

「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」改訂のお知らせ

選択的抗トロンビン剤

処方箋医薬品^{注1)}

アルガトロバン^注シリンジ10mg 「NP」

ARGATROBAN INJECTION SYRINGE

2019年1月

ニプロ株式会社

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の「効能・効果」、「用法・用量」が追加承認されました。それに伴い、関連する「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

本剤のご使用に際しましては、添付文書の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂のポイント>

「ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型」に係る効能・効果、用法・用量の追加承認に伴う、使用上の注意改訂

記

改訂後(_____ 下線：追加記載)	改訂前(_____ 下線：削除)
<p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 現行のとおり</p> <p>2. <u>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)</u>[出血性脳梗塞を起こすおそれがある。] (「警告」及び「2.重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>3.～4. 現行のとおり</p>	<p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 略</p> <p>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)</p> <p>3.～4. 略</p>
<p>【効能・効果】</p> <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 ・発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)</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>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</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></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>	<p>【効能・効果】</p> <p>○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)</p> <p>○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、安静時疼痛並びに冷感の改善</p> <p>○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)</p>

部：記載整備

改訂後(_____ 下線：追加記載)	改訂前(_____ 下線：削除)
<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <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 ・発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く) 現行のとおり</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 現行のとおり</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) ・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> 通常、成人に、体外循環開始時に1筒(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筒(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筒(アルガトロバン水和物として5～40mg)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> 本剤をそのまま又は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0.1mg/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6μg/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、0.7μg/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> 本剤をそのまま又は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0.7μg/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。</p>	<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>○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) 略</p> <p>○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、安静時疼痛並びに冷感の改善 略</p> <p>○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筒(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筒(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筒(アルガトロバン水和物として5～40mg)を目安とする。</p>

改訂後(_____ 下線：追加記載)

改訂前(_____ 下線：削除)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 現行のとおり
2. アンチトロンビンⅢ低下状態の血液透析患者に使用する場合
現行のとおり
3. 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使用する場合
 - 1) 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、0.7μg/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) 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に対して術後4時間以降も抗凝固療法が必要な場合は、0.2μg/kg/分に減量するなど注意すること。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。
 - 3) 本剤による治療開始及び投与量変更時には、以下の表を参考に投与すること。

1. 略
2. 血液体外循環時に使用する場合
略

本剤を希釈せずに、6μg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	6μg/kg/分	
	アルガトロバン水和物として(mg/時)	本剤として(mL/時)
40kg	14.4	28.8
50kg	18.0	36.0
60kg	21.6	43.2
70kg	25.2	50.4

本剤を希釈せずに、0.7μg/kg/分あるいは0.2μg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	0.7μg/kg/分		0.2μg/kg/分	
	アルガトロバン水和物として(mg/時)	本剤として(mL/時)	アルガトロバン水和物として(mg/時)	本剤として(mL/時)
40kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70kg	2.9	5.8	0.8	1.6

4) 術後4時間以降も抗凝固療法を継続する必要があり、本剤を0.7 µg/kg/分に減量後、aPTTが投与前値の3倍を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域(投与前値の1.5～3倍以下)に回復したことを確認し、再開時の投与量は、投与中止前の1/2の用量を目安にすること。

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、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。
- 2) 本剤による治療開始時には、以下の表を参考に投与を開始すること。

本剤を希釈せずに、0.7 µg/kg/分あるいは0.2 µg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	0.7 µg/kg/分		0.2 µg/kg/分	
	アルガトロバン水和物として(mg/時)	本剤として(mL/時)	アルガトロバン水和物として(mg/時)	本剤として(mL/時)
40kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70kg	2.9	5.8	0.8	1.6

- 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を測定することが望ましい。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。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域(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、投与中止前の1/2の用量を目安に開始すること。

改訂後(_____ 下線：追加記載)	改訂前(_____ 下線：削除)
<p>6) 本剤を使用することにより血小板数が回復し、安定した場合には、経口抗凝固薬(ワルファリン等)による治療の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日間程度併用すること。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、本剤中止後にPT-INRが短縮することに注意すること。</p> <p>7) 経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除き、本剤を漫然と使用しないこと。(他社が実施した国内外の臨床試験においてアルガトロバン製剤投与期間はおおむね7～14日間であった。また、他社が実施した国内の臨床試験では、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。)</p>	
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)～2) 現行のとおり</p> <p>3) <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に使用する場合、下記の点に留意すること。</u></p> <p>(1) <u>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</u></p> <p>(2) <u>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</u></p> <p>(3) <u>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。</u></p> <p>(4) <u>本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与継続によるリスクとベネフィットを慎重に判断し、投与継続の可否を検討すること。また、投与を継続する場合は、肝機能及びPT、aPTTを頻回に検査し、観察を十分に行うこと。</u></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に使用する場合、本剤のクリアランスが低下している肝機能障害、又は出血のリスクのある患者に対する本剤の使用経験の報告はないことから、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。</u></p> <p>5) 現行3)のとおり</p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)～3) 略</p>

改訂後(_____ 下線：追加記載)			改訂前(_____ 下線：削除)		
3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)			3. 相互作用 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、 <u>本剤を減量するなど注意すること。ただし、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使用する場合には、経皮的冠インターベンション施行において併用が必須とされる薬剤(アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等)との併用を理由に減量しないこと。</u>	現行のとおり	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、 <u>減量するなど注意すること。</u>	略

【改訂の理由】

2019年1月9日付けで、「ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型」に係る「効能・効果」、「用法・用量」が追加承認されました。これに伴い、関連する使用上の注意事項を改訂致しました。

以上

今後とも当社製品のご使用にあたって副作用等の有害事象をご経験の際には、当社MRまで、できるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

- ◎DSU(医薬品安全対策情報)No. 277掲載 (平成31年3月発行予定)
- ◎流通の関係上、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに日数を要することもございますので、何卒ご了承くださいませようお願い申し上げます。
- ◎改訂後の添付文書情報は当社ホームページ(<http://www.nipro.co.jp/>)に掲載しています。また医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)にも掲載されます。