

世界的なヘパリン起因性血小板減少症の治療薬

## アルガトロバン水和物(ノバスタン®HI注)

田辺三菱製薬株式会社 開発本部 臨床計画第一部 渡邊 和男

## ■はじめに

アルガトロバン水和物（以下、アルガトロバン）は、本邦で開発された世界初の直接的抗トロンビン薬である。本邦では、慢性動脈閉塞症、脳血栓症急性期およびアンチトロンビンⅢ（antithrombinⅢ：以下、ATⅢ）欠乏患者・ATⅢ低下をとともなう患者における血液透析時の抗凝固薬として承認を取得している。一方、海外において本剤は、ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：以下、HIT）の治療薬として注目を集め、2000年に米国で承認されたのをはじめとして、現在10カ国で承認を取得している。さらに海外のHIT治療ガイドラインにおいて、本剤は第一選択薬のひとつとして推奨されており、HITの治療薬として広く使用されている。

本邦におけるHITの効能については、医師主導試験が実施され、その結果をもとに2008年7月16日付で、「HITにおける血栓症の発症抑制」の効能・効果で承認を取得した。

## ■ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）

HITは、抗凝固薬であるヘパリン製剤の副作用であり、ヘパリン製剤を投与することにより、血小板数の減少とともに、過凝固状態に陥り、時に脳梗塞、動脈血栓塞栓症、心筋梗塞等の致死性の血栓塞栓症を合併する疾患である。HITは投与されたヘパリンと血小板から放出される血小板第4因子の複合体に対して抗体が産生され、この抗体が血小板ならびに血管内皮の活性化を引き起こし過剰のトロンビンを産生することで、さらに凝固反応、血小板の活性化を促進し、血小板数の減少ならびに血栓塞栓症を引き起こす。HITの発症率は、海外において0.1-5%とさまざまな報告がある<sup>1)</sup>。本邦ではHITの発症率の検討は少ないが、急性冠症候群患

者を対象とした調査において、ヘパリン製剤が投与された254名中4名（1.6%）でHITが発症したと報告されている<sup>2)</sup>。

HITを発症した場合は、ヘパリンの投与中止と代替の抗凝固薬の投与が必要とされている<sup>1)</sup>。ヘパリンの投与を中止することにより、血小板数は回復するが、代替の抗凝固薬の投与を行わない場合は、30日以内の血栓塞栓症の発症リスクが50%を超えることが報告されている<sup>3)</sup>。

海外においては、その病因・診断等の検討がなされ、ガイドラインが作成されている<sup>1)</sup>。また、いくつかの治療薬が承認されており、医療現場に供されている。

一方、本邦においても、2006年4月にヘパリン製剤の添付文書に、原則禁忌として「HITの既往歴のある患者」が追加され、医療現場での認識が高まりつつある。

HITの治療は医療現場の医師がヘパリンの重大な副作用としてHITを念頭においておくことが重要であり、非適切な対応を行うと症状が重症化する。すなわち、ヘパリン製剤使用中に発症するHITに対して、血小板数減少とそれに随伴する血栓塞栓症をヘパリン製剤の投与量不足と考えると、ヘパリン製剤を増量すると病状の悪化を招くことがある。したがって、HITを疑ったらヘパリン製剤はただちに中止する必要がある<sup>4)</sup>。また、ヘパリンフラッシュのような少量のヘパリン製剤の投与でもHITを発症した報告があることから、治療薬としてのヘパリン製剤だけではなく、圧ラインの確保などのためのヘパリン生食や、ヘパリンコーティングカテーテル、ヘパリンコーティング回路についても中止する必要がある<sup>5)</sup>。さらにHIT発症初期にワルファリン製剤の単独投与を行った場合、凝固因子の低下より先に抗凝固因子（プロテインC）の低下をきたすことで

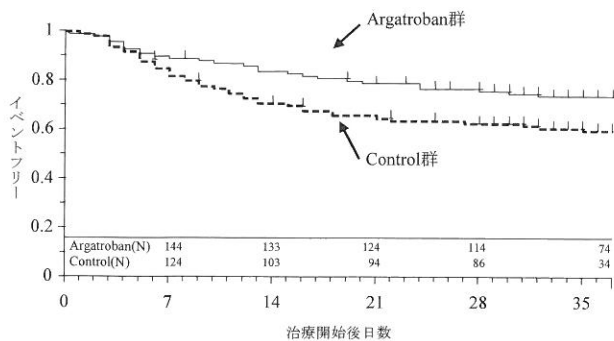


図1 ARG911試験でのすべての原因による死亡，四肢切断，新規血栓塞栓症のうち最も早い事象をイベントとした生存曲線（HIT群）<sup>6)</sup>

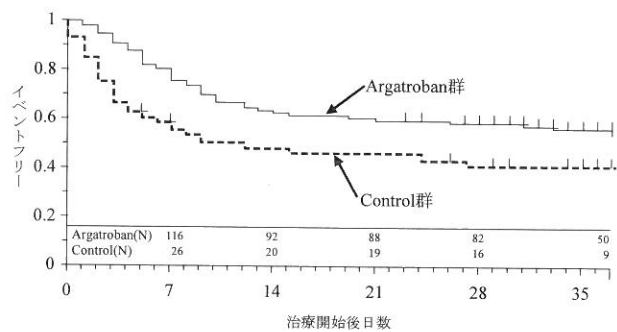


図2 ARG911試験でのすべての原因による死亡，四肢切断，新規血栓塞栓症のうち最も早い事象をイベントとした生存曲線（HITTS群）<sup>6)</sup>

逆に一時的に血栓傾向となり，四肢壊疽をおこすリスクがある。そのため，HIT発症初期でのワルファリン製剤の単独治療は避ける必要がある<sup>5)</sup>。

### ■HITに対するアルガトロバンの臨床試験

海外では，北米においてARG911試験<sup>6)</sup>およびARG915試験<sup>7)</sup>の2つの臨床試験が実施された。2つの試験は，ほぼ同様の試験計画で実施されている。ここでは，ARG911試験の概要について述べる。ARG911試験はHITおよび血栓塞栓症を合併したHIT（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome：HITTS）を対象に実施された。また対照群として，レトロスペクティブにデータを収集したヒストリカルコントロール群が設定された。用法・用量はアルガトロバンとして2.0μg/kg/minで投与を開始し，aPTTを投与前値の1.5-3倍となるように投与量が調節された。投与期間は最大14日間と設定された。その結果，主要評価項目である「すべての原因による死亡，四肢切断および新規血栓塞栓症の発生」において，アルガトロバン投与群はヒストリカルコントロール群に比べて有意に死亡等のイベントの発生を遅らせた（HIT患者：p=0.010，HITTS患者：p=0.014）。HIT患者およびHITTS患者それぞれの主要評価項目に関する生存曲線を図1および2に示す。

安全性については，大出血および小出血の発現が検討された。大出血の発現割合は，HIT群がアルガトロバン投与群：5/160名（3.1%），ヒストリカルコントロール群：12/147名（8.2%），HITTS群がアルガトロバン投与群：16/144名（11.1%），ヒストリカルコントロール群：1/46名（2.2%）であった。小出血の発現割合は，HIT群がアルガトロバン投与群：64/160名（40.0%），ヒストリカルコ

ントロール群：60/147名（40.8%），HITTS群がアルガトロバン投与群：60/144名（41.7%），ヒストリカルコントロール群：19/46名（41.3%）であった。大出血および小出血の発現割合については，アルガトロバン投与群とヒストリカルコントロール群で有意な差はなかった。

以上の結果を踏まえ，北米および欧州において，アルガトロバンはHITの治療薬として，承認を取得している。

本邦で実施された医師主導治験の治験計画は，米国で実施されたARG911試験が踏襲された。アルガトロバンの用法・用量については，国内での使用経験等を踏まえて，アルガトロバンとして0.7μg/kg/minで投与を開始し（肝障害がある患者または出血リスクのある患者は0.2μg/kg/min），aPTTを投与前値の1.5-3倍となるように投与量が調節された。

医師主導治験には8名が登録された。主要評価項目である「すべての原因による死亡，四肢切断および新規血栓塞栓症の発生」の発現割合は，1/8名（12.5%）であった。また，大出血の発現割合は1/8名（12.5%），小出血の発現割合は2/8名（25.0%）であった。

ARG911試験，ARG915試験および医師主導治験の結果を踏まえ，本邦においても，アルガトロバンはHITの治療薬として承認を取得した。

### ■おわりに

本邦におけるHITの認識は，現状高いとはいえない。HITは診断，治療を誤ると重篤化する恐れがある疾患であり，医療現場の啓発が重要である。現在，関係学会と協力しながら，医療現場での啓発を進めており，すべてのHIT患者へ適切な治療が

施されるように企業としても貢献していきたいと考えている。

---

[文献]

- 1) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ( 8 th Edition). Chest 2008 ; 133 : 340-80.
- 2) Matsuo T, Tomaru T, Kario K et al. Incidence of heparin-PF 4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. Thromb Res 2005 ; 115 : 475-81.
- 3) Warkentin TE, Kelton JG. A14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med 1996 ; 101(5) : 502-7.
- 4) 松尾武文. ヘパリン起因性血小板減少症-その病態と治療. 臨血 2002 ; 43(6) : 464-7.
- 5) 宮田茂樹, 山本晴子. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) -診断と治療, 最近の進歩. 高久史磨, 溝口秀昭, 坂田洋一, 金倉謙, 小島勢二編. Annual Review 血液 2008. 東京 : 中外医学社 ; 2008 : p199-210.
- 6) Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2001 ; 103 : 1838-43.
- 7) Lewis BE, Wallis DE, Leya F et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 1849-56.