

再審査報告書

令和2年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く） <p>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</p> <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>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></p> <p>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></p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く） <p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><u>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</u></p>

	<p>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。</p> <p>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> 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。</p> <p>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> 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。</p>
今回の再審査対象となる承認年月日	<p>1) 平成 20 年 7 月 16 日（5.の効能追加）</p> <p>2) 平成 23 年 5 月 20 日（4.の効能追加及び 3.の効能・効果の一部変更）</p>
今回の再審査対象となる再審査期間	<p>1) 10 年</p> <p>2) 1) の残余期間（平成 23 年 5 月 20 日～平成 30 年 7 月 15 日）</p>
承認条件	<p>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。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、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、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）、及び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関して使用成績調査が計画され、可能な限り全症例を対象にそれぞれ適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ノバスタン HI 注 10 mg/2 mL 及びスロンノン HI 注 10 mg/2 mL (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

ヘパリン起因性血小板減少症 (以下、「HIT」) II 型に関して、表 1、表 2 及び表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査 (血栓症の発症抑制)	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与え ると考えられる要因、及び重点調査項目を把握すること。
重点調査項目	安全性：重篤な出血関係の副作用発現状況の把握 有効性：投与中・投与終了後の新たな血栓塞栓症発症の有無 血小板数の回復
調査方法	全例調査方式
対象患者	「HIT II 型における血栓症の発症抑制」を目的に本剤を投与した患者
実施期間	平成 20 年 7 月～平成 29 年 7 月
目標症例数	可能な限り全例
観察期間	投与開始から投与終了後 30 日まで
実施施設数	330 施設
収集症例数	588 例
安全性解析対象症例数	545 例
有効性解析対象症例数	457 例
備考	安全性解析対象除外症例 43 例のうち、37 例は使用目的が当該効能以外であり、内訳は、体外循環療法の回路内投与 19 例、カテーテルロック 4 例等であった。 有効性解析対象除外症例の内訳は、HIT 又は血栓塞栓症を併発した HIT (以下、「HITTS」) でない症例 86 例及び HIT 既往症例に対する予防的投与症例 2 例であった。

表 2 使用成績調査の概要

使用成績調査 (血液透析)	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与え ると考えられる要因、及び重点調査項目を把握すること。
重点調査項目	安全性：重篤な出血関係の副作用発現状況の把握 有効性：体外循環回路内の凝血の程度
調査方法	全例調査方式
対象患者	「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)」を目的 に本剤を投与した患者
実施期間	平成 23 年 5 月～平成 29 年 7 月
目標症例数	300 例以上
観察期間	投与開始から最大 6 カ月間
実施施設数	202 施設
収集症例数	276 例
安全性解析対象症例数	265 例
有効性解析対象症例数	203 例
備考	対象疾患の発症例数が少なく、収集症例は目標症例数に到達しなかったが、調査期間中の 副作用発現状況に明らかな変化はなかったこと等から当該効能における本剤の安全性評価 は可能と判断し、平成 29 年 1 月に登録を終了した。 安全性解析対象除外症例 11 例のうち、7 例は使用目的が当該効能以外であり、内訳は、体外 循環回路内投与なく HIT 治療のみ 4 例、単純血漿交換、カテーテルロック及び人工心肺 の回路内投与 各 1 例であった。 有効性解析対象除外症例の内訳は、臨床経過 (凝血) のデータが未記載である 49 例、最終 診断名が HIT 又は HITTS でない症例 13 例であった。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（経皮的冠インターベンション施行時）	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因、及び重点調査項目を把握すること。
重点調査項目	安全性：重篤な出血関係の副作用発現状況の把握 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の把握 有効性：経皮的冠インターベンション（以下、「PCI」）施行の結果 ①イベント（血栓・塞栓症）フリーでのPCI終了 ②投与開始後の活性化凝固時間（以下、「ACT」）（250秒以上）の達成 ③PCI施行翌日までの新たな血栓塞栓症発症の有無 ④肝障害を有する患者における上記①～③
調査方法	全例調査方式
対象患者	「HIT II型（発症リスクのある場合を含む）におけるPCI施行時の血液の凝固防止」を目的に本剤を投与した患者（PCIを複数回実施した場合、今回の治療で本剤を用いて実施したPCIすべてが調査の対象）
実施期間	平成23年5月～平成29年7月
目標症例数	可能な限り全例
観察期間	投与開始から投与終了後30日まで
実施施設数	61施設
収集症例数	101例
安全性解析対象症例数	84例
有効性解析対象症例数	72例
備考	安全性解析対象除外症例17例のうち、16例は使用目的が当該効能以外であり、内訳は、閉塞性動脈硬化症に対する手術7例、血栓症の発症抑制3例、冠動脈造影検査2例等であった。 有効性解析対象除外症例はいずれも最終診断名がHIT又はHITTSでない症例（HIT発症予防目的の投与症例を除く）であった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（血栓症の発症抑制）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象545例のうち、69例に102件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で3件以上）は表4のとおりであった。副作用発現割合は12.7%（69/545例）であり、承認時までの国内臨床試験（医師主導治験）における副作用発現割合75.0%（6/8例）及び海外臨床試験2試験における副作用発現割合14.8%（84/567例）に比べて高くなかった。

表 4 使用成績調査（血栓症の発症抑制）における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.9)
肺胞出血	3 (0.6)
胃腸障害	10 (1.8)
胃腸出血	3 (0.6)
肝胆道系障害	10 (1.8)
肝機能異常	6 (1.1)
肝障害	3 (0.6)

臨床検査	24	(4.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	13	(2.4)
凝固時間延長	4	(0.7)
肝酵素上昇	3	(0.6)

MedDRA/J version 20.1

4.1.2. 重点調査項目

本調査では、調査担当医師の主観的判定により、有害事象を「重篤な出血（脳出血等）」、「新たな血栓塞栓症」及び「その他の有害事象（肝障害等）」に分類した。重篤な出血関係の副作用は16例に20件認められ（表5）、発現割合は2.9%（16/545例）であった。これは、承認時までの国内臨床試験（医師主導治験）における大出血¹⁾の発現割合12.5%（1/8例）及び海外臨床試験2試験における大出血²⁾の発現割合5.3%（30/567例）に比べて高くなかった。

表5 重篤な出血関係の副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
神経系障害	2	(0.4)
脳出血	2	(0.4)
血管障害	2	(0.4)
血腫	1	(0.2)
動脈出血	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.7)
肺胞出血	3	(0.6)
肺出血	1	(0.2)
胃腸障害	7	(1.3)
胃腸出血	3	(0.6)
メレナ	1	(0.2)
口腔内出血	1	(0.2)
直腸潰瘍	1	(0.2)
胃静脈瘤出血	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.2)
粘膜出血	1	(0.2)
臨床検査	1	(0.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.6)
硬膜外血腫	1	(0.2)
処置後出血	1	(0.2)
処置による出血	1	(0.2)

MedDRA/J version 20.1

4.2. 使用成績調査（血液透析）

4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象265例のうち、26例に42件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で2件以上）は表6のとおりであった。副作用発現割合は9.8%（26/265例）であり、使用成績調査（血

1) 「顕在的で2g/dL以上のヘモグロビン減少又は4単位を超える赤血球輸血が必要とされる出血」又は「頭蓋内出血、後腹膜腔内出血、関節内への出血」の1つ以上を満たすものと定義した。

2) 「顕在的で2g/dL以上のヘモグロビン減少又は2単位を超える赤血球輸血が必要とされる出血」又は「頭蓋内出血、後腹膜腔内出血、関節内への出血」の1つ以上を満たすものと定義した。

栓症の発症抑制)における副作用発現割合 12.7%、及び本調査の対象疾患と承認用法・用量が同一である「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)」での特別調査(以下、「ATⅢ欠乏/低下患者の特別調査」)における副作用発現割合 17.5%(14/80例)と大きな違いはなかった。

表 6 使用成績調査(血液透析)における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
神経系障害	8 (3.0)
脳出血	2 (0.8)
脳梗塞	4 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.5)
肺胞出血	2 (0.8)
臨床検査	9 (3.4)
出血時間延長	2 (0.8)
血圧低下	2 (0.8)
凝固時間延長	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1)
シャント閉塞	2 (0.8)

MedDRA/J version 20.1

4.2.2. 重点調査項目

調査担当医師の主観的判定により、重篤な出血関係の副作用とされたのは、14例16件であり、発現割合は5.3%(14/265例)であった。本調査における重篤な出血関係の副作用の発現割合は、使用成績調査(血栓症の発症抑制)における発現割合2.9%及びATⅢ欠乏/低下患者の特別調査における発現割合2.5%(2/80例)より高かったものの、脳出血及び肺胞出血が各2例認められた以外は、いずれも各1例の発現であり、特徴的に発現割合が高い副作用は認められなかった。

4.3. 使用成績調査(PCI施行時)

4.3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象84例のうち、6例に6件(脳梗塞2件、脳出血、後腹膜血腫、肝障害及び斑状丘疹状皮疹各1件)の副作用が認められた。副作用発現割合は7.1%(6/84例)であり、使用成績調査(血栓症の発症抑制)における副作用発現割合12.7%及び使用成績調査(血液透析)における副作用発現割合9.8%に比べて高くなく、発現した副作用の種類にも大きな違いはなかった。

4.3.2. 重点調査項目

調査担当医師の主観的判定により、重篤な出血関係の副作用とされたのは、脳出血及び後腹膜血腫各1例であり、発現割合は2.4%(2/84例)であった。本調査における重篤な出血関係の副作用の発現割合は、使用成績調査(血栓症の発症抑制)における発現割合2.9%に比べて高くなく、発現した事象は特徴的なものではなかった。

安全性解析対象84例のうち、合併症として肝機能障害を有する患者は8例であり、肝機能障害の程度(未記載の1例を除く)は軽症が6例、重症が1例であった。このうち肝機能障害の程度が重症である1例において、出血関係の副作用(後腹膜血腫)が認められた。当該結果のみをも

って現時点で特別な対応は必要ないと判断したが、今後も添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」で注意喚起しているとおり、クリアランスが低下している肝機能障害を有する患者に対して術後 4 時間以降も抗凝固療法が必要な場合には、本剤の用法・用量を減量する等の注意の継続が必要であると考える。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 31 例 34 件、予測できない重篤な副作用は 102 例 134 件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 16 例 16 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 4 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。肺胞出血、処置後出血等の重篤な出血に該当する事象は 36 例 39 件であったが、基礎疾患、併用薬等の影響と考えたこと、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等で注意喚起しており、出血が特定部位に偏っている傾向はみられなかったことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。血栓・塞栓症関連の副作用 15 例 17 件（重篤 14 件、非重篤 3 件）については、HIT 等の基礎疾患によるもの、又は手術手技や併用薬等の影響と考えた。脳梗塞関連の副作用 8 例 8 件（いずれも重篤）については、本剤投与前の脳梗塞の再発、原疾患、PCI、止血術等の影響によるものと考えた。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	115	150	102	134	16	16
神経系障害	16	18	16	18	0	0
脳梗塞	7	7	7	7	0	0
血管障害	20	20	19	19	1	1
出血	6	6	6	6	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	9	9	0	0
肺胞出血	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	15	6	6	9	9
注射部位漏出	6	6	0	0	6	6
臨床検査	16	20	15	19	1	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4	4	4	4	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13	14	13	14	0	0
処置による出血	4	4	4	4	0	0
処置後出血	4	4	4	4	0	0

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（血栓症の発症抑制）

5.1.1. 有効性の評価結果

有効性解析対象 457 例のうち、新たな血栓塞栓症の発現率は 13.8% (63/457 例)、あらゆる原因による四肢切断の発現率は 1.5% (7/457 例)、あらゆる原因による死亡の発現率は 14.7% (67/457 例)であった（表 8）。本剤の初回投与量や血栓塞栓症の評価方法が異なるため直接比較は困難であるが、本調査におけるこれらの結果は、承認時までの臨床試験（国内試験及び海外試験）の結果と大きく異なるものではないと判断した。

表 8 新たな血栓塞栓症等の発現状況

	使用成績調査		承認時までの臨床試験	
			国内試験	海外試験（2試験併合）
対象症例数	457		8	567
	症例数 (%)	95%信頼区間 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
新たな血栓塞栓症 ^{a)}	63 (13.8)	(10.8, 17.3)	1 (12.5)	60 (10.6)
あらゆる原因による四肢の切断 ^{b)}	7 (1.5)	(0.6, 3.1)	0 (0.0)	—
あらゆる原因による死亡 ^{c)}	67 (14.7)	(11.5, 18.2)	0 (0.0)	109 (19.2)
全イベント	115 (25.2)	(21.2, 29.4)	1 (12.5)	193 (34.0)

^{a)} 切断の原因疾患が「新たな血栓・塞栓」の四肢の切断を含む。

^{b)} 切断の原因疾患は問わない。海外試験では本調査と同様の集計はできなかった。

^{c)} 死亡の原因疾患は問わない。

5.1.2. 重点調査項目

有効性解析対象 457 例のうち、本剤投与直前及び投与期間中に血小板数が測定されたのは 431 例であり、表 9 の判定基準により、本剤の投与期間中に血小板数が回復した症例の割合（以下、「回復割合」）は、77.5% (334/431 例)であった。承認時までの国内臨床試験及び本調査と同定義の判定基準を用いていた海外臨床試験における回復割合はそれぞれ、83.3% (5/6 例³⁾)及び 74.7% (204/273 例)であり、本調査結果は、これらの国内外の臨床試験での結果と大きく異なるものではなかった。

表 9 血小板数の回復の判定基準

血小板数 (×10 ⁴ /μL)		判定
本剤投与直前	評価時点	
10 未満	10 以上	回復
	10 未満	未回復
	欠損	判定不能
10 以上	同数又はそれ以上	回復
	同数未満	未回復
	欠損	判定不能
欠損	—	判定不能

5.2. 使用成績調査（血液透析）

5.2.1. 有効性の評価結果

凝血状況は、表 10 の指標に基づき調査担当医師が主観的に判定した。有効性解析対象 203 例のうち本剤の投与終了・中止時にすべての体外循環回路内の凝血状況が判定された症例は 150 例で

³⁾ 本剤を投与した 8 例のうち、投与開始前に既に血小板数が回復していた 2 例を除外した。

あり、すべてが凝血状況Ⅰの症例の割合（凝血防止割合）は88.0%（132/150例）であった。ATⅢ欠乏／低下患者の特別調査で同様の有効性評価は行っていないが、当該特別調査で体外循環回路ごとの凝血防止割合を算出したところ、透析器（ダイアライザー）で71.2%、脱血チャンバーで78.2%、返血チャンバーで72.7%であった。対象患者が異なること、また、本調査では本剤投与に至った凝血確認時の凝血状況の判定の有無に関わらず、本剤の投与終了・中止時に凝血状況を判定した症例を対象とした一方で、ATⅢ欠乏／低下患者の特別調査では、凝血確認時（前治療薬透析時）及び最終評価日に凝血状況を判定した症例のみを対象としたことから、本調査結果と比較するには限界があるが、本調査での凝血防止割合はATⅢ欠乏／低下患者の特別調査より低くないと判断した。

表 10 凝血状況の指標

◆ダイアライザー	◆チャンバー
I：血栓がないかあっても数条	I：凝血が認められない
II：少量であるが束で血栓がみられる	II：わずかに凝血が認められる
III：半数近い血栓がみられる	III：中等度の凝血が認められる
IV：凝血のため透析続行が困難である	IV：凝血のため透析続行が困難である

5.2.2. 重点調査項目

有効性解析対象 203 例のうち、本剤投与に至った凝血確認時と本剤の投与終了・中止時にダイアライザーの凝血状況が判定された症例は 109 例であった。凝血確認時の凝血状況Ⅱ以上の症例の割合は71.6%（78/109例）であったが、78例のうち69例がⅠに改善しており、本剤投与による凝血状況の改善が示された（表 11）。

表 11 ダイアライザー凝血状況

凝血確認時	投与終了・中止時				合計 (%)
	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	
I	29 (26.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (28.4)
II	26 (23.9)	3 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	30 (27.5)
III	13 (11.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (13.8)
IV	30 (27.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	33 (30.3)
合計	98 (89.9)	9 (8.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	109 (100.0)

有効性解析対象 203 例のうち、凝血確認時と本剤の投与終了・中止時に脱血チャンバーの凝血状況が判定された症例は 100 例であった。凝血確認時の凝血状況Ⅱ以上の症例の割合は64.0%（64/100例）であったが、64例のうち61例がⅠに改善しており、本剤投与による凝血状況の改善が示された。

有効性解析対象 203 例のうち、凝血確認時と本剤の投与終了・中止時に返血チャンバーの凝血状況が判定された症例は 102 例であった。凝血確認時の凝血状況Ⅱ以上の症例の割合は74.5%（76/102例）であったが、76例のうち64例がⅠに改善しており、本剤投与による凝血状況の改善が示された。

5.3. 使用成績調査 (PCI 施行時)

5.3.1. 有効性の評価結果

有効性解析対象 72 例の PCI 施行数は 94 件であった。PCI 施行中にイベント（血栓・塞栓症）が発現したのは 6 件であり、イベントフリーでの PCI 終了の割合は 93.6%（88/94 件）であった。また、調査担当医師が「HIT 発症患者」と判定した症例での PCI 施行数は 71 件で、このうち PCI 施行中にイベント（血栓・塞栓症）が発現したのは 3 件で、イベントフリーでの PCI 終了の割合は 95.8%（68/71 件）であった。HIT II 型（発症リスクのある場合を含む）における PCI 施行時の血液の凝固防止の効能・効果の承認申請に際して新たな臨床試験は実施していないが、米国で実施された待機的又は緊急 PCI が必要な HIT の現病歴もしくは既往歴がある患者あるいは HIT 抗体陽性もしくは過去に陽性であった患者を対象とした臨床試験（以下、「米国での当該効能効果承認時の臨床試験」）で主要評価項目の一つであった「満足な PCI 術の結果」の割合は、初回群で 94.5%（86/91 例）、反復群で 100%（21/21 例）であり、これと比較すると、本調査での結果には、特に問題ないと考えた。

5.3.2. 重点調査項目

ボラス投与時と術後 4 時間までのいずれかの時点で ACT が 250 秒以上に達した場合を「投与開始後の ACT（250 秒以上）の達成」としたとき、HIT 発症患者、HIT 発症リスクのある患者及び全体症例での PCI 施行時での達成状況は表 12 のとおりであった。ACT（250 秒以上）の達成状況と本剤の投与量を検討したところ、「HIT 発症患者」と「HIT 発症リスクのある患者」で ACT（250 秒以上）の達成状況や本剤投与状況に違いが認められたものの、いずれの患者でも、ACT（250 秒以上）を達成した症例と未達成の症例とでボラス投与時及び術後 4 時間までの持続投与時の投与量に明確な違いはなかった。

表 12 ACT（250 秒以上）の達成状況

	PCI 施行数	達成	未達成	判定不能	達成割合 ^{a)}	95%信頼区間(%)
有効性解析対象症例全体	94	44	18	32	71.0%	(58.1, 81.8)
HIT 発症患者	71	36	12	23	75.0%	(60.4, 86.4)
HIT 発症リスクのある患者	23	8	6	9	57.1%	(28.9, 82.3)

^{a)} ボラス投与時と術後 4 時間までのいずれの時点でも ACT 値がない（判定不能）症例は除く。

有効性解析対象 72 例のうち、PCI 施行翌日までに新たな血栓塞栓症を認めなかった症例は 65 例であり、その割合は 90.3%（65/72 例）であった。評価基準が異なることから本調査結果と比較はできないものの、米国での当該効能効果承認時の臨床試験における「重大な合併症がないこと」を満たした症例の割合は初回群で 97.8%（89/91 例）、反復群 100%（21/21 例）であった。

有効性解析対象症例のうち肝機能障害を有する患者での PCI 施行数は 9 件であり、PCI 施行中にイベント（血栓・塞栓症）が発現したものはなく、PCI 施行翌日までに新たな血栓塞栓症を認めた症例もなかった。肝機能障害を有する患者での投与開始後の ACT（250 秒以上）の達成割合は 33.3%（2/6 件）であり、肝機能障害のない患者での達成割合 75.0%（42/56 件）より低かったものの、肝機能障害を有する患者での評価可能な PCI 施行数は少なかったことから、評価することが困難と考えており、現時点で肝機能障害を有する患者における有効性に対応が必要な問題は明らかで

はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した研究報告はなく、外国の措置報告は3件であった（表13）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表13 措置報告の概要

措置報告	① 欧州製品概要の「好ましくない作用」項に脳出血を追記する等の改訂（平成27年12月） ② 米国添付文書に、妊娠中の患者に本剤を投与した場合の母親及び胎児の出血リスク、肝障害患者に本剤を投与する場合の注意に関して追記する等の改訂（2件）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、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、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）、及び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関して使用成績調査が計画され、可能な限り全症例を対象にそれぞれ適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上