

# 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



選択的抗トロンビン剤

薬価基準収載

# ノバスタン<sup>®</sup>HI注10mg/2mL

アルガトロバン水和物注射液

指定医薬品

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

NOVASTAN<sup>®</sup> HIinj.10mg/2mL

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【警告】

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において、出血性脳梗塞の発現が認められている。脳血栓症の患者に使用する場合には、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分にを行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 出血している患者：頭蓋内出血、出血性脳梗塞、血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管出血、尿路出血、咯血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等〔出血している患者に投与した場合には止血が困難になるおそれがある。〕(「警告」の項参照)
- (2) 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者(ただし、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の患者を除く)〔出血性脳梗塞を起こすおそれがある。〕(「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 重篤な意識障害を伴う大便秘の患者〔大便秘の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある。〕(「警告」の項参照)
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者



田辺三菱製薬

# 臨床成績 (ARG-J試験)

## 試験方法 (多施設共同・非盲検・非対照試験)

### 概要

ARG-J試験(医師主導治験)は、海外におけるHIT及びHITTS (HIT with thrombosis syndrome)患者を対象とした臨床試験であるARG911<sup>\*</sup>試験の実施計画に準じて実施された。

HIT患者に対するアルガトロパンの血栓塞栓症の予防及び治療効果を確認するため、ヘパリン投与後に血栓塞栓症を合併したHIT患者をHITTS、血栓塞栓症を合併していない患者をHITとして、国内でARG-J試験が実施された。

<sup>\*</sup>Lewis BE, et al.: Circulation. 103: 1838-1843, 2001

### 対象：HITまたはHITTSの患者

HITまたはHITTSの診断基準に該当するもの、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する患者

#### HITの診断基準

以下の基準を満たす患者

- ヘパリン投与後、血小板数が投与前値比50%以上減少または10万/ $\mu$ L以下に減少
- 他に明らかな血小板減少の原因が認められない

#### HITTSの診断基準

- 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(血管超音波、血管造影など)により動脈もしくは静脈に血栓が観察された患者、あるいは心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓症その他の血管閉塞症(脈拍触知不能、冷感、四肢のチアノーゼ等)等の臨床所見を示す血栓塞栓症を発症している患者

ヘパリン惹起血小板凝集検査、抗PF4/ヘパリン複合体抗体検査等の陽性検査所見が記載された既往のあるHIT/HITTSの患者は、ヘパリン投与による血小板減少が確認されない場合でも選択可能とする。

### 患者背景

解析対象例数		HIT患者 6例	HITTS患者 2例
性別	男性/女性	3/3	1/1
年齢(歳)	Mean $\pm$ SD	68.5 $\pm$ 9.8	74.5 $\pm$ 2.1
体重(kg)	Mean $\pm$ SD	60.40 $\pm$ 8.61	62.55 $\pm$ 17.61
HIT抗体検査 [治験薬投与開始前]	陽性/陰性	2/4	2/0
ヘパリン投与開始前血小板数 ( $\times 10^4/\mu$ L)	例数 Mean $\pm$ SD	5 <sup>*</sup> 26.56 $\pm$ 11.01	2 19.40 $\pm$ 3.25
ヘパリン投与後血小板数の最低値 ( $\times 10^4/\mu$ L)	例数 Mean $\pm$ SD	5 <sup>*</sup> 3.92 $\pm$ 3.73	2 1.35 $\pm$ 0.21
HIT/HITTS既往歴	HIT/HITTSの既往	2/0	0/0
他の既往歴	肝機能障害	1	1
ヘパリン使用歴 [治験薬投与開始6週間以内]	なし/あり	1/5	0/2

<sup>\*</sup>HIT/HITTS既往例として登録された患者2例のうち1例のデータを含む。

## 副次評価項目

### 血小板数の回復

本剤投与3日以内で血小板数が回復した患者の例数は、HIT患者では2/4例、HITTS患者では0/2例であった。

投与期間内で血小板数が回復した患者の例数は、HIT患者では3/4例、HITTS患者では2/2例であった。

	HIT患者		HITTS患者	
	n=4*		n=2	
	回復例数	回復割合の95%信頼区間	回復例数	回復割合の95%信頼区間
投与3日以内	2/4	(6.8-93.2)	0/2	(0.0-84.2)
投与期間内	3/4	(19.4-99.4)	2/2	(15.8-100.0)

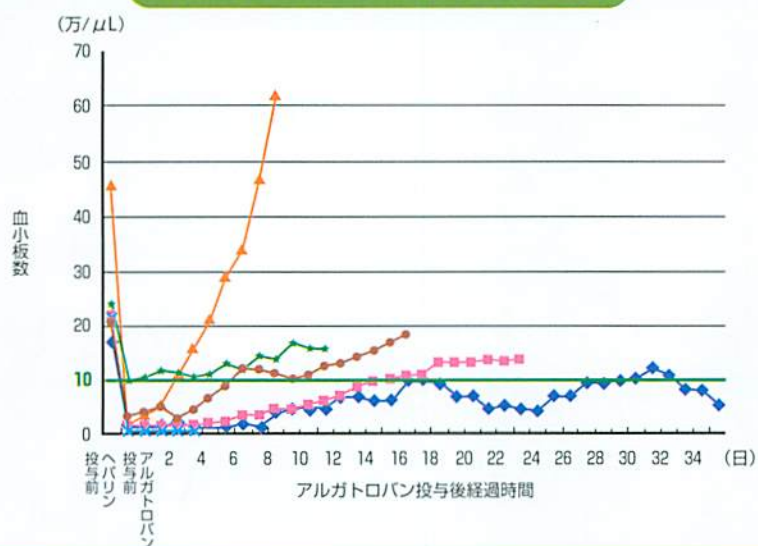
\*HIT/HITTS既往例として登録された患者は血小板減少が認められなかったため、評価を行わなかった。

### 血小板数の回復の定義

- 投与前値が10万/ $\mu$ L未満の場合、治験薬投与開始後、血小板数が10万/ $\mu$ L以上への増加
- 投与前値が10万/ $\mu$ L以上の場合、治験薬投与開始後、血小板数が投与前値と同レベルまたは増加

#### 参考

#### 各症例における血小板数の推移



## 副作用

国内で実施された医師主導治験では、8例中6例に、出血関連の副作用6件、肝障害4件、皮疹2件等の副作用が報告された。

米国で行われた臨床試験(安全性評価対象症例567例)では、168件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害27件、悪心等の胃腸障害24件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害18件等であった。

# HIT II型について

## HIT II型とは

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia:HIT) II型は、抗凝固薬であるヘパリンが誘引となり、免疫学的機序により血小板減少及び動静脈血栓塞栓症を発症する病態で、迅速かつ適切な診断・治療がなされなければ死に至ることもあり得る重篤な病態である。

※HITは、非免疫学的機序で発症するI型HITと、ヘパリン依存性の自己抗体が出現するII型HITに分類される。本冊子で掲載している内容は、本剤の効能・効果として承認されたII型HITに関するものである。最近の知見ではI型は臨床的な意義をほとんど持たないために、HITの用語はII型を意味するものとして用いられる。

## HIT II型の発症機序

1. ヘパリン投与により(①)、ヘパリンと活性化された血小板から放出された血小板第4因子(PF4)が複合体を形成する(②)。
2. その複合体を抗原として、抗ヘパリン・PF4複合体抗体(HIT抗体)が産生される(③)。
3. HIT抗体がヘパリンとPF4の複合体と免疫複合体を形成して血小板膜のFcレセプターと結合すると、血小板が活性化し(④)、血液凝固促進活性を持つマイクロパーティクル放出が促され、血中のトロンビンの産生が著しく亢進する(⑤)。
4. また、内皮細胞上に存在するヘパリン硫酸とPF4の複合体も抗原となってHIT抗体が結合し、血管内皮細胞の活性化(⑥)、組織因子を介したトロンビンの過剰産生が生じる(⑤)。



## 投与方法

### 開始用量

アルガトロバン水和物として0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、持続注入する。ただし、肝機能障害患者や出血のリスクのある患者に対しては、開始用量を0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ とする。

### 用量調節

投与開始約2時間後にaPTTを測定し用量を調節する(ただし、10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を上限とする)。aPTTが基準値(投与前値)の1.5~3.0倍で、100秒以下となるように用量を調整する。肝機能障害がある場合、もしくは出血のリスクのある場合には、さらに4時間後(投与開始後6時間)にも再度aPTTを測定し再度用量調節を行う。投与量変更後は約2時間後にaPTTを測定し、aPTTが基準値(投与前値)の1.5~3.0倍で、100秒以下となるように用量を調節する。

### 投与期間

最長14日間。経口抗凝固療法への切り替えができない場合は、最長42日間まで可とした。投与開始から投与終了後30日までの有効性及び安全性が評価された。

## 個々の症例のアルガトロバン水和物投与量

開始投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	抗凝固療法 達成時投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	血小板数 回復時投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	最高投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	aPTTの投与前値からの 延長率 [最低値(倍)–最大値(倍)]
0.7	0.7	2.1	2.1	1.12–2.70
0.7	0.7	–※2	0.7	1.57–2.21
0.7	0.7	–※2	1.2	0.94–2.25
0.2	未達成	未回復	0.2	1.19–1.33
0.7	0.7	0.7	2.2	1.22–2.32
0.2	0.2	0.35	0.35	45.0秒–69.3秒※3
0.2※1	0.2	0.15	0.7	1.44–2.94
0.7※1	0.7	0.75	0.75	2.04–3.25

※1 HITTS患者

※2 登録時に血小板減少が認められなかったため、「血小板数の回復」の評価を行わなかった。

※3 ヘパリン非投与下でのaPTT測定が実施できなかったため、aPTT50~80秒で用量調節を行った。

## 結果

### 主要評価項目

複合評価項目: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

本剤投与後、8例中7例において複合評価項目の発現が認められなかった。残り1例においては本剤投与2日後に新規の四肢動脈血栓症を認めたが、本剤の投与を継続した結果(投与期間10日間)、処置を行うことなく投与10日後に軽快した。

	HIT患者 n=6		HITTS患者 n=2	
	発現例数	発現割合の 95%信頼区間	発現例数	発現割合の 95%信頼区間
複合評価項目(すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生)	1/6	(0.4–64.1)	0/2	(0.0–84.2)

Table with product information: 商品名 (バスタン HI注10mg/2mL), 学名 (NOVASTAN Hi inj 10mg/2mL), 一般名 (アルガトロバン水和物), 承認条件, etc.

警告

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において、出血性脳梗塞の発現が認められている。脳血栓症の患者に使用する場合には、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分にを行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 出血している患者: 頭蓋内出血、出血性脳梗塞、血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、友友病その他の凝固障害、月経期間中、手術後、消化管出血、尿路上出血、咯血、流早産・分娩後等性器出血を伴う妊産婦等 (出血している患者に投与した場合は止血が困難になるおそれがある。〔警告〕の項参照)
(2) 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者 (ただし、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型患者を除く) [出血性脳梗塞を起こすおそれがある。〔警告〕及び重要な基本的注意〕の項参照)
(3) 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者 (大梗塞の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある。〔警告〕の項参照)
(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状: 有効成分 (1管 (2mL) 中) アルガトロバン水和物 10mg, 添加剤 (1管 (2mL) 中) 無水エタノール 300mg, 無色グリセリン 900mg, etc.

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 (パージャー病・閉塞性動脈硬化症) における四肢疼痛、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欠乏症患者
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
\*\*4. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制

用法・用量

- 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、はじめの2日間は1日8管 (アルガトロバン水和物として60mg) を適量量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1日1管 (アルガトロバン水和物として10mg) を適量量の輸液で希釈し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 (パージャー病・閉塞性動脈硬化症) における四肢疼痛、安静時疼痛ならびに冷感の改善
通常、成人に1日1管 (アルガトロバン水和物として10mg) を輸液で希釈し、1日2回、1回2~3時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
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欠乏症患者
アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者
(アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血 (残血) が改善しない) と判断されたもの
通常、成人に、体外循環開始時に1管 (アルガトロバン水和物として10mg) を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時2.5管 (アルガトロバン水和物として25mg) より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血 (残血)、透析効率および透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時0.5~4管 (アルガトロバン水和物として5~40mg) を目安とする。
\*\*4. 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
本剤を適量量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.7µg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

用法・用量に関する使用上の注意

- (1) 慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合
4週間を超えて投与した経験は少ないので、本剤の投与期間は4週間以内をめぐとすること。
(2) 血液体外循環時に使用する場合
本剤を使用することによりアンチトロンビンⅢが70%以上に回復し、体外循環路内の凝血 (残血) が管理可能と判断されたときには、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用を速やかに中止し、本剤を投与し使用しないこと。
\*\* (3) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型の患者に使用する場合
1) 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、及び出血のリスクのある患者に対しては、低用量 (0.2µg/kg/分) から投与を開始するなど注意すること。
2) 本剤による右心房閉塞時には、以下の表を参考に投与を開始すること。

Table showing dosage adjustment based on body weight and renal function. Columns: Body weight, Creatinine clearance, Dosing rate (0.7µg/kg/min, 0.2µg/kg/min).

- 3) 本剤投与開始後は、aPTTを投与前値の1.5~3倍の範囲かつ100秒以下となるように用量を調節すること。なお、出血のリスクのある患者ではaPTTが、投与前値の1.5~2倍となるように用量を調節すること。
4) 本剤投与開始2時間後及び本剤の投与量の変更2時間後を目安にaPTTを測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更6時間後にもaPTTを測定すること。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。
5) aPTTが投与前値の3倍又は100秒を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。
6) 本剤投与を再開する場合には、aPTTが投与前値の1.5~3倍かつ100秒以下に回復したことを確認し、投与前値の1/2の用量を投与を開始すること。
7) 本剤を投与することにより血小板減少が認められ、安定した場合には、経口抗凝固薬 (ワルファリン等) による治療を開始を考慮すること。なお、ワルファリンに切り替える場合は、本剤とワルファリンを5日併用投与すること。
本剤とワルファリンとの併用時は、aPTT及びプロトロンビン時間-国際標準比 (PT-INR) をモニタリングすること。なお、本剤とワルファリンとの相互作用によりPT-INRが延長することから、本剤中止後aPTT-INRが延長することにも注意すること。
7) 投与前抗凝固薬への移行が困難な患者を除き、本剤を投与しないこと (国内外の臨床試験において本剤投与期間はおおむね7~14日間であった。また、国内で実施された臨床試験では、ワルファリンへの切り替えができなかった患者1例での投与期間は最長35日であった)。

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) 抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤又はフィブリノーゲン低下作用を有する薬剤を投与中の患者 (これらの薬剤と併用することにより、出血傾向の増強を起こすおそれがある。減量するなど注意すること。〔相互作用〕の項参照)
(3) 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) 血液凝固機能検査等の出血管理を十分に行いつつ使用すること。
(2) 脳血栓症の患者に使用する場合、本剤の投与により出血性脳梗塞、脳内出血を助長する可能性があるため、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分にを行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止すること。〔警告〕の項参照)
\*\* (3) 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使用する場合は、下記の点に留意すること。
1) 本剤を投与する際には、血小板数、aPTT及びプロトロンビン時間 (PT) 等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与すること。 (用法・用量に関連する使用上の注意) の項参照)
2) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型の患者のうち、脳塞栓又は脳塞栓のおそれのある患者に対しては、治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し、適応を検討すること。 (禁忌) の項参照)
3) 播種性血管内血液凝固症候群 (DIC) に対する本剤の有用性は確認されていないので、基礎疾患、合併症等を十分に確認し、鑑別を行うこと。
4) 本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与を中止し、肝機能及びプロトロンビン時間を慎重に判断し、投与量と投与期間を調節すること。また、投与を継続する場合は、肝機能及びaPTT、aPTTを頻回に検査し、観察を十分に行うこと。
(4) 血液体外循環時に使用する場合は、下記の点に留意すること。
1) 出血性疾患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を行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
2) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。
3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)
薬物名等 臨床症状・措置方法 機序・危険因子
抗凝固剤 (ヘパリン、ワルファリン等) 血液凝固作用を阻害することにより、凝固時間を延長し、出血傾向を増強することから考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン、エチドロン酸、クロロピグリン、硫酸チロシド、シロスタスタール、シロリダモール等) 出血傾向の増強を起こすおそれがあるため、減量するなど注意すること。
血栓溶解剤 (アルテプラザゼ、ウロキナーゼ等) プラスミンノーゲンとプラスミンに競争して、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向を増強することが考えられる。
フィブリノーゲン低下作用を有する薬剤 (バトロンキシン等) フィブリノーゲンが低下することにより出血傾向を増強することが考えられる。
4. 副作用
脳血栓症急性期
承認前の調査417例中報告された副作用は4.1% (17例) で、主な副作用は血小板・出血凝固障害 (血尿) 1.0% (4例)、血管 (心臓外) の出血性脳梗塞 0.7% (3例)、発疹等の皮膚・皮膚付着器障害 0.7% (3例) であった。承認後における使用成績調査では、3,360例中報告された副作用は8.0% (267例) で、主な副作用はAST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝臓・胆管系障害 4.4% (148例)、血管 (心臓外) の出血性脳梗塞 1.2% (41例)、血尿、消化管出血等の血小板・出血凝固障害 1.2% (39例) であった。 (再審査終了時)
慢性動脈閉塞症
承認前の調査180例中報告された副作用は13.3% (24例) で、主な副作用は熱感、下肢痛等の一般的な全身障害 3.9% (7例)、下痢、嘔気等の消化管障害 3.3% (6例)、発疹、皮膚等の皮膚・皮膚付着器障害 2.2% (4例) 等であった。承認後における使用成績調査では、5,019例中報告された副作用は3.5% (177例) で、主な副作用は出血、血尿等の血小板・出血凝固障害 1.0% (52例)、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝臓・胆管系障害 0.7% (35例)、下痢、嘔気等の消化管障害 0.5% (25例) 等であった。 (再審査終了時)
血液体外循環
アンチトロンビンⅢ低下状態の血液透析患者を対象とした承認前の調査4例中報告された副作用は下痢 25% (1例) であった。承認後における調査では、80例中報告された副作用は17.5% (14例) で、その内訳は血小板・出血凝固障害 12.5% (10例)、赤血球障害 6.3% (5例)、肝臓・胆管系障害 2.5% (2例)、代謝・栄養障害 2.5% (2例)、白血球・網内系障害 1.3% (1例) であった。 (再審査終了時)
\*\* ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)
国内で実施された医師主導治験では、8例中6例に、出血関連の副作用6件、肝障害4件、皮疹2件等の副作用が報告された。
【海外の臨床試験】米国で行われた臨床試験 (安全性評価対象症例567例) では、168件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害27件、悪心等の胃腸障害24件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害18件等であった。
(1) 重大な副作用
1) 出血性脳梗塞 (1.2%) 脳血栓症急性期の患者に脳血栓症急性期の患者に使用した場合、出血性脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (警告) の項参照)
2) 脳出血 (0.1%)、消化管出血 (0.2%) 脳出血、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3) ショック・アナフィラキシーショック (頻度不明) ショック・アナフィラキシーショック (尊麻疹、血圧低下、呼吸困難等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.02%) 慢性動脈閉塞症の調査)、黄疸 (0.03%) 脳血栓症急性期の調査) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用

Table of side effects: 副作用 (出血性脳梗塞, 脳出血, ショック・アナフィラキシーショック, 劇症肝炎, etc.), 頻度 (0.1~5%未満, 0.1%未満).

注1) このような場合には減量は投与を中止すること。 注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

詳細は添付文書等をご参照ください。

ケースレポート

# ヘパリン起因性 血小板減少症（HIT）Ⅱ型に対する ノバスタンの症例報告

【監修】 国立循環器病センター 臨床研究開発部 室長 山本 晴子 先生



選択的抗トロンビン剤

薬価基準収載

## ノバスタン<sup>®</sup>HI注10mg/2mL

アルガトロバン水和物注射液

指定医薬品

処方せん医薬品<sup>注)</sup>NOVASTAN<sup>®</sup> HIinj. 10mg/2mL

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

## 【警告】

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において、出血性脳梗塞の発現が認められている。脳血栓症の患者に使用する場合には、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 出血している患者：頭蓋内出血、出血性脳梗塞、血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管出血、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等〔出血している患者に投与した場合には止血が困難になるおそれがある。（「警告」の項参照）〕
- (2) 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者（ただし、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の患者を除く）〔出血性脳梗塞を起こすおそれがある。（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者〔大梗塞の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある。（「警告」の項参照）〕
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

▶ 「効能・効果」、「用法・用量」および「警告、禁忌を含む使用上の注意」等は、D.I.面をご参照ください。



田辺三菱製薬

はじめに	2
HIT II 型の発症機序	3
HIT II 型について	4
HIT II 型の診断と治療	5
症例報告	
症例1:HIT患者(40歳代・女性、肺塞栓症、DVT)	7
症例2:HIT患者(60歳代・女性、肺塞栓症)	9
症例3:HIT患者(70歳代・女性、脳血管内治療後)	11

※本冊子でご紹介する症例は、臨床症例の一部を紹介したものです。  
※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、  
最終DIページをご参照ください。



## はじめに

国立循環器病センター 臨床研究開発部 室長 **山本 晴子** 先生

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-Induced thrombocytopenia; HIT) とは、抗凝固薬であるヘパリンが誘引となり、血小板減少症ならびに出血ではなく血栓塞栓症を引き起こすという逆説的な現象を引き起こす、ヘパリンの重大な副作用である。

ヘパリンは、日常診療において広範に使用される薬剤である。ヘパリン投与中、投与後の血小板減少、血栓塞栓症には、DIC (播種性血管内凝固症候群) や薬剤、重症感染症などが含まれるためHITの診断に手間取ることも多い。

2008年に本邦初のHIT治療薬として選択的抗トロンピン剤ノバスタン (一般名:アルガトロバン水和物) に「HIT II型における血栓症の発症抑制」の効能・効果が追加承認され、HITに対する認識が高まってきているが、HITを経験した医療従事者は決して多くはなく、適切な診断・治療の機会を逸する症例も少なからず存在していると考えられる。

ヘパリンを使用する際は、HITの重篤性を十分理解し、HIT発症の可能性を念頭においたうえで診療にあたることが重要である。

ここでは、われわれが今までに経験してきたHIT症例について紹介している。これらの知見がHIT診断・治療の指針となり、一人でも多くのHIT患者の予後が改善することを願ってやまない。

# HIT II型の発症機序

免疫学的機序により発症するHIT II型には、重要な抗原としてヘパリンと血小板第4因子 (PF4) の複合体があり、その複合体に対する抗体 (HIT抗体) が産生される。II型の約90%において、HIT抗体が検出されている。



岡本彰祐 監修：目で見えるHIT 第二版: HIT情報センター, 2005より改変

1. 投与されたヘパリン (①) と、活性化された血小板から放出されたPF4が、複合体を形成する (②)。
2. 形成されたヘパリン・PF4複合体に対する抗ヘパリン・PF4複合体抗体 (HIT抗体) が産生される (③)。
3. HIT抗体がヘパリン・PF4複合体と免疫複合体を形成し、血小板膜のFcレセプターと結合すると、血小板が活性化される (④)。
4. 活性化した血小板から血液凝固促進活性を持つマイクロパーティクルが放出され、血中のトロンビン産生が著しく亢進する (⑤)。
5. 血管内皮では、内皮細胞上に存在するヘパリン硫酸とPF4の複合体も抗原となってHIT抗体が結合し、血管内皮細胞の活性化 (⑥)、組織因子を介したトロンビンの過剰産生が生じる (⑤)。
6. 最終的に、トロンビンの過剰産生により、血小板減少、さらには動静脈血栓の形成が誘発される。

※ HITは、非免疫学的機序で発症する I 型と、ヘパリン依存性の自己抗体が出現する II 型に分類される。I 型は、ヘパリン使用開始 2~3 日後にヘパリンの直接的な血小板凝集作用によって発症する。I 型でみられる血小板減少の程度は軽度で、血栓症発症にも関与しないため、ヘパリンの投与継続が可能である。そのため、最近の知見では、I 型は臨床的な意義をほとんど持たないため、HITの用語は II 型を意味するものとして用いられる。

また、本冊子に掲載している内容も、本剤の効能・効果として承認されたHIT II型に関するものである。

# HIT II型について

HIT II型は、抗凝固薬であるヘパリンが誘引となり、免疫学的機序により血小板減少および動静脈血栓塞栓症を発症する病態である。迅速かつ適切な診断・治療がなされなければ、血栓症や皮膚障害（皮膚紅斑・壊死）、急性全身反応などの続発症を引き起こし、死に至ることもあり得る重篤な病態として、近年、急速に認識が高まってきている。

## ■ ヘパリンの継続投与により引き起こされた皮膚障害（壊死）



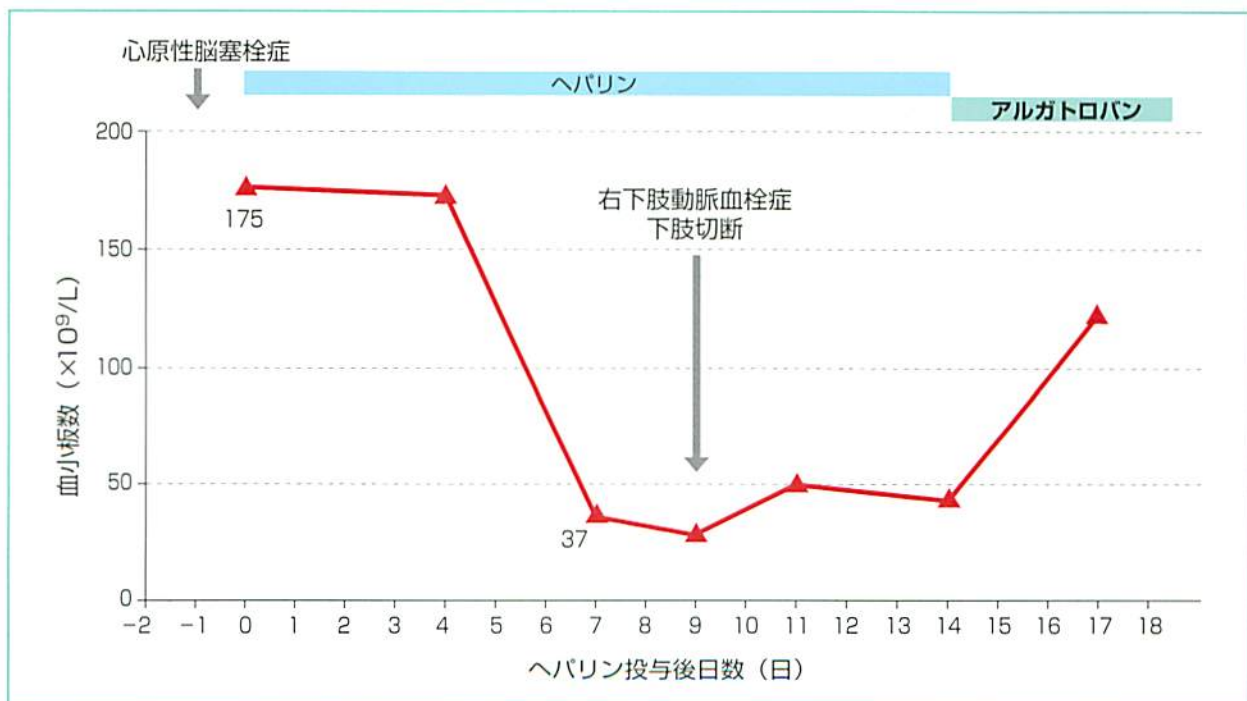
Picture by courtesy of Prof. Greinacher, University Hospital of Greifswald, Germany

## 国立循環器病センターでHITとして診断された最初の症例

80歳代女性。心房細動をもち、右中大脳動脈の心原性脳塞栓症で入院。入院後4日間のヘパリン（10,000U/日）治療が開始されていたが、ヘパリン治療7日後に突然、血小板数が17.5万/ $\mu$ Lから3.7万/ $\mu$ Lに減少した。凝固亢進状態2日後、右下肢動脈血栓症を発症し、最終的に下肢切断に至った。また、凝固亢進状態（低フィブリノーゲン1.3g/L;基準範囲1.5-3.4、TAT上昇60 $\mu$ g/L;基準範囲<2、フィブリノーゲン/フィブリン分解物109 $\mu$ g/mL;基準範囲<5）を伴った。このような状況下にもかかわらず、担当医は鑑別診断としてHITを考えず、DICが原因と考えていたために、ヘパリンが14日間投与された。

最終的にヘパリン投与を中止し、アルガトロバンの投与を開始したところ、血小板数は急激に回復した。HITの診断は抗PF4/ヘパリン複合体抗体検査（ELISA法）にて確認し、陽性であった。

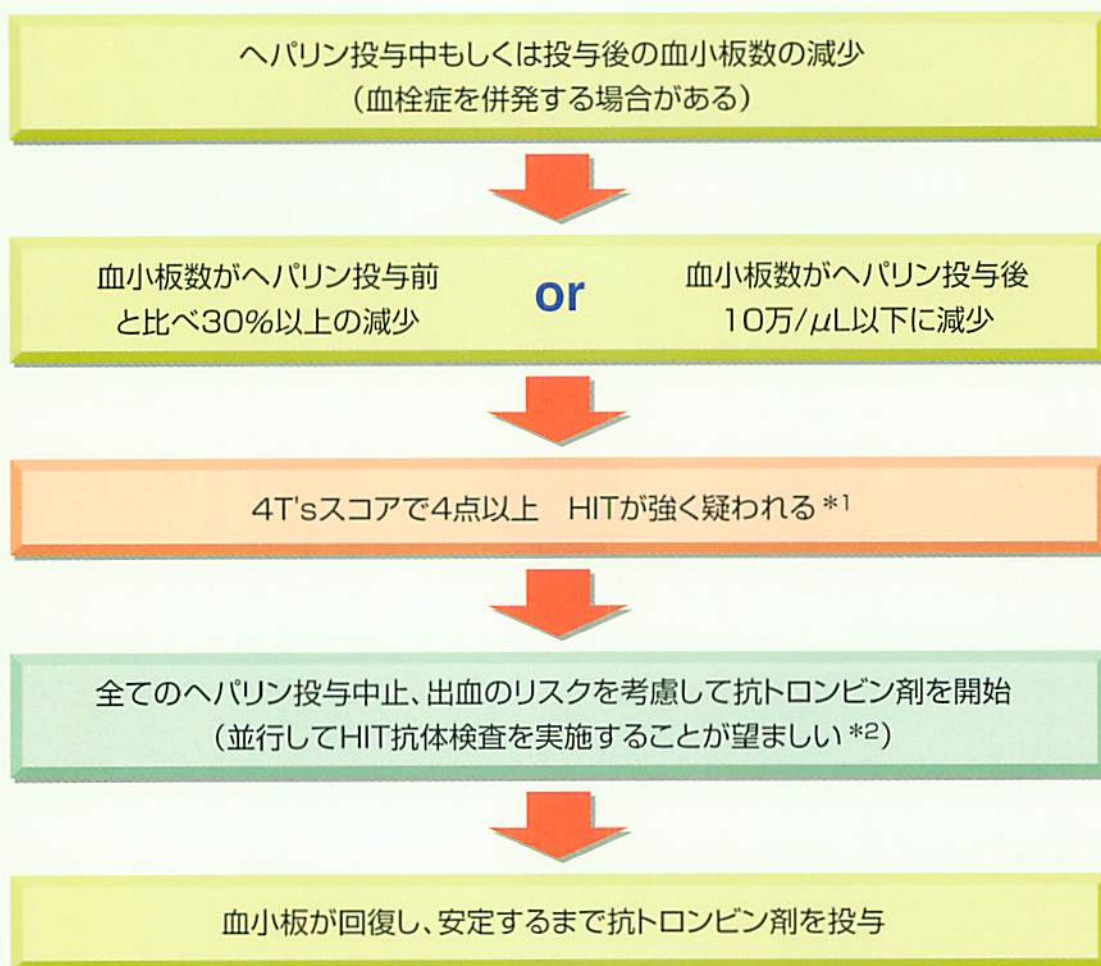
もし、この症例に4T'sスコアを当てはめていれば最高の8点となり、HITの可能性は非常に高くなる。



S. Miyata, et al. Semin Thromb Hemost. 34(Suppl 1): 37-47, 2008

# HIT II 型の診断と治療

臨床的診断として、血小板数がヘパリン投与中または投与後に、ヘパリン投与前値の50%以下もしくは10万/ $\mu$ L以下に低下し、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、薬剤、重症感染症など、他に血小板減少を来す原因がないことで診断される。HIT治療はヘパリン投与を中止するとともに、過剰産生されたトロンビン制御のため抗トロンビン剤 (アルガトロバン) を投与することが治療の中心となる。



監修：国立循環器病センター 輸血管理室 医長 宮田茂樹

\*1：HIT以外に血小板減少症の可能性のある疾患 (Napolitano LM, et al. Crit Care Med. 34: 2898-2911, 2006)

- ・敗血症および院内感染症
- ・周術期および蘇生後の血液希釈
- ・薬物起因性血小板減少症
- ・肝疾患/脾機能亢進症
- ・血小板の消費または破壊
- ・播種性血管内凝固症候群
- ・大量輸血
- ・血液疾患
- ・抗リン脂質抗体症候群/ループスアンチコアグラント
- ・免疫性血小板減少症 (ITP, TTP, PTP)
- ・血管内留置器材 (IABP, LVAD, ECMO, 肺動脈カテーテル)

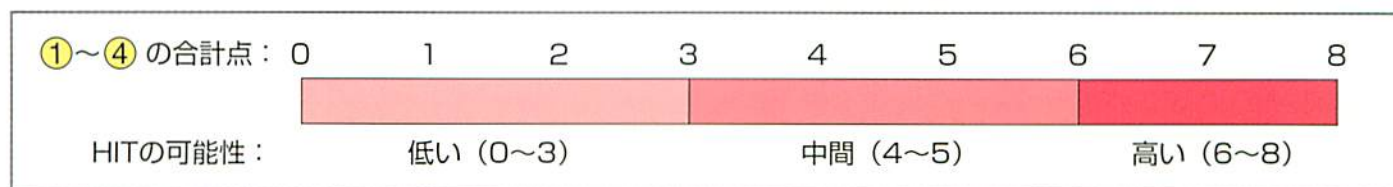
ITP：特発性血小板減少性紫斑病  
TTP：血栓性血小板減少性紫斑病  
PTP：輸血後紫斑病  
IABP：大動脈内バルーンパンピング  
LVAD：左室補助人工心臓  
ECMO：体外式膜型人工肺

\*2：・ELISA法による抗PF4/ヘパリン複合体抗体検査

・Functional assay法によるHIT抗体検査

## 4T'sスコアリングシステムによるHITの臨床診断

4つのカテゴリーにそれぞれ0、1、2の点数をつけて、その総和で判断（最大8点）



### ① 血小板減少症 (Thrombocytopenia)

2点	最低値が2万～10万/ $\mu\text{L}$ (少なくとも30%以上の減少) もしくは50%を超えた減少 (血小板最低値が2万/ $\mu\text{L}$ 以上)。
1点	最低値が1万～2万/ $\mu\text{L}$ 未満もしくは30～50%の減少 (あるいは外科手術に伴う50%を超える減少)。
0点	最低値が1万/ $\mu\text{L}$ 未満もしくは30%未満の減少。

### ② 血小板減少、血栓症、その他の続発症の発症時期:ヘパリン投与開始日を0日とする (Timing of platelet count fall, thrombosis, or other sequelae)

2点	投与後5～10日の明確な発症。もしくは過去30日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症。
1点	投与後5～10日の不明確な発症 (たとえば血小板数測定がなされていないための不明確さ)。10日以降の血小板減少。過去31日から100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症。
0点	今回のヘパリン投与による4日以内の血小板減少。

### ③ 血栓症や皮膚障害、急性全身反応などの続発症

(Thrombosis or other sequelae) (e.g., skin lesions, acute systemic reaction)

2点	新たな血栓症の発症。皮膚の壊死。ヘパリン大量投与時の急性全身反応。
1点	血栓症の進行や再発。皮膚の発赤。血栓症の疑い (まだ証明されていない)。症状のない上肢の深部静脈血栓症。
0点	なし。

### ④ 他に血小板減少の原因が存在しない

(Other cause for thrombocytopenia not evident)

2点	明らかに血小板減少の原因が他に存在しない。
1点	他に疑わしい血小板減少の原因がある。
0点	他に明確な血小板減少の原因がある。

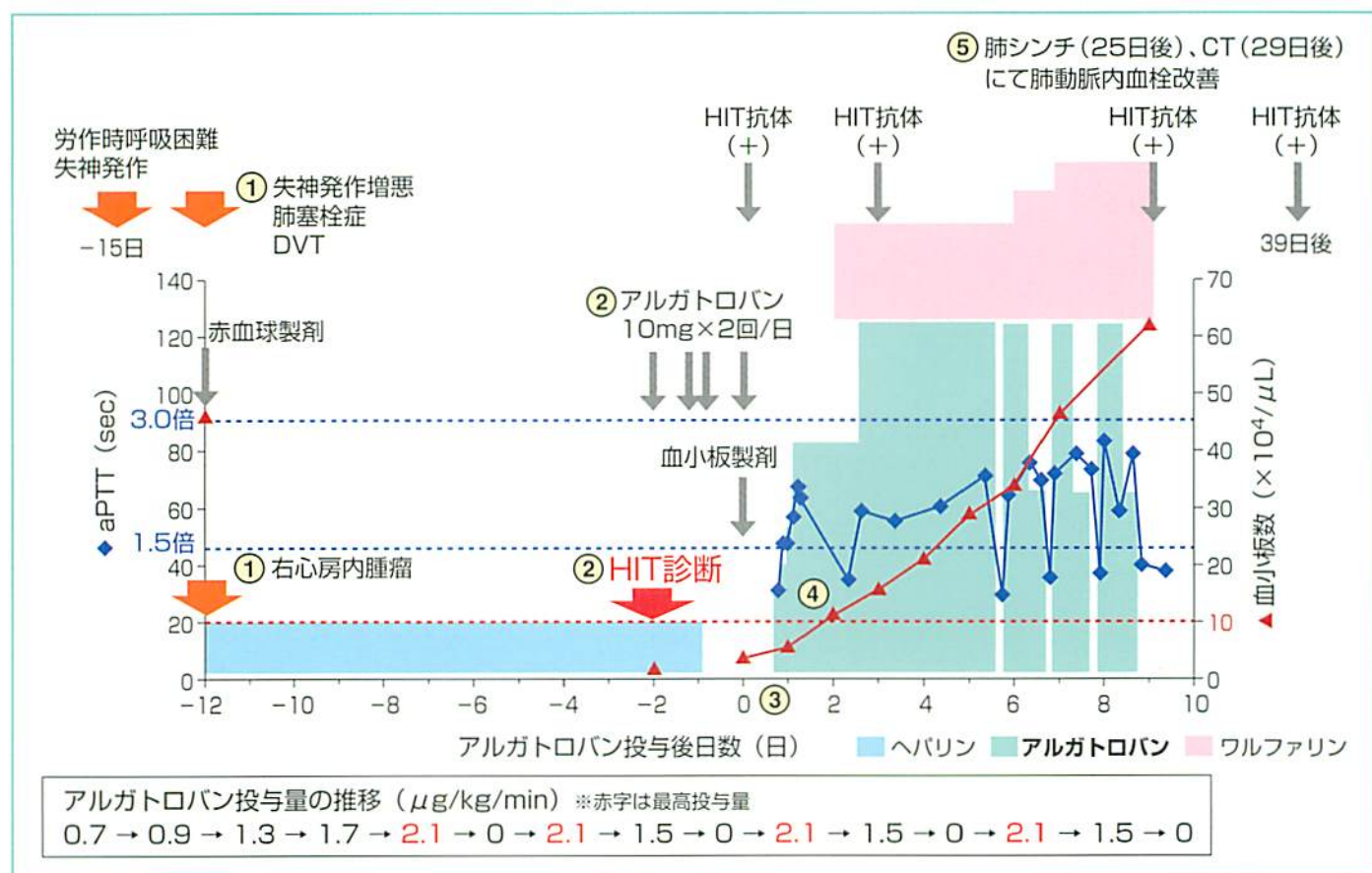
# 症例 1 HIT患者 (40歳代・女性、肺塞栓症、DVT)

医師主導治験 調整委員会ご提供資料より

## 経過の概要および結果

40歳代の女性。失神発作増悪のため入院。肺塞栓症および深部静脈血栓症 (DVT) と診断、ヘパリンの投与を開始した。投与開始10日後に血小板数が急激に低下したためHITを疑いヘパリンを中止し、アルガトロバンを投与した。アルガトロバンを0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から投与開始後、aPTTが投与前値の約1.5倍に延長したが安定しなかったため、アルガトロバンを増量した。その結果、投与2日後にaPTTが治療域に達し、血小板数が11.3万/ $\mu\text{L}$ まで回復したため、ワルファリンの併用を開始した。

最大投与量として2.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のアルガトロバンが投与されたが、投与開始後はaPTTを指標に速やかに増量が可能であり、血小板数の回復も認められた。また、新たな血栓塞栓症も認められなかった。



## Data Box

### Data 1 : ワルファリンの投与状況

投与後日数(日)	2	3	4	5	6	7	8
ワルファリン投与量 (mg)	5	5	5	5	6	7	7
PT-INR	1.82	1.82	2.18	2.71	1.52	3.32	3.18

### Data 2 : アルガトロバンの投与状況

抗凝固療法達成時投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	血小板数回復時投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
0.70	2.10

### Data 3 : 血液凝固線溶系マーカーの推移

投与後日数(日)	0	1
D-dimer	41.8	57.3
FDP	—	80.1
フィブリノーゲン	—	130
TAT	—	14.5

## 症例プロフィール

年齢・性別	40歳代・女性	既往歴・合併症	・皮疹・肺塞栓症・DVT・鉄欠乏性貧血・右房内腫瘍
基礎疾患名	HIT	手術・侵襲的手技	なし
HIT抗体	陽性		

## 経過および薬剤投与状況・検査結果

### アルガトロバン 投与後日数

-12日後

経過	薬剤投与状況	検査結果
① 失神発作が増悪し、入院。肺塞栓症およびDVTと診断。また、右心房内に腫瘍を疑う（ヘパリン投与前から存在した可能性が高い）。	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘパリン開始</li> <li>赤血球製剤輸血（鉄欠乏性貧血）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血小板数: 46.1万/<math>\mu</math>L（ヘパリン投与前）</li> </ul>

-2日後

② ヘパリン投与開始10日後に、血小板数が急激に低下。HITを疑いヘパリンを中止し、アルガトロバンを開始。	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘパリン中止</li> <li>アルガトロバン開始（10mg<math>\times</math>2回/日、計4回）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血小板数: 1.8万/<math>\mu</math>L（ヘパリン投与後最低値）</li> </ul>
---	--	--

0日後

③ HIT以外に血小板減少を来す明らかな原因は認められず、アルガトロバンの投与を開始。	<ul style="list-style-type: none"> <li>アルガトロバン開始（0.7<math>\mu</math>g/kg/min）</li> <li>血小板製剤輸血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血小板数: 3.8万/<math>\mu</math>L（投与開始前）</li> <li>HIT抗体検査: 陽性</li> </ul>
---	---	--

1日後

肺塞栓症血栓に伴う凝固線溶系マーカーの上昇を認めた（Data3）が、先天性血栓素因は認められず。		
--	--	--

2日後

④ 血小板数が11.3万/ $\mu$ Lまで回復。	<ul style="list-style-type: none"> <li>ワルファリン併用開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血小板数: 11.3万/<math>\mu</math>L</li> </ul>
----------------------------	--	---

25日後

⑤		<ul style="list-style-type: none"> <li>肺シンチ: 欠損像改善</li> </ul>
---	--	---

29日後

⑤		<ul style="list-style-type: none"> <li>CT: 肺動脈内血栓の改善を確認</li> </ul>
---	--	--

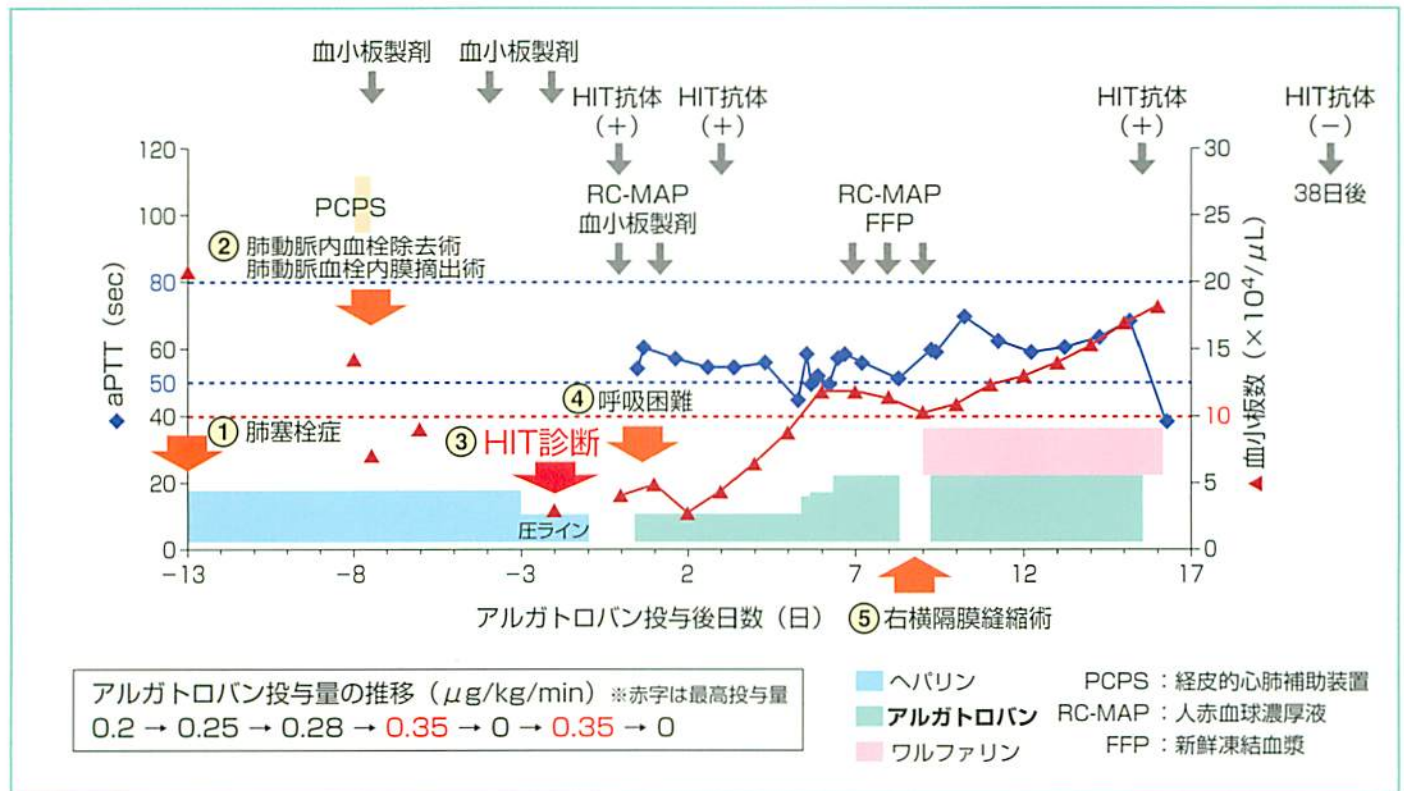
## 症例 2 HIT患者 (60歳代・女性、肺塞栓症)

医師主導治験 調整委員会ご提供資料より

### 経過の概要および結果

60歳代の女性。肺塞栓症と診断され、慢性肺塞栓症を疑う。ヘパリンの投与を開始し、その5日後に肺動脈内血栓除去術および肺動脈血栓内膜摘出術を施行した。術後、ヘパリンによる抗凝固療法を開始した。術直後より血小板減少がみられたため、血小板製剤を輸血したが改善せず。HITを否定できる合併症や薬剤などが認められないことから、HITと診断した。

肝機能障害および出血リスクが認められたため、アルガトロバンを0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から投与開始した。その後、aPTTの延長が認められ、血小板数は順調に回復した。



### Data Box

#### ■ Data 1 : ワルファリンの投与状況

投与後日数(日)	9	10	11	12	13	14	15
ワルファリン投与量(mg)	3	3	3	3	3	3	3
PT-INR	—	1.65	1.99	1.9	1.94	2.4	3.63

#### ■ Data 2 : アルガトロバンの投与状況

抗凝固療法達成時投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	血小板数回復時投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
0.20	0.35

#### ■ Data 3 :

白血球数、CRPおよび血液凝固線溶系マーカーの推移

投与後日数(日)	-7	-5	-4	-3	-2	-1	0
白血球数	5,300	—	9,700	12,600	17,000	—	18,800
CRP	1.9	—	7.09	8.76	9.73	8.79	12.12
D-dimer	—	4.6	9.7	16.4	21.0	24.8	27.3
FDP	—	—	12.0	23.3	35.3	43.0	35.0
フィブリノーゲン	143	—	340	327	257	191	238



## 症例プロフィール

年齢・性別	60歳代・女性	既往歴・合併症	・心原性ショック・糖尿病・慢性肺塞栓症
基礎疾患名	HIT		・術後の肝機能値異常・高血圧・右下葉無気肺(治癒)
HIT抗体	陽性		・急性肺塞栓症(治癒)・虫垂炎(治癒)
		手術・侵襲的手技	・肺動脈内血栓除去術 ・肺動脈血栓内膜摘出術

## 経過および薬剤投与状況・検査結果

アルガトロバン投与後日数	経過	薬剤投与状況	検査結果
-13日後	① 肺塞栓症と診断、慢性肺塞栓症を疑い、抗凝固療法を開始。	・ヘパリン開始	・血小板数:20.7万/ $\mu$ L (ヘパリン投与前)
-8日後	② PCPSを装着。両側の肺動脈内血栓除去術および肺動脈血栓内膜摘出術を施行。術中にPCPSを離脱し、術後は使用せず。	・ヘパリン ・血小板製剤輸血	・血小板数:14.7万/ $\mu$ L(術前)、7.7万/ $\mu$ L(術後)
-2日後	③ 術後5日以上経過しても血小板数が3.2万/ $\mu$ L以下で推移し、適宜血小板製剤を輸血するも改善せず。凝固亢進状態、炎症反応の増悪を認め(Data3)、HITと診断。	・ヘパリン生食中止 ・血小板製剤輸血	・血小板数:3.0万/ $\mu$ L (ヘパリン投与後最低値、血小板製剤輸血前)
0日後	④ アルガトロバン投与開始後に呼吸困難を認めるが、アルガトロバンとの因果関係は否定。	・アルガトロバン開始(0.2 $\mu$ g/kg/min) ・血小板製剤輸血 ・赤血球製剤輸血	・血小板数:4.1万/ $\mu$ L (投与開始前) ・HIT抗体検査:陽性
5日後	血小板数の増加傾向を確認。		
8日後	⑤ 術後、右横隔膜神経麻痺が出現し、人工呼吸器からの離脱が困難なため、右横隔膜縫縮術を施行。アルガトロバンを一時中断したが、術後より再開。術中、術後の止血状況に支障認めず。	・アルガトロバン一時中断(23時間) ・ワルファリン開始 ・赤血球製剤輸血 ・血漿製剤輸血	

# 症例 3 HIT患者 (70歳代・女性、脳血管内治療後)

H. Kawano et al. Neurology. 67: 361-362, 2006

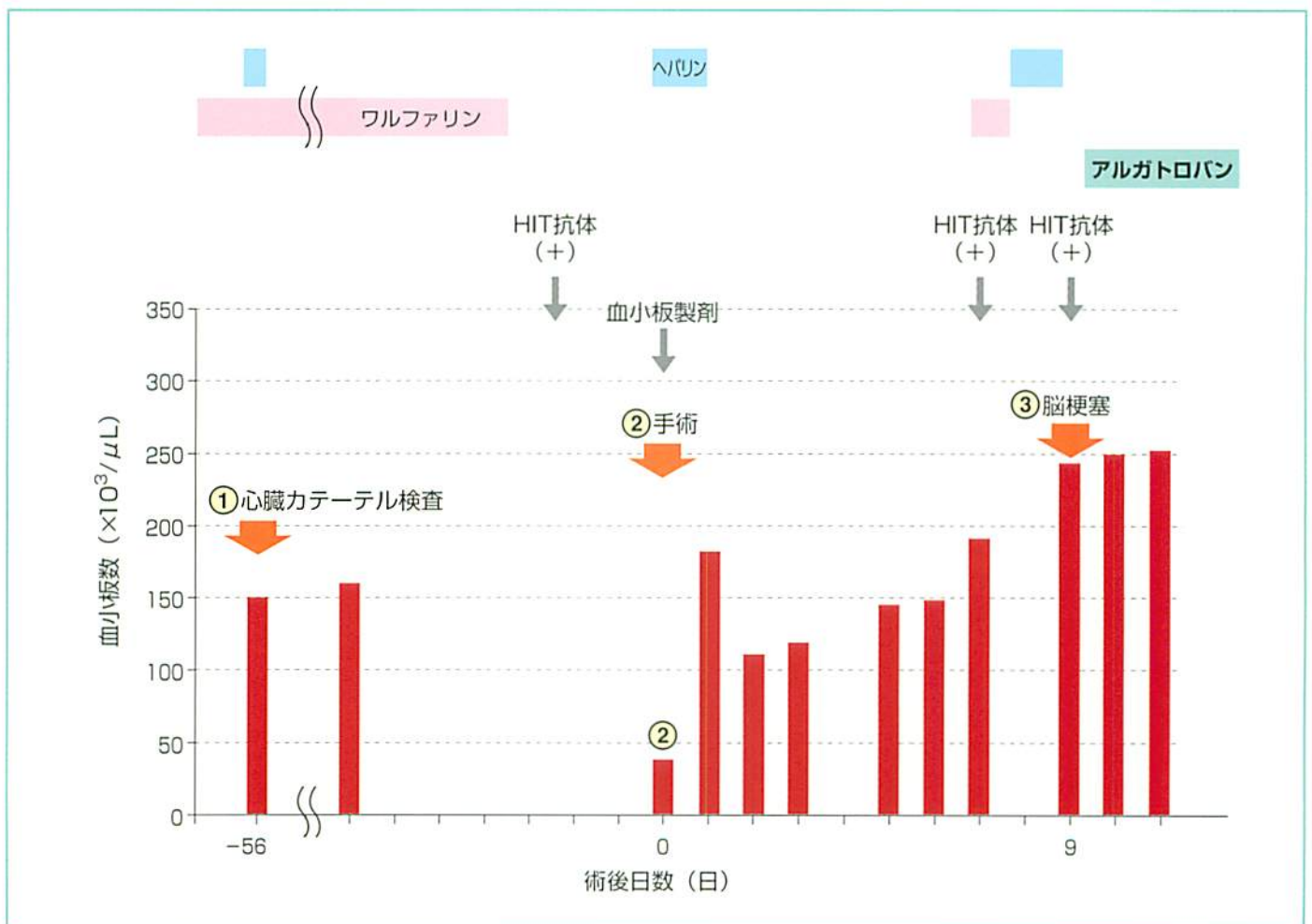
## 経過の概要および結果

70歳代の女性、脳梗塞発症および血管造影中の脳動脈内血栓の両者にHITが関与した症例。

心房細動、大動脈弁狭窄・閉鎖不全症・僧帽弁閉鎖不全症を合併したうっ血性心不全で心臓カテーテル検査の56日後に、体外循環下で(抗凝血剤としてヘパリンを使用)、大動脈弁置換術、僧帽弁形成術、および冠動脈バイパス術を受けた。手術直後、血小板数は15.9万/ $\mu\text{L}$ から4.0万/ $\mu\text{L}$ に減少したが、血小板輸血により16.8万/ $\mu\text{L}$ に回復した。術後7日目からワルファリンを再開したが、術後9日目に右共同偏視、左半側空間無視、構音障害、左顔面麻痺、左片麻痺を発症した。発症3時間後に脳血管造影を実施、右中大脳動脈(MCA)は水平部で完全閉塞していた(写真1-a)。

マイクロカテーテルは前大脳動脈(ACA)に一度も挿入されていなかったが、血管造影開始30分後に、細長い血栓が右ACA(写真1-b)の全体に、突然、形成された。その後、右ACAは血栓により閉塞した。血管造影後の拡散強調画像で、右MCAとACA領域に高吸収域を認めた(写真2)。

血栓形成の原因としてHITを疑い、ヘパリンを中止し、アルガトロパンの投与を開始した。2日後に実施された経食道心臓超音波検査で心内血栓は検出されなかった。ELISA法によるHIT抗体検査では心臓外科手術前後のOD値は0.69、0.82および脳梗塞発症日のOD値は1.09(cut off値0.43)であり、いずれも陽性と判断され、最終的にHITと診断した。



## 症例プロフィール

年齢・性別	70歳代・女性	既往歴	・心房細動(ワルファリン内服中) ・大動脈弁狭窄・閉鎖不全症・僧帽弁閉鎖不全症
基礎疾患名	HIT		
HIT抗体	陽性	手術・侵襲的手技	・心臓カテーテル検査 ・大動脈弁置換術・僧帽弁形成術・冠動脈バイパス術
主訴	意識障害、左上下肢脱力		

## 経過および薬剤投与状況・検査結果

術後経過 日数	経過	薬剤投与状況	検査結果
-56日後	① 心臓カテーテル検査を実施。		
0日後	② 体外循環下(ヘパリン使用)で、大動脈弁置換術・僧帽弁形成術・冠動脈バイパス術を施行。手術直後に血小板数が急激に低下。血小板製剤を輸血後、血小板数回復。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヘパリン(術中)</li> <li>・血小板製剤輸血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板数:4.0万/<math>\mu</math>L(術直後)、16.8万/<math>\mu</math>L(血小板製剤輸血後)</li> </ul>
7日後	心房細動に対する治療として抗凝固療法を再開。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ワルファリン再開</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HIT抗体検査:陽性</li> </ul>
9日後	③ 左片麻痺と構音障害が出現し、脳血管造影を施行。右中大脳動脈閉塞が見られたため、機械的血栓破碎術を施行、一旦開通したものの、新たに右前大脳動脈に線状血栓発生(約30分後)、右中大脳動脈も再度閉塞。血管造影後のMRIで右中大脳動脈領域に加え、右前大脳動脈領域に梗塞が出現。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヘパリン中止</li> <li>・アルガトロバン開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・右中大脳動脈閉塞</li> <li>・右前大脳動脈閉塞</li> <li>・HIT抗体検査:陽性</li> </ul>
11日後	心内血栓は検出されず。		

■ 写真1  
脳血管造影



■ 写真2  
血管造影終了直後の  
頭部MRI拡散強調画像

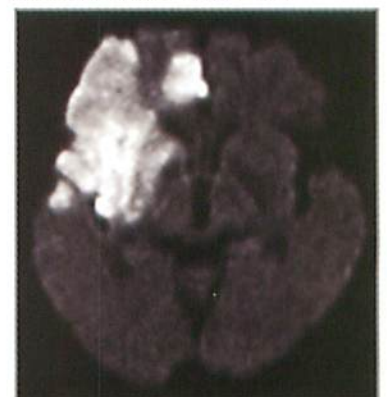


Table with columns: 商品名, 和名, 洋名, 承認条件, 警告, 使用上の注意. Contains product name, manufacturer, approval date, and key safety warnings.

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において、出血性脳梗塞の発現が認められている。脳血栓症の患者に使用する場合、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分にを行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 出血している患者：頭蓋内出血、出血性脳梗塞、血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管出血、尿路出血、咯血、流産等、分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等(出血している患者に投与した場合には止血が困難になるおそれがある。〔警告〕の項参照)
(2) 脳血栓症又は脳塞栓のおそれがある患者(ただし、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の患者を除く)(出血性脳梗塞を起こすおそれがある。〔警告〕及び「重要な基本的注意」の項参照)
(3) 重篤な意識障害を伴う大便秘塞の患者(大便秘塞の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある。〔警告〕の項参照)
(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状: 有効成分(1管(2mL)中) アルガトロバン水和物 10mg. 性状・剤形 無色澄明・注射液・褐色安瓿入り. pH 5.5~6.8.

- 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、座位保持、食事)の改善
2. 慢性動脈閉塞症(パーシャール病、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ピンⅢ欠乏患者
アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者
(アンチトロンピン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
\*\*4. 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

- 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、座位保持、食事)の改善
2. 慢性動脈閉塞症(パーシャール病、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ピンⅢ欠乏患者
アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者
(アンチトロンピン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
\*\*4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制

用法・用量: 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、座位保持、食事)の改善
2. 慢性動脈閉塞症(パーシャール病、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ピンⅢ欠乏患者
アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者
(アンチトロンピン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
\*\*4. 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

Table with columns: 体重, 0.7µg/kg/分, 0.2µg/kg/分. Contains dosage adjustment data for different body weights.

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
\*\* (1) 出血の可能性がある患者：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) 抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、溶剤又はフィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤を投与中の患者(これらの薬剤と併用することにより、出血傾向の増強を起こすおそれがある。減量するなどの注意すること。〔相互作用〕の項参照)
(3) 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に行いつつ使用する。
(2) 脳血栓症の患者に使用する。本剤の投与により出血性脳梗塞、脳内出血を助長する可能性がある。臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分にを行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止すること。〔警告〕の項参照)
\*\* (3) 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使用する場合、下記の点に留意すること。
1) 本剤を投与する際には、血小板数、aPTT及びプロトロンビン時間(PT)等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与すること。〔用法・用量に留意すること〕の項参照)
2) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の患者のうち、脳塞栓又は脳梗塞のおそれのある患者に対しては、治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し、適応を検討すること。〔禁忌〕の項参照)
3) 播種性血管内血液凝固症候群(DIC)に対する本剤の有効性は確認されていないので、基礎疾患、合併症等を十分に確認し、鑑別を行うこと。
4) 本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与を中止し、肝機能及びPT、aPTTを頻回に検査し、観察を十分にすること。
(4) 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を行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
2) 外末患部患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。
3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)

Table with columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Lists drug interactions and their effects.

- 4. 副作用
脳血栓症急性期
承認前の調査417例中報告された副作用は4.1%(17例)で、主な副作用は血小板・出血凝集障害(血尿)1.0%(4例)、血管(心臓外)障害(出血性脳梗塞)0.7%(3例)、発疹等の皮膚・皮膚付属器障害0.7%(3例)であった。承認後における使用成績調査では、3,360例中報告された副作用は8.0%(267例)で、主な副作用はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害4.4%(148例)、血管(心臓外)障害(出血性脳梗塞)1.2%(41例)、血尿、消化管出血等の血小板・出血凝集障害1.2%(39例)であった。(再審査終了時)
慢性動脈閉塞症
承認前の調査180例中報告された副作用は13.3%(24例)で、主な副作用は熱感、下肢痛等の一般的全身障害3.9%(7例)、下痢、嘔気等の消化管障害3.3%(6例)、発疹、皮膚等の皮膚・皮膚付属器障害2.2%(4例)等であった。承認後における使用成績調査では、5,019例中報告された副作用は3.5%(177例)で、主な副作用は出血、血尿等の血小板・出血凝集障害1.0%(52例)、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害0.7%(35例)、下痢、嘔気等の消化管障害0.5%(25例)等であった。(再審査終了時)
血液体外循環
アンチトロンピンⅢ低下状態の血液透析患者を対象とした承認前の調査4例中報告された副作用は下痢2例であった。承認後における調査では、80例中報告された副作用は17.5%(14例)で、その内訳は血小板・出血凝集障害12.5%(10例)、赤血球障害6.3%(5例)、肝臓・胆管系障害2.5%(2例)、代謝・栄養障害2.5%(2例)、白血球・網内系障害1.3%(1例)であった。(再審査終了時)
\*\*ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)
国内で実施された本剤単導治療では、8例中6例に、出血関連の副作用5件、肝障害4件、皮膚2件等の副作用が報告された。
海外での臨床試験(米国で行われた臨床試験(安全性評価対象症例567例)では、168件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害27件、悪心等の胃腸障害24件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害18件等であった。

- (1) 重大な副作用
1) 出血性脳梗塞(1.2%) 脳血栓症急性期の患者に使用した場合、出血性脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔警告〕の項参照)
2) 脳出血(0.1%)、消化管出血(0.2%) 脳出血、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3) ショック・アナフィラキシーショック(頻度不明) ショック、アナフィラキシーショック(蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) 虚症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.02%) 慢性動脈閉塞症の調査、黄疸(0.03%) 脳血栓症急性期の調査：劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用

Table with columns: 種類, 頻度, 0.1~5%未満, 0.1%未満. Lists side effects and their frequencies.

- 5. 高齢者への投与
高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。なお、65歳以上の高齢者における副作用発現率は、脳血栓症急性期の使用成績調査では7.8%(184/2,357例)、慢性動脈閉塞症の使用成績調査では3.4%(117/3,392例)であった。
6. 妊婦、産婦、授乳中等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。(動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。)
7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
8. 適用上の注意
1) 開封時 アンピカカットの異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で拭きカッターを使用すること。
2) 投与時 本剤はそのまま静脈内に投与せず、希釈して希釈液を使用すること。(本剤を原液のまま投与すると、溶血を起こすおそれがある。)

詳細は添付文書等をご参照ください。



資料請求先  
田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3-2-10

NOV-322AB  
2009年5月作成