

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

抗トロンビン剤

アルガトロバン注射液
10mg「サワイ」

ARGATROBAN

アルガトロバン注射液

剤形	注射液
製剤の規制区分	処方せん医薬品* ※注意-医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1 アンプル(20mL) 中日局アルガトロバン水和物10mg含有
一般名	和名: アルガトロバン水和物 洋名: Argatroban Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日: 2009年12月 3日(販売名変更) 薬価基準収載年月日: 2010年 5月28日(販売名変更) 発売年月日: 2001年 7月 6日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL: 0120-381-999、FAX: 06-6394-7355 医療関係者向けホームページ: http://med.sawai.co.jp

本IFは2011年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	17
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
2. 一般名	2	7. 相互作用	18
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	18
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	20
5. 化学名(命名法)	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 小児等への投与	20
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	20
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	15. その他の注意	21
3. 有効成分の確認試験法	4	16. その他	21
4. 有効成分の定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	22
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	22
1. 剤形	6	2. 毒性試験	22
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	24
3. 注射剤の調製法	6	1. 規制区分	24
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 有効期間又は使用期限	24
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 貯法・保存条件	24
6. 溶解後の安定性	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	5. 承認条件等	24
8. 生物学的試験法	8	6. 包装	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	7. 容器の材質	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	8. 同一成分・同効薬	24
11. 力価	8	9. 国際誕生年月日	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	11. 薬価基準収載年月日	25
14. その他	8	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	25
V. 治療に関する項目	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
1. 効能又は効果	9	14. 再審査期間	25
2. 用法及び用量	9	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
3. 臨床成績	10	16. 各種コード	26
VI. 薬効薬理に関する項目	12	17. 保険給付上の注意	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	XI. 文献	27
2. 薬理作用	12	1. 引用文献	27
2. 薬理作用	12	2. その他の参考文献	27
VII. 薬物動態に関する項目	14	XII. 参考資料	28
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 主な外国での発売状況	28
2. 薬物速度論的パラメータ	14	2. 海外における臨床支援情報	28
3. 吸収	15	XIII. 備考	28
4. 分布	15	その他の関連資料	28
5. 代謝	15		
6. 排泄	16		
7. 透析等による除去率	16		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17		
1. 警告内容とその理由	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アルガトロバン注射液10mg「サワイ」は、日局アルガトロバン水和物を含有する抗トロンビン剤である。

アルガトロバン水和物は、合成抗トロンビン薬に分類される抗凝血薬である。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	スロバスタン注10mg(旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2001年3月
上市	2001年7月

2004年11月に「脳血栓症急性期」及び「アンチトロンビンⅢ低下状態における血液体外循環(血液透析)」の効能・効果が追加された。(X. -12. 参照)

また、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、2010年5月に『アルガトロバン注射液10mg「サワイ」』に名称変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 合成抗トロンビン薬に分類される抗凝血薬である。¹⁾
- 2) トロンビンの活性部位に高い親和性を有し、特異的にトロンビンの活性を阻害する。
- 3) トロンビン静注による致死、ラット脳虚血モデルに対して標準製剤と同等の抑制効果を示した。²⁾
- 4) 重大な副作用として、出血性脳梗塞、脳出血、消化管出血、ショック、アナフィラキシーショック、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されている(頻度不明)。
また、副作用として、凝固時間の延長、出血、皮疹(紅斑性発疹等)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇、嘔吐、下痢、頭痛等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

アルガトロバン注射液10mg「サワイ」

2) 洋名

ARGATROBAN

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

アルガトロバン水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

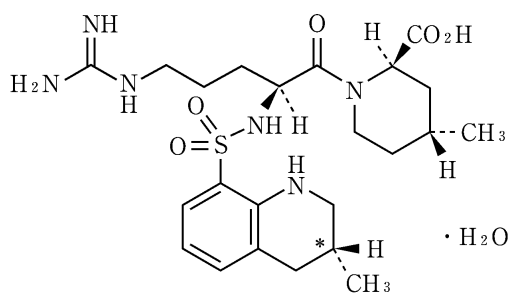
Argatroban Hydrate(JAN)

Argatroban(INN)

3) ステム

-troban : thromboxane A₂-receptor antagonist 抗血栓用剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₃H₃₆N₆O₅S·H₂O

分子量 : 526.65

5. 化学名(命名法)
(2*R*,4*R*)-4-Methyl-1-((2*S*)-2-[[*(3RS)*-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl]sulfonyl]amino-5-guanidinopentanoyl)piperidine-2-carboxylic acid monohydrate
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
7. CAS 登録番号
74863-84-6[無水物]
141396-28-3[水和物]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

溶媒	本品 1 gを溶解するための溶媒量 ¹⁾
酢酸(100)	約 9 mL
メタノール	約85mL
エタノール(99.5)	約450mL

3) 吸湿性

水分：2.5～4.5% (0.2g、容量滴定法、直接滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：180～220℃ (分解)³⁾

5) 酸塩基解離定数

pKa=0.5、11.0⁴⁾

6) 分配係数

0.031(クロロホルム系/pH 6)⁴⁾

7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+175～+185° (脱水物に換算したもの0.2g、メタノール、25mL、100mm)

比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (260nm)：136、 $E_{1cm}^{1\%}$ (290nm)：94

[本品のエタノール(99.5)溶液(1→20000)]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光：光によって徐々に分解する。

保存条件：遮光して保存する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「アルガトロバン水和物」の確認試験に準ずる。

4. 有効成分の定量法
日局「アルガトロバン水和物」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：注射液

規格：1 アンプル(20mL)中に日局アルガトロバン水和物10mgを含有

性状：無色澄明の注射液(褐色アンプル入り)

2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH	5.2～7.2
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

有：窒素

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

	有効成分・含量	実充填量*
注射液10mg	1 アンプル(20mL)中、日局アルガトロバン水和物10mg	約20.7mL(約10.4mg)

※：本剤は、調製時の損失を考慮に入れ、上記のように過量充填されている。

2) 添加物

添加物として、D-ソルビトール1.08g、pH調節剤を含有する。

3) 電解質の濃度

該当資料なし

4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

5) その他

熱量：1 アンプル中、D-ソルビトールとして約3 kcal(理論値)

3. 注射剤の調製法

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60mg)を適当量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回、1回3時間かけて点滴静注する。

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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

1) アンプル品の安定性(加速試験)

アルガトロバン注射液10mg「サワイ」(褐色ガラスアンプルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左
浸透圧比	1.1	1.1
確認試験	規格に適合	同左
pH	6.3	6.2
エンドトキシン試験	7.46EU/mg未満であった	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左
定量試験※	100.7	100.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) アンプル品の安定性(長期保存試験)

アルガトロバン注射液10mg「サワイ」(褐色ガラスアンプルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色澄明の注射液であった	同左
浸透圧比	1.1	1.1
pH	6.3	6.3
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
定量試験※	101.7	100.5

※：表示量に対する含有率(%)

6. 溶解後の安定性

別紙「配合変化試験成績」参照⁷⁾

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

別紙「配合変化試験成績」参照⁷⁾

<pH変動試験結果>⁷⁾

含量/容量	規格 pH	試料 pH	外 観	(A) 0.1mol/L HCl (B) 0.1mol/L NaOH	最終pH 又は変化点pH	移動指数	変化所見
10mg/20mL	5.2~ 7.2	6.09	無色澄明	(A) 10mL	1.36	4.73	変化なし
				(B) 10mL	12.64	6.55	変化なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 1-ナフトール試液及びジアセチル試液による呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

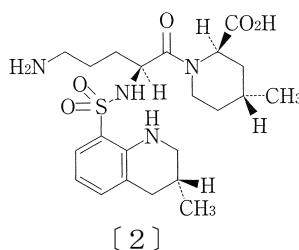
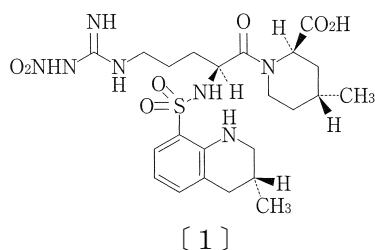
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混在する可能性のある主たる類縁物質は、次の〔1〕及び〔2〕がある。¹⁾



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

アンプルカット時：本品はワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方へ折ること。
なお、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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)

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

血液体外循環時に使用する場合、播種性血管内血液凝固症候群(DIC)に伴うアンチトロンビンⅢ低下患者では、血液体外循環時に投与した経験がないので、投与しないことが望ましい。

2. 用法及び用量

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60mg)を適量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を適量の輸液で希釈し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。

V. 治療に関する項目

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 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週間以内をめどとすること。
- 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検討し、本剤を漫然と使用しないこと。

3. 臨床成績

アルガトロバン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

脳血栓症におけるプラセボを対照とした二重盲検試験における発症後48時間以内の改善度(改善以上)66.7%(20/30)、プラセボ群22.6%(7/31)⁸⁾

3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヘパリン製剤、アンチトロンビンⅢ製剤

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

アルガトロバンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

トロンビンの活性部位と立体構造に結合することにより、トロンビンによる ①フィブリン生成 ②血小板凝集 ③血管収縮—の3つの作用を抑制する。⁸⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

1) トロンビン静注による致死率への影響²⁾

ラット(Wistar系、雄、5週齢)にトロンビンを持続注入したときの致死率に対するアルガトロバン注射液10mg「サワイ」および標準製剤の効果を検討した。

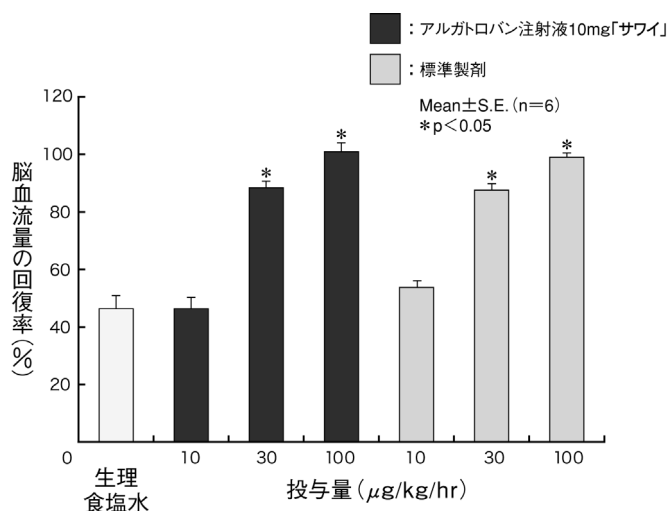
その結果、両製剤の静脈内投与により、ラットの死亡は用量依存的に抑制された。両製剤のED₅₀(50% Effective Dose)を算出した結果、アルガトロバン注射液10mg「サワイ」では0.77mg/kg、標準製剤では0.85mg/kgとなり、両製剤間で有意な差は認められなかった。

薬 剤	投与量 (mg/kg)	例数 (匹)	生存率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
生理食塩水	0	10	0	
アルガトロバン注射液10mg 「サワイ」	0.3	10	10	0.77
	1	10	60	
	3	9	100	
標準製剤	0.3	10	10	0.85
	1	10	50	
	3	10	100	

2) ラット脳虚血モデルにおける脳血流に及ぼす影響²⁾

総頸動脈を結紮したラット脳虚血モデル(Wistar系、雄、9週齢)を用いて、再灌流時の中大脳動脈の血流量を評価の指標としてアルガトロバン注射液10mg「サワイ」および標準製剤の薬効を検討した。

その結果、両製剤を静脈内へ持続投与することにより、再灌流時の脳血流量の回復率は用量依存的に上昇し、30 μg/kg/hr以上の投与量で有意な差が認められた。両製剤間の同一用量における脳血流量の回復率に有意な差は認められなかった。



3) 作用発現時間・持続時間

抗凝固活性は静注後すぐにみられる。⁹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

アルガトロバン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法
 - 1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
 - 2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
 - 3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
 - 4) 中毒域
該当資料なし
 - 5) 食事・併用薬の影響
VIII. -7. 参照
 - 6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ
 - 1) コンパートメントモデル
該当資料なし
 - 2) 吸収速度定数
該当しない
 - 3) バイオアベイラビリティ
該当しない
 - 4) 消失速度定数
該当資料なし
 - 5) クリアランス
該当資料なし
 - 6) 分布容積
該当資料なし

- 7) 血漿蛋白結合率
54%¹⁾
3. 吸収
該当資料なし
4. 分布
1) 血液-脳関門通過性
＜参考＞通過する(ラット)¹⁰⁾
- 2) 血液-胎盤関門通過性
＜参考＞通過する(ラット)¹⁰⁾
- 3) 乳汁への移行性
＜参考＞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。
- 4) 髄液への移行性
該当資料なし
- 5) その他の組織への移行性
＜参考＞肝、腎、消化管は血漿濃度より高値。脳、睾丸、子宮、卵巣では血漿より低値(ラット、3 mg/kg、静)¹⁰⁾
5. 代謝
1) 代謝部位及び代謝経路
肝臓⁹⁾
主な代謝経路はキノリン環の酸化である。¹⁾
- 2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種
酸化代謝にはCYP3A4が主に関与⁴⁾
- 3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- 4) 代謝物の活性の有無及び比率
主代謝物は弱い抗凝固活性をもつ⁹⁾
- 5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

健常成人に300 μ g/分で30分間点滴静注したとき、投与後24時間までに尿中には未変化体22.8%、代謝物1.7%、ふん中には未変化体12.4%、代謝物13.1%が排泄される。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

7. 透析等による除去率

血中では蛋白と可逆的に結合するので透析による除去は期待できない。¹⁾

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

アルガトロバン製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。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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〔出血性脳梗塞を起こすおそれがある(「警告」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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由

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ので、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。〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<p>重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>3) 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。</p> <p>(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、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。</p> <p>(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。</p>
--

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当項目なし

2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	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	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	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が考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン オザグレネルナトリウム チクロピジン塩酸塩 クロピドグレル硫酸塩 シロスタゾール ジピリダモール 等	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	血小板凝集を抑制することにより、出血傾向を増強することが考えられる。
血栓溶解剤 アルテプラナーゼ ウロキナーゼ 等	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	プラスミノーゲンをプラスミンに変換させ、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酵素製剤 バトロキシビン等	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) 出血性脳梗塞：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、消化管出血：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：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、肝機能障害、黄疸：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。

3) その他の副作用

2) その他の副作用

		頻度不明
血	液 ^{注1)}	凝固時間の延長、出血、血尿、貧血(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少)、白血球増多、白血球減少、血小板減少
過	敏 症 ^{注2)}	皮疹(紅斑性発疹等)、そう痒、蕁麻疹
血	管	血管痛、血管炎
肝	臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
腎	臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
消	化 器	嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛
そ	の 他	頭痛、四肢の疼痛、四肢のしびれ、ふらつき、不整脈、心悸亢進、熱感、潮紅、悪寒、発熱、発汗、胸痛、過換気症候群、呼吸困難、血圧上昇、血圧低下、浮腫、腫脹、倦怠感、血清総蛋白減少

注1) このような場合には減量又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。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

アルガトロバン製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は3.87%(201/5,199)であり、主な副作用はALT(GPT)上昇0.33%、肝機能異常0.31%、AST(GOT)上昇0.31%、出血・出血傾向0.27%、嘔気・悪心0.25%等であった。¹²⁾

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用

1) 重大な副作用(頻度不明)

(3) ショック、アナフィラキシーショック：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。

2) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注2)}	皮疹(紅斑性発疹等)、そう痒、蕁麻疹

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。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

13. 過量投与

1) 症状：本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。
 2) 処置：出血性の合併症が発現した場合は本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていないので、症状に応じて、外科的止血や新鮮凍結血漿輸注など適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

アンプルカット時：本品はワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方へ折ること。なお、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意
 該当項目なし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

アルガトロバンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)³⁾

動物種	性	経口	皮下注	腹腔内	静注
マウス	♂	15,000以上	3,750	475	81以上 (投与限界量)
ラット	♂	15,000以上	700	320	81以上 (投与限界量)

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

イヌへの最大無影響量(静注) 3 mg/kg/日(1ヵ月) 特記すべき異常所見なし³⁾

2) 慢性毒性試験

イヌへの最大無影響量(静注) 1 mg/kg/日(6ヵ月) 特記すべき異常所見なし³⁾

3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラット静脈内投与では27mg/kgまでは雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった。¹³⁾

2) 器官形成期投与試験

ラット静脈内投与では27mg/kgまでは催奇形作用や生後児の成長、発達等に異常は認められなかった。また、ウサギ静脈内投与でも10.8mg/kgまでは催奇形作用は認められなかった。¹³⁾

3) 周産期・授乳期投与試験

ラット静脈内投与では27mg/kgまでは分娩、出生後の児への影響は認められなかった。¹³⁾

4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた全身アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、受身血球凝集反応および寒天ゲル内沈降反応において免疫原性およびアレルギー原性は認められなかった。また、マウスを用いた特異的IgE抗体産生に関する検討においても抗原性は認められなかった。¹³⁾

2) 変異原性試験

不定期DNA合成試験、染色体異常試験および復帰変異試験において変異原性作用は認められなかった。¹³⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	特になし

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取り扱いについて

VIII. -14. 参照

2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10アンプル

7. 容器の材質

褐色ガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分：スロンノンHI注10mg/2mL/ノバスタンHI注10mg/2mL

同効薬：脳血栓症急性期：オザグレネルナトリウム、ウロキナーゼ

慢性動脈閉塞症：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス、
サルポグレラート塩酸塩、チクロピジン塩酸塩等

血液体外循環：ナファモスタットメシル酸塩等

9. 国際誕生年月日
 該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 ●アルガトロバン注射液10mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2009年12月3日(販売名変更)、承認番号：22100AMX02333000
 スロバスタン注10mg(旧販売名)
 製造販売承認年月日：2001年3月15日、承認番号：21300AMZ00350000

11. 薬価基準収載年月日
 ●アルガトロバン注射液10mg「サワイ」：2010年5月28日(販売名変更)
 スロバスタン注10mg(旧販売名)：2001年7月6日 経過措置期間終了：2011年3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
 スロバスタン注10mg(旧販売名)
 承認年月日：2004年11月10日
 効能・効果内容：以下の効能・効果を追加した。
 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)
 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)
 用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連する用法・用量を追加した。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 該当しない

14. 再審査期間
 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。
 慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合：V. -2. 参照

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
114060601	2190408A1089	621406001

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI . 文献

1 . 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, “第十六改正 日本薬局方解説書,” 廣川書店, 東京, 2011, C-332-C-338.
- 2) 中田哲史他, 薬理と治療, **33**(2), 107(2005).
- 3) 薬事研究会編, “規制医薬品事典,” 第5版, じほう, 東京, 1992, p. 21.
- 4) 平田純生他編, “透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法,” 改訂2版, じほう, 東京, 2009, pp. 455-456.
- 5)～6) 沢井製薬 社内資料[安定性試験]
- 7) 沢井製薬 社内資料[配合変化試験成績]
- 8) JAPAN DRUGS編集委員会編, “JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧,” 2008～2009年版, メディカルレビュー社, 大阪, 2008, pp. 141-142.
- 9) Martindale : The Complete Drug Reference 35th edition(2007), p. 1092.
- 10) 大阪府病院薬剤師会編, “医薬品要覧,” 第5版, じほう, 東京, 1992, p. 732.
- 11) 平田純生編, “腎不全と薬の使い方Q&A－腎不全時の薬物投与一覧－,” じほう, 東京, 2005, p. 570.
- 12) 厚生省医薬安全局, “平成9年度 新医薬品等の副作用のまとめ,” 1999, pp. 43-44.
- 13) 薬事日報社編, “最近の新薬,” 第42集, 1991年版, 薬事日報社, 東京, 1991, pp. 326-328.

2 . その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

