から、現在得られている情報を基に、国内において、HIT 及び HITTS 患者に対する PCI 施行時の血液の凝固防止について、適切な用法・用量を設定することは不可能である。したがって、現時点において「経皮的冠インターベンション施行時（HIT 発症リスクのある患者に対して施行する場合を含む）の血液の凝固防止」の効能・効果を承認することは困難であると判断する。

また、「HIT 患者における血液体外循環（血液透析）時の灌流血液の凝固防止」については、本剤は国内で「アンチトロンビンⅢ欠乏患者及びアンチトロンビンⅢ低下を伴う患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止」の効能・効果が承認されていることもあり、23 年間で*51 報 73 例の国内での使用経験報告が申請者より提出された。しかしながら、これらの報告は、それぞれ 1 例～数例の報告が主であり、包括的な有効性及び安全性の評価がなされていないことから、承認のための資料としては十分ではない。また、国内では HIT 情報センターの「HIT 診療の手引き」が臨床現場で参照されているという実態はあるものの、診療ガイドラインは未整備の状態であり、現在入手可能な情報、国内の医療実態、及び当該効能・効果を有する国又は地域はないこと等から、「HIT 患者における血液体外循環（血液透析）時の灌流血液の凝固防止」の効能・効果を承認することは困難であると判断する。

以上について、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

1) 本剤の投与開始用量について

機構は、海外 ARG-911 試験の計画で、臨床薬理試験に基づき aPTT が基準値の 1.5～3 倍に延長することが予想される 2 μ g/kg/分が本剤の投与開始用量とされたことを踏まえ、本邦における本剤の投与開始用量を 0.7 μ g/kg/分と設定した根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 ARG-J 試験の計画段階においては、海外 ARG-911 試験との比較可能性を考慮して、本剤の投与開始用量は 2 μ g/kg/分と設定されたが、本邦において本剤 0.08 μ g/kg/分の持続投与で aPTT を投与前値の 1.5～3 倍にコントロール可能であった HITTS 患者が報告（市川眞紀子 他、*麻酔* 55: 188-92, 2006）されており、米国において心臓血管外科手術後患者では、肝機能検査値が正常でも肝血流量の低下等により本剤のクリアランスが低下する可能性を示唆する報告（Reichert MG et al. *Ann Pharmacother.* 37: 652-4, 2003）がなされたことを踏まえ、安全性確保の観点から、海外と比較して本剤の開始用量を低く設定することとした。本邦における本剤の急性期脳血栓症に対する承認用法・用量が、最初の 2 日間は 60mg を 24 時間持続点滴（体重 60kg 換算で 0.7 μ g/kg/分、その後の 5 日間は 10mg を朝夕の 2 回、1 回 3 時間の点滴静注）することとされているので、対象疾患は異なるものの開始用量としての安全性については問題ないと考えられたこと、及び HIT 情報センターによる「HIT 診断の手引き」において 0.7 μ g/kg/分が推奨されており、現状の医療現場ではこの用量が用いられていると推定されたことから、国内 ARG-J 試験の投与開始用量を 0.7 μ g/kg/分と設定した。

国内 ARG-J 試験の結果、HIT 及び HITTS 患者における本剤の平均投与量はそれぞれ 0.872

及び 0.492 μ g/kg/分であった。国内 ARG-J 試験で 0.7 μ g/kg/分を投与開始用量とした 5 症例のワルファリン併用開始時の本剤投与量は 0.7 μ g/kg/分以上であり、5 例とも海外 ARG-911 試験の終了時投与量の 25%~75%点の範囲 (0.605~2 μ g/kg/分) 内であった。また、当該患者 5 例の抗凝固療法達成時 (aPTT が投与前値の 1.5 倍以上に延長) の用量は、0.7 μ g/kg/分であり、抗凝固療法達成後、aPTT 値が安定せずに 3 例は本剤を増量、1 例は本剤を減量されたが、aPTT を指標に投与量を適宜調節することにより病態のコントロールが可能であった。以上より、本剤の開始用量に設定した「0.7 μ g/kg/分」は、投与開始後に適宜用量調節することにより、本剤の有効性及び安全性が確保されることが期待できる用量であると判断している。国内外において開始用量は異なるものの、aPTT を指標に同じ基準で用量を調節することにより、血小板数の回復、抗凝固療法の達成等がなされていることから、本邦における開始用量は、0.7 μ g/kg/分とすることが妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。国内外の心臓血管外科領域の患者における報告から、本剤の日本人における開始用量を本剤 2 μ g/kg/分とすることは、出血リスクを上げる懸念があること、本邦における急性期脳血栓症に対する本剤の開始用量及びその用量において当該患者では安全性上の問題が認められていないこと、HIT 情報センターの投与量試案において、投与開始用量 0.7 μ g/kg/分を推奨していることを考慮すると、国内 ARG-J 試験の開始用量を 0.7 μ g/kg/分と設定したことは理解できる。国内 ARG-J 試験の成績から開始用量として 0.7 μ g/kg/分が適切であることが十分に示されたとはいえないものの、国内 ARG-J 試験において開始用量 0.7 μ g/kg/分を用いた 5 例全例で、同投与速度により目標とされる aPTT の基準値の 1.5 倍以上への延長が認められたこと、本疾患は希少疾病であり、かつ、致命的となりうる急性期疾患でもあるため、用量設定試験の実施が困難であること、さらに本剤投与開始後、モニタリングによる用量調節が行われること等も踏まえれば、国内臨床試験において概ね目標とする aPTT 値を達成できた 0.7 μ g/kg/分を開始用量とすることは妥当であると判断する。本剤の開始用量の設定については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

2) 特殊な患者集団における本剤の投与開始用量について

機構は、添付文書 (案) の用法・用量に関連する使用上の注意における「本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、及び出血のリスクのある患者に対しては、低用量 (0.2 μ g/kg/分) から投与を開始するなど注意すること」との規定について、それぞれの患者における本剤の有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

①肝機能障害のある患者

肝機能障害患者における本薬のクリアランスは健康成人の 1/4 に低下することが報告されており (Swan SK et al. *Pharmacotherapy* 20: 318-29, 2000)、「肝機能障害のある患者」に対して本剤を投与すると、肝機能障害のない患者に比べ本薬の血中濃度が上昇することが想定される。したがって、「肝機能障害のある患者」では、肝機能障害のない患者に比べ低い投与量で aPTT が目標範囲に達すると考えられ、「肝機能障害のある患者」に対する本剤の開始用量は肝機能障害のない患者より低く設定する必要があると考える。「肝機能障害のある患者」及び「出血のリスクのある患者」における開始用量は 0.2 μ g/kg/分とされた国内 ARG-J 試験において、「肝機能障害のある患者」と担当医師が判断した 2 例はともに「出血リスクのあ

る患者」とも判断されたため、「肝機能障害のある患者」及び「出血リスクのある患者」それぞれの開始用量の妥当性を述べることはできない。しかし、この2例ではいずれも本剤0.2 μ g/kg/分から投与を開始し、aPTTの初回測定値が投与前値の1.5倍(1例は50秒)を超え、有効性及び安全性が認められており、当該患者に対する本剤の開始用量としての0.2 μ g/kg/分の妥当性を示していると考ええる。

②出血リスクのある患者

「出血リスクのある患者」としては心臓血管外科手術後早期の患者、血小板数が極端に低値の患者等を想定している。抗凝固薬である本剤は、出血リスクを更に増大させるため、「出血リスクのある患者」に本剤を投与する場合は、aPTTの過度の延長に起因する出血リスクの増大を防ぐために出血リスクのない患者より低く開始用量を設定する必要がある。また、aPTTのコントロール範囲も、安全性を考慮して1.5~2倍を目標とすることが必要と考える。心臓血管外科手術後患者においては、肝機能検査値が正常であっても肝血流の低下等で本剤のクリアランスが低下することにより血中濃度が上昇し、出血リスクが高くなることがあるとされている(Reichert MG et al. *Ann Pharmacother* 37: 652-4, 2003)。そのため、国内ARG-J試験ではこのような出血リスクのある患者に対する本剤の開始用量を0.2 μ g/kg/分と規定していた。実際に、本試験においては、8例中3例(うち2例は「肝機能障害のある患者」と重複)において出血リスクがあると判定され、0.2 μ g/kg/分で本剤の投与が開始された。心臓血管外科手術後の出血リスクを勘案された2例では、新たな血栓塞栓症が発現することなく抗凝固療法の達成及び血小板数の回復が認められた。本剤投与前の血小板数が3,000/ μ Lと極端に少なかった1例では、本剤0.2 μ g/kg/分投与時に頭蓋内出血が発現したことから、出血リスクが非常に高い患者については特に慎重に患者の状態を確認しながら投与する必要がある。

機構は、以下のように考える。本剤のクリアランスが肝機能障害のある患者で健康成人より低下することを根拠に、肝機能障害のある患者における本剤の開始用量を減量することは妥当と考えられ、また、出血リスクのある患者では、本剤投与によるaPTTの過度の延長に起因する出血リスクの増大を防ぐために低用量から投与開始する必要性は理解できるものの、0.2 μ g/kg/分が適切な開始用量であると判断する根拠は不十分である。しかしながら、国内ARG-J試験において、少数例の検討ではあるもの、肝機能障害と出血リスクを共に有するため本剤0.2 μ g/kg/分で投与開始された2例では、初回測定時のaPTTが1.5倍以上又は50~80秒に達しており、その後も0.1~0.7 μ g/kg/分に投与量が調節されていたこと、血小板数が極端に低値であったため出血リスクが高いとされ、本剤投与中に頭蓋内出血が発現した患者でもaPTTは投与前値の1.19~1.33倍で経過しており、過剰な延長は認められなかったこと等を踏まえると、有効性及び安全性の観点から、現時点で肝機能障害や出血リスクのある患者において本剤を0.2 μ g/kg/分で投与開始することを否定する理由はないと判断した。特別な背景を有する患者に対する開始用量選択の判断基準については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

3) 薬効のモニタリングについて

機構は、本剤の薬効のモニタリングの指標としてaPTTを選択し、用量調節の範囲をaPTT投与前値の1.5~3倍と設定した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。aPTT は内因系凝固因子の指標として、自動測定器で比較的簡便に精度良く測定でき、凝固異常のスクリーニング検査に広く用いられている。また、本薬はトロンビンの作用を直接阻害し、*in vitro* において aPTT を本薬濃度に依存して延長させる（玉尾嘉邦他. *薬理と治療* 14: 7-12, 1986）。一方、ACT も内因性凝固活性の指標であるが、全血を用いて測定するため、赤血球、血小板等の細胞成分の影響を受けることになり、個々の凝固因子の量的、質的異常を反映する検査とはなり難い。本邦における「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」（Kasanuki H et al. *Circ J.* 68: 1153-219, 2004）では、ヘパリンの抗凝固効果のモニタリングに aPTT が推奨されているが、人工心肺下、カテーテルインターベンション中等、ヘパリンを大量に使用するときは aPTT が測定可能域を超えるため、ACT を用いることが推奨されている。本剤は、その効果を頻繁に確認しながら個々の患者毎に投与量を決定する必要あり、aPTT を指標としたことは妥当であると考ええる。また、aPTT の目標範囲を投与前値の 1.5~3.0 倍と設定したのは、ヘパリンによる標準的抗凝固療法において、aPTT を投与前値の 1.5 倍まで延長することが血栓塞栓疾患の予防と治療における目標下限であり、約 3 倍になった場合は、ヘパリンの漸減が推奨されているためである。

機構は、本薬投与時の aPTT をヘパリンの標準的抗凝固療法における目標値と同程度とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ウサギを用いて本剤とヘパリン投与時の aPTT と抗血栓作用の関係を比較検討したところ、本剤とヘパリンにより、aPTT 及び aPTT の延長率を同じ値に調節すると、血栓形成の程度をスコアリングした指標で同程度の効果が得られることが示された。したがって、本剤投与時の aPTT の目標値を、ヘパリンの目標値と同程度に設定することで、ヘパリンと同様の抗凝固作用が得られると考える。

機構は、以下のように考える。本剤による aPTT の延長効果と、HIT における血栓症の抑制効果との関係は不明確であり、HIT 及び HITTS 患者における aPTT と凝固能の関連を示す明確なエビデンスはない。また、本剤の投与量をヘパリンと同様に aPTT 値が投与前値の 1.5~3.0 倍の範囲となるよう調節することで、ヘパリン投与時と同程度の抗凝固効果が得られるとする科学的な根拠は十分には示されていない。しかしながら、本剤は、ヘパリンと作用機序は異なるものの、凝固因子の活性を阻害することにより「血栓症の発症抑制」を示すという点では同様であり、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験において、aPTT 値を投与前値の 1.5~3.0 倍となるよう管理することにより、有効性及び安全性が示されたと判断されること、及び国内 ARG-J 試験においても同一の管理目標値が用いられたところ、血小板数の著明な減少があり、出血により本剤投与が中止された 1 例がみられたものの、本剤投与を継続した 7 例のうち 6 例では、「新規血栓症の発生」が抑制されたこと等から、aPTT を本剤の薬効のモニタリング指標として用い、aPTT の管理目標を投与前値の 1.5~3.0 倍とすることは妥当である。

機構は、適切な aPTT の測定頻度について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 ARG-J 試験では、米国での承認内容を踏まえて、本薬の血中濃度が定常状態に達していると考えられる投与開始 2 時間後及び投与量変更 2 時間後に aPTT を測定し、aPTT が治療域に達した後は 1 日 1 回 aPTT を測定することが規定された。また、国内外での使用経験等を踏まえて、肝機能障害がある場合には本剤の作用が延

長している可能性があること、出血リスクが高い場合には出血リスクを更に増大させる可能性があることから、安全性を考慮し、投与開始2時間後及び投与量変更2時間後に加え、その4時間後(投与開始及び投与量変更6時間後)にもaPTTを測定することとした。国内ARG-J試験では高度の血小板数減少を伴った1例に大出血が認められたものの、それ以外では概ね安全に使用できたと考えており、国内ARG-J試験において規定されたaPTTの測定頻度は適切であったと判断し、添付文書(案)の用法・用量に関連する使用上の注意において「本剤投与開始2時間後及び本剤の投与量の変更2時間後を目安にaPTTを測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更6時間後にもaPTTを測定することが望ましい。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。」との情報提供を行う。

機構は、以下のように考える。極めて限られた症例数の検討である国内ARG-J試験の成績から、申請者が設定したaPTT測定頻度が適切であると結論付けることは困難であるものの、本剤の薬物動態や、海外において同測定頻度でaPTTがモニタリングされ、特段問題が認められていないことを踏まえると、現時点において上記の規定以外の測定頻度を推奨する理由はないと判断する。aPTTのモニタリング頻度については、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

4) 本剤の投与期間について

機構は、本剤の推奨投与期間及び投与中止の判断基準について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内での使用経験報告17報(各1例)では本剤の投与期間は4~45日間であり、平均値は15.3日間であった。海外の使用経験報告3報(27~34例)での投与期間の平均値は概ね7日間程度であった。海外ARG-911及びARG-915試験では本剤の投与期間は最長14日間と設定された。また、国内ARG-J試験でも同様に設定されたが、経口摂取できない等の理由により経口抗凝固療法への切替えができない患者は最長42日間まで投与可能と設定された。HIT患者における本剤の平均投与期間は、海外ARG-911及びARG-915試験がそれぞれ5.3及び5.1日間であったのに対し、国内ARG-J試験が10.5日間であり、国内外の約5日間の差は、国内ARG-J試験でのみ本剤から経口抗凝固薬(ワルファリン)への切替えの際、最低5日間の併用投与を行うこととされていたためと考えられる。HITTS患者における本剤の平均投与期間は、海外ARG-911及びARG-915試験がそれぞれ、5.9及び7.2日間であったが、国内ARG-J試験のHITTS患者2例では経口抗凝固薬(ワルファリン)への切替えができず、本剤の投与期間は35及び23日間であった。以上、国内外の使用経験報告及び臨床試験成績より、HIT及びHITTS患者に対する本剤の投与期間は、概ね1~2週間と考えられるが、経口抗凝固薬(ワルファリン)への切替えが困難な患者も存在するため、当該患者では本剤の投与を継続する必要があると考えられる。

本剤の投与中止の判断基準に関しては、HIT急性期には代替抗凝固薬として本剤の投与が行われ、急性期を脱した後は経口抗凝固薬(ワルファリン)への移行が考慮され、病態回復の目安は血小板数の10万/ μ L以上への増加と考える。

機構は、本剤から経口抗凝固薬(ワルファリン)への移行に関して、本剤と経口抗凝固薬(ワルファリン)の併用開始時期、併用期間、併用期間の本剤投与量及びaPTTモニタリン

グ時の目標値、併用終了の判断基準について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 ARG-J 試験では米国での添付文書及び HIT の治療に関するガイドラインを参考に以下のような移行手順が作成され、7 例で本剤からワルファリンへの移行が行われたが、特に問題は認められなかった。

急性期の HIT 患者に対して経口抗凝固薬（ワルファリン）を単独投与した場合、凝固因子の低下より先に抗凝固因子（プロテイン C）の低下を来し、病態を悪化させるリスクがあることから、凝固因子が低下するまでの期間（5 日間程度）は、本剤と経口抗凝固薬（ワルファリン）の併用が必要である。国内 ARG-J 試験において、本剤からワルファリンへの移行の手順は、米国の添付文書及び本邦におけるプロトロンビン時間-国際標準化比（以下、PT-INR）のコントロール基準をもとに規定された。併用の開始時期は、本剤の投与により血小板数が 10 万/ μ L 以上に回復し、病態が安定した段階とされ、併用期間中は本剤単独投与時と同様に aPTT が基準値の 1.5~3 倍になるように投与量の調節を行うこととされた。本剤は PT-INR を延長させるため、投与中止時期は PT-INR が管理目標値となった時点とされたが、中止後の PT-INR が経口抗凝固薬（ワルファリン）の単独治療としての治療域に達していない場合は併用を再開することとされた。PT-INR の管理目標値は、本剤投与量が 1.5 μ g/kg/分以下の場合、2.5~3.0 とされ、本剤中止後 4~6 時間後に 2.0 以上になっていない場合は本剤の投与を再開することとされた。本剤投与量が 1.5 μ g/kg/分を超える場合はワルファリン単独投与による PT-INR と併用療法による PT-INR の関係は、より予測が難しくなり、その場合、ワルファリン単独投与による PT-INR を予測するために、併用療法で PT-INR が 3.0 に達した時点で、本剤の投与量を 1.5 μ g/kg/分まで減量し、その 4~6 時間後の PT-INR が 2.5~3.0 であれば、本剤投与量が 1.5 μ g/kg/分以下の場合と同様とすることとされた。本剤減量 4~6 時間後の PT-INR が 2.5 以下の場合、本剤の投与量を元に戻し、ワルファリンを増量した上で、翌日再度本剤の中止を試みることとされた。なお、本剤投与量及び PT-INR の規定は、国内の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」におけるワルファリン単独投与時の PT-INR の管理目標にしたがって設定した。

機構は、以下のように考える。本剤は、HIT 発症後の一定期間における抗凝固療法を目的として投与される薬剤である。したがって、血小板数の回復が認められ、病態が安定した後は、速やかに本剤から経口抗凝固薬（ワルファリン）への切替えを行うことを考慮すべきであり、本剤が漫然と投与されることがないように注意喚起する必要がある。しかしながら、経口抗凝固薬（ワルファリン）への移行が困難な患者においては、投与期間の延長が想定されることも踏まえると、本剤の投与期間を一律に規定することは適切ではない。以上を考慮し、本剤の投与期間に関する情報提供として、国内外臨床試験における本剤投与期間は概ね 7~14 日であったこと、国内 ARG-J 試験において、経口抗凝固薬（ワルファリン）への切り替えができなかった患者 1 例において投与期間は最長 35 日であったこと等を添付文書に記載することが妥当であると判断する。なお、経口抗凝固薬（ワルファリン）への切り替えについては、HIT 急性期においてワルファリン単独投与ではプロテイン C の低下により易血栓傾向のリスクがあることから、5 日間程度の本剤との併用が必要であること、及び本剤とワルファリンとの相互作用により PT-INR が延長していることから、本剤中止後に PT-INR が短縮することについて、添付文書で情報提供する必要がある。投与期間の規定及び経口抗凝固薬（ワルファリン）への切り替え方法、及び添付文書上の注意喚起や情報提供の詳細について

ては、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(5) 安全性について

1) 出血のリスクについて

機構は、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験において、出血事象が生じた症例における事象発現時の aPTT 値を示した上で、出血と aPTT 値の関係について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該 2 試験の aPTT 測定は、本剤の投与開始・投与量変更の 2 時間後及び aPTT が投与前値の 1.5~3 倍に達するまでとされ、その後は 1 日 1 回の測定が規定されていた。また、大出血が発現した症例に関して、大出血の発現日は記録されていたが、発現時間を特定できず、出血事象発現日に多くの症例で aPTT は測定されていたが、出血事象発現時に測定されていたかは不明であった。本剤投与開始日から大出血発現日までに aPTT が投与前値の 3 倍又は 100 秒を超えた症例は、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験で 11/20 例及び 5/10 例みられた。以上より、aPTT と出血について明らかな関係があるとはいえないが、HIT 患者に本剤を投与する場合は、本剤投与期間を通して aPTT を指標とした投与量の調節を行う必要があると考える。

機構は、海外 ARG911 及び ARG915 試験成績から、出血の有害事象の生じるリスク因子について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外 ARG911 試験における被験者を、合併症・既往歴、手術及び患者背景等の因子により層別し、大出血の発現の有無について分析を試みたが、合併症や既往歴が非常に多岐にわたっているために結果のばらつきが大きく、本検討において出血のリスク因子を特定することは難しいと考えられた。しかしながら、国内 ARG-J 試験において、心臓血管手術後の患者で大出血が発現したことを踏まえ、比較的侵襲が大きい手術を行った HIT 患者では出血リスクが高い可能性を十分に考慮し、慎重に本剤の投与を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。本剤投与により期待される薬効が十分に得られるのみならず、出血リスクの増大を防ぐ目的においても、投与期間中の aPTT を指標とした本剤の投与量の綿密な調節は非常に重要である。しかし、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験で大出血を発現した症例のうち、aPTT が管理目標を超えて延長していた症例と超えていなかった症例は、ほぼ同数であり、aPTT が管理目標範囲内にコントロールされていることは、必ずしも出血のリスクが低い状況を示すものとは判断できない。また、国内 ARG-J 試験において、大出血を発現した症例も aPTT が管理目標に達していない時点であっても頭蓋内出血を来したが、本症例では血小板数が 3,000/ μ L と低下していた等の患者背景（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅲ相試験 (ARG-J 試験)」参照) も影響したことが推測される。したがって、出血の有害事象を予防するためには、本剤投与中の aPTT を指標とした投与量の調節を行うとともに、個々の患者の基礎疾患、合併症に伴う出血のリスクを考慮して、特に出血のリスクが高いと考えられる患者においては、低用量からの投与開始及び aPTT を投与前値の 1.5~2.0 倍で用量調節を行う等、より慎重な症状の観察等の対応が必要である（「4. (ii) <審査の概要> (4) 2) 特殊な患者集団における本剤の投与開始用量について」参照）。本効能・効果の承認後には本剤の投与対象として一般的に出血のリスクが高いと考えられる

心血管手術後患者が多く含まれることが予想されること、及び HIT の病態から血小板数が著明に低下している患者も投与対象に多く含まれると考えられること等から、本剤を投与する際には、リスクとベネフィットのバランスを慎重に検討するべきであり、出血のリスクの高い患者における注意喚起を十分に行う必要があると考える。

2) 肝機能障害について

機構は、本剤投与開始後に肝障害が発現した際の対応について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。国内 ARG-J 試験において、肝胆道系障害の有害事象は 1/8 例（肝機能障害）に発現した。当該患者は本治験登録時に肝機能障害を合併していた。肝機能障害は投与 2 日目に発現し、重症度「軽度」、因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。本剤の投与中止又は減量は行われず、発現日から 60 日目の転帰は「軽快」であった。海外臨床試験においては、肝機能障害が海外 ARG-911 試験では 8 例に発現し、そのうち本剤を投与中止又は減量したのは 1 例（12.5%）、ARG915 試験では 10 例に発現し、そのうち本剤を投与中止又は減量したのは 1 例（10.0%）であった。

HIT 患者では、致死的な血栓塞栓症を発症する危険性があり、基礎疾患に対する抗凝固療法も必要である。しかしながら、HIT は数日～数週間以内に血小板数が正常レベルに回復する一過的なものであることから、この凝固が亢進している比較的短期間に最適な抗血栓管理を行うことが重要である。したがって、本剤投与により肝機能障害が発現した場合においても安全性に十分配慮した上で、投与継続を考慮することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。本剤による肝機能障害は、劇症肝炎等の非常に重篤な障害となるリスクが否定できず、本剤の投与と関連があると考えられる肝機能障害の発現時に、本剤の投与を継続することは、適切ではない。しかし、HIT に対する治療として、本剤に代替可能な既承認薬は国内には存在しないため、HIT の重症度及び肝機能障害の重症度によって、やむを得ず使用を継続させざるを得ない状況は想定される。申請者は、現行の添付文書において本剤の「重大な副作用」として「劇症肝炎」、「肝機能障害」、「黄疸」を記載し、注意喚起を行っているものの、肝機能障害の進展によっては、致死的なものとなる可能性もあることから、肝機能障害を発現した症例において、本剤の投与を継続する場合はリスクとベネフィットを慎重に判断した上で、厳重な肝機能及び aPTT を綿密に観察する必要がある旨、注意喚起する必要があると機構は考える。

3) aPTT 値が管理目標を超えた場合の対応について

機構は、本剤の欧州の添付文書において、aPTT が治療目標範囲を超えて上昇した場合の減量、中止に関する記載があることを踏まえ、本邦においても同様の情報を提供する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 ARG-J 試験において aPTT が投与開始前値の 3 倍又は 100 秒を超えた症例は 1 例のみであった。本症例はワルファリン併用投与期間中の本剤投与開始 18 及び 20 日後に aPTT が投与開始前値の 3 倍を超えたことから、aPTT を指標として、投与量を投与開始 18 日後の 0.7 μ g/kg/分から減量し、0.08 μ g/kg/分（本剤投与 20 日後）に調節することで aPTT は治療域に復した。国内外の公表論文においても本剤投与により aPTT が過度に延長し、回復するまでに時間を要した症例が報告されている (Reichert MG et al.

Ann Pharmacother. 37: 652-4, 2003 等)。また、本剤を中止したにも関わらず、aPTT が治療域に回復するまでに時間を要した（56～130 時間）症例が報告されており（Kubiak DW et al. *Ann Pharmacother.* 39: 1119-23, 2005 等）、出血が発現した症例も存在する（市川真紀子 他. *麻酔* 55: 188-92, 2006）。これらのことから、本剤投与後に aPTT が投与開始前値の 3 倍を超えるか又は 100 秒を超える場合は、3 倍以下かつ 100 秒以下となるまで、本剤の投与を中止するよう規定する必要があると考える。また、aPTT が治療域に回復し、本剤の投与を再開する場合には、安全性確保の観点から、投与量を減量して投与を再開することが望ましく、欧州の添付文書に記載されている本剤再開時の投与方法「投与中止前の 1/2 の投与速度で再開する」については、本邦では検討されていないが、本剤再投与時の目安になるものとする。以上を踏まえ、添付文書では以下のような情報提供をする予定である。

「aPTT が投与前値の 3 倍又は 100 秒を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTT が治療域（投与前値の 1.5～3 倍かつ 100 秒以下）に回復したことを確認し、投与中止前の 1/2 の用量を目安に開始すること。」

機構は、申請者の説明は少数例の症例報告（うち、1 例が日本からの報告）や、国内 ARG-J 試験の 1 症例のデータを根拠としており、日本人における当該投与中止及び再開基準の妥当性は不明である。しかし、単位時間・単位体重あたりで投与される本剤によって過剰に発現した薬効からの回復経過は、薬物動態・薬力学データ等に照らして、国内外で大きな差はないものと推察されることから、申請者の添付文書の記載（案）は受け入れ可能と考える。

(6) 製造販売後の調査について

申請者から以下のような製造販売後調査等実施計画の概要が提出された。「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）」、「血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）」患者を対象に使用実態下における安全性及び有効性について検討を行い、問題点等を把握すると共に、新たな調査・試験の必要性を検討することを主な目的として承認後からの一定期間、可能な限り全例を調査する。調査予定施設は HIT 及び HITTS 患者に対して、本剤による血栓症の予防及び治療が実施された施設で、かつ調査に協力が得られる施設とする。調査予定症例は調査対象施設で調査期間に使用が確認された全例とする。

機構は、上記の議論の通り国内 ARG-J 試験の症例数が極めて少ないことから、製造販売後に本剤が投与された全例を対象とする調査を行い、本剤の有効性及び安全性について、詳細に検討する必要があると考える。調査項目としては、投与開始用量、投与期間中の投与量の推移、投与期間、投与再開時の投与量、血小板数の回復及び抗凝固療法の達成率、aPTT 延長による投与中断の発生頻度、併用薬、新規血栓症の発現頻度、四肢切断の発現頻度、総死亡、有害事象（出血、肝障害等）、ワルファリンへの切り替えに関する情報等が必要である。また、得られた情報を速やかに臨床現場に提供するための仕組みをあらかじめ規定しておくべきであるとする。製造販売後調査の内容に関しては専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告

IV. 総合評価

機構は、以下のように考える。本剤は、ACCP ガイドライン等の国際的なガイドライン、国際的に標準とされる教科書及び国際的に信頼性が高いとされる雑誌における総説等において、「HIT における血栓症の予防及び治療」における第一選択薬のひとつとして推奨され、国内臨床現場でも HIT 患者に投与される実態があり、現在、他に HIT 患者に対する有効な既承認薬は存在しない。

本剤は希少疾病用医薬品であり、対象患者数が非常に少ないこと等から、本邦において、HIT 及び HITTS 患者を対象とした十分な規模の臨床試験を実施することは困難であり、国内 ARG-J 試験の症例数は極めて限られているが、国内 ARG-J 試験の成績は、本剤の有用性が示された海外 ARG-911 及び ARG-915 試験の成績と矛盾するものではなく、国内においても本剤の有効性は期待できると考えられる。一方、本剤の安全性については、出血や肝機能障害等のリスクに十分な注意が必要であるが、国内における追加効能での開始用量は、既承認の「脳血栓症」における用量を基準に設定され、欧米と比較して少ないこと、本剤の用量は、aPTT のモニタリングにより調節されること等から、適正な使用状況下であれば、本剤のベネフィットと比較考慮のうえ、使用することが認められるものとする。以上より、本邦において、本剤を「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) における血栓症」に対する薬剤として臨床現場に供することの意義は大きいものと判断する。しかしながら、日本人 HIT 患者における本剤の有効性及び安全性に係る情報は十分とは言い難いため、製造販売後に本剤が投与された全例を対象とする調査において可能な限りの情報収集を行うこと及び収集された情報を基に適切な情報提供をすることは必須であり、収集すべき情報の詳細については、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 20 年 5 月 16 日

I. 申請品目

- [販売名] ①ノバスタン HI 注 10mg/2mL
②スロンノン HI 注 10mg/2mL
- [一般名] アルガトロバン水和物
- [申請者名] ①三菱ウェルファーマ株式会社 (現、田辺三菱製薬株式会社)
②第一三共株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付けについて

国内 ARG-J 試験の症例数は 8 例と少なく、本剤の日本人における有効性及び安全性を厳密に評価することは困難であるが、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験において、ヒストリカルデータとの比較ではあるものの、本剤の有用性は示唆されていること、HIT の病態と本剤の作用機序から HIT に対する本剤の有効性が期待できること、国際的なガイドライン、国際的に標準とされる教科書及び国際的に信頼性が高いとされる雑誌における総説等において、本剤が「HIT における血栓症の予防及び治療」における第一選択薬のひとつとして推奨され、海外の医療現場で広く使用されていること、国内において、海外の情報等を踏まえて本剤が HIT に使用される実態もあること等を踏まえると、HIT を適応とする薬剤のない本邦の臨床現場に本剤を提供する意義はあるとの機構の判断は専門委員から支持された。

2. 本剤の有効性について

海外 ARG-911 及び ARG-915 試験では、ヒストリカルコントロール群 (以下、HC 群) との比較ではあるものの、主要評価項目である「すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生」の発現割合が本剤群において HC 群よりも低く、副次評価項目に関しても、「新規血栓塞栓症の発生」が HC 群より本剤群において抑制され、「血小板数の回復」の割合が HC 群より本剤群において高かったこと等を総合的に評価すると、本剤の有効性は示されていると考えられる。一方、国内 ARG-J 試験においては、主要評価項目の内訳のうち、「死亡」及び「四肢切断」は認められず、「新規血栓塞栓症」の発症が 1/8 例に認められ、副次的評価項目である治験薬投与期間内の「血小板数の回復」が 5/6 例、「抗凝固療法の達成」が 7/8 例に認められた。機構は、国内 ARG-J 試験の成績は、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験における本剤の有効性に関する成績と矛盾するものではなく、日

本人 HIT 患者においても本剤の臨床的有効性は期待できるものと判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

3. 効能・効果について

(i) 血栓症の発症抑制について

申請時効能・効果に対し、専門委員から、血栓は凝固と線溶のバランスで生じるものであり、凝固を抑制することは血栓の形成を抑制し、血栓の消退につながるものと考えられるとの意見、本剤の線溶活性化作用に関して、現時点では十分なエビデンスは得られていないとの意見が出されたが、最終的に、効能・効果としては「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型における血栓症の発症抑制」が適切とした機構の判断は支持された。

専門協議での議論も踏まえ、機構は、効能・効果を「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型における血栓症の発症抑制」とするよう求め、申請者は了承した。

(ii) 希少疾病用医薬品の指定を受けたその他の効能・効果について

申請効能・効果の他にも、本剤は「経皮的冠インターベンション施行時 (HIT 発症リスクのある患者に対して施行する場合を含む) の血液の凝固防止」及び「血液体外循環 (血液透析) 時の灌流血液の凝固防止」に関しても、希少疾病用医薬品の指定を受けているが、これまでに得られた情報から、これらを効能・効果に含めることは不可能であると機構は判断した。専門委員から、「経皮的冠インターベンション (以下、PCI) 施行時 (HIT 発症リスクのある患者に対して施行する場合を含む) の血液の凝固防止」及び「血液体外循環 (血液透析) 時の灌流血液の凝固防止」に対する使用経験報告における本剤の用法・用量は様々であり、症例数も少数であることから、これらの効能・効果を追加することは時期尚早であり、症例数が蓄積された後に、新たに評価をすべきとの意見、HIT 患者における血栓症の発生と、PCI 施行時の血液凝固及び血液透析時の灌流血液の凝固の機序や病態は同一と考えられること、また、PCI 施行時や血液透析時における本剤の投与期間及び投与量は限定されていることから、これらに対する本剤の安全性を疑う必要はないとの意見が出された。更なる議論の結果、専門委員の意見は、PCI 施行時及び血液体外循環時の HIT 患者における本剤の必要性は理解できるものの、現時点では、当該患者において本剤の有効性及び安全性が確保できる用法・用量を明確に設定することは困難であり、当該患者における本剤投与に関する更なる情報収集が必要であるとのことで最終的に一致し、機構の判断は支持された。

4. 用法・用量について

(i) 本剤の投与開始用量について

本剤の開始用量に係る明確なエビデンスはないものの、国内 ARG-J 試験において開始用量 0.7 μ g/kg/分を用いた 5 例全例で、同開始用量により目標とされる aPTT の基準値の 1.5 倍以上への延長が認められたこと、HIT は希少疾病であり、かつ、致命的となりうる急性期疾患でもあるため、用量設定試験の実施が困難であること、さらに本剤投与開始後、定期的な aPTT のモニタリングにより用量が調節されること等も踏まえ、通常の開始用量を 0.7 μ g/kg/分とすることは可能であるとした機構の判断は専門委員より支持された。

(ii) 特殊な患者集団における本剤の投与開始用量について

機構は、本剤のクリアランスが健康成人より低下する肝機能障害のある患者や出血リスクのある患者では、低用量から投与開始することは妥当と判断した。さらに、これらの患者における適切な開始用量に係る根拠は不十分であるが、国内 ARG-J 試験において、肝機能障害と出血リスクを共に有するため本剤 0.2 μ g/kg/分で投与開始された 2 例では、aPTT が初回測定時に投与前値の 1.5 倍以上又は 50～80 秒に達しており、その後の用量も 0.1～0.7 μ g/kg/分で調節されていたこと、血小板数が極端に低値であったことから、出血リスクがあるとされ、本剤投与中に頭蓋内出血が発現した患者でも aPTT は投与前値 (36 秒) の 1.19～1.33 倍 (43～48 秒) で経過しており、過剰な延長は認められなかったこと等を踏まえると、現時点で肝機能障害や出血リスクのある患者において本剤を 0.2 μ g/kg/分で投与開始することを否定する理由はないものとする。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(iii) 薬効のモニタリング について

本剤の作用機序は、ヘパリンとは異なるものの、内因系凝固因子の活性を阻害することにより「血栓症の発症抑制」を示すという点では同様であり、海外 ARG-911 及び ARG-915 試験では、本剤により aPTT を投与前値の 1.5～3.0 倍となるよう管理し、有効性及び安全性が示された。また、同じ管理目標値を用いた国内 ARG-J 試験において、血小板数が著明に減少していた 1 例では出血により本剤投与が中止されたものの、本剤投与を継続した 7 例のうち 6 例では、「新規血栓塞栓症の発生」が抑制された。以上を踏まえ、機構は、aPTT を本剤の薬効のモニタリング指標として用いることが適切と判断しており、現時点では aPTT の管理目標を投与前値の 1.5～3.0 倍とすることで差し支えないと考える。

一方、適切な aPTT の測定頻度に関して、申請者は、「本剤投与開始 2 時間後及び本剤の投与量の変更 2 時間後を目安に aPTT を測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更 6 時間後にも aPTT を測定することが望ましい。aPTT が目標とする範囲に達するまでは、適宜 aPTT を測定し、目標とする範囲に達した後は 1 日に 1 回 aPTT を測定すること。」と添付文書において情報提供している。機構は、国内 ARG-J 試験成績から上記 aPTT の測定頻度が適切であると結論付けることは困難であるものの、本剤の薬物動態や、海外において同測定頻度で aPTT がモニタリングされており、特段の問題が起きていないことを踏まえると、現時点において上記の規定以外の測定頻度を推奨する理由はなく、申請者が示した規定は最低限必要な測定頻度であるとする。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(iv) 本剤の投与期間について

本剤投与開始後、血小板数の回復が認められ、病態が安定した場合には、速やかに本剤から経口抗凝固薬への切り替えを行うことを考慮すべきであるが、経口抗凝固薬への移行が困難な患者においては、長期間にわたる投与が必要とされる可能性があることから、機構は、本剤の投与期間を一律に規定することは適切ではなく、本剤の投与期間に関する情報提供として、国内外臨床試験における本剤投与期間を添付文書に記載することが妥当と考える。また、経口抗凝固薬への切り替え時の注意喚起として、HIT 急性期においては、ワルファリン単独投与によるプロテイン C の低下により血栓傾向のリスクがあることから、5 日間程度の本剤との併用が必要であること、及び本剤との相互作用により本剤併用時のワルファリンの PT-INR が延長する可能性があることに

についても、添付文書で情報提供する必要があるとも考える。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の投与期間について、国内外臨床試験における本剤投与期間は概ね7～14日であったこと、及び国内 ARG-J 試験において、経口抗凝固薬（ワルファリン）への切り替えができなかった患者1例で投与期間は最長35日であったことを情報提供した上で、本剤が漫然と投与されることがないように注意喚起すること、経口抗凝固薬（ワルファリン）への切り替えについて、本剤と経口抗凝固薬（ワルファリン）との併用が5日間程度必要であること、本剤と経口抗凝固薬（ワルファリン）との併用時には、aPTT 及び PT-INR を注意深くモニタリングすること、及び本剤とワルファリンとの併用時には、両薬剤間の相互作用により PT-INR が延長することが考えられ、さらに本剤中止後に PT-INR が短縮する可能性があること等を添付文書において情報提供するよう求めた。

申請者は、了承した。

5. 安全性について

専門委員から、本剤は、血小板数、aPTT 及び PT 等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与すべきであるとの意見が出され、機構は、添付文書において本剤投与時においては十分なモニタリングを行う必要性を注意喚起するよう求めた。申請者は、添付文書による情報提供を行うなど適切に対応した。

(i) 出血のリスクについて

本効能・効果の承認後には本剤の投与対象として出血のリスクが高いと考えられる手術後患者が多く含まれることが予想されること、及び国内 ARG-J 試験においてヘパリン投与後に血小板数が5万/ μ L未滿に減少した症例が7/8例認められたように、HITの病態から血小板数が著明に減少している患者も投与対象に含まれると考えられること等から、出血のリスクについては十分な注意喚起が必要であるとの機構の判断は、専門委員から支持された。以上を踏まえ、機構は、添付文書の慎重投与において、「出血の可能性がある患者」として「手術後の患者」を含めるよう求めた。

申請者は、了承した。

(ii) 肝機能障害について

本剤による肝機能障害は、既承認効能の製造販売後の副作用報告において劇症肝炎等が報告されているように、非常に重篤な病態となる可能性があり、本剤と関連があると考えられる肝機能障害の発現時に、本剤の投与を継続することは適切でない。しかし、HITに対する他の治療は限られているため、HITの重症度及び肝機能障害の重症度によって、やむを得ず使用を継続せざるを得ない状況も想定され、肝機能障害を発現した症例では、リスクとベネフィットを考慮した上で慎重に本剤の投与継続について判断すべきであり、投与を継続する場合には肝機能及びaPTTを注意深く観察する必要がある旨、注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から、肝機能障害合併時のモニタリングの項目及び頻度等を一律に規定することは困難であるものの、臨床症状を観察するとともにaPTT及びPTの延長をモニタリングすることが重要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、本剤により肝機能障害を発現した症例において、本剤の投与をリスク

とベネフィットを慎重に判断した上で継続する場合は、肝機能及び PT、aPTT を綿密に観察する必要がある旨、添付文書の重要な基本的注意において注意喚起するよう求めた。

申請者は、了承した。

6. 製造販売後の調査について

国内 ARG-J 試験において検討された HIT 及び HITTS 患者の症例数が極めて少ないことから、本剤の有効性及び安全性について、製造販売後に本剤が投与された全例を対象とする調査を行い、詳細に検討する必要がある。また、調査項目としては、投与開始用量、投与量の推移、投与期間、凝固線溶系マーカー（aPTT 等）、血小板数の回復及び抗凝固療法の達成状況、aPTT 延長による投与中止又は中断の有無、併用薬、新規血栓塞栓症の有無、ワルファリンへの切り替えに関する情報等が必要であるとの機構の判断に対し、専門委員からは、症例毎の詳細な情報収集が必要であり、PT の測定及び新規血栓塞栓症の発現を評価するための D ダイマー等の測定が重要との意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、再審査期間中、本剤が投与された全例を対象として、個々の患者における、投与開始用量、投与期間中の投与量の推移、投与期間、凝固線溶系マーカー（aPTT、PT、D ダイマー等）、血小板数の回復及び抗凝固療法の達成（aPTT が投与前値の 1.5 倍以上に延長）状況、aPTT 延長による投与中止の有無、併用薬、新規血栓塞栓症の有無、有害事象（出血、肝障害等）、ワルファリンへの切り替えに関する情報等を収集した上で、本剤の有効性（新規血栓塞栓症の発現頻度等を含む）及び安全性について検討可能となる製造販売後調査を行うことを検討するよう求めた。

申請者は、上記を踏まえた製造販売後調査の実施計画書（案）及び調査票（案）を提出した。また、製造販売後調査を実施するとともに、臨床現場における HIT の認識は極めて低いことから、HIT の診断・治療に関して関連学会の協力を得て、啓発することを検討したいと回答した。

機構は、申請者が提示した実施計画書（案）及び調査票（案）について、細部に関する検討は今後必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

7. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

10 頁 10 行目 、貧血、心不全 → 、心不全

15 頁 1 行目 、出血 (4 例 5 件)、血液及びリンパ系障害 (5 例 6 件)、播種性 → 、播種性

15 頁 21 行目 高カリウム血症 (2/264 例、0.8%) → 高カリウム血症 (2/263 例、0.8%)

16 頁 21 行目 (2) 本剤の有効性について → (2) 国内外の臨床試験の成績について

19 頁 38 行目 患者を対象 → 患者又は HIT 抗体陽性もしくは過去に陽性であった患者を対象

23 頁 33 行目 新規血栓症の発生 → 新規血栓塞栓症の発生

27 頁 9 行目 肝機能障害 → 肝障害

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5-1)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱(治験薬投与量変更 2 時間後の aPTT 測定の未実施)、臨床的虚血所見の有無について症例報告書と原資料の不整合が認められ、また、当該不整合についてモニターは確認しておらず、自ら治験を実施する者は手順書に従った適切なモニタリングを実施させていなかったが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、承認条件を付した上で本申請品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] (下線部今回追加)

- 下記疾患に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善
 - ・ 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)
- 慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善
- 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)
 - ・ 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者
 - ・ アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者(アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの)
- ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制

[用法・用量] (下線部今回追加)

- 下記疾患に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善
 - ・ 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)
 - 通常、成人に、はじめの 2 日間は 1 日 6 管(アルガトロバン水和物として 60mg)を適当量の輸液で希釈し、24 時間かけて持続点滴静注する。
 - その後の 5 日間は 1 回 1 管(アルガトロバン水和物として 10mg)を適当量の輸液で希釈し 1 日朝夕 2 回、1 回 3 時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- 慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善
 - 通常、成人 1 回 1 管(アルガトロバン水和物として 10mg)を輸液で希釈し、1

日 2 回、1 回 2～3 時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

- 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
 - ・ 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者
 - ・ アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者（アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの）

通常、成人に、体外循環開始時に 1 管（アルガトロバン水和物として 10mg）を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時 2.5 管（アルガトロバン水和物として 25mg）より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血（残血）、透析効率および透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時 0.5～4 管（アルガトロバン水和物として 5～40mg）を目安とする。

- ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制

本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として 0.7μg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。