

審査報告書

平成 23 年 4 月 19 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 10 mg/2 mL、②スロンノン HI 注 10 mg/2 mL
[一 般 名]	アルガトロバン水和物
[申 請 者]	①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 22 年 8 月 18 日
[剤形・含量]	1 アンプル（2 mL）中に、アルガトロバン水和物 10 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品（薬食審査発第 0322002 号、平成 16 年 3 月 22 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 4 月 19 日

[販 売 名] ①ノバスタン HI 注 10 mg/2 mL、②スロンノン HI 注 10 mg/2 mL

[一 般 名] アルガトロバン水和物

[申 請 者] ①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 22 年 8 月 18 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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）」及び「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、HIT 自体がまれな疾患であり、個々の患者における使用経験は貴重な情報であるため、本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を製造販売後調査において適切に収集し、適時的に臨床現場に情報提供することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の既承認時承認条件を継続して付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果]
1. 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）
 2. 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
 3. 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型患者
 4. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止
 5. 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
- （下線部今回追加）

- [用法・用量]
1. 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 60 mg）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 10 mg）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。

2. 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 10 mg）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。

3. 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型患者

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 10 mg）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 25 mg）より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血（残血）、透析効率及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 5～40 mg）を目安とする。

4. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止

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 0.1 mg/kg を 3～5 分かけて静脈内投与し、術後 4 時間までアルガトロバン水和物として 6 µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。なお、持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節する。

5. 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 0.7 µg/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。

（下線部今回追加）

[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 23 年 2 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ノバスタン HI 注 10 mg/2 mL ②スロンノン HI 注 10 mg/2 mL
[一 般 名]	アルガトロバン水和物
[申 請 者 名]	①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 22 年 8 月 18 日
[剤形・含量]	1 アンプル (2 mL) 中、アルガトロバン水和物 10 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. 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) 2. 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 3. 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) ・ <u>ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) Ⅱ型患者</u> 4. <u>ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) Ⅱ型 (発症リスクのある場合を含む) における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止</u> 5. <u>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</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	1. 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 60 mg) 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 10 mg) 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。 2. 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 10 mg) 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。 3. 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型患者

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10 mg)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25 mg)より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血(残血)、透析効率及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5～40 mg)を目安とする。

4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止

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0.1 mg/kgを3～5分かけてボーラス投与し、その後術後4時間までアルガトロバン水和物として6 µg/kg/分を目安に持続投与する。その後0.7 µg/kg/分に減量し持続投与する。

5. 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0.7 µg/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。

(下線部今回追加)

[特記事項] 希少疾病用医薬品(平成16年3月22日付薬食審査発第0322002号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

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医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。

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

アルガトロバン水和物(以下、「本薬」)は、1978年に三菱化成工業株式会社(現、田辺三菱製薬株式会社)により合成された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」を効能・効果として承認され、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。また、2004年3月に本剤は、「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」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定され、2008年7月にこれらのうち、「血栓症の予防及び治療」が「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」の効能・効果で追加承認されている。

海外においては、2000年6月に米国で「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓症の予防及び治療」の効能・効果で承認されて以降、2011年1月現在、ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型（以下、単に「HIT」はⅡ型を指す）患者における血液凝固の防止に関連する様々な効能・効果で欧州を含む11カ国において承認されている。また、本申請効能・効果に関して、2002年4月には米国で「HIT又はHIT発症リスクのある患者におけるPCI施行時の血液凝固防止」の効能・効果が、2009年9月には欧州で「HIT患者におけるPCI施行時の血液凝固防止」、「心臓血管外科手術後や集中治療の必要な重篤なHIT患者」、「HITにおける血液透析時の灌流血液の凝固防止」の用法・用量が、それぞれ追加で承認されている。

本邦における前回承認時には、「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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）」及び「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」における本剤の使用に関する情報が不足していたが、今般、田辺三菱製薬株式会社及び第一三共株式会社により、これらの効能・効果を追加するための情報が集積され、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

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）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

＜審査の概要＞

本申請において新たに設定された「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」に対する用法・用量で、ヒトに本薬を静脈内投与した血中濃度推移に関する提出資料がないため、薬物動態から当該用法・用量の妥当性を説明するのは限界があると考ええる。しかしながら、本薬を静脈内投与した際の血漿中濃度、分布、代謝及び排泄に関する試験成績及び投与量や血漿中濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「aPTT」）や活性化凝固時間（以下、「ACT」）との関係を検討した試験成績は既に既承認時に得られており、新たな用法・用量においても投与経路は同じであること、臨床現場で静脈内投与における本薬の使用経験は集積されていること、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の目的で本薬を投与する際は抗凝固作用をモニターしながら用量を調節することが必要になることを踏まえると、薬物動態に関する資料を新たに提出しなかったことが、本申請の承認の可否の問題にはならないと判断した。

（iii）臨床的有効性及び安全性の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に当たり、新たな臨床試験は実施されていない。評価資料として、「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」の承認時に添付された国内第Ⅲ相試験（ARG-J 試験）の成績が、参考資料として、同じく前回承認時に添付された海外第Ⅲ相試験 2 試験（ARG-911 試験、ARG-915 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、本剤による「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」及び「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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）」に係る国内症例報告に関する公表論文（学会抄録を含む）*等が提出された。

*公表論文の調査方法

国内臨床報告については、JMEDPlus にて、①「ヘパリン起因性血小板減少」又は「ヘパリン誘発性血小板減少」又は「ヘパリン誘発血小板減少」又は「ヘパリン及び血小板減少」（同一センテンス内）又は「HEPARIN 及び THROMBOCYTO」（同一センテンス内）、②「ヘパリン（シソーラス用語）」及び「血小板減少症（シソーラス用語）」を検索条件として検索（最終検索日：2010 年 3 月 25 日）、また、JAPICDOC にて、①「ヘパリン起因性血小板減少」又は「ヘパリン誘発性血小板減少」又は「ヘパリン誘発血小板減少」又は「ヘパリン及び血小板減少」（同一センテンス内）又は「HEPARIN 及び THROMBOCYTO」（同一センテンス内）、②「血小板減少症（副作用名）」又は「血小板減少症（疾患名）」、及び「HEPARIN」又は「ヘパリン」又は「HIT」を検索条件として検索（最終検索日：2010 年 3 月 18 日）し、それぞれの検索結果から、HIT 患者における血液体外循環（血液透析）（以下、「透析 HIT」）については、透析中に HIT を発症又は HIT 患者に透析を施行している文献を選択し、持続的血液透析ろ過療法（以下、「CHDF」）時の抗凝固薬として本剤を用いた報告は除くこととし（148 報 232 例を抽出）、HIT における経皮的冠インターベンション（以下、「PCI-in-HIT」、HIT 患者に対する PCI 施行は、PCI-in-HIT として HIT に関する review に記載されている（Am Heart J 152: 19-26, 2006））については、PCI 中に HIT を発症又は HIT 患者（既往含む）に PCI を施行している文献を選択し、PCI 中に本薬の投与を行っている文献を選択した（11 報 12 例を抽出）。透析 HIT に係る

総説については、MEDLINE にて①「Heparin induced thrombocytopenia」及び「Review」、②「Heparin induced thrombocytopenia」及び「Dialysis」を条件として、2003 年～2010 年 3 月 10 日の英文の総説を検索し、透析 HIT 時の抗凝固薬投与について、その位置付けが記載されている文献を抽出した（透析 HIT 8 報）。

(1) HIT における血栓症の発症抑制

1) HIT 及び HITTS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ARG-J 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月、添付資料 5.3.5.2 既承認 HIT-1）

日本人 HIT 及び血栓塞栓症を併発した HIT（以下、「HITTS」）患者を対象として、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、非盲検試験が国内 20 施設で実施された（目標症例数：10～30 例）。

主な組入れ基準は、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 100,000 / μ L 以下に減少、②他に明らかな血小板数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（ただし、aPTT 値が治療域に達した後は、HIT/HITTS 症状の改善をみながら、ワルファリンのみ併用可）及びシメチジンが併用禁止薬とされた。

用法・用量は、本薬 0.7 μ g/kg/分（肝機能障害や出血リスクのある患者では、0.2 μ g/kg/分）を開始用量として約 2 時間静脈内持続投与した後、aPTT 値が基準値（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 倍を推奨）かつ 100 秒以下となるように用量調節（10 μ g/kg/分を上限）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）の全例に本剤が投与され、全例が Intention To Treat（以下、「ITT」）集団として有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、有害事象の発現により HIT 患者 1 例が治験を中止した。

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、本剤の投与は継続され、新たな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 100,000 / μ L 未満の場合は投与開始後 100,000 / μ L 以上への増加、投与前値が 100,000 / 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、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 例を除いた 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。「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%)、投与期間内では 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、重症度は高度と判定された。「輸血」は、HIT 患者の 2/6 例 (33.3%)、HITTS 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。これらのうち、頭蓋内出血が認められた 1 例における血小板輸血のみが出血関連の有害事象に対する処置としての輸血であった。

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、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、喀血、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 例で発現した。HITTS 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 例で発現した。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は HIT 患者でのみ 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。

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された。末梢血検査及び血液生化学検査における有害事象は、HIT 患者でのみ 3 例に 11 件発現し、その内訳及び発現数は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加が各 1 例 2 件、貧血 (赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下)、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ (ALP) の上昇、抱合型ビリルビン増加、総ビリルビン値の上昇、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) の上昇及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) の上昇が各 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、要した処置は貧血に対する鉄剤投与のみであった。

2) 海外第Ⅲ相試験

①ARG-911 試験 (実施期間 19■■ 年■■ 月~19■■ 年■■ 月、添付資料 5.3.5.2 既承認 HIT-2)

外国人 HIT 及び HITTS 患者を対象として、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、非盲検試験が米国 92 施設で実施された (目標症例数: HIT 患者約 150 例、HITTS 患者約 150 例)。

主な組入れ基準は、HIT、HITTS 及び HIT/HITTS に関する陽性所見を有する患者 (HIT 診断基準: ①血小板数がヘパリン投与開始後 100,000 / μ L 未満、又は投与前値から 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、HITTS 診断基準: ①血小板数がヘパリン投与開始後 100,000 / μ L 未満、又は投与前値から 50%以上減少し、HITTS 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

ぜ等)がある等臨床所見を示す患者)とされた。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、本薬 2 µg/kg/分を開始用量として約 2 時間静脈内持続投与した後、aPTT 値が基準値(投与前値)の 1.5~3.0 倍かつ 100 秒以下となるように用量調節(10 µg/kg/分を上限)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、血小板数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。以上の 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 のとおりであった。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)。

表1：主要評価項目の発現割合（提出資料一部改変）

	HIT患者			HITTS患者		
	HC群 N=147	本剤群 N=160	p値 ¹⁾	HC群 N=46	本剤群 N=144	p値 ¹⁾
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） ²⁾	57 (38.8)	41 (25.6)	0.014	26 (56.5)	63 (43.8)	0.131
内訳 ³⁾						
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

n (%)

¹⁾ 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。

²⁾ 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。

³⁾ 主要評価項目の内訳を示した。

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、表 2 のとおりであった。

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（提出資料一部改変）

	HIT患者		HITS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)

n (%)

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。

「血小板数の回復」（本剤投与期間内は、ARG-J 試験と同様の定義）が認められた患者の割合は、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 HITS 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）に至った患者の割合は初回評価時点が HIT 及び HITS 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）、HITS 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）、HITS 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 HITS 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 HITS 患者の合計で、本剤群に 204/304 例（67.1%）、HC 群に 145/193 例（75.1%）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。

重篤な有害事象は本剤群に 62/304 例（20.4%）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。

有害事象の発現により治験を中止した症例は 22/304 例（7.2%）であり、内訳は、出血（3 例 4 件）、貧血、凝血異常、胃腸出血、心電図異常（各 2 例 2 件）、低色素性貧血、不安、除脈、心停止、凝固因子減少、死亡、肺塞栓症、脳症、肝不全、肺高血圧症、末梢性虚血、静脈炎、肺出血、腎機能障害、頻脈、心室性頻脈、血栓症（各 1 例 1 件）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。

本剤群で 2 例以上に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%）及び心電図異常（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。

②ARG-915 試験（実施期間 19 年 月～19 年 月、添付資料 5.3.5.2 既承認 HIT-3）

外国人 HIT 及び HITTS 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を HC と比較する目的で、非盲検試験が ARG-911 試験の結果を基に米国 112 施設で実施された。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 のとおりであった。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）。

表3：主要評価項目の発現割合（提出資料一部改変）

	HIT患者			HITTS患者		
	HC群 N=147	本剤群 N=125	p値 ¹⁾	HC群 N=46	本剤群 N=139	p値 ¹⁾
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） ²⁾	57 (38.8)	32 (25.6)	0.021	26 (56.5)	57 (41.0)	0.067
内訳 ³⁾						
死亡	32 (21.8)	21 (16.8)	0.357	13 (28.3)	35 (25.2)	0.700
四肢切断	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

n (%)

¹⁾ 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。

²⁾ 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。

³⁾ 主要評価項目の内訳を示した。

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、表 4 のとおりであった。

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（提出資料一部改変）

	HIT患者		HITS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)

n (%)

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）（平均値±標準偏差）は、HIT患者では本剤群及びHC群で42,320±55,720及び32,610±93,800/μL、HITS患者では47,830±82,320及び13,400±107,730/μL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HITS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」の発現割合は、HIT患者では本剤群及びHC群で3.2%（4/125例）及び8.2%（12/147例）、HITS患者では4.3%（6/139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29.6%（37/125例）及び40.8%（60/147例）、HITS患者では43.5%（60/139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HITS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HITS患者の合計で、本剤群に182/263例（69.2%）、HC群に145/193例（75.1%）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、本剤群に102/263例（38.8%）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、心停止（15例18件）、敗血症（11例11件）、呼吸困難（8例8件）、脳血管障害（7例11件）、末梢性虚血（7例10件）、呼吸不全、死亡（各7例7件）、心筋梗塞（6例6件）、深部静脈血栓症、急性腎不全（各5例5件）、肺炎、血栓症、心室性頻脈、肺塞栓症、心不全、腎機能障害（各4例4件）、壊疽、播種性血管内凝固、虚血性壊死、低血圧、心筋症、脳症、発熱（各3例3件）、血栓性静脈炎（2例3件）、胃腸出血、感染、真菌感染、肝不全、血腫、動脈血栓症、低酸素症、心房細動、アシドーシス（各2例2件）であった。

有害事象の発現により治験を中止した症例は20/264例（7.6%）であり、その内訳は、胃腸出血（3例3件）、播種性血管内凝固、血小板減少症（各2例2件）、紫斑（1例2件）、

貧血、不整脈、高ビリルビン血症、心停止、凝固時間延長、死亡、片麻痺、頭蓋内圧上昇、低血圧、虚血性壊死、口腔内出血、壊疽、記載無し（各 1 例 1 件）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%)、HITS 患者では 35/139 例 (25.2%) 及び 13/46 例 (28.3%) であった。

本剤群で 2 例以上に認められた臨床検査関連の有害事象は、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 (2/263 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 (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。

(2) HIT 患者における PCI (PCI-in-HIT)

1) 海外で実施された臨床試験に関する情報

① Lewis BE et al. *Catheter Cardiovasc interv*, 57:177-184, 2002 (添付資料 5.3.5.2 PCI-in-HIT-1、実施期間 1995 年 月～1998 年 月)

米国で HIT 患者における PCI 時の抗凝固薬として本薬が承認された際に根拠とされた 3 つの臨床試験 (ARG-216、ARG-310 及び ARG-311 試験) の結果 (併合) は以下のとおりであった。これらの試験は、PCI を受ける HIT 患者を対象とし、本薬投与下での PCI 施行の臨床的転帰を評価することを目的とした非盲検試験であった。

主な組入れ基準は、HIT の現病歴又は既往歴がある患者、あるいは HIT 抗体陽性又は過去に陽性であった患者で待機的又は緊急 PCI が必要な患者とされた。6 時間以内のヘパリン投与又は 24 時間以内の血栓溶解剤の投与、72 時間以内のワルファリン投与がある患者は除外された。

用法・用量は、PCI の 2～24 時間前に、アスピリン (325 mg) を経口投与後、シースを留置し、本薬として 350 µg/kg を 3～5 分かけて静脈内にボラス投与し、その後 25 µg/kg/分 (ARG-216 試験では 30 µg/kg/分) で持続点滴静注することとされた。点滴速度は 15～40 µg/kg/分 (ARG-216 試験では 20～40 µg/kg/分) に調整された。PCI 中の ACT を目標範囲 300～450 秒に維持するために 150 µg/kg の追加急速静注が最高 3 回まで可能とされた。術後は、担当医師の判断で本薬を減量 (10 µg/kg/分未満) して抗凝固療法を継続し、aPTT が術前の 1.5～3.0 倍となるように調整することとされた。

3 試験に登録された症例は 91 例であり、うち 13 例では 2 回、4 例では 3 回 PCI を受けたため、計 21 回の再 PCI が実施され、合計で 112 回の PCI が 177 病変に対して施行された。初回 PCI 施行は初回群、2 回目以降の PCI 施行は反復群として集計された。初回群及び反復群において HIT 抗体陽性であった割合は 35/91 回 (38%) 及び 16/21 回 (76%) であった。

持続投与量は、初回群が 23.1±7.0 µg/kg/分 (平均値±標準偏差、以下同様)、反復群が 22.1±4.5 µg/kg/分であった。

PCI 中は、1.2±1.0 時間にわたって本薬の持続点滴静注が実施された。PCI 後、44 回は本薬を減量して、2.1±1.8 日間投与を継続された。

本薬のボラス投与後 5～10 分以内に、初回群及び反復群の平均 ACT はベースライン (139 及び 133 秒) からそれぞれ 380 及び 452 秒に延長した。PCI 終了時の平均 ACT は、両群と

もに目標範囲内であった。初回群の 7 回（8%）と反復群の 2 回（10%）は、PCI 中に ACT が 300 秒に達せず、最大 ACT の中央値（範囲）は、282（213～294）秒であった。これらの PCI では、満足な臨床的転帰が得られたが、最大 ACT が 285 秒であった 1 回は再 PCI を要した。PCI 後に本薬を中止すると、平均 ACT は中止後 60～180 分以内にベースラインに回復した。なお、25 例で 2 回目の追加急速静注が施行され、4 例で 3 回目の追加急速静注が施行された。

有効性の主要評価項目は、「満足な PCI 術の結果」及び「術中の十分な抗凝固作用」の割合とされ、副次的評価項目は、「重大な急性合併症（死亡、緊急冠動脈バイパス術、Q 波心筋梗塞）がないこと」、「血管造影上の良好な結果（治療を行った 1 個以上の病変で最終的な狭窄が 50%未満となること）」、「臨床的転帰良好（血管造影上の良好な結果＋重大な急性合併症がない）」等が設定され、主な結果は表 5 のとおりであった。

表5：主な有効性評価（提出資料一部改変）

評価項目	PCIの割合%（95%信頼区間）	
	初回群	反復群
満足なPCI術の結果	86/91回 94.5%（87.6～98.2）	21/21回 100%（83.9～100）
十分な抗凝固作用	89/91回 97.8%（92.3～99.7）	21/21回 100%（83.9～100）
重大な急性合併症がないこと	89/91回 97.8%（92.3～99.7）	21/21回 100%（83.9～100）
血管造影上の良好な結果	86/88回 97.7%（92.0～99.7）	20/20回 100%（83.2～100）
臨床的転帰良好	86/88回 97.7%（92.0～99.7）	20/20回 100%（83.2～100）

安全性について、「大出血（ヘモグロビン減少（5 g/dL 以上）を伴う明確な出血のうち、2 単位以上の輸血を必要としたもの、又は頭蓋内、後腹膜、人工関節内で生じた出血）」は 2/112 回（1.8%）に発現した（PCI 翌日の後腹膜出血及び投与終了 25 日後の胃腸出血が各 1 回）。「小出血（大出血の定義に当てはまらない明確な出血）」は、初回群で 29/91 回（32%）、反復群で 6/21 回（29%）に発現した。

② 安定冠動脈疾患等の欧州での臨床試験（試験番号：ARG-E04 試験、添付資料

5.3.5.1 PCI-in-HIT-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

安定冠動脈疾患患者又はトロポニンの上昇していない不安定狭心症患者を対象に、アスピリン及びクロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）と本薬又はヘパリンを併用した時の安全性及び薬力学的マーカーの変動を確認し、アスピリン及びクロピドグレルの併用による臨床的転帰、抗凝固作用、薬力学的マーカー、薬物動態への影響について、本薬とヘパリンを比較することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が欧州 8 施設で実施

された（目標症例数：無作為化症例として各群 35 例、計 140 例）。

主な組入れ基準は、安定冠動脈疾患患者又はトロポニンの上昇していない不安定狭心症で 1 つ以上の新規又は再狭窄の病変に対する待機的 PCI が必要な患者とされた。血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の腎不全の患者、試験登録前にヘパリンが投与され aPTT が 35 秒以上又は ACT が 160 秒以上の患者、PCI 施行前 12 時間以内に低分子ヘパリンが投与された患者、試験登録前に経口抗凝固薬が投与されプロトンビン時間国際標準値 (PT-INR) が 1.2 以上の患者は除外された。

用法・用量は、PCI 開始時に本薬として 250 µg/kg を静脈内にボラス投与し、その後 15 µg/kg/分を持続投与（以下、「ARG 250 群」）、本薬として 300 µg/kg を静脈内にボラス投与し、その後 20 µg/kg/分を持続投与（以下、「ARG 300 群」）、又は本薬として 350 µg/kg を静脈内にボラス投与し、その後 25 µg/kg/分を持続投与（以下、「ARG 350 群」）することとされ、ACT が 250 秒に満たないときは、ACT が 250 秒となるよう最大 2 回まで 150 µg/kg を追加で静脈内ボラス投与を行うことが可能とされた。ヘパリンは、70～100 IU/kg 静脈内にボラス投与後、ACT が 250 秒になるよう 2,000～5,000 IU の追加で静脈内ボラス投与を行うこととされた（以下、「ヘパリン群」）。併用薬は、ステント留置の場合はクロピドグレルを PCI 当日に 300 又は 600 mg 投与し、PCI 後はステント留置の有無に関わらず 75 mg/日投与することとされ、アスピリンを PCI 前後いずれも 100 mg/日投与することとされた。

140 例が無作為化され、全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち PCI が施行されなかった 2 例（ARG350 群、ヘパリン群各 1 例）を除く 138 例が有効性解析対象集団とされた。6 例（ARG300 群 1 例、ARG250 群 3 例、ヘパリン群 2 例）が治験を中止し、その理由は同意撤回（ARG250 群 3 例、ヘパリン群 1 例）、医師の判断（ARG300 群 1 例、ヘパリン群 1 例）であった。

本薬の投与総量、ボラス投与の総量及び持続投与の総量（平均値±標準偏差）はそれぞれ、ARG 250 群 (N=36) 814.7±290.1、263.9±51.6 及び 550.8±279.7 µg/kg、ARG 300 群 (N=38) 1,059.7±418.0、319.7±62.1 及び 760.0±375.0 µg/kg、ARG 350 群 (N=32) 1,347.7±507.5、350.0±0 及び 997.7±507.5 µg/kg であった。また、ACT が 250 秒に満たずに追加ボラス投与された患者は、本薬群 7/105 例 (6.7%)、ヘパリン群 15/33 例 (45.5%) であった。また、本薬の持続投与量を減量した患者は、5/105 例 (4.8%) であった。

有効性の評価項目は、30 日以内の「心筋梗塞」、「緊急血行再建術」及び「全ての原因による死亡」からなる複合評価、30 日以内の「心筋梗塞」、「緊急血行再建術」、「全ての原因による死亡」及び「入院中の大出血」からなる複合評価、複合評価項目の各評価項目「心筋梗塞」、「緊急血行再建術」、「全ての原因による死亡」及び「大出血の発症」、並びに「血管造影において良好な結果が得られた患者の数」及び「重大な急性合併症（入院中の死亡、緊急冠動脈バイパス術及び Q 波心筋梗塞）がないこと」とされた。30 日以内の「心筋梗塞」、「緊急血行再建術」及び「死亡」は、ARG 250 群で 1/36 例 (2.8%)、ARG 300 群で 0/38 例 (0%)、ARG 350 群で 1/31 例 (3.2%)、ヘパリン群で 1/33 例 (3.0%) に認められ、30 日以内の「心筋梗塞」、「緊急血行再建術」、「死亡」及び「入院期間中の大出血」は、ARG 250 群で 1/36 例 (2.8%)、ARG 300 群で 0/38 例 (0%)、ARG 350 群で 1/31 例 (3.2%)、ヘパリン群で 2/33 例 (6.1%) に認められた。個々の評価項目としては、ARG 250

群で緊急血行再建術 1 例、ARG 350 群で心筋梗塞 1 例、緊急血行再建術 1 例、ヘパリン群で心筋梗塞 1 例、大出血 1 例が認められた。ボラス投与後 5～10 分以内に ACT が 250 秒に達した患者の割合は、ARG 250 群が 86.1% (31/36 例)、ARG 300 群が 89.5% (34/38 例)、ARG 350 群が 96.8% (30/31 例)、ヘパリン群が 45.5% (15/33 例) であった。

安全性について、有害事象は、ARG 250 群の 24/36 例 (66.7%) に 66 件、ARG 300 群の 26/38 例 (68.4%) に 62 件、ARG 350 群の 23/32 例 (71.9%) に 66 件、ヘパリン群の 27/34 例 (79.4%) に 91 件認められた。最も多かった有害事象は、カテーテル留置部位血腫で、計 40/140 例 (28.6%) に 41 件 (ARG 250 群 12 例 (33.3%)、ARG 300 群 9 例 (23.7%)、ARG 350 群 9 例 (28.1%)、ヘパリン群 10 例 (29.4%)、以下同順) 認められた。次いで、狭心症と低血圧がそれぞれ計 14 例 (10.0%) に 15 件ずつ (狭心症: 2 例 (5.6%)、4 例 (10.5%)、4 例 (12.5%)、4 例 (11.8%)、低血圧: 3 例 (8.3%)、2 例 (5.3%)、4 例 (12.5%)、5 例 (14.7%))、悪心が計 11 例 (7.9%) に 12 件 (1 例 (2.8%)、3 例 (7.9%)、3 例 (9.4%)、4 例 (11.8%))、高血圧が計 11 例 (7.9%) に 11 件 (0 例 (0.0%)、4 例 (10.5%)、2 例 (6.3%)、5 例 (14.7%)) 認められた。

重篤な有害事象は 19/140 例 (13.6%) に 23 件認められ、ARG 250 群で 4 例 (11.1%) に 5 件、ARG 300 群で 5 例 (13.2%) に 6 件、ARG 350 群で 7 例 (21.9%) に 8 件、ヘパリン群で 3 例 (8.8%) に 4 件認められた。

「大出血 (頭蓋内出血、5 g/dL 超のヘモグロビン減少を伴う出血、15%超のヘマトクリット減少を伴う出血)」は、ヘパリン群の 1 例 (後腹膜血腫) に認められ、「小出血 (特発性の肉眼的血尿、特発性の肉眼的吐血、3 g/dL 超 5 g/dL 以下のヘモグロビン減少又は 10%超 15%以下のヘマトクリット減少を伴う失血、出血部位はないが 4 g/dL 超 5 g/dL 以下のヘモグロビン減少又は 12%超 15%以下のヘマトクリット減少)」は、ARG 350 群の 1 例、ヘパリン群の 2 例に認められた。その他の出血性の有害事象は、ARG 250 群で 8 例 (22.2%)、ARG 300 群で 8 例 (21.1%)、ARG 350 群で 9 例 (28.1%)、ヘパリン群で 9 例 (26.5%) に発現したが、いずれも輸血や血小板数減少を伴うものではなかった。

2) 国内で実施された臨床試験に関する情報

安定狭心症患者における国内臨床試験 (添付資料 5.3.5.1PCI-in-HIT-2、実施期間 19 年 月～19 年 月)

安定狭心症患者を対象に、本薬の PCI 施行後に見られる急性期合併症に対する有効性、安全性をヘパリンとの比較検討により確認すること等を目的として、国内 1 施設で無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (目標症例数: 各群 15 例、計 30 例)。

主な組入れ基準は、冠動脈造影検査にて器質的狭窄が確認され、症状の安定した虚血性心疾患患者 (狭心症、心筋梗塞症) で PCI の適応があると判断された患者とされた。冠動脈主幹部病変、対象病変の遠位部にグラフト可能な血管のないびまん性病変、対象血管のみで冠循環が維持されている病変、拡張成功の期待の少ない慢性完全閉塞病変、軽度の狭窄病変 (50%未満) に PCI 施行予定の患者は除外された。

用法・用量は、本薬として 5 mg を静脈内にボラス投与後、維持量 0.25～0.4 mg/kg/時を 4 時間静脈内持続投与し、その後、後治療として原則 3 mg/時より開始し、aPTT が 1.5～2 倍になるよう投与量の調整を行いながら、4 日間静脈内持続投与することとされた。ヘパリン

ンは、3,000 IU を静脈内にボラス投与後、維持量 500～1,000 IU/時を 4 時間静脈内持続投与し、その後、後治療として、原則 500 IU/時より開始した後、aPTT が 1.5～2 倍になるよう投与量の調整を行いながら、4 日間静脈内持続投与することとされた。PCI は維持量投与中に施行された。

登録された 30 例（本薬群 15 例、ヘパリン群 15 例）のうち、完全除外例（PCI 不成功）1 例を除いた 29 例（本薬群 14 例、ヘパリン群 15 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団から急性期合併症の発現により、規定外の治療が行われた 2 例を除いた 27 例（本薬群 12 例、ヘパリン群 15 例）が凝固・線溶系パラメータの解析対象とされ、さらに慢性期血管造影が施行されていない 2 例を除いた 25 例（本薬群 10 例、ヘパリン群 15 例）が有効性解析対象集団とされた。なお、本薬群 4 例が治験を中止し、その理由は、転医 2 例、有害事象（急性期合併症）の発現 2 例であった。

有効性は、観察期間中を通じ、虚血症状の改善度、冠動脈造影所見の推移、冠インターベンションの追加施行、心臓死の有無及び慢性期の再狭窄の臨床症状を総合した判定基準に基づき、「有効」、「やや有効」、「有効性に疑問あり」、「無効」の 4 段階で評価された。有効率（「有効以上」の割合）は、本薬群で 60.0%（6/10 例）、ヘパリン群で 60.0%（9/15 例）であった。安全性解析対象集団において、急性期合併症は、本薬群で 2/14 例（14.3%）（いずれも急性心筋梗塞）に認められ、ヘパリン群では認められなかった。

安全性は、概括安全度として、副作用及び臨床成績により、「安全である」、「ほぼ安全である」、「安全性にやや問題あり」、「安全性に問題あり」の 4 段階で評価した。本薬群、ヘパリン群とも 1 例ずつの「ほぼ安全である」を除いて、全例が「安全である」と判定され、安全率（「安全である以上」の割合）は本薬群 92.9%、ヘパリン群 93.3%であった。

有害事象は、本薬群で 4/14 例（28.6%）、ヘパリン群で 1/15 例（6.7%）に認められた。本薬群の内訳は、急性心筋梗塞 2 例（14.3%）、血管穿刺部位血腫 1 例（7.1%）、尿路感染 1 例（7.1%）、ヘパリン群が咽頭痛 1 例（6.7%）であり、いずれも軽度あるいは中等度であった。

副次評価項目として、再狭窄や血液凝固・線溶系に及ぼす影響が検討された。AHA 分類による判定等をもとにした再狭窄の発生の有無について検討したところ、慢性期再狭窄は本薬群 4/10 例（40%）、ヘパリン群 5/15 例（33.3%）に認められた。また、本薬群及びヘパリン群の aPTT の平均値は、PCI 終了直後で 164.1±33.9 及び 180.7±2.0 秒、PCI 終了 4 時間後で 111.7±28.4 及び 114.4±47.7 秒であった。

3) 国内臨床報告

① Suzuki S et al. *Thromb Res*, 88: 499-502, 1997（添付資料 5.3.5.4PCI-in-HIT-1）

右冠動脈（以下、「RCA」）近位部の心筋梗塞を起こした患者に対し、ヘパリンを使用して PCI を実施したところ、カテーテルに血栓形成、冠動脈血栓形成が見受けられ、ヘパリン惹起血小板凝集法で凝集が認められ、HIT 抗体陽性で HIT と診断された。14 ヶ月後、同部位の再狭窄のため、アスピリンを投与しながら本薬（開始時：5 mg 静脈内ボラス投与、開始～4 時間：0.35 mg/kg/時、4 時間後以降：0.035 mg/kg/時静脈内持続投与、aPTT が 1.5～2 倍になるよう調節）を用いて PCI が実施された。術後血栓の生成は認められず、ヘパリンの代替として本薬を用いても、安全に PCI を実施することが可能であった。

② Sakai K et al. *Chthet Cardiovasc Intervent*, 59: 351-4, 2003 (添付資料 5.3.5.4PCI-in-HIT-2)

急性心筋梗塞と診断された 14 日後に冠動脈造影（抗凝固薬としてヘパリン使用）で狭窄が確認された患者において、急性心筋梗塞発症後 21 日目に PCI が施行（ヘパリン 5,000 単位初回投与）された。左冠動脈前下行枝（以下、「LAD」）への PCI 施行中より左回旋枝のステント部に血栓像が出現し、左回旋枝の血栓を再度バルーンで拡張したが、血栓像は繰り返し出現した。改善を認めないため、ステントを植え込み、バルーンで後拡張したが、血栓像が再出現した。本薬 2.5 mg を静脈内にボラス投与後、5 分以内に血栓像は消失傾向となった。その後、本薬 2.5 mg/時の静脈内持続投与を開始した。PCI は良好に終了した。本薬は 7 日間継続投与された。その後、3 ヶ月間血栓は認められなかった。本症例は、HIT 抗体陽性であり、HITS と診断された。

③ 三引義明ら. *Jpn Interv Cardiol*, 23: 448-53, 2008 (添付資料 5.3.5.4PCI-in-HIT-10)

ST 上昇型急性心筋梗塞と診断された患者に対し、直ちに冠動脈造影が施行され、責任病変の LAD#6 に PCI が施行された。術後、低血圧及び心不全を合併した。PCI 中はヘパリン 10,000 単位が静脈内投与され、10 日目まで 5,000 単位/日で持続点滴が行われていた。PCI 後に血小板数は一過性に低下したが、10 日目までヘパリン投与中にも関わらず、血小板数は回復した。17 日目に冠動脈造影が再検され、ヘパリン 4,000 単位が静脈内投与された。LAD の再狭窄は認められず、引き続いて左冠動脈回旋枝（以下、「LCX」）に PCI が施行され、ヘパリン 4,000 単位が追加投与された後、血栓形成が認められた。本薬 10 mg を静脈内投与したところ、血栓症のコントロールが可能であった。PCI 施行後の採血で、HIT 抗体陽性であった。また、血小板数は治療前の 380,000 / μ L から 230,000 / μ L へと低下していた。

④ 磯村直栄ら. *Jpn Interv Cardiol*, 23: 259-65, 2008 (添付資料 5.3.5.4PCI-in-HIT-11)

症例 1：急性心筋梗塞の診断にて緊急冠動脈造影が施行された患者で、LAD 完全閉塞が認められた部位に PCI が施行された。術後、ヘパリン 15,000 単位/日の点滴静注、アスピリン 200 mg/日及びチクロピジン塩酸塩（以下、「チクロピジン」）200 mg/日の内服が開始された。4 日目に血小板数が 201,000 / μ L まで低下したが、臨床上是血栓症が認められず、5 日目の大動脈内バルーンパンピング（以下、「IABP」）抜去に伴いヘパリン持続投与は中止された。その後も血栓症や心血管イベントなく経過し、23 日目に RCA と LCX の残存狭窄に待機的 PCI が施行された。同手技中に血栓形成が認められたため、ヘパリンの使用が中止され、本薬が 20 mg 静脈内投与後、2 μ g/kg/分で静脈内持続投与された。手技中の採血では血小板数が 181,000 / μ L に低下していた。IABP 挿入後の造影でステント内の陰影欠損は消失し、手技が終了した。HIT 抗体は陽性であった。

症例 2：冠動脈造影にて LAD と対角枝・LCX に有意狭窄が認められた患者に対し、アスピリン 200 mg/日の投与が開始され、8 日後に PCI が施行された。ステント留置終了時に LAD ステント内の急性ステント内血栓症と診断され血栓吸引が施行された。血小板数は 205,000 / μ L であり、手術開始前に比べて有意な低下は認められなかったが、ヘパリン使用を中止し、本薬 10 mg が静脈内投与された。投与約 15 分後、冠動脈造影と血管内超音波検査（IVUS）により血栓の消失が確認された。術後、チクロピジン 200 mg/日の投与が開始され、本薬が

2 µg/kg/分で3日間静脈内持続点滴された。PCI施行翌日の血小板数は186,000/µLに低下していた。HIT抗体は陰性であった。

(3) HIT患者における血液体外循環（透析HIT）

1) 海外で実施された臨床試験

末期腎不全患者を対象とした米国臨床試験（試験番号：ARG 402 試験、添付資料5.3.5.1 透析HIT-1、実施期間2011年11月～2012年12月）

血液透析を施行している末期腎不全患者を対象に、本薬3用量の安全性及び有効性を比較することを目的として、無作為化非盲検3期クロスオーバー試験が米国2施設で実施された。

用法・用量は、透析開始時に本薬250 µg/kgをボーラス回路内投与（ACTが投与開始前の140%未満の場合、2時間後に250 µg/kg追加投与可能）（以下、「レジメA」）、透析開始時に250 µg/kgをボーラス回路内投与後、2 µg/kg/分を透析終了1時間前まで持続投与（以下、「レジメB」）、あるいは透析開始4時間前から透析終了まで2 µg/kg/分を持続投与（十分な抗凝固作用が得られない場合は5 µg/kg/分まで増量可能）（以下、「レジメC」）の3種類とされた。

主な組入れ基準は、3ヵ月以上血液透析を施行している末期腎不全患者で、透析血流量速度が300 mL/分以上の患者とされた。

組み入れられた13例の被験者で、計38回血液透析が実施された。なお、レジメCの途中で同意撤回により治験を中止した1例では、完了したレジメA及びBのみを有効性評価に関するデータとして採用した。組み入れられた被験者のACTの平均は131±14秒であった。

レジメA、B及びCにおける本薬の総投与量（平均値±標準偏差）は461±94、573±52及び912±143 µg/kgであった。レジメAを開始後、11/13例で2回目のボーラス投与が必要であった。

有効性の評価項目である回路内残血、尿素除去率、single-pool Kt/Vは表6のとおりであった。

表6：本薬の抗凝固作用による透析効果（提出資料一部改変）

		レジメ A N=13	レジメ B N=13	レジメ C N=12
回路状況	Fibrin strands の発現	11	6	7
	ダイアライザーの交換	0	0	0
	透析時間の短縮	0	1	0
尿素除去率（%）		73	72	70
single-pool Kt/V		1.5	1.6	1.5

回路内凝固のためにレジメBにおける透析が3.25時間で中止となった1例では、レジメCにおける持続投与量が本薬投与開始22分後に3 µg/kg/分に調整された。

透析開始後のACTはレジメA、B及びCでそれぞれ153±24、200±30及び197±33秒であり、透析中にほとんど変化せず、本薬の投与中止により減少した。

有害事象は、7/13例（53.8%）に22件発現した。2例以上に発現した有害事象は、疼痛2

例 2 件（レジメ A、B それぞれ 1 件）、末梢性浮腫 2 例 3 件（レジメ B1 件、C2 件）、頭痛 2 例 3 件（レジメ A1 件、C2 件）、低血圧 2 例 2 件（レジメ B、C それぞれ 1 件）であった。すべての有害事象は軽度又は中程度であり、死亡、血栓性疾患、出血、その他の重篤な有害事象、臨床的に意義のある臨床検査値及びバイタルサインの異常は認められなかった。

2) 国内で実施された臨床試験

アンチトロンビンⅢ欠乏/低下患者の臨床試験（添付資料 5.3.5.2 透析 HIT-1、実施期間 1991 年 7 月～1992 年 2 月）

アンチトロンビンⅢ（以下、「ATⅢ」）欠乏/低下患者で、かつ透析回路内に凝血が発生し回路内流動性の維持が困難な患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び有用性を確認することを目的として、非盲検試験が国内 4 施設で実施された。

主な組入れ基準は血液透析等の血液体外循環を行っている患者で、原則として血漿 ATⅢ活性が 70%以下又は ATⅢ抗原量が 15 mg/dL 以下で、かつ、ヘパリンだけでは透析の実施に問題が生じる患者とされた。本試験には 4 例が登録された。

本薬は原則として、プライミング時に 10 mg を回路内に投与し、透析時には 25 mg/時から投与を開始し、凝固時間の延長、回路内凝血（残血）、透析効率及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こととされた。患者毎の投与量が決定された後、原則として同一の用法・用量で 4 週間の血液透析を行い、有効性及び安全性が評価された。

各症例の投与量は表 7 のとおりであった。症例 4 は 60 mg/時まで増量した時点で下痢症状が発現したため試験が中止された。

表 7：各症例における投与量（提出資料一部改変）

	本薬透析回路内投与量		
	開始時	持続	透析回数
症例 1	10 mg	20 mg/時	1
	10 mg	15 mg/時	1
	10 mg	10 mg/時	5
	10 mg	5 mg/時	13
症例 2	10 mg	25 mg/時	1
	10 mg	30 mg/時	1
	10 mg	35 mg/時	1
	10 mg	40 mg/時	12
症例 3	10 mg	25 mg/時	1
	10 mg	30 mg/時	14
症例 4	10 mg	25 mg/時	1
	10 mg	30 mg/時	1
	10 mg	35 mg/時	1
	10 mg	40 mg/時	1
	10 mg	45 mg/時	1
	10 mg	50 mg/時	1
	10 mg	60 mg/時	1

全ての症例で本薬を血液透析回路内に投与することで、体外循環が維持されていた。症例 4 は、回路交換の必要はないもののダイアライザー内に残血が見られたため、最終的に 60 mg/時まで増量したが、全血凝固時間、aPTT の延長にもかかわらずダイアライザーの外観がそれ以上改善しないこととあわせ、本薬使用 4 回目前後から下痢症状が発現したことを考慮して、さらに増量することを断念し、7 回の透析実施で試験中止とされた。

副作用として、試験期間中に 1/4 例（25%）で下痢症状がみられたが、経口止瀉薬の投与により本薬の投与継続が可能であり、下痢症状消失後 2 回の透析では下痢症状の再発は認められなかった。また、その他の有害事象の発現は認められなかった。

3) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説

① O'Shea SI et al. *Semin Dial*, 16: 61-7, 2003（添付資料 5.4 透析 HIT-33）

本薬は、肝代謝であることから、理論的にヘパリンが使用できない患者への有益な抗凝固薬となると考えられる。本薬の投与量として、Duke university medical center では、0.1 mg/kg ボーラス投与後、0.1～0.2 mg/kg/時の持続投与を行っている。

② Syed S et al. *Nat Rev Nephrol*, 5:501-11, 2009（添付資料 5.4 透析 HIT-34）

HIT 患者に対する 3 つの非ヘパリン抗凝固薬（直接トロンビン阻害薬：lepirudin、本薬、

活性化第 X 因子（以下、「Xa」）阻害薬：ダナパロイドナトリウム（以下、「ダナパロイド」）の使用に関し、十分なエビデンスが存在する。血液透析中の回路内凝固防止に本薬を用いる際の推奨用法・用量は以下のとおりである。血液透析開始時に 250 µg/kg をボラス投与し、その後、血液透析終了 1 時間前まで、2 µg/kg/分の持続投与を行う。

③ Fischer KG. *Hemodial Int*, 11:178-89, 2007（添付資料 5.4 透析 HIT-35）

HIT 患者における全身の代替抗凝固療法は、ダナパロイド、lepirudin、本薬によって行われる。本薬は、HIT 患者の血液透析時の抗凝固薬として、少なくとも lepirudin と同程度の抗凝固作用を示すと考えられる。本薬は肝代謝されることから、慢性腎不全患者の代替抗凝固薬として支持される。本薬の推奨用量は、250 µg/kg ボラス後、1.7～3.3 µg/kg/分の持続投与であるが、個々の患者で調整が必要である。

④ Hetzel GR et al. *Nephrol Dial Transplant*, 20:2036-42, 2005（添付資料 5.4 透析 HIT-36）

現時点では、腎障害を有する HIT 患者に対する治療方法は十分ではない。ダナパロイド、lepirudin は腎排泄されるため、腎障害患者では消失半減期が延長する。近い将来に承認されるであろう本薬は、lepirudin とは異なり、肝臓で代謝され、その薬物動態は腎機能に影響されないため、腎障害を有する HIT 患者に対して薬物動態の問題及びそれに起因する出血リスクなしに使用することができる有望な薬剤となるかもしれない。

⑤ Chang JJY et al. *Semin Dial*, 19(4):297-304, 2006（添付資料 5.4 透析 HIT-37）

HIT が疑われたら、速やかにヘパリンの投与を中止し、直ちに代替の抗凝固薬の投与を開始する必要がある。HIT はトロンビンの活性化により凝固亢進状態となることから、Xa の阻害により間接的にトロンビン生成を抑制する薬剤、あるいは直接的にトロンビンを抑制する薬剤が有効である。本薬は唯一の腎障害患者で投与量の調節が不要な直接トロンビン阻害薬である。血液透析開始時に 250 µg/kg をボラス投与し、その後、血液透析終了 1 時間前まで 2 µg/kg/分の持続投与を行うことにより、安全性と、透析中の十分な抗凝固が認められることが、最近の無作為化クロスオーバー試験（Murray PT et al. *Kidney Int* 66:2446-53, 2004）から示されている。

4) 国内臨床報告

① 松尾武文ら. *腎臓*, 8(1): 95-104, 1985（添付資料 5.3.5.4 透析 HIT-1）

ヘパリンを使用した透析中に回路内に凝血又は残血が発現した 2 例にヘパリン投与中止後、本薬（用法・用量不明）が投与された。本薬が投与された 2 例のうち、1 例では本薬の投与により回路内凝血又は残血がなくなり、減少していた血小板数は回復し、透析が良好に実施された。一方、もう 1 例では抗凝固剤を本薬に変更して透析を開始したところ、回路内凝血は認められなくなったものの、残血が認められ、透析中の血小板数も有意な減少を示した。そこで、本薬を用いた透析の開始前にアスピリンを服用させたところ、残血もなく、血小板数の減少も一過性であった。

② 井上通泰ら. *腎臓*, 11(1):35-9, 1988（添付資料 5.3.5.4 透析 HIT-4）

腎機能悪化により血液透析を開始した患者において、腎不全に伴う凝固能異常によると考えられる出血傾向が認められたため、無ヘパリン透析が施行された。しかし、透析毎に血小板数の減少が認められ、ダイアライザー内に凝血塊が出現したため、12 回目の透析時よりヘパリン透析が施行されたものの、ダイアライザー内の凝固は持続した。そこで本薬又はガベキサートメシル酸塩（以下、「ガベキサート」）を投与したところ、本薬（用法・用量不明）投与時も血小板数の減少傾向が認められ、aPTT の著明な延長が認められるにもかかわらず、ダイアライザー内の凝血が認められた。一方、ガベキサート投与時には、血小板数は回復し、ダイアライザー内の凝固も認められなかった。

③ Koide M ら. *Nephrol Dial Transplant*, 10: 2137-40, 1995（添付資料 5.3.5.4 透析 HIT-9）

尿毒症により透析導入した患者に対し、透析導入当初は抗凝固剤としてナファモスタットメシル酸塩（以下、「ナファモスタット」）が使用されていたが、ヘパリンに切り替えたところ、ダイアライザー及び体外回路内に凝固が認められ、回路が完全に閉塞した。HIT 抗体陽性であった。ヘパリンを継続したままアスピリン 81 mg を追加投与した透析では、ダイアライザー内の凝固は完全には消失しなかった。ヘパリンとアスピリンの併用を中止し、本薬（開始時 0.1 mg/kg、維持用量 0.1～0.2 mg/kg/時、aPTT がベースライン時の 1.5 倍を維持するよう調節）を使用したところ、一時的に凝固は認められなかったものの、透析の繰り返しにより、ダイアライザー及び体外回路内の凝固が増加した。

④ 大山恵子ら. *新薬と臨床*, 53(1): 43-8, 2004（添付資料 5.3.5.4 透析 HIT-47）

血液透析施行中に著明な回路内凝固が認められた 2 例について報告された。

症例 1：うっ血性心不全、腎不全と診断され、緊急血液透析が実施された。当初は抗凝固剤としてナファモスタット 25 mg/時が投与され、留置カテーテル内の血栓防止のために、透析終了時毎にカテーテル内にヘパリン 2,000 単位が注入された。抗凝固剤をヘパリン（1,500 単位/3 時間）に変更したところ、回路内凝固及び血小板数減少が認められ、ヘパリンを増量しても回路内凝固は改善しなかった。ATⅢの欠乏は認められず、ナファモスタットに変更したところ、回路内凝固は認められなくなり、血小板数も回復した。ヘパリン中止 4 ヶ月後に HIT 抗体が陽性であったため、抗凝固剤を本薬に変更した。本薬の投与量は ACT を 120～150 秒に維持するように調節し、初回量 10 mg、維持量 10 mg/時で良好な透析が維持された。HIT 抗体はヘパリン中止 9 ヶ月後には陰性となった。

症例 2：慢性腎不全のため、血液透析が導入された。当初は抗凝固剤としてヘパリン 500 単位/時を使用していたが、その後返血時の残血が著明となり、回路内凝固も認められた。血小板数に著明な減少は認められなかった。抗凝固剤をナファモスタットに変更したところ、回路内凝固は認められなかった。その後ヘパリンに戻して透析を続けたところ、回路内凝固が激しく起こり、ヘパリンを増量したところ、血小板数減少が認められた。HIT 抗体陽性であることが判明した後、抗凝固剤を本薬に変更して、ACT にて投与量を調節し、初回量 10 mg、維持量 5 mg/時で投与し、回路内凝固もなく良好な透析を施行できた。HIT 抗体はヘパリン中止約 9 ヶ月後には陰性となった。

⑤ 小西修二ら. *透析会誌*, 38(8): 1403-8, 2005（添付資料 5.3.5.4 透析 HIT-80）

HIT 抗体陽性でありながらヘパリン使用中であった維持透析患者 2 例について報告された。

症例 1：ヘパリン使用（開始時 1,000 単位、持続 500 単位/時）にて血液透析が導入されていたが、HIT 抗体陽性であった。著変なく経過していたが、その後透析器に残血が認められるようになり、低分子ヘパリン（開始時 1,500 単位）を使用しても残血は増悪したため、抗凝固剤をナファモスタット（プライミング 20 mg、持続 20 mg/時）又は本薬（開始時 10 mg、持続 20 mg/時）に変更したところ、いずれも残血は認められなかった。

症例 2：糖尿病と診断され、ヘパリン使用（開始時 1,000 単位、持続 500 単位/時）にて血液透析導入されていた。著変なく経過していたが、その後シャント閉塞をきたした。HIT 抗体陽性であり、血小板数が低下したが、透析器や血液回路内凝固が認められなかったため、ヘパリンを継続使用したところ、血小板数はさらに減少し、HIT 抗体価は高値となった。3 度目のシャント閉塞により動脈直接穿刺による透析が施行された際もヘパリンが使用され、動脈側血液回路内凝固が認められたこと、HIT 抗体陽性が持続していたことから、抗凝固剤がナファモスタット（プライミング 20 mg、持続 20 mg/時）に変更されたが、静脈側血液回路内凝固の発現により透析は中止された。以降、抗凝固剤は本薬（開始時 10 mg、持続 15 mg/時）に変更され、透析器や血液回路内凝固が認められることなく経過した。なお、HIT 抗体価は高値が持続していた。

⑥ 井上剛志ら. *透析会誌*, 42(4): 345-50, 2009（添付資料 5.3.5.4 透析 HIT-108）

慢性腎不全が憎悪した患者に対し、抗凝固剤としてヘパリン（開始時 750 単位、持続 750 単位/時）を使用した血液透析が導入された。著明な変化なく経過したが、6 回目の透析開始 30 分後に、静脈圧が上昇し、静脈側のチャンバー及びダイアライザー内に凝血が認められた。ヘパリンを増量しても、ダイアライザー内の凝血・残血に改善は認められず、血小板数も減少していた。ヘパリンを中止し、抗凝固剤をナファモスタットに変更したところ、回路内凝固は認められなかった。HIT 抗体陽性であった。抗凝固剤を本薬（開始時 10 mg、持続 25 mg/時）に変更したところ、血小板数減少、回路内凝固は認められなかった。約 8 ヶ月後に HIT 抗体は陰性化したため、ヘパリンを再度使用したところ、投与開始時から血小板数の一時的な減少は認められたが、回路内凝固は認められず、血液透析前後で血小板数に変化がなかったことから、HIT の再発とは考えられず、ヘパリンの再投与から 1 年以上経過した時点で HIT 抗体の上昇も認められなかった。

⑦ 岡崎能久ら. *大阪透析研究会会誌*, 27(1): 53-6, 2009（添付資料 5.3.5.4 透析 HIT-128）

慢性腎不全による腎機能悪化により血液透析が導入された患者に対し、抗凝固剤として低分子ヘパリン 3,000 単位が使用された。初回血液透析から 12 日後に、ダイアライザー内の凝血が認められ、その後血小板数の減少も認められたため、抗凝固剤はナファモスタット、次に本薬（40 mg/日）に変更された。HIT 抗体陽性であったため、本薬（40 又は 30 mg/日）にて血液透析が実施されており、ダイアライザー内の凝血、血小板減少は認められなかった。

⑧ Matsuo T et al. *Clin Appl Throm b Hemost*, 14(4): 45-64, 2008（添付資料 5.3.5.4 透析

HIT-145)

ヘパリンを用いた血液透析で、凝血が認められた 12 例に本薬が投与され、凝血が消失した。血液透析において用いられた本薬の用量は、開始用量 5～10 mg（平均 8.8 ± 2.3 mg）、HIT 急性期から血小板数減少が回復するまでは $0.09 \sim 0.55$ mg/kg/時（平均 0.26 ± 0.17 mg/kg/時）とされ、血小板数減少が回復した後は aPTT がベースライン時の 1.5～2.5 倍になるよう再調整が可能とされた。これらの HIT 患者では、十分に HIT の急性期及び急性期後を通して回路内の流動性が維持され、新たな血栓症を伴う合併症や回路内の凝固、透析による出血は認められなかった。本薬の用量は、血小板数減少の回復前後で調整する必要はなかった。性別や糖尿病の有無により用量は明らかに異ならなかった。なお、HIT 抗体は全例で陽性であった。

<審査の概要>

本薬の「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」における有効性及び安全性は既に評価され、承認されている。本来、前回承認時に PCI-in-HIT 及び透析 HIT における本薬の使用の可否についても判断すべきであったが、判断材料が不足していたため、さらなる情報の収集が必要とされた。PCI-in-HIT 及び透析 HIT の症例数が極めて少ないこと、HIT における抗凝固作用の発揮という点で同様の薬効を評価していると考えられることから、今回、新たに提出された PCI-in-HIT 及び透析 HIT に本薬を使用した際の情報と前回承認時に提出された HIT 患者における本薬の有効性及び安全性に関する主な臨床試験成績等について、整合性等も検討するとともに、必要に応じてまとめて評価し、PCI-in-HIT 及び透析 HIT においても本薬を使用すべきか検討することが妥当と判断した。

(1) PCI-in-HIT について

1) 本薬の臨床的位置づけについて

機構は、PCI 施行時の血液凝固の防止を目的とした本薬の使用に関して、海外における本薬の臨床的位置づけ、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薬の臨床的位置づけ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。海外において、PCI-in-HIT に用いられている抗凝固薬としては、bivalirudin、lepirudin、ダナパロイド及び本薬があり、このうち、PCI-in-HIT における抗凝固薬として承認を取得している薬剤はトロンビン阻害薬の bivalirudin 及び本薬である。また、海外ガイドラインでは、「Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed)」 (*CHEST* 133:340S-80S, 2008) において、急性 HIT が強く疑われ、心臓カテーテル又は PCI を必要とする患者に対して、ヘパリン又は低分子ヘパリン（グレード 1B）よりも、非ヘパリン系抗凝固剤 [bivalirudin（グレード 1B）、本薬（グレード 1C）、lepirudin（グレード 1C）又はダナパロイド（グレード 1C）] が推奨されており、「ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention」 (*Circulation* 113: e166-286, 2006) において、HIT 患者の PCI 時には、ヘパリンの代わりに bivalirudin 又は本薬を使用することが Class I で推奨されている。以上より、海外において本薬は PCI-in-HIT の第一選択薬の 1 つとして使用されていると考える。

本邦においては、PCI-in-HIT における抗凝固薬として本薬以外の薬剤を使用した報告はない。「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（2009 年改訂版）」（2008

年度合同研究班) (以下、「国内ガイドライン」) において、PCI-in-HIT に本薬が推奨されていることから、本邦においては、本薬が PCI-in-HIT の第一選択薬と考えられている。また、本薬以外の対処法について、血栓形成の抑制に対する抗血小板薬の追加、組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) 冠動脈内投与、IABP はすべて無効で、一時的な血流改善にバルーン形成術 (POBA) を繰り返すのみであると考えられる。

機構は、以下のように考える。国内ガイドラインでは、適切な診断及び治療を行わなければ、HIT 発症患者の 30~50% が血栓塞栓症を合併し、血栓症による死亡率は 5% 程度に及ぶとされ、HIT に対する治療として、まずヘパリンによって誘導されている免疫応答 (HIT 抗体の産生) を抑制するために、ヘパリンフラッシュ等を含むすべてのヘパリン投与を直ちに中止し、過剰に誘導されたトロンビン活性の迅速な抑制のために選択的抗トロンビン剤である本薬や、Xa 阻害薬であるダナパロイドによる抗凝固療法を、少なくとも血小板数が回復するまで継続することを推奨するとされている。さらに、本薬は PCI-in-HIT の抗凝固薬としても推奨されている。本薬は HIT 患者に対する治療薬として本邦で唯一承認されている薬剤であり、PCI-in-HIT に対して唯一使用経験が報告されている薬剤である。なお、国際的に標準的とされる教科書 (Textbook of interventional cardiovascular pharmacology. London:informa UK Ltd, 2007) において HIT の治療に対して推奨されているトロンビン阻害薬のうち、本薬以外のトロンビン阻害薬である lepirudin 及び bivalirudin 投与時には、抗凝固活性を複雑にする抗体が産生される場合があり、lepirudin に対する抗体はアナフィラキシーショックと関連すると考えられると記載されていることに対して、本薬投与時には、抗体が産生されないと記載されている。以上より、海外では、臨床試験成績に基づき、PCI-in-HIT に関する効能・効果が承認され、国際的に標準的とされる教科書、海外ガイドラインにおいても推奨されており、PCI-in-HIT の抗凝固薬として広く投与されていると考えられること、本邦では、PCI-in-HIT に対して唯一使用経験の報告がある薬剤であり、国内ガイドラインでも PCI-in-HIT で使用する抗凝固薬として推奨されていることを踏まえると、本邦における PCI-in-HIT に対する抗凝固薬としては本薬が唯一使用されている薬剤であると考えられ、十分な有効性と臨床的に許容される安全性が担保される用法・用量が規定されていると判断できれば、本薬を PCI-in-HIT で使用する抗凝固薬の第一選択として受け入れることは可能であると考ええる。

2) 用法・用量について

機構は、申請時用法・用量を「本薬 0.1 mg/kg を 3~5 分かけてボラス投与し、その後術後 4 時間まで 6 µg/kg/分を目安に持続投与する。その後 0.7 µg/kg/分に減量し持続投与すること。」とした根拠及び妥当性を、米国での承認用法・用量との比較も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PCI 術中の凝固能のコントロールについては、国内ガイドラインにおいて、「人工心肺下、カテーテルインターベンション中などヘパリンを大量に使用する時には aPTT では測定可能域を超えるため、ACT を用いてモニタリングする」とされた上で、「PCI に際し ACT 250 秒以上を目標としたヘパリン (未分画) の静脈内投与」が推奨されている。以上を踏まえ、本薬においても、同様に ACT 250 秒以上を目標とすることで PCI 時の抗凝固効果が期待できると考える。国内の症例報告及び PCI-in-HIT の最新の使用経験において、ACT の記載があった 5 例中 1 例で、本薬投与時の ACT が 197 秒であり、冠動脈内に血栓が認められ増量が必要となった。その他の 4 例については、ACT が 250 秒程度でコントロールされ、PCI を終

了した。また、目標とする ACT の上限値は、国内ガイドライン及び欧米で承認されている ACT 目標域の上限値を超えることがないように 450 秒と設定した。なお、海外ガイドライン（ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 113:e166-286, 2006）では、糖タンパク質 II b/IIIa（GP II b/IIIa）阻害薬を投与していない患者における抗凝固薬としてヘパリンを用いる通常の PCI 時の目標 ACT 値について、冠動脈血管形成術中に ACT が 300～350 秒（Hemochron device）となるようにヘパリンを投与するべきであるとされている。国内ガイドラインでは、PCI に際し ACT 250 秒以上を目標としたヘパリンの静脈内投与（クラス I）と記載されており、海外に比べて国内では、ACT の目標値の下限が低く設定されている。

欧州で実施された安定冠動脈疾患及びトロポニンの上昇していない不安定狭心症患者を対象とした ARG-E04 試験では、250 µg/kg を静脈内にボラス投与後、15 µg/kg/分を持続投与する群（N=36）、300 µg/kg を静脈内にボラス投与後、20 µg/kg/分を持続投与する群（N=38）、350 µg/kg を静脈内にボラス投与後、25 µg/kg/分を持続投与する群（N=31）の 3 群が設けられ、このうち 350 µg/kg を静脈内にボラス投与後、25 µg/kg/分を持続投与する用法・用量は、欧米の承認用法・用量である。国内で実施された安定狭心症患者を対象とした臨床試験の用法・用量は、5 mg を静脈内にボラス投与後、0.25～0.4 mg/kg/時（4.2～6.7 µg/kg/分）の持続投与である。

欧州で実施された臨床試験では、登録された 105 例の本薬の血中濃度（C）と ACT の関係の検討より、血中濃度に基づく ACT の計算式が報告されている（Akimoto K et al. *J Clin P harm*: published on 2010, doi: 10.1177/0091270010372627）。当該報告では、ACT は本薬の血中濃度（C）を基に、 $ACT（秒）=116+516 \times C / (4,100+C)$ で計算されている。この計算式に基づき欧州及び国内の臨床試験での持続投与時の本薬血中濃度（3,000 ng/mL 前後及び 1,300～1,400 ng/mL 程度）から ACT の推定値を算出したところ、欧州の臨床試験では 300～350 秒程度、国内の臨床試験では 250 秒前後であり、国内外でヘパリンを用いた通常の PCI 時に求められている ACT 値と同程度であった。欧州では ARG-E04 試験の結果をもとに PCI-in-HIT の効能・効果、及び 350 µg/kg ボラス投与後、25 µg/kg/分を持続投与（ACT を 300～450 秒となるように調節）という用法・用量が承認された。

国内の症例報告及び PCI-in-HIT の最新の使用経験では、概ね申請時用法・用量の範囲で本薬が投与され、5 mg を静脈内にボラス投与後、6.7 µg/kg/分の持続投与時の ACT が 197 秒であり、ステント内に血栓が認められたために増量が必要となった 1 例（体重 49 kg）を除き、5.42～7.3 µg/kg/分で持続投与時に ACT が 250 秒程度まで延長し、有効性が報告されている。以上より、国内外での本薬の PCI-in-HIT における用法・用量の違いは、国内外のガイドラインに設定されている ACT の目標値の差によるものである。申請時用法・用量のとおり、本薬を「0.1 mg/kg を 3～5 分かけてボラス投与し、その後術後 4 時間まで 6 µg/kg/分を目安に持続投与する。」ことで、国内でヘパリンを用いた通常の PCI 時に必要とされている ACT 値に達することが可能であることから、申請時用法・用量は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。PCI を施行する際の血栓性合併症の予防に抗凝固薬は必須であり、特にヘパリンは抗凝固薬として長く使用されている。PCI 術中の凝固能のモニタリングには一般的に ACT が用いられており、本薬の作用機序はヘパリンと異なるものの、内因系凝固因子の活性を阻害することにより抗凝固作用を示すこと、及び欧州の臨床試験でもヘパリンと同等の ACT を目標に本薬の用量が調節されていたことから、通常の PCI で用いられるヘパリンと同等

の目標値を設定することは妥当と考える。したがって、従来のヘパリンを用いて行う PCI と同等程度の凝固能のモニタリングを行うことにより本薬の用量調節を適切に行うことは可能と考える。申請時用法・用量は欧米と比較すると低用量であるものの、国内ガイドラインにおいて PCI-in-HIT に対して推奨されている本薬の用法・用量は、「これまでの経験から我が国での最適投与量は米国での投与量の 1/3 程度であると思われる」とされ、ヘパリンを用いる通常の PCI においても ACT の目標値が国内では欧米に比べて低く設定されていることを踏まえると、国内の使用実態を反映する PCI 開始時から術後 4 時間までの用法・用量を、PCI で用いる本薬の用法・用量に設定することは妥当と考える。

機構は、PCI 施行後 4 時間を経過した患者でも既承認効能・効果である「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」の対象患者と同様に 0.7 µg/kg/分 に減量投与することが妥当と考える理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。HIT 患者の PCI 後の血栓塞栓症の発現リスクに関する報告はない。国内での PCI-in-HIT (HIT 予防を含む) に対する本薬の使用経験として、提出した症例報告 (2 例) 及び「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」の使用成績調査 (4 例) の報告があり、1 例で PCI が 3 回、1 例で PCI が 2 回施行され、計 9 回の PCI が施行されている。そのうち、4 例で計 6 回の PCI 施行後に、本薬が継続して投与された。各時期の投与量は、PCI 開始時が 0.09 mg/kg (1 回)、0.090+0.04 mg/kg (1 回)、0.1 mg/kg (3 回)、0.14 mg/kg (1 回)、0.16 mg/kg (1 回)、0.17 mg/kg (2 回)、PCI 終了～4 時間程度までが 0.7 µg/kg/分 (1 回)、3.75 µg/kg/分 (1 回)、5.42 µg/kg/分 (1 回)、6 µg/kg/分 (2 回)、6～7.3 µg/kg/分 (1 回)、6.7～7.3 µg/kg/分 (1 回)、6.9 µg/kg/分 (1 回)、7 µg/kg/分 (1 回) の持続投与、PCI 終了 4 時間後以降が、0.7 µg/kg/分 (2 回)、0.8 µg/kg/分 (1 回)、0.8～1.0 µg/kg/分 (1 回)、0.8～1.1 µg/kg/分 (1 回)、3 µg/kg/分 (1 回) で aPTT を指標に、1～4 日間の持続投与であった。PCI 終了 4 時間後以降の持続投与時の本薬の投与量は、申請時用法・用量であり、かつ「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」の既承認用法・用量である、0.7 µg/kg/分 より適宜調節されていた。また、計 9 回の PCI のうち 1 回で血栓症が認められたが、PCI 施行中に認められた事象であり、本薬の持続投与を継続したことにより、翌日に軽快した。PCI 施行後に血栓塞栓症は認められなかった。これらのことから、PCI 施行後 4 時間経過した患者においても、PCI 施行患者以外の HIT 患者と同様の投与量にて、血栓塞栓症を抑制できると考える。本薬の投与期間については、上記の PCI 施行後の患者のうち 4 例 6 回では 1～4 日間であり、PCI 施行患者以外である ARG-J 試験で本薬が投与された HIT 患者 6 例の投与期間平均 10.5 日に比べて短く、PCI 施行後の持続投与を行っていない患者も 2 例 3 回存在した。米国で実施された PCI-in-HIT を対象とした臨床試験では、3 つの試験で登録された 91 例中 44 例 (48.4%) で PCI 施行後も本薬が平均 2.1±1.8 日 (中央値: 1.5 日、範囲: 0.05～7.5 日) 継続して投与されていた。この結果は、国内の本薬の使用経験における投与期間と大きく異ならないと考えている。

また、国内の使用成績調査で PCI 施行後に本薬の投与を継続した 4 例のうち、肝機能障害又は出血リスクがある患者の報告はなかった。PCI 施行後に本薬の投与を継続しなかった 2 例に対する 3 回の使用経験では、血栓塞栓症は認められなかったことから、PCI 施行以外の患者と比べて PCI 施行後の患者で血栓塞栓症のリスクが高いとは考えていない。以上より、PCI 施行後 4 時間を経過した患者においても、既承認効能・効果「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」と同様に 0.7 µg/kg/分の減量投与することは可能と考えている。米国での PCI-in-HIT を対象とした臨床試験では、PCI 施行後も本薬の持続投与が継続された症例は、登録された 91 例中 44 例 (48.4%) であったことを踏まえ、米国の添付文書では、「PCI 後の継続抗凝固療法：PCI 終了後も抗凝固療法が必要となる場合には、本剤の投与を継続することができるが、用量は減量すること（「用法・用量」へパリン起因性血小板減少症（HIT/HITS）の項参照）」と記載されている。国内における本薬の使用経験等でも、PCI 施行中のみ本薬の投与が行われた患者も報告されており、これらのことから、PCI 施行後 4 時間を経過した患者への本薬の持続投与の必要性は、患者の状態を確認しながら決定する必要があると考える。PCI 施行後の本薬の持続投与が不要と考えられる場合として、例えば、PCI 施行時に本薬を投与し、PCI 術中及び術後ともに凝固能の亢進が認められない場合が考えられる。以上を踏まえて、用法・用量に、PCI 施行の 4 時間後以降に、抗凝固療法の継続が必要な場合には 0.7 µg/kg/分に減量し持続投与する旨追記し、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に「HIT II 型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の術後 4 時間以降に本剤を継続して使用する場合、患者の状態によりその後の抗凝固療法の継続の要否を判断すること。海外の臨床試験では 44/91 例 (48.4%) の患者で術後継続して本剤が投与され、投与期間は平均 2.1±1.8 日（最長 7.5 日）であった。」と追記する。

機構は、以下のように考える。PCI 術後 4 時間以降に抗凝固療法の継続が必要な患者は、待機的な PCI 中に冠動脈内に想定されない血栓が認められた症例や HIT であることが確認されている ACS 症例等で抗凝固状態を継続していなければ血栓症の発症の危険性の高い症例が該当すると考えられる。しかしながら、術後 4 時間以降には、凝固能は亢進しているものの、凝固のリスクをさらに上昇させる PCI の操作自体は終了しているため、PCI 術中ほど強力な抗凝固作用は必須ではないと考えられる。また、国内ガイドラインで不安定狭心症患者に対してヘパリンを用いる際に、「活性化凝固時間（ACT）や部分活性トロンボプラスチン時間（APTT）をモニターして用量を決定することが望ましい」と記載されており、HIT における凝固能亢進状態をコントロールできる用法・用量である「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」の既承認用法・用量の設定を参考に適切な凝固マーカーを測定して早期から用量調節を行うことで、有効性及び安全性を確保できるものと考えられる。したがって、凝固マーカーの目標値を設定し、適切に用量設定を行う必要があり、国内ガイドラインの記載を踏まえて、より具体的に記載することが望ましいと考えるが、凝固能のモニタリングの詳細については、安全性における検討（「4. (iii) <審査の概要> (1) 4) 安全性について」の項参照）も踏まえて判断する。

以上を踏まえ、PCI-in-HIT における用法・用量について、以下のように考える。HIT は希少疾病であり、PCI-in-HIT の症例は極めてまれである上に発症の予測も困難であることから、用法・用量を設定する臨床試験等の実施が不可能であることは理解できる。このような状況を踏まえると、本薬の申請時用法・用量は、既承認用法・用量やヘパリンの用量調節法を含む様々な周辺情報から予想されたものであるが、抗凝固療法の国内外差も踏まえて、国内外の PCI-in-HIT における本薬の使用実態をはじめとする有効性及び安全性に関する提出資料等から、当該用法・用量の範囲内で本薬が日本人における PCI-in-HIT が問題なく実施できることが示されていると判断できれば、以下のような用法・用量を規定することは可能と考える。その際、用法・用量に関連

する使用上の注意では、用量調節法を以下のように規定することが妥当と考える。また、用法・用量に関連する使用上の注意は、読み違い等のリスクを回避するため、効能・効果毎に記載する必要があると考える。PCI-in-HIT における本薬の用法・用量及び用量調節の詳細については、専門協議も踏まえて判断したい。

【用法・用量】

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 0.1 mg/kg を 3～5 分かけて静脈内投与し、術後 4 時間までアルガトロバン水和物として 6 µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節が必要である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の静脈内投与開始から 10 分程度で ACT を測定し、術後 4 時間までは ACT が 250～450 秒となるよう用量を調節すること。患者の状態により、術後 4 時間以降の抗凝固療法の継続の要否を判断し、抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量して静脈内持続投与し、適宜 aPTT を測定し、aPTT が投与前値の 1.5 倍から 3 倍程度となるよう適宜用量を調節し、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。

3) 有効性について

PCI-in-HIT に対する本薬の有効性について、PCI を施行する HIT 患者を対象とした米国の 3 つの臨床試験併合の成績 (N=91)、国内の PCI-in-HIT の症例報告 (N=12) 及び最新の PCI-in-HIT の使用経験 (N=4) が提出され、評価項目として「PCI 術の結果」、「重大な急性合併症の発症」等が検討された。「PCI 術の結果」について、米国の臨床試験では 86/91 例 (94.5%) の患者で、本薬の投与により「満足な PCI 術の結果」が得られ、国内の症例報告では 11/12 例 (91.7%) で PCI 術が成功した。さらに、20██ 年 █ 月 █ 日現在、最新の PCI-in-HIT の本薬の使用経験では、4 例の患者に対して計 7 回の PCI が施行され、そのうち 6 回 (85.7%) の PCI が成功したことが報告されている。「重大な急性合併症の発症」について、合併症がなかった症例は、米国の臨床試験で 89/91 例 (97.8%) であった。

機構は、PCI 不成功や不満足であった症例について、PCI 一般に起こりうる事象等によるのか、あるいは本薬の投与に起因するのか、ヘパリン使用時とも比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の PCI-in-HIT の症例報告及び最新の使用経験において、本薬を抗凝固薬とした PCI の結果が「不成功」と申請者が判断した症例は、国内の学会で報告された、本薬投与後も、血栓像がさらに大きくなり急性冠動脈閉塞に至り心原性ショック、心肺停止状態となった 1 例、及び HIT の使用成績調査において、過去の PCI で HIT が強く疑われ、本薬持続投与下及び IABP 留置下に LAD に対して PCI が施行され、対象病変にステントを留置するも、ステント内に血栓像を認めた 1 例の計 2 例である。

欧州で実施された安定冠動脈疾患又はトロポニンが上昇していない不安定狭心症患者を対象とした臨床試験 (ARG-E04 試験) では、本薬投与群で心筋梗塞が 1/105 例 (1.0%)、緊急血行再建術が 2/105 例 (1.9%)、ヘパリン投与群で心筋梗塞が 1/33 例 (3.0%) に認められた。

以上より、HIT ではない患者に対するヘパリンを用いた PCI においても、臨床的な有効性が得られない症例が存在し、その中には冠動脈内の血栓に改善が認められないような症例が存在する

ことが想定され、PCI の「不成功」、「不満足」といった症例は、PCI 一般に存在すると考える。

機構は、以下のように考える。HIT 以外にも PCI 中に凝固系が過剰になる要因が想定できること、PCI を施行する HIT 患者を対象とした米国の 3 つの臨床試験、国内の PCI-in-HIT の症例報告及び最新の使用経験からは、通常のヘパリンを用いた PCI と比較して、「満足な PCI 術の結果」、「重大な急性合併症の発症」のいずれも本薬で大きく劣ることはないと考えられることから、国内で PCI が不成功と判断された 2 例もヘパリンではなく、本薬を使用したことに起因するものと結論付けることはできないものとする。したがって、海外臨床試験での成績ではあるものの、HIT 患者に本薬を投与して行う PCI の有効性は、HIT でない患者にヘパリンを投与して PCI を行う場合と遜色ないことが示されているものとする。また、PCI 時の抗凝固薬の効果は ACT を指標として調節されるのが一般的であり、本邦において PCI-in-HIT に抗凝固薬として本薬を投与する際にも、ACT を指標に使用することが適切と考える。用法・用量に国内外差はあるものの、国内外で PCI 時に目標とする ACT 値に違いがあること、それぞれ適切と考えられる ACT 値を指標に本薬を投与して得られる PCI-in-HIT における本薬の有効性及び安全性は同様と考えられ、海外試験成績は日本人における本薬の有効性及び安全性を検討する際に参考にできると考えられること、さらに、国内報告症例における用法・用量は、申請時用法・用量の範囲内又は付近の値であると判断されたことから、凝固能を適切にモニターして用量を調節する規定を遵守すれば、申請時用法・用量での本薬の投与により、日本人での PCI-in-HIT において、臨床的に受入れ可能な有効性が示されるものとする。ただし、国内での症例報告は少ないため、製造販売後の継続した情報収集は必須と考える。

4) 安全性について

①出血リスクについて

機構は、これまでに得られている本薬の PCI-in-HIT の使用経験等も踏まえて、日本人 HIT 患者で PCI を施行した時の本薬の投与に伴う出血のリスクについて、日本人の HIT ではない患者で PCI を施行した時のヘパリンの投与時と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在までに国内で報告されている PCI-in-HIT での使用経験 16 報 18 例において、出血に関する記載はない。また、「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」の使用成績調査で PCI 施行時に本薬を投与した症例 4 例についても出血の報告はないが、1 例に「貧血」の副作用が報告されている。当該症例では、本薬以外の発現要因として、PCI 手技及び IABP の挿入が挙げられており、薬剤との関連性は「可能性小」と判断された。さらに、HIT ではない安定狭心症患者を対象とした国内臨床試験において、本薬投与群 14 例及びヘパリン投与群 15 例でともに出血は認められなかった。当該試験では、本薬投与群の 1 例で穿刺部血腫が認められたが、担当医師は薬剤との関連性を否定した。以上より、本薬は抗凝固薬であり、その作用機序から出血のリスクは否定できないが、現在までに、日本人の HIT 患者及び HIT 以外の患者を含めて、PCI 施行時の本薬投与に伴う出血事象は報告されておらず、申請用法・用量の範囲内の投与における安全性に大きな問題はないと考える。

一方、PCI 施行時のヘパリン投与に伴う出血リスクについては、日本人の心筋梗塞患者又は不安定狭心症患者を対象とした Abciximab (GP II b/IIIa 阻害薬：国内未承認) の効果を検

討した多施設共同の臨床試験（JEPPORT 試験、Nakagawa Y et al. *Circ J* 73:145-51, 2009）において、Abciximab 低用量群、高用量群、プラセボ群（ヘパリン単独投与群）の比較試験が実施されている。PCIは施設毎に通常の手順で実施された。なお、ヘパリンの投与量は、Study #01（観察期間 6 ヶ月）が 100 単位/kg、Study #02（観察期間 30 日）が 70 単位/kg と規定された。当該臨床試験におけるプラセボ群の出血イベントの結果は、日本人の HIT ではない患者において、ヘパリンを用いた PCI 施行時の結果と考えられる。ヘパリンを用いた PCI において、出血事象は Study #01 で 1.4%（1/71 例）、Study #02 で 2.5%（6/241 例）であり、ともに約 2%に発現した。なお、大出血の発現は、Study #02 の 1 例であった。

以上より、国内での PCI-in-HIT の使用経験は少ないが、HIT ではない患者におけるヘパリン投与による PCI 施行時と比べて、PCI-in-HIT における本薬投与に伴う出血のリスクが高いとは考えていない。

機構は、以下のように考える。日本人における PCI-in-HIT での本薬の使用経験は極めて少ないものの、申請者が提出した資料によると、本薬を投与した PCI-in-HIT における出血リスクが、HIT ではない患者におけるヘパリン投与による通常の PCI 時と大きく異なることはないものと想定される。また、海外臨床試験における出血の発現状況も臨床的に受入れ可能と考えられ、国内外の PCI 施行時の ACT の目標値の違いを踏まえると、当該試験で見られた安全性は日本人においても申請時用法・用量の範囲内で同様に得られるものと推定される。したがって、ヘパリンとは異なり本薬には中和薬がないことに留意する必要があるものの、出血リスクの観点では、申請時用法・用量の範囲内で本薬を PCI-in-HIT に使用することに大きな問題はなく、臨床上許容されるものと考ええる。しかしながら、PCI の実施が予定される虚血性心疾患患者は抗血小板薬の併用が必須であることから、PCI-in-HIT における出血のリスクは本薬が適応となる他疾患の患者のような抗血小板薬非併用患者より高い可能性があると考え、添付文書における出血のリスクに関する注意喚起が十分であるか検討する必要があると判断した。

機構は、申請者が添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起している「出血リスクのある患者」はどのような患者を想定しているのか具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心臓外科手術後早期の患者においては、肝機能検査値が正常であっても肝血流量の低下等により、本薬のクリアランスが低下し、本薬の血中濃度が上昇するため、出血リスクが高くなることがある（Reichert MG et al. *Ann Pharmacother* 37(5):652-4, 2003）。そこで、HIT 患者を対象とした国内 ARG-J 試験では、心臓外科手術後早期に登録された患者や本薬投与前の血小板数から出血リスクがあると判断された患者における本薬の投与開始量が肝機能障害のある患者と同様に 0.2 $\mu\text{g/kg/分}$ とされた。国内 ARG-J 試験の結果のみから、注意喚起すべき具体的な出血リスクの程度を明確に規定することは困難であるものの、大きな侵襲のあった手術後早期の患者や血小板数が極端に少ない患者では出血リスクが高いと考える。本薬は抗凝固薬であることから、出血している患者を禁忌とし、出血の可能性のある患者（消化管潰瘍、内臓の腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、脳出血の既往歴のある患者、血小板の減少している患者、重症高血圧症、重症糖尿病の患者、手術後の患者等）では、本薬投与により出血の副作用の発現する可

能性がこれらの疾患又は状態でない患者に比べて高くなるおそれがあることから慎重投与としている。更に、重要な基本的注意において、「血液凝固能検査等の出血管理を十分に行いつつ使用すること」、PCI-in-HIT の場合、本剤のクリアランスが低下している肝機能障害、又は出血リスクのある患者に対しては、「治療上のリスクとベネフィットを十分に勘案し、適応を検討すること」としている。抗血小板薬との併用については、本薬との併用を注意する薬剤として、添付文書（案）の【使用上の注意】3. 相互作用の併用注意（併用に注意すること）の臨床症状・措置方法の欄に、「出血傾向の増強を起こす恐れがあるので、減量するなど注意すること」と記載している。以上の使用上の注意に十分留意して、当該患者に本薬を投与することにより、出血のリスクを回避することができると考える。

機構は、以下のように考える。抗血小板薬の併用について、申請者は、添付文書（案）で「出血傾向の増強を起こす恐れがあるので、減量するなど注意すること」と注意喚起することで、出血のリスクを回避することができると説明しているが、PCI の適応となるような虚血性心疾患患者では抗血小板薬の投与が必須であり、また PCI 中は強力な抗血栓作用が必要であることから、本薬、抗血小板薬のいずれの減量も不使用も臨床現場では受け入れられないものと考えられ、出血のリスクがあっても PCI の適応となる患者であれば、十分な抗凝固能が得られることを重視すべきである。一方、PCI 中に HIT を発症した場合は、少しでも対応が遅れると治療が困難となり、致命的となる可能性があるため、用量設定されている範囲の中で強力な抗凝固状態をより早期に確保する必要があることから、当然出血リスクは高まることが想定されるため、投与開始 10 分後の ACT 測定を確実に行うとともに、PCI 術中に ACT が 450 秒を超えることのないように十分な凝固能のモニタリングを行うこと等、別途注意喚起が必要と考える。以上より、PCI 術中の凝固能のモニタリングについて、「4. (iii) <審査の概要> (1) 2) 用法・用量について」の項で示した用法・用量に関連する使用上の注意のように添付文書で注意喚起することが適切であると考え、抗血小板薬併用が前提であることに関する出血リスクについての注意喚起、PCI 術中の凝固能のモニタリングの規定、本薬には中和薬がないことを含めた使用上の注意の詳細に関しては、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

②肝機能障害のある患者について

機構は、肝機能障害のある日本人 HIT 患者で PCI を施行した時の本薬の安全性について、これまでに得られている使用経験等も踏まえて説明し、適切な凝固マーカーの測定のタイミングについても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでに、肝機能障害のある日本人 HIT 患者で本薬を用いた PCI を施行した症例の報告はない。また、欧米においても、当該患者に対する本薬のエビデンスは存在せず、有効性及び安全性について確立していない。本薬は肝臓で代謝を受けることが知られており、既承認時より重篤な肝障害のある患者は慎重投与としている。また、海外で実施された臨床薬理試験において、肝硬変の Stage 分類 [Child-Pugh (6 超)] に該当する患者では、本薬のクリアランスが健康成人の約 1/4 に低下することが Swan らにより報告されている (*Pharmacotherapy* 20(3): 318-29, 2000)。これらのことから、国内 ARG-J 試験では本薬のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者における開始用量を、肝

機能障害のない患者の 0.7 µg/kg/分の約 1/4 である 0.2 µg/kg/分とされた。添付文書（案）「用法・用量に関連する使用上の注意」の「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、又は出血リスクのある患者に対しては、低用量（0.2 µg/kg/分）から投与を開始するなど注意すること。」との記載については、「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」を対象とした ARG-J 試験の結果を踏まえて設定したが（ARG-J 試験で肝機能障害のため 0.2 µg/kg/分から投与を開始した症例は 2/8 例）、減量が必要な肝機能障害の程度を明確に規定することは困難と考えた。しかしながら、ARG-J 試験では、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号）における肝臓障害グレード 2 を目安として肝機能障害の有無が判断され、除外基準が設定されていたことを踏まえ、当該通知の肝臓障害グレード 2 が一つの目安になると考えている。肝機能障害のある HIT 患者の PCI 時の本薬投与に関して、米国の添付文書では、「臨床上重要な肝機能障害を有する PCI 患者又は AST/ALT 値が正常範囲の上限の 3 倍以上である PCI 患者に対しては、高用量による本剤の投与は避けること。PCI の臨床試験では、これらの患者について検討していない。」、欧州の添付文書では、「PCI を行う肝機能障害者について具体的な投与情報は得られていない。したがって、PCI を必要とする肝機能障害患者の治療においては、本剤の投与を推奨しない。」と記載されている。

以上を踏まえて、添付文書（案）の重要な基本的注意に「本剤のクリアランスが低下している肝機能障害、又は出血のリスクのある患者に対する本剤の使用経験はないことから、このような患者では、治療上のリスクとベネフィットを十分に勘案し、適応を検討すること。また、投与の際は十分な観察を行うこと。」との注意を喚起することとした。

また、その際の適切な凝固マーカーの測定のタイミングについては、「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」と同様と考えている。

機構は、以下のように考える。本薬の投与対象である PCI が予定される虚血性心疾患患者では抗血小板薬が事前に投与されており、出血リスクが高いと考えられるが、肝機能障害のある患者では本薬のクリアランスが低下することにより血中本薬濃度が上昇し、出血リスクがさらに高まることが想定されるため、PCI 開始時のボラス投与量、術後 4 時間までの持続投与量の設定が減量されていないことに関しては、安全性の面で懸念が残る。しかしながら、PCI-in-HIT では、確実な抗凝固作用が必要であり、肝機能障害のある日本人での PCI-in-HIT で本薬を用いた使用経験はなく、欧米においても、当該患者に対する本薬のエビデンスは存在しないため、根拠もないまま抗凝固作用が低下するような本薬の用量調節を行うことは不適切である。本邦には、本薬以外には PCI-in-HIT における抗凝固薬の選択肢がないことも踏まえると、現時点では、十分な凝固能のモニタリングを行い、それぞれの時期に適したモニタリング指標の変化等から、明らかな過量と判断される場合にのみこの時期の減量を考慮すべきであると考ええる。また、術後 4 時間以降の投与量については、PCI の手技の凝固系への影響が薄れ、既承認の HIT における血栓症の発症抑制と同程度に凝固系を抑制することで臨床上問題はないと判断した上であれば、申請者が提示した用量調節は適切と考えられる。

また、減量を考慮すべき「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」とはどの程度の肝機能障害のある患者であるかについては、十分な根拠をもって提供できる情

報がないことから、添付文書上で情報提供することは困難であるとする。肝機能障害のある日本人での PCI-in-HIT に本薬を投与した時の安全性に関しては、製造販売後において重点的な情報収集が必要とする。肝機能障害のある患者であっても ACT 等をモニタリングして減量を考慮するよう規定することの妥当性、肝機能障害での曝露量増加に関する情報提供及び凝固能モニタリングの規定に関して添付文書上で注意喚起することの必要性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

5) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果を「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」とし、本薬の対象に、HIT 患者のみならず HIT の発症リスクのある場合を含めた理由、及び「発症リスクのある場合」の具体的な患者背景を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「HIT 発症リスクのある場合」に含まれる患者として、具体的には、HIT は発症していないものの「HIT Ⅱ型（HIT 抗体陽性含む）の既往歴のある患者」及び「HIT 抗体が陽性の患者」を想定している。PCI 施行中に HIT を発症した場合は、ステント内等に血栓の形成を繰り返し、対応を誤ると致命的な状況となることが想定され、本邦においても、PCI 中に、計 18 回の血栓吸引と 20 回のバルーン拡張を行った症例や、HIT の診断が遅れたために死亡した症例が報告されている。そのため、HIT 患者に加えて、PCI 施行時の抗凝固薬としてヘパリンを投与することにより HIT を発症するリスクが高いと考えられる患者に対しても、本薬を用いることが望ましいと考える。海外ガイドライン（Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *CHEST* 133:340S-80S, 2008）においても、急性 HIT が強く疑われる患者及び確定診断された患者に加えて、以前に HIT を発症した患者（抗体陰性）に対しても本薬等の非ヘパリン系抗凝固剤を使用することが推奨されている。また、米国では HIT の現病歴もしくは既往歴がある患者、あるいは HIT 抗体陽性又は過去に陽性であった患者で待機的又は緊急 PCI が必要な患者を対象として実施された 3 つの臨床試験（ARG-216、ARG-310 及び ARG-311 試験）の結果、当該患者における有効性及び安全性が認められたことから、「アルガトロバンは、ヘパリン起因性血小板減少症患者又はそのリスクを有する患者に対して、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を行う際の抗凝固剤として使用する。」の効能・効果で承認された。米国の効能・効果に含まれる「ヘパリン起因性血小板減少症のリスクを有する患者」とは、「HIT の既往歴がある」、「HIT 抗体陽性の既往歴がある」及び「HIT 抗体陽性」等の患者である。欧州では、承認申請にあたり、上記 3 試験について、「HIT の確定診断」又は「HIT の疑い」の患者（HIT の現病歴がある患者）と「HIT の既往歴がある」患者の 2 つのグループに分けて有効性及び安全性を解析することが求められたため、HIT と確定診断された患者（投与 7 日以内に血小板数が 100,000 / μ L 未満及びヘパリン惹起血小板凝集法陽性）を「確定診断」群（N=4）、HIT 疑いの患者（投与 7 日以内に血小板数が 100,000 / μ L 未満）を「HIT 疑い」群（N=19）、HIT 抗体陽性の患者（血小板数の低下がなく、投与前 100 日以内にヘパリン惹起血小板凝集法陽性）を「抗体陽性」群（N=9）、HIT 抗体陽性の既往のある患者（HIT の既往がなく、投与前 100 日より前にヘパリン惹起血小板凝集法陽性）及び HIT の既往のある患者を「既往」群（N=49）、いずれにも当てはまらない患者を「不明」群（N=10）に分類し解析した。持続投与量の合計（中央値）は、

「抗体陽性」群 (4,500 µg/kg)、「既往」群 (3,060 µg/kg)、「不明」群 (5,358 µg/kg) に比べて「確定診断」群 (18,810 µg/kg) 及び「HIT 疑い」群 (10,019 µg/kg) で多かったが、現病として HIT を発症している患者では、PCI 施行後も持続投与が必要であったため投与量が多くなったものと考えられる。各群のボラス投与から 15 分後及び PCI 中の平均の ACT (中央値) は、「確定診断」群 337 及び 353 秒、「HIT 疑い」群 360 及び 370 秒、「抗体陽性」群 331 及び 449 秒、「既往」群 356 及び 386 秒、「不明」群 319 及び 354 秒であった。また、出血事象として TIMI 大出血の発現は「確定診断」群 0 例 (0%)、「HIT 疑い」群 0 例 (0%)、「抗体陽性」群 0 例 (0%)、「既往」群 1 例 (2%)、「不明」群 1 例 (10%) であり、TIMI 小出血はそれぞれ 0 例 (0%)、0 例 (0%)、0 例 (0%)、3 例 (6.1%)、2 例 (20%) であった。各群の患者数は異なるが、各群ともに同様の用法・用量で、ACT は目標域に達しており、本薬は各群において十分な有効性及び安全性を示すものと考ええる。

本邦における PCI-in-HIT での本薬の使用経験は限られている。しかし、2010 年 9 月 23 日現在、本邦で報告されている症例報告 (14 報 16 例) 及び「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」の使用成績調査において、申請者が入手した症例 (6 例) について、患者数は少ないが、欧州の審査過程での検討と同様の患者群毎の検討を試みたところ、「確定診断」群 6 例、「HIT 疑い」群 12 例、「抗体陽性」群 1 例、「既往」群 3 例であり、PCI 術成功は「確定診断」群で 100% (6/6 例)、「HIT 疑い」群で 92% (11/12 例)、「抗体陽性」群で 100% (1/1 例)、「既往」群で 100% (3/3 例) と、本邦においても全ての群で本薬の有効性が認められた。

以上を踏まえ、HIT 患者のみならず、HIT 発症リスクのある場合を申請時効能・効果に含めた。

機構は、以下のように考える。PCI では、PCI 操作そのものが血液凝固を亢進させるため、PCI 施行時には抗凝固療法が必要である。HIT 患者に対して PCI を施行する場合には、ヘパリンの投与ができないことから、代替の抗凝固薬の投与が必要であり、国内ガイドラインでも PCI-in-HIT において本薬の投与が推奨されていることから、本薬の効能・効果を HIT における PCI 施行時の血液の凝固防止とすることは受入れ可能と考える。

また、本邦で本薬を PCI 施行時に使用した経験は非常に少ないため、HIT を発症していない患者で事前に本薬を使用することを広く勧めることはできないものの、少なくとも「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型 (HIT 抗体陽性含む) の既往歴のある患者」、「HIT 抗体が陽性の患者」といった PCI 中に HIT を発症する可能性が高いことが具体的に想定される患者では事前に本薬の投与により PCI を施行することは許容されるものと考ええる。

本邦での症例として、Sakai ら (CTD5.3.5.4PCI-in-HIT-2) や三引ら (CTD5.3.5.4PCI-in-HIT-10) が、HIT を想定することなくヘパリンを用いて PCI を開始したものの、繰り返し出現する冠動脈内の血栓より HIT を疑い、本薬を投与開始し、血栓の消失を確認した症例を報告している。特に、冠動脈に血栓が繰り返し出現することは致命的となる可能性があり、申請者が提出した国内の症例報告では、待機的な PCI 中に急性冠閉塞から心肺停止状態に至り、経皮的な心肺補助装置を装着することにより救命しえた症例が報告されている。ヘパリン使用開始後の HIT の発症時期は様々である上に、ヘパリンの投与歴がなくとも HIT 抗体を有する症例、ヘパリンを投与すると数時間で HIT を発症する Early onset type や、ヘパリン投与中に一度 HIT を発症し、ヘパリンを中止したものの、100 日以内に再度ヘパリンを投与すると数時間以内に HIT を再発する Rapid

onset type 等、急激に HIT を発症するタイプの存在も知られており、事前の診断が困難な症例が多く存在すると考える。血小板数やヘパリン惹起血小板凝集法陽性のみならず、臨床現場においても PCI 施行中に HIT を疑う所見が認められた場合に、抗凝固薬として他の選択肢がない現状を踏まえると、ただちにヘパリンを中止して、本薬に変更するという選択が可能となることの臨床的意義は大きいと考える。米国でも HIT 又は HIT 発症リスクのある患者における PCI 施行時の血液凝固防止として本薬が承認されていることから、HIT 患者のみならず、HIT 発症リスクのある場合も含めて、本薬の効能・効果を「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」とすることは妥当と考えるが、本薬の投与が想定される具体的な患者の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

6) 製造販売後調査等について

申請者は、以下のような製造販売後調査等実施計画の概要を提出した。

「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」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効能追加承認後から 20 年 月 日まで調査する。重点調査項目としては、重篤な出血関係の副作用発現状況の把握、PCI 術中・術後の血栓塞栓症発症の有無を検討する。調査予定施設は PCI-in-HIT に対して、本薬の使用が確認された施設で、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可能な限り全例とする。観察期間は PCI 施行時の血液の凝固防止に対する投与開始からその後の持続投与を含む投与終了日まで（短期間に複数回の PCI が一連の治療として行われた場合、最終 PCI における投与終了日まで）を予定している。また、中央登録方式で使用例の確認後に実施するレトロスペクティブな調査が中心となるものの、漏れなく使用例を調査するため、学会情報及び文献の定期的検索による使用例の抽出を行うこと、日本循環器学会等の関連学会に使用成績調査実施に関する協力依頼すること、年に 1 回、当該医薬品納入先に未登録の使用例の確認調査（一斉調査）することを予定している。

機構は、以下のように考える。申請者の提示した製造販売後調査等実施計画の概要は概ね妥当であると考え、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予め規定しておくべきであると考え。また、既承認効能・効果「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」で実施されている調査と同様に、全例調査を行うことが必要と考える。本薬を日本人 PCI-in-HIT に使用した経験が極めて限られていることも踏まえ、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。

(2) 透析 HIT について

1) 本薬の臨床的位置づけについて

機構は、血液透析時（血液体外循環時）の灌流血液の凝固防止を目的とした本薬の使用に関して、海外における本薬の臨床的位置づけ、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（ナファモスタット等）と比較した本薬の臨床的位置づけ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。欧州での本薬の効能・効果は「ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型を発症し、非経口抗血栓療法を必要とする成人患者における凝固防止」であり、血液透析時の用法・用量として「血液透析中の本剤投与に関して得られたデータは限られている。データによると、ボラス投与（250 µg/kg）により投与を開始し、その後、2 µg/kg で持続投与により治療が可能と考えられる。投与は透析終了 1 時間前に中止する。」と添付文書（2010 年 5 月改訂）に記載されている。一方、米国においては、HIT 患者ではないものの、血液透析を施行している慢性腎不全患者を対象とした臨床試験において、本薬の有効性が示され、その結果の概要が米国の添付文書（2009 年 3 月改訂）に記載されている。さらに、AHFS DRUG INFORMATION（米国病院処方指針サービス 医薬品情報）にも、「Other Uses」の項に血液回路内の凝血予防として、ヘパリンの代替に本薬が使用されていることが記載されている。このように本薬は米国では透析 HIT の承認はないものの、医療実態として血液透析時の用法・用量を参照して透析 HIT にも使用されていると考えられる。

海外では、透析 HIT に対する抗凝固薬として、主にダナパロイド（米国では未承認）、lepirudin 及び本薬等が投与されているが、国際的に標準的な教科書（Cecil MEDICINE. 23rd ed. Pennsylvania:Sauders, 2008 等）、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説（Alving BM. *Blood* 101:31-7, 2003 等）において、本薬は、腎障害患者での使用が唯一推奨されており、透析 HIT 患者に対する本薬の有用性も記載されていることを踏まえると、海外において本薬は透析 HIT 患者の第一選択薬として使用されていると考える。

本邦においては、国内の学会・文献において報告されている HIT 患者（HIT の疑い含む）265 例（最終検索日 2010 年 9 月 23 日）の血液透析時におけるヘパリン代替の抗凝固薬の第一選択薬は、本薬が 35.1%（93/265 例）（ワルファリン併用 1 例、アスピリン併用 1 例、ステロイドパルス療法+γ グロブリン大量療法併用 1 例、ナファモスタット併用 1 例を含む）であり、ナファモスタットが 33.6%（89/265 例）（本薬併用 1 例、チクロピジン併用 1 例、アスピリン併用 1 例を含む）、その他の抗凝固薬が 7.9%（21/265 例）であり、ヘパリン中止も 1.5%（4/265 例）あった。また、2009 年 10 月に申請者が実施した透析医 100 名を対象とした Web 調査（以下、「Web 調査」）では、透析 HIT に対するヘパリン代替の抗凝固薬として、本薬 33.0%（65/197 例）、ナファモスタット 49.2%（97/197 例）、その他の抗凝固薬 8.1%（16/197 例）が選択され、ヘパリン中止も 9.6%（19/197 例）あった。以上のように、医療現場では、透析 HIT に対するヘパリン代替抗凝固薬として、主に本薬及びナファモスタットが用いられている。

現在、透析 HIT の抗凝固薬として承認されている薬剤は存在しないが、本薬は国内で唯一「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」の効能・効果を取得していることから、医療現場では HIT の治療薬として位置づけられ、透析 HIT に対しても使用されていると考える。一方、ナファモスタットは HIT ではない患者の血液透析では、特に凝血等の問題があった場合の二次選択薬として汎用されていることから、透析 HIT の抗凝固薬としても使用されていると考える。しかしながら、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 情報センターが発行した「HIT 診療の手引き」では、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とため、全身の十分な抗凝固作用は望めない。そのため HIT による血栓合併のリスクは軽減されず、HIT と診断された時点で既に下肢の慢性動脈閉塞症、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞、動静脈カテーテル留置中や深部静脈血栓がある場合には、ナファモスタットの使用は避ける。」とされている。

以上より、国内の医療現場では、透析 HIT における抗凝固薬の第一選択として、本薬の臨床的有用性が認められていると考える。

機構は、以下のように考える。血液透析時のヘパリンに代わる抗凝固薬として、海外では本薬、ダナパロイド及び lepirudin に有効性のエビデンスがあり、海外ガイドラインにおいて使用が推奨されている（European best practice guidelines for hemodialysis (Part1) *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 7:1-111,2002 等）。しかし、本邦では、ダナパロイドの HIT に対する使用は原則禁忌とされ、lepirudin は医薬品として未承認であるため、海外ガイドラインで透析 HIT に推奨されている薬剤のうち、本邦で使用可能な抗凝固薬は本薬のみである。本邦で透析 HIT の症例報告もあるナファモスタットは *in vitro* でヘパリン惹起血小板凝集を抑制するため、その抗血小板作用が HIT の治療に応用できる一方で、多価酵素阻害作用にはプラスミンやプロテイン C の活性阻害作用も含まれるため、海外では HIT の治療薬としては評価されていない。本薬は国内で「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」の効能・効果で承認されていることから、臨床現場では、2002 年から「HIT 診療の手引き」（HIT 情報センター）を参照して透析 HIT に使用されているという実態があるものと考ええる。本邦において HIT 患者に対する有効性が示され、承認されている薬剤であること、本薬は、欧州で当該効能における用法・用量の承認を得ており、海外では臨床現場で広く透析 HIT に対して使用されているという医療実態があること、国際的に標準的とされる教科書（Heparin-induced thrombocytopenia. 4th ed. New York:informa Healthcare, 2007）等においても透析 HIT における抗凝固薬として本薬が推奨されていること、国内での使用実態等から、本邦の臨床現場において本薬を透析 HIT における抗凝固薬の第一選択とすることは可能と判断した。

2) 用法・用量について

機構は、透析 HIT に対する申請時用法・用量を ATⅢ欠乏/低下患者での既承認の用法・用量と同一の用法・用量としたことについて、国内の透析 HIT で報告されている持続投与量や海外承認用法・用量より高く設定した理由及びその妥当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。透析 HIT における本薬の投与量は、患者毎に調節する必要がある。「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」の使用成績調査における血液透析例 17 例の本薬の投与量は、開始時の投与量 0～20 mg、持続投与量 0.5～40 mg/時の範囲であった。また、2010 年 9 月 23 日現在の国内での透析 HIT の症例報告で、HIT 診断（疑い）後の血液透析時の抗凝固薬の第一治療薬又は第二治療薬として本薬が投与され、その用法・用量が記載されていた 18 例の本薬の投与量は、開始時の投与量は 5 mg が 16.7%（3/18 例）、10 mg が 83.3%（15/18 例）であり、本薬の持続投与量の範囲は、5～33 mg/時であった。HIT の使用成績調査及び国内の症例報告では、本薬の持続投与量は、個々の患者毎に調節され、その投与量の範囲は、0.5～40 mg/時であった。そして、全ての投与量において安全性に問題が認められたとの報告はなかった。

透析 HIT では、度重なる血液透析回路内の凝固又は残血、更にそれに対するヘパリン増量にもかかわらず改善が認められないことから、HIT が疑われ診断されることが多い。そのため、透析 HIT に対してヘパリン代替の抗凝固薬を投与する際には、初回投与時から回路内の凝血又は残血が起こらないように十分な有効性が求められる。以上を踏まえると、HIT 患者に対して初回透析時に投与する本薬の投与量は、十分な抗凝固作用を示すと考えられる投与量を設定し、その

後、個々の患者毎に投与量を調節していくことが望ましいと考える。

本邦での透析回路内の凝固防止として、十分な抗凝固作用を示すと考えられる本薬の投与量としては、ATⅢ欠乏/低下患者で承認を取得している用法・用量である開始時 10 mg、その後 25 mg/時の持続投与（目安として 5～40 mg/時）であり、当該用法・用量は ATⅢ欠乏/低下患者での臨床試験、及び製造販売後の特別調査で有効性が認められている。血液透析時の灌流血液の凝固防止を目的として本薬を投与する観点からは、HIT 患者と ATⅢ欠乏/低下患者に差はないと考えられ、ATⅢ欠乏/低下患者の用法・用量は、透析 HIT においても妥当であると考えている。

なお、海外の承認用法・用量は、開始時 250 µg/kg（体重 70 kg 換算：17.5 mg）、持続投与量 2 µg/kg/分（体重 70 kg 換算：8.4 mg/時）であり、開始時の投与量が国内に比べて多く、比較は困難と考えている。

機構は、以下のように考える。透析中に残血等が現れ、本薬が一旦使用されれば、臨床上、本薬は少なくとも HIT 抗体が陰性化しない限り使用し続ける必要があると考えられるが、ヘパリンとの接触から一定の期間が経過した HIT 患者における透析と、同じ HIT の患者でも、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況での透析では、必要な本薬の用量は異なると考えられる。これらの患者におけるトロンビンの絶対量は異なると考えられるが、いずれについても ATⅢ欠乏/低下時に必要となる本薬用法・用量が過不足のない用法・用量であるかは不明である。しかしながら、既承認時に同一の用法・用量の本薬で HIT 及び HITTS に対する臨床的な有効性及び安全性が認められていること、医師が患者の凝固時間、医師が患者の凝固時間、回路内凝血、透析効率等を指標に患者毎に投与量を増減し、患者毎に本薬の用量を適切に調節すること、HIT の使用成績調査及び国内の症例報告では、少数例の検討ではあるが、透析中に発症した HIT も含めて、概ね ATⅢ欠乏/低下時と同様の用法・用量において、通常の血液透析と比較して有効性及び安全性が大きく劣っていないと判断できる（「4. (iii) <審査の概略> (2) 3) 有効性について」及び「4. (iii) <審査の概略> (2) 4) 安全性について」の項参照）こと等から、ATⅢ欠乏/低下患者での臨床試験、及び製造販売後の特別調査の結果より有効性に大きな問題はない用法・用量であると判断できる、開始時 10 mg、その後 25 mg/時の持続投与（目安として 5～40 mg/時）は透析 HIT においても妥当であると考ええる。ただし、HIT の急性期経過後は開始時 5 mg、維持量 7.5～10 mg/時で問題なく透析が行われている国内の症例報告もあることから、漫然と持続投与を行うことなく、適切な凝固能のモニタリングを行うとともに、回路内凝血（残血）、透析効率及び透析終了時の止血状況等を踏まえて、総合的に本薬の投与量を決定する必要があると考える。用法・用量の妥当性及び用量調節の詳細については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

3) 有効性について

申請者は、本薬を透析 HIT の有効性を評価する資料として、既承認の効能・効果である ATⅢ欠乏/低下患者の血液透析時の本薬使用時のデータを用いる妥当性について、HIT 患者と ATⅢ欠乏/低下患者の患者背景の差異等について以下のように説明した。

HIT は、体外よりヘパリンが投与されると血小板から放出された PF4 とヘパリンの複合体が形成され、その複合体を抗原として、抗ヘパリン-PF4 複合体（以下、「HIT 抗体」）が産生される。HIT 抗体はヘパリンと PF4 の複合体と免疫複合体を形成すると、血小板膜の Fc レセプターと結合し、血小板の活性化、PF4 の更なる放出が一連の反応に拍車をかけ、凝固活性を持つマイ

クロマーティクルが生成され、血中のトロンビンの産生が著しく亢進する。また、内皮細胞上に存在するヘパラン硫酸と PF4 の複合体も抗原となって HIT 抗体が交差反応し、内皮細胞の活性化が起こり、トロンビン産生が亢進し、血栓症のリスクが高まる。ATⅢは、血液凝固反応に関係するトロンビン、活性化第 IX・X・XI・XII 因子等のセリンプロテアーゼに対する生理的阻害因子であり、血栓形成の制御に重要な役割を果たしている。その欠損症においては、抗凝固活性が低下するため、通常では血栓症の発症に至らないような軽微な誘因によっても血栓症が多発することが知られている。HIT 患者と ATⅢ欠乏/低下患者を比較すると、両疾患の特性により、HIT 患者で血小板数が減少し、ATⅢ欠乏/低下患者で ATⅢが低下するという点が異なる。また、血栓症の発症リスクについては、両疾患でともに高く、HIT 患者ではトロンビンの産生が亢進し、ATⅢ欠乏/低下患者では、抗トロンビン作用が低下していることから、血液透析の施行等の凝固が活性化する状況では、ヘパリンによる凝固活性の制御が困難となる。HIT 患者及び ATⅢ欠乏/低下患者では、ともに血栓症のリスクが高まっており、両患者に対して、ヘパリンの代替として本薬を投与する場合には、血栓症のリスクが高まっている病態に対して、本薬の選択的かつ直接的抗トロンビン作用による血液凝固の防止を目的としている。このことから、本薬の期待される効果は両疾患の背景による差異はないものとする。

ATⅢ欠乏/低下患者の国内での臨床試験成績から、ATⅢ欠乏/低下患者における透析時の本薬の有効性は示されており、ATⅢ欠乏/低下患者の特別調査（調査期間：1996 年 4 月 16 日～2000 年 4 月 15 日）においても、有効性解析対象集団 59 例について、本薬投与前後における透析器及び動/静脈側チェンバー内の血液の凝固状態を検討したところ、本薬の投与により、有意に改善したことが示されている。また、国内の透析 HIT の報告（38 例）において、HIT を発症して、血液透析回路内に凝血又は残血が認められ、血液透析の継続が困難となった透析 HIT に本薬を抗凝固薬として投与したとき、35/38 例（92.1%）で透析回路内の凝血等が改善し、血液透析の施行が可能となったことが報告されていることを踏まえると、透析 HIT において期待される本薬の有効性は示されているものと考えられる。

機構は、透析 HIT における本薬とナファモスタットの有効性の異同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。透析 HIT における本薬とナファモスタットの有効性について、直接比較した臨床試験成績はないが、国内の透析 HIT の症例報告 265 例（最終検索日 2010 年 9 月 23 日）について、ヘパリン代替の抗凝固薬投与後、血液透析の継続が可能であった症例を「良好」、HIT の症状に改善が認められなかった症例を「不良」として集計した。HIT 診断（疑い）後、HIT の治療薬として投与された第一治療薬及び第二治療薬を集計した結果、「良好」又は「不良」と申請者が判断可能であった症例は、161 例に対する 181 治療であった（表 8 参照）。なお、「良好」の基準は、「透析回路内凝血等がなくなった」、「透析の継続が可能となった」との記載があった場合とした。「血小板数が改善した」、「改善傾向」、「透析可能」のみの記載の場合、及びヘパリン代替抗凝固薬等の投与後の転帰が全く記載されていない症例は「不明」として扱った。「不明」と判断した症例は 104 例であった。

表8：ヘパリン代替抗凝固薬等の効果（提出資料一部改変）

ヘパリン代替抗凝固薬等	例数	代替抗凝固薬等投与後の透析の施行状況	
		良好	不良
		例数 (%)	例数 (%)
アルガトロバン	76	72 (94.7)	4 (5.3)
アルガトロバン（静注）	1	1 (100.0)	0 (0.0)
アルガトロバン（静注＋回路内）	2	2 (100.0)	0 (0.0)
アルガトロバン＋アスピリン	3	3 (100.0)	0 (0.0)
アルガトロバン又はナファモスタット	9	9 (100.0)	0 (0.0)
ナファモスタット	69	57 (82.6)	12 (17.4)
ナファモスタット＋アスピリン	3	3 (100.0)	0 (0.0)
ナファモスタット＋チクロピジン	1	1 (100.0)	0 (0.0)
ガベキサートメシル酸塩	1	1 (100.0)	0 (0.0)
代替抗凝固薬	5	5 (100.0)	0 (0.0)
低分子ヘパリン	1	1 (100.0)	0 (0.0)
低分子ヘパリン継続＋抗血小板剤	1	0 (0.0)	1 (100.0)
ヘパリン継続	1	1 (100.0)	0 (0.0)
ヘパリン継続＋アスピリン	5	3 (60.0)	2 (40.0)
ヘパリン継続＋アスピリン＋シロスタゾール	1	0 (0.0)	1 (100.0)
ヘパリン継続＋チクロピジン	1	1 (100.0)	0 (0.0)
ヘパリン継続＋チクロピジン＋アスピリン	1	1 (100.0)	0 (0.0)
計	181	161 (89.0)	20 (11.1)

透析 HIT におけるヘパリン代替の抗凝固薬として、主に本薬及びナファモスタットが使用され有効性が認められているが、ナファモスタットでは、効果が「不良」とされた症例が本薬に比べて多く認められた。これは、ナファモスタットは本薬に比べて抗トロンビン作用が弱いことから、HIT による凝固亢進状態を十分に抑制できなかったためと考えられる。ナファモスタット投与の結果、透析の施行状況が「不良」となった 12 例のうち 10 例（83.3%）が抗凝固薬を本薬に変更していた。本薬に変更した理由は、9 例がナファモスタット投与により「血小板が改善しない又は回路内凝固が改善しない」ためであり、1 例がナファモスタットによるアナフィラキシーショックが発現したためであった。本薬に変更した 10 例のうち、4 例では回路内の凝血等が改善した。したがって、ナファモスタットで効果が不十分で、回路内凝血が改善しない透析 HIT においても、本薬は抗凝固効果を示すと考ええる。

機構は、以下のように考える。透析 HIT における本薬の有効性は過剰なトロンビンを十分に阻害することにより示される。その点では ATⅢ欠乏/低下時の透析と同様であるが、ヘパリンとの接触から一定期間経過した状況での透析 HIT と、同じ HIT の患者でも、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況での透析 HIT では、いずれもが ATⅢ欠乏/低下時に透析により活性化したトロンビンを阻害して透析中の血液凝固を防いでいる状況と同様であるとは言い難く、例えば、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況での透析 HIT と ATⅢ欠乏/低下時の透析で求められる本薬の有効性はほぼ同様である場合は、同じ用法・用量でヘパリンとの接触から一定期間経過した状況での透析 HIT に本薬を使用した場

合過量投与になる可能性もあると考えられる。しかしながら、いずれの透析 HIT における本薬の使用についても、ATⅢ欠乏/低下時の透析と同様の用法・用量で、「回路内に残血が起こらない」等の概ね良好な結果が得られている国内の症例報告があること、透析 HIT と ATⅢ欠乏/低下患者における透析のいずれにおいても本薬の用量は、残血や患者の状況を見ながら医師により適切に調節されること、ATⅢ欠乏/低下患者における透析時の抗凝固薬としての本薬の有効性及び安全性が既に示されていることから、これらの透析における本薬の有効性は既承認時のデータ等を含む提出された資料から確認できるものとする。また、海外ガイドライン（European best practice guidelines for hemodialysis (Part1) *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 7:1-111,2002 等）において、本薬は透析 HIT における抗凝固薬として推奨されており、欧州において当該効能・効果が承認されていること、HIT の病態の中心をなすプロトロンビンに対する本薬の選択性は、本邦では本薬とともに透析 HIT に使用されている報告が多いナファモスタットより高いと考えられ、国内の症例報告でもナファモスタットより本薬の有効性が高いことが示唆されていること等から、本薬の有効性は論証的に十分であると判断でき、本薬を透析 HIT での第一選択の抗凝固薬とすることは、臨床的に受入れ可能と考える。以上のように、本薬の透析 HIT に対する抗凝固薬としての有効性は、提出された資料より確認されていると考えるが、国内での症例報告は少ないため、製造販売後の継続した情報収集は必須と考える。本薬の有効性、製造販売後に収集すべき情報の詳細等については、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) 安全性について

機構は、日本人の透析 HIT での本薬の投与に伴う出血のリスクについて、これまでに得られている使用経験等を踏まえ、本薬を用いない通常の透析患者の透析時と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内での透析 HIT における本薬の使用経験に関する報告、及び HIT の使用成績調査の血液透析実施例において、「出血」の副作用は報告されておらず、ACT の延長を認めたため本薬の減量を必要とした症例が国内の学会で報告されていることを確認している。

有効性と同じく、血液透析時の灌流血液の凝固防止を目的として本薬を投与する観点からは、HIT 患者と ATⅢ欠乏/低下患者で本薬の投与に伴う出血リスクに差はないと考え、以下に ATⅢ欠乏/低下患者の血液透析時の本薬投与による出血のリスクについて説明する。

血液透析実施中の ATⅢ欠乏/低下患者を対象とした本薬の国内臨床試験では、本薬が投与量決定後 4 週間投与され、出血性の有害事象の発現は 0/4 例（0.0%）であった。また、血液透析実施中の ATⅢ欠乏/低下患者に関する特別調査（本薬投与期間：平均 18.4 週間〔中央値：4.1 週間、最小値～最大値：1～3,205 日〕）では、出血の副作用の発現は 2/80 例（2.5%）、出血性の副作用の発現は、8/80 例（10.0%）に 8 件であり、その内訳は、網膜出血 1 例（1.3%）、出血時間延長 3 例（3.8%）、プロトロンビン時間延長 1 例（1.3%）、血尿 1 例（1.3%）、出血 2 例（2.5%）であった。重篤な出血性の副作用が発現した 2 例のうち、出血、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少と 4 件の副作用を発現した 1 例の転帰は死亡であった。担当医師は死亡と本薬の因果関係は不明と判断している。当該症例は手術後に急性腎不全をきたし、CHDF を施行された重症例であり、多臓器不全により死亡した。本薬以外の要因として合併症の肝不全が挙げられている。止血能の急速な悪化（プロトロンビン時間延長）が発現した他の 1 例では、多臓

器不全、敗血症、血栓性血小板減少性紫斑病の原疾患により急性腎不全をきたし、CHDF が実施された。当該症例では、本薬投与前に抗凝固薬としてナファモスタットが投与されたが、残血が認められたことから本薬が追加投与されていた。更に、当該症例は肝不全を合併していたため、担当医師は肝臓で本薬が代謝されず蓄積していた可能性を挙げている。プロトロンビン時間延長の転帰は軽快であった。また、2 例で中等度の副作用が認められた。

日本透析医学会統計調査委員会が作成した「我が国の慢性透析療法の現状（2009 年 12 月 31 日現在）」によると、死亡した血液透析患者のうち、死亡原因が出血であった患者は約 2%であった。本調査では血液透析時の抗凝固薬の情報がないことから、抗凝固薬として本薬が用いられた患者を含む可能性があるが、本薬は ATⅢ欠乏/低下患者及び一部適応外で透析 HIT に使用されているのみであり、その割合は極めて少ないと考えられる。ヘパリンを用いた臨床試験（太田和夫ら. *臨床医薬* 13: 2589-618, 1997、越川昭三ら. *Clin Eval* 16: 81-113, 1988、鈴木利昭ら. *基礎と臨床* 24: 659-73, 1990、太田和夫ら. *基礎と臨床* 24: 637-57, 1990、野口光也ら. *新薬と臨床* 39: 303-15, 1990、越川昭三ら. *Clin Eval* 19:541-71, 1991）では、出血の副作用が 0.7～5%、出血性の副作用が 0～10%認められていた。

以上を踏まえると、血液透析時の抗凝固薬として本薬を用いた際の出血リスクが、ヘパリン等を用いた通常の血液透析時の出血リスクを大きく上回ることはないと考ええる。

機構は、以下のように考える。ATⅢ欠乏/低下時の透析における本薬の用法・用量が、ヘパリンとの接触から一定期間経過した状況での透析 HIT において過量ではなく、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況での透析 HIT において不足量でないということであれば、ATⅢ欠乏/低下時の透析時の安全性情報を参考に本薬の安全性、注意喚起等の妥当性を検討することは可能と考える。HIT の使用成績調査（17 例）、ATⅢ欠乏/低下患者の特別調査（80 例）では、いずれも少数例の調査ではあり、今後も引き続き情報収集する必要があるものの、提出された資料を見る限り、ATⅢ欠乏/低下時の透析時の用法・用量にて、ヘパリンとの接触から一定期間経過した状況での透析 HIT と、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況での透析 HIT のいずれにおいても大きな安全性の問題は起きておらず、通常の血液透析より出血リスクが特に大きくはないことが示唆されていること、発現した有害事象も、本薬の使用上の注意に記載されている範囲内であること、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説（Hetzel GR et al. *Nephrol Dial Transplant*, 20:2036-42, 2005）においても、本薬は腎障害を有する HIT 患者に対して、薬物動態の問題及びそれに起因する出血リスクなしに使用することができる有望な薬剤となる可能性があるとの記載があること等から、現時点では、透析 HIT における本薬投与時の安全性は、ATⅢ欠乏/低下時の透析時の安全性も参考に評価することは可能と考えられ、本薬の安全性は臨床的に許容されると判断でき、透析 HIT の効能追加に伴う新たな安全性上の注意喚起は必要ないと考ええる。本薬の安全性、出血リスクに対する注意喚起の詳細については、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

5) 減量について

機構は、海外ガイドライン（Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines(8th ed). *CHEST* 133:340S-80S, 2008）において、心不全、多臓器不全、全身浮腫、心臓外科手術後の患者に対しては、本薬を少量（0.5 から 1.2 mg/kg/分）で開始し、aPTT を指標に用量調節することを推奨し

ていることから、これまでに得られている使用経験等も踏まえ、減量投与が適切な病態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。既承認の「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」では、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「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、又は出血のリスクのある患者に対しては低用量（0.2 µg/kg/分）から投与を開始するなど注意すること」として、「肝機能障害又は出血のリスクのない患者」での本薬の開始用量（0.7 µg/kg/分）に比較して、低用量（0.2 µg/kg/分）を開始用量とした。この設定を踏まえ、上記海外ガイドラインに記載されている心不全、多臓器不全、全身浮腫、心臓外科手術後の患者に加えて、肝機能障害、出血のリスクがある患者（以下、「調査対象患者」）における血液透析時の本薬投与量を調査した。出血のリスクとしては、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載している、消化管潰瘍、内臓の腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、脳出血の既往歴のある患者、血小板の減少している患者、重症高血圧症、重症糖尿病の患者、手術後の患者、とした。「血小板の減少している患者」については、HIT 以外の血小板減少症を有する患者を選択した。また、「重症糖尿病の患者」については、合併症として「糖尿病」又は「糖尿病性腎症」の記載がある患者を全て選択した。

調査対象患者は、国内の症例報告及び HIT の使用成績調査において、17 例報告されており、平均投与量（範囲）は、開始時 6.4 mg（0～10 mg）、持続投与 12.8 mg/時（0.5～33 mg/時）であった。この結果は、調査対象患者以外も含めた開始時 7.9 mg（0～20 mg）、持続投与 13.4 mg/時（0.5～33 mg/時）と大きく異ならなかった。調査対象患者では、「頸静脈血栓症」及び「カテーテル閉塞」が各 1 例発現したが、その他の血栓症の発現はなかった。また、ATⅢ欠乏/低下患者の特別調査に登録された患者のうち、調査対象患者は 46 例報告されており、平均投与量（範囲）は、開始時 8.1 mg（0～20 mg）、持続投与 15.4 mg/時（0～50 mg）であった。調査対象患者に該当した透析 HIT 及び ATⅢ欠乏/低下患者に対する血液透析時の本薬の投与量は、調査対象患者以外の投与量と概ね同様で、多くの患者で有効性及び安全性が認められていた。したがって、調査対象患者に該当する透析 HIT 患者に対しても 10 mg 投与後、25 mg/時で投与を開始し、既に添付文書に記載されている以下の「使用上の注意」の記載に十分留意し、個々の患者の状態を確認しながら、5～40 mg/時の範囲で投与量を決定することで、有効性及び安全性が認められると考える。

【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) 出血の可能性のある患者：消化管潰瘍、内臓の腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、脳出血の既往歴のある患者、血小板の減少している患者、重症高血圧症、重症糖尿病の患者、手術後の患者等[出血を起こすおそれがある。]
- (2) 重篤な肝障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 血液凝固能検査等の出血管理を十分に行いつつ使用すること。
- (5) 血液体外循環時に使用する場合、下記の点に留意すること。
 - 1) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時には観察を十分に行い、出血の憎悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。

機構は、以下のように考える。海外ガイドラインでは、心不全、多臓器不全、全身浮腫、心臓外科手術後の患者に関して、少量から開始することが推奨されているが、当該患者における用法・用量が海外とは異なる本邦においても、同様に減量することが適切とは判断できない。本薬の用量は患者毎に医師により適切に判断されること、国内の症例報告及び HIT の使用成績調査で示された少数例の検討ではあるが、海外ガイドラインで少量から開始することが推奨されている患者に加えて肝機能障害、出血のリスクを合併した透析患者での有効性及び安全性は、合併していない患者と比較して概ね同様の投与量で特段の問題が認められなかったことから、現時点では、本邦において上記海外ガイドラインで少量からの開始を推奨されている患者の開始用量を一律に減量する規定を設ける必要まではないと判断する。また、肝機能障害のある患者、及び出血リスクのある患者は、本薬の投与により、出血のリスクが高まる背景を有していると考えられるため、慎重に投与する旨注意喚起する必要はあると考えるが、これらの患者は、既に慎重投与の対象とされており、さらなる注意喚起が必要であるとは考えていない。慎重投与の対象、出血を防ぐための情報提供の詳細等については、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

6) 凝固マーカーのモニタリングについて

機構は、透析 HIT に本剤を使用する際の抗凝固効果の適切なモニタリング指標を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の抗凝固効果のモニタリングには、内因性凝固活性の指標である aPTT 又は ACT を用いることができる。ACT は全血を用いて測定するため、ベッドサイドで行う凝固能のモニタリング指標として有用であるが、赤血球、血小板等の細胞成分の影響を受けるため、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。一方、aPTT は血漿を用いて測定するため、ベッドサイドで行う検査法としては使い難いが、凝固因子の量的、質的異常をより正確に反映する検査法である。血液透析は、通常 4～5 時間程度で行われることから、血液透析中の凝固能のモニタリング指標としては、ベッドサイドで測定可能な ACT が利用されている。血液透析の際の ACT を用いた本薬の適切な目標値に関するデータは存在しないが、ヘパリンを用いた場合と同様に 150～200 秒程度とすることが妥当と考えている。また、aPTT については、血液透析中のモニタリングの指標としての利用は困難であるが、その後の血液透析時の投与量の指標として、利用することができる。aPTT の目標値としては、「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」と同じく、投与前値の 1.5～3 倍が妥当と考えている。

しかしながら、透析 HIT における本薬の投与量は、ACT 又は aPTT だけではなく、回路内凝血 (残血)、透析効率及び透析終了時の止血状況等を踏まえて、総合的に決定することが重要と考える。

機構は、以下のように考える。透析 HIT において本剤を使用する際の血液透析中の抗凝固効果のモニタリングには ACT が、より精度の高い結果が得られる aPTT は定期的な抗凝固効果のスクリーニング検査として用いることが多いと考えられ、適切に両マーカーを使い分け、凝固能をモニタリングすることが望ましいと考えるが、いずれのマーカーも本薬を投与する際のコントロールの範囲が厳密な検討結果を踏まえて設定されているわけではなく、これらのマーカーのみ

を指標に本薬の用法・用量を決定することは適切とはいえない。透析 HIT でも、各マーカーの変動とともに、ATⅢ欠乏/低下患者と同様、回路内凝血（残血）、透析効率及び透析終了時の止血状況等の患者の状況や患者背景も考慮して、総合的に凝固能を判断し、必要に応じて本薬の用量調節を行う旨注意喚起することで大きな問題はないと考える。なお、HIT 発症急性期の患者に血液透析を行う際の凝固能モニタリングに関する情報提供については、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7) 製造販売後調査等について

申請者は、以下のような製造販売後調査等実施計画の概要を提出した。

「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型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）」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効能追加承認後から 3.5 年間（登録期間 3 年間、但し 300 例の登録が得られない場合は、登録期間を延長する）調査する。重点調査項目は、重篤な出血関係の副作用発現状況の把握、血液体外循環路内の凝血（残血）の程度を検討する。調査予定施設は透析 HIT に対して、本薬の使用が確認された施設で、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で 300 例以上とする。観察期間は透析 HIT に対する投与開始から投与終了日までで、最長 6 ヶ月間を予定している。また、中央登録方式で用例の確認後に実施するレトロスペクティブな調査が中心となるものの、漏れなく用例を調査するため、学会情報及び文献の定期的検索による用例の抽出を行うこと、日本透析医学会等の関連学会に使用成績調査実施に関する協力依頼すること、年に 1 回、当該医薬品納入先に未登録の用例の確認調査（一斉調査）することを予定している。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した製造販売後調査等実施計画の概要は概ね妥当であると考えているが、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予め規定しておくべきである。また、既承認効能・効果「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」で実施されている調査と同様に、全例調査を行うことが必要と考える。臨床試験を新たに実施することなく、「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」承認時のデータに国内の症例報告及び海外における承認状況等を加味して透析 HIT における本薬の有効性及び安全性を説明していることも踏まえ、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について

本申請では、適合性調査の対象となる資料は提出されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液凝固防止」及び「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型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」に対する有効性及び安全性は示されていると考える。本剤は、HIT 患者における血液透析時及び PCI 施行時における抗凝固薬として新たな選択肢を提供するものであるが、日本人での PCI-in-HIT 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、特に PCI-in-HIT については、出血リスク、肝機能障害のある患者における安全性等、製造販売後に本剤が投与された症例を対象とする調査において既承認効能・効果「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」で実施されている調査と同様に、全例調査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る。また、用法・用量、添付文書上の安全性に関する注意喚起については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 4 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①ノバスタン HI 注 10 mg/2 mL、②スロンノン HI 注 10 mg/2 mL
[一 般 名] アルガトロバン水和物
[申 請 者] ①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 22 年 8 月 18 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. HIT 患者における PCI 施行（PCI-in-HIT）について

(1) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量を「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 0.1 mg/kg を 3～5 分かけて静脈内投与し、術後 4 時間までアルガトロバン水和物として 6 µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節が必要である。」とし、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤の静脈内投与開始から 10 分程度で ACT を測定し、術後 4 時間までは ACT が 250～450 秒となるよう用量を調節すること。患者の状態により、術後 4 時間以降の抗凝固療法の継続の要否を判断し、抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量して静脈内持続投与し、適宜 aPTT を測定し、aPTT が投与前値の 1.5 倍から 3 倍程度となるよう適宜用量を調節し、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。」と記載すること、また、用法・用量に関連する使用上の注意は、読み違い等のリスクを回避するため、効能・効果毎に記載することが妥当と判断した。これらの機構の判断に対し、専門委員より、術後 4 時間までの用量調節の指標として ACT を用いることが最適であるとは考えるが、PCI を行うすべての医療施設で ACT を測定できるとは限らないこと、aPTT でも過剰投与を防ぐという点では十分に利用可能であり、出血等の副作用の予防が期待できると考えることから、「ACT や aPTT をモニターして用量を決定することが望ましい」との表現のほうが实际的であるとの意見、ヘパリンで規定されている ACT や aPTT の治療指標をそのまま用いることは妥当とまでは言えないものの、機構の案のようにヘパリンでの ACT や aPTT の目標値を目安として提示することはやむを得ないと考えたとの意見、十分な規模の臨床試験は実施されておらず、投与量の妥当性を判断することは難しいが、提出された本邦の臨床試験の結果や症例報告等からは概ね機構が示した用法・用量は妥当であると考えられ、用法・用量に関連する使用上の注意における、投与後 10 分程度で ACT を測定するといった注意喚起も实际的であるとの意見が出された。機構は、以上の専門委員の意見を踏まえて検討した結果、現時点で本剤を臨床現場に提供するための用法・用量と

して、提出された国内外の臨床試験成績等を見る限り、提示した案以外を設定することは困難である旨説明し、最終的に、機構の提案は適切であるとのことで専門委員の意見は一致した。

機構は、以上の議論を踏まえ、用法・用量を変更すること及び用法・用量に関連する使用上の注意における用量調節に関する注意喚起を修正した上で、用法・用量に関連する使用上の注意を効能・効果毎に記載することを申請者に求めた。

申請者は、機構の提案に沿った以下のような用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意における用量調節に関する注意喚起の案を示し、さらに、用法・用量に関連する使用上の注意を効能・効果毎に記載すると回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

用法・用量

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 0.1 mg/kg を 3～5 分かけて静脈内投与し、術後 4 時間までアルガトロバン水和物として 6 µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。なお、持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節する。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与開始から 10 分程度で活性化全血凝固時間（ACT）を測定し、術後 4 時間までは ACT が 250～450 秒となるように持続投与量を調節すること。患者の状態により、術後 4 時間以降の抗凝固療法の継続の要否を判断するが、その後も抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量後、適宜 aPTT を測定し、aPTT が投与前値の 1.5～3 倍程度となるよう持続投与量を適宜調節し、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。

(2) 有効性について

PCI を施行する HIT 患者を対象とした米国の 3 つの臨床試験の成績、国内の PCI-in-HIT の症例報告及び最新の使用経験からは、PCI 施行時の、HIT 患者における本薬の有効性は、HIT でない患者におけるヘパリンと遜色ないことが示されているとした機構の判断、用法・用量に国内外差はあるものの、PCI-in-HIT に対し国内及び海外のそれぞれにおいて適切と考えられる ACT 値を指標に本薬を投与した際の本薬の有効性及び安全性は同様と考えられ、PCI-in-HIT が良好に実施できた国内報告症例における用法・用量は、申請時用法・用量の範囲内又は付近の値であったことから、申請時用法・用量、及び凝固能を適切にモニターして用量を調節する規定に従って本薬を投与することにより、日本人での PCI-in-HIT において、臨床的に受入れ可能な有効性が示されるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、本邦での本薬の有効性の検討は十分とはいえないため、製造販売後の安全性及び有効性のデータ収集は必須とした機構の判断も、専門委員により支持された。

(3) 安全性について

1) 出血リスクについて

申請者が提示した資料によると、日本人患者でも海外と同様に、本薬投与による PCI-in-HIT と HIT ではない患者でのヘパリン投与による通常の PCI とでは、本薬による出血リスクは、大きく異なるものとは想定され、ヘパリンとは異なり本薬には中和薬がないことに留意する必要があるも

の、ACT や aPTT を指標に本薬の用量を適切に調節すれば、出血リスクの観点では、申請時用法・用量の範囲内で本薬を PCI-in-HIT に使用することに大きな問題はなく、臨床上許容されるものと機構は判断した。

なお、申請者は、抗血小板薬の併用が必須である PCI-in-HIT における出血のリスクは、抗血小板薬非併用患者より高い可能性を考慮し、添付文書（案）で「出血傾向の増強を起こす恐れがあるので、減量するなど注意すること」と注意喚起する旨主張したが、機構は、強力な抗血栓作用が必要な PCI 中には、本薬、抗血小板薬のいずれの減量も不使用も不適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持され、出血は警戒するべきだが、投与量について適切な凝固能のモニタリングにより適宜用量を調節するよう注意喚起がなされており問題はないとの意見、抗血小板薬は PCI を行う症例には必ず投与されているが、出血性合併症を恐れたむやみな減量はステント血栓症のリスクを高めると考えられるため、本薬については、基本的に凝固能のモニタリングに基づく用量調節を行い、抗血小板薬との併用に関しては、出血性合併症のリスクの増強の可能性があるとの注意喚起に留めるべきであるとの意見が出された。

さらに、PCI 施行患者では、抗血小板薬の併用が前提であるため、抗血小板薬との併用に関する注意喚起は本薬の適応となる他の疾患患者とは区別すべきとした機構の判断、本薬には中和薬がないことも添付文書上で注意喚起すべきとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書における、抗血小板薬との併用に関する注意喚起は本薬の適応となる他の疾患患者とは区別し、PCI-in-HIT では本薬や抗血小板薬の減量を行わない旨注意喚起すること、及び過量投与の項を設けて本薬の中和薬が存在しないことに関する注意喚起を記載することを求めた。

申請者は、機構の提案に沿って、添付文書における使用上の注意の慎重投与の項、相互作用の併用注意の項の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の臨床症状及び措置方法の欄の記載を修正するとともに、過量投与の項を設け、適切な注意喚起を行う旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

2) 肝機能障害のある患者について

肝機能障害のある患者では、本薬のクリアランスが低下することにより血中本薬濃度が上昇し、出血リスクが高まることが想定されるが、特に確実な抗凝固作用が必要な PCI 開始から術後 4 時間までにおいては、特別な減量が設定されていないことは妥当であるとした機構の判断、術後 4 時間以降の投与量については、PCI の手技自体の凝固系への影響が薄れると考えられるため、既承認の HIT における血栓症の発症抑制と同程度に凝固系を抑制しておけば臨床上問題はないと判断した上であれば、申請者が提示したように、肝機能障害のある患者での減量も含めて、既承認の HIT における血栓症の発症抑制と同様に用量調節することは適切とした機構の判断、肝機能障害のある日本人の PCI-in-HIT に本薬を投与した時の安全性に関しては、製造販売後において重点的な情報収集が必要であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 効能・効果について

提出された資料より、HIT 患者における PCI 施行時の本薬の有効性は、HIT でない患者におけるヘパリンの有効性と比較して遜色ないと判断できること、HIT 患者に対して PCI を施行する場合には、ヘパリンの代替薬が必要であり、国内ガイドラインでも PCI-in-HIT において本薬の投与が推

奨されていることから、本薬を HIT における PCI 施行時の抗凝固薬とすることは可能であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、HIT を発症していない患者における本薬の使用を広く勧めることはできないものの、少なくとも「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型 (HIT 抗体陽性含む) の既往歴のある患者」、「HIT 抗体が陽性の患者」といった PCI 中に HIT を発症する可能性が高いことが具体的に想定される患者では、HIT 発症以前に本薬の投与により PCI を施行することは許容されたとした機構の判断、さらに、冠動脈に血栓が繰り返し出現することは致命的となる可能性があり、PCI-in-HIT に使用する抗凝固薬として他の選択肢がない現状を踏まえると、PCI 施行中に HIT を疑う所見が認められた場合に、ただちにヘパリンから本薬に変更することの臨床的意義は大きいとした機構の判断は、専門委員により支持され、本薬の効能・効果を「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型 (発症リスクのある場合を含む) における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止」とすることは妥当とした機構の判断も、専門委員により支持された。

(5) 製造販売後調査等について

申請者が提示した、使用実態下における本薬の安全性及び有効性について PCI 施行時の血液の凝固防止を目的として本剤が投与された全症例を対象として検討する製造販売後調査の計画案について、重点調査項目をはじめとした計画の概要は概ね妥当であり、さらに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も予め規定しておくべきであるとした機構の判断は、専門委員により支持され、全例調査が妥当であるとの意見で一致した。さらに、専門委員より本邦でのデータは不十分であり、投与量も欧米と異なっていることから、適切な情報を提供することは極めて重要であり、特に出血性合併症のリスク因子（抗血小板薬の種類、投与量及び投与期間、ヘパリン投与から HIT 発症までの時間、本薬の反復使用の有無、体重、性別等）の情報、本薬の投与量、凝固マーカーの測定値、血小板の推移等の情報を収集することが必要と考えたとの意見、肝機能障害のある患者に対する症例毎のきめ細かい情報収集が必要との意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、製造販売後調査において、出血性合併症のリスク因子に係る情報、本薬の投与量、凝固マーカーの測定値、血小板の推移等を収集できるような製造販売後調査の計画及び調査票を作成することを申請者に求めた。また、肝機能障害患者における安全性及び有効性を重点調査項目に加え、肝機能障害を来した原疾患、肝機能障害の程度（Child-Pugh 分類等）、本薬の投与量（開始量及び維持量）、凝固マーカー（ACT、aPTT 等）等を収集し、特に肝機能障害の程度と本薬の投与量との関係（肝機能障害のない患者と比較して、減量されたか否か等）、及び肝機能障害の程度と出血等の有害事象の発現状況の関係が検討可能な計画とするよう申請者に求めた。

申請者は、具体的な調査項目を示して、以下のように回答した。安全性の重点調査項目として、本剤投与終了までの重篤な出血関係の副作用発現状況、肝障害を有する患者における出血関係の副作用発現状況を設定し、有効性の重点調査項目として、PCI 施行の結果を設定する。また、本薬の開始用量及び維持用量、凝固マーカーの値の推移、血小板数、出血性合併症のリスク因子（抗血小板薬の種類、本薬の反復使用の有無等）、並びに HIT 発症中の患者、HIT 発症リスクがある患者又は PCI 施行中の凝血等により HIT が疑われた患者のいずれであるのかの区別についても情報を収集する。なお、肝機能障害のある患者に関する情報の収集については、合併症（肝障害の有無、疾患名）、肝障害の程度（医師による軽度、中等度、重度の判定）、肝機能検査値（AST、ALT 等）

等の情報を基に、肝機能障害のある患者を追跡し、肝機能障害を来した原疾患に対応した適切な分類（Child-Pugh 分類等）で層別する。

機構は、申請者の示した製造販売後調査の計画の詳細は、今後検討する必要はあるものの、概要は概ね妥当であると判断した。

2. HIT 患者における血液透析（透析 HIT）について

(1) 用法・用量について

ATⅢが欠乏/低下している患者で透析によりトロンビンが産生されている状況で必要となる本薬の用法・用量がヘパリンとの接触から一定期間経過した状況と、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況の、いずれの HIT 患者の透析に対しても過不足のない用法・用量であるかは不明であるが、既承認時の透析に係る用法・用量と同一の用法・用量で HIT 及び HITTS における本薬の臨床的な有効性及び安全性が認められていること、医師が患者の凝固時間、回路内凝血、透析効率等を指標に患者毎に投与量を増減し、患者毎に本薬の用量を適切に調節すること等より、ATⅢ欠乏/低下患者での透析に用いる用法・用量を上記のいずれの状況での透析 HIT においても用いることは可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 有効性について

ヘパリンとの接触から一定期間経過した状況と、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況の、いずれの透析 HIT における本薬の使用についても、ATⅢ欠乏/低下患者での透析と同様の用法・用量で、「回路内に残血が起らない」等の概ね良好な結果が得られている国内の症例報告があること、本薬の用量は、残血や患者の状況を見ながら医師により適切に調節されること、ATⅢ欠乏/低下患者における透析時の抗凝固薬としての本薬の有効性及び安全性が既に示されていることから、透析 HIT における本薬の有効性は既承認時のデータ等を含む提出された資料から確認できるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、海外ガイドライン（European best practice guidelines for hemodialysis (Part1) *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 7:1-111,2002 等）において、本薬は透析 HIT における抗凝固薬として推奨されており、欧州において当該効能・効果が承認されていること等も踏まえ、本薬を透析 HIT での第一選択の抗凝固薬とすることは可能であるとした機構の判断、国内での症例報告は少ないため、製造販売後の継続した情報収集は必須とした機構の判断も、専門委員により支持された。

(3) 安全性について

提出された資料より、ATⅢ欠乏/低下患者での透析の用法・用量にて、ヘパリンとの接触から一定期間経過した状況での透析 HIT と、ヘパリンとの接触によりトロンビンの産生が過剰となっている状況での透析 HIT のいずれにおいても大きな安全性の問題は起きておらず、通常の血液透析より出血リスクが特に大きくないことが示唆されていること、発現した有害事象も、既に本薬の添付文書の使用上の注意に記載されている範囲内であること、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説（Hetzel GR et al. *Nephrol Dial Transplant*, 20:2036-42, 2005）においても、本薬は腎障害を有する HIT 患者に対して、薬物動態の問題及びそれに起因する出血リスクなしに使用することができる有望な薬剤となる可能性があるとの記載があること等から、透析 HIT での安全性は、ATⅢ欠乏/低下患者での透析時の安全性も参考に評価することは可能とした機構の判断は、専門委員に

より支持され、既に評価されている ATⅢ欠乏/低下患者での透析における安全性及び今回提出された資料より、総合的に本薬の安全性は臨床的に許容されると判断でき、現時点では、透析 HIT の効能追加に伴う新たな安全性上の注意喚起を追加する必要まではないとした機構の判断も、専門委員により支持された。

(4) 減量について

海外ガイドライン（Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines(8th ed)）において、本薬を少量で開始することが推奨されている心不全等の患者について、本邦において開始用量を一律に減量する規定を設ける必要まではないとした機構の判断、並びに肝機能障害のある患者及び出血リスクのある患者では、本薬の投与により、出血のリスクが高まる可能性があると考えられるため、慎重に投与する必要はあるが、これらの患者は既に「慎重投与」の対象とされており、さらなる注意喚起の必要はないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 凝固マーカーのモニタリングについて

透析 HIT において本薬を使用する際の血液透析中の抗凝固効果のモニタリングに ACT や aPTT を用いることが多いと考えられ、適切に両マーカーをモニタリングすることが望ましいが、いずれのマーカーも本薬を投与する際のコントロールの範囲が厳密な検討結果を踏まえて設定されているわけではないため、これらのマーカーのみを指標に本薬の用法・用量を決定することは適切とは言い難く、透析 HIT においても、各凝固マーカーの変動とともに、ATⅢ欠乏/低下患者と同様、回路内凝血（残血）、透析効率及び透析終了時の止血状況等の患者の状況や患者背景も考慮して、総合的に凝固能を判断し、必要に応じて本薬の用量調節を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、透析 HIT 発症急性期では、ヘパリンが投与されトロンビンの産生が過剰となっている状況であり、ATⅢ欠乏/低下患者での透析より本薬の必要量が多くなる可能性があるものの、今回の提出された資料から、透析 HIT 発症急性期における適切な凝固能のモニタリングに関して特別に規定することは困難であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(6) 製造販売後調査等について

申請者が提示した、使用実態下における本薬の安全性及び有効性について検討すると共に、新たな調査・試験の必要性を検討する（3年間、但し 300 例の登録が得られない場合は、延長する）製造販売後調査の計画について、重点調査項目をはじめとした調査項目は概ね妥当であると考え、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予め規定しておくべきであり、既承認効能・効果「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」で実施されている調査と同様に、全例調査を行うことが必要であるとした機構の判断は、専門委員により概ね支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、既承認効能・効果「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」と同様に、透析 HIT についても本剤の投与が確認された全症例を対象として調査を実施すべきと考え、申請者が、透析 HIT を対象とした調査を 3 年間で目標症例数 300 例として実施するとしたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。安全性の重点調査項目は、重篤な出血関係の副作用発現状況

の把握とする予定であり、国内での透析 HIT の使用経験の報告及び既承認 HIT の使用成績調査における透析実施例の報告、ATⅢ欠乏/低下患者における臨床試験成績及び特別調査の結果を踏まえて、透析 HIT を対象とした場合の出血の発現率を 1～2%と想定した。これをもとに、発現率 1%の副作用を 95%の確率で検出する症例数として 300 例と算出した。この症例数は、特別な背景の有無による副作用の発現頻度の差についてもある程度検出できることが期待できる症例数である。また、有効性の重点調査項目は、体外循環回路内の凝血の程度とする予定であり、ATⅢ欠乏/低下患者の特別調査の結果と同様の有効率が得られると想定すると、有効性についても 300 例にて一定の精度で検討できると考える。

以上より、可能な限り全例を登録することにより、300 例以上を 3 年間で収集する計画とし、調査症例数が 300 例以上かつ 3 年間を経過した段階で速やかに成績を取りまとめ、調査の継続の可否について検討する。また、既承認効能・効果「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」の調査期間中は、必要に応じて追加の検討ができるように、全例調査を継続できる体制は維持する。

機構は、以下のように考える。HIT は疾患自体がまれであり、透析 HIT についても他の HIT に係る効能・効果の対象患者における製造販売後調査と同様の期間、全症例を対象として調査を実施することが基本的には必要であると考え。申請者の設定した症例数は、出血の発現を少なくとも 1 例で検出可能との想定に基づく症例数であり、特別な背景を有する患者に対する本剤の安全性、及び有効性の検討についても限界があると考えられることから、調査症例数が 300 例以上かつ 3 年間を経過した段階で一旦成績を取りまとめるのであれば、その際には調査の継続の可否について検討すること、調査の継続が必要と判断される場合も想定し、既承認効能・効果「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」の調査期間中は、透析 HIT についても全例調査を継続できる体制をとり続けることが必要であると考え。製造販売後調査の計画の詳細については、今後検討する必要があるものの、現時点では、申請者の示した概要は了承可能と判断した。

Ⅲ. 審査報告（Ⅰ）の訂正事項

審査報告（Ⅰ）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（Ⅰ）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
37	38	ヘパリンの投与歴がなくとも HIT 抗体を有する症例、	ヘパリンの投与歴がないにもかかわらず HIT 抗体を有し、
37	39	発症し、ヘパリンを中止したものの、100 日以内に再度ヘパリンを投与すると	発症し、再度ヘパリンを投与すると
45	11	越川昭三ら、 <i>Clin Eval</i> 16:81-113, 1988、	越川昭三ら、 <i>Clin Eval</i> 16:81-113, 1988、 <u>越川昭三ら、<i>Clin Eval</i> 19:491-540, 1991、</u>
48	37	「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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」	「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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）」

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の既承認時の承認条件を継続して付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は本薬の既承認の再審査期間（平成 20 年 7 月 16 日から 10 年間）の残余期間と設定すること

が適切であると判断する。

- [効能・効果]
1. 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）
 2. 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
 3. 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型患者
 4. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止
 5. 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
（下線部今回追加）

- [用法・用量]
1. 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 60 mg）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 10 mg）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。
 2. 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 10 mg）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。
 3. 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型患者

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 10 mg）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 25 mg）より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血（残血）、透析効率及

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 5～40 mg）を目安とする。

4. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止

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 0.1 mg/kg を 3～5 分かけて静脈内投与し、術後 4 時間までアルガトロバン水和物として 6 µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。なお、持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節する。

5. 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 0.7 µg/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。

（下線部今回追加）

[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。