

アルガトロバン注シリンジ 10mg 「NP」
Argatroban Injection Syringes

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21700AMZ00396 |
| 販売開始 | 2006年3月 |

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 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。[2.1、2.3、8.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。][1.、9.5.1 参照]
- 2.2 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。]
- 2.3 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。][1. 参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | 有効成分 | 添加剤 |
|-----------------------|--|--|
| アルガトロバン注シリンジ 10mg「NP」 | 1シリンジ(20mL)中 日本薬局方 アルガトロバン水和物 10mg | 1シリンジ(20mL)中 D-ソルビトール 1.08g 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量 |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | pH | 浸透圧比 | 性状 |
|-----------------------|---------|--------------------|--------|
| アルガトロバン注シリンジ 10mg「NP」 | 5.2~7.2 | 約1 (生理食塩液に対する比) | 無色澄明の液 |

4. 効能・効果

- 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)
- 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
- 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

- 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
- 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

5. 効能・効果に関連する注意
(血液体外循環)

- 5.1 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。
- 〈HIT Ⅱ型における血栓症の発症抑制〉
- 5.2 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。
- 5.3 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。

6. 用法・用量

〈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筒(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筒(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。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〈慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症)〉

通常、成人1回1筒(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。

〈血液体外循環〉

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。

〈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〉

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6 μ g/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 μ g/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。

〈HIT II型における血栓症の発症抑制〉

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。

7. 用法・用量に関連する注意

〈慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症)〉

7.1 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。

〈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〉

7.2 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。

7.3 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。

7.4 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。

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 |

7.5 術後4時間以降も抗凝固療法を継続する必要がある、本剤を0.7µg/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。

〈HIT II型における血栓症の発症抑制〉

7.6 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(0.2µg/kg/分)から投与を開始するなど注意すること。

7.7 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、0.7µg/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 |

7.8 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。[8.3参照]

7.9 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。[8.3参照]

7.10 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。[8.3参照]

7.11 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。[10.2参照]

7.12 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(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)。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

〈脳血栓症急性期(ラクネを除く)〉

8.2 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。[1.参照]

〈HIT II型における血栓症の発症抑制〉

8.3 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。[7.8-7.10 参照]

8.4 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。

〈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〉

8.5 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。

〈血液体外循環〉

8.6 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。

8.7 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。

8.8 アンチトロンビンⅢ低下状態の患者では、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

9.5 妊婦

9.5.1 流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦には投与しないこと。[2.1 参照]

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。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。

10. 相互作用

10.2 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 [7.11 参照] | 出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、本剤を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、凝固時間を延長するためと考えられる。 |
| 血栓溶解剤 アルテプラゼ、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、本剤を減量するなど注意すること。 | プラスミノ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と考えられる。 |
| フィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤 バトロキシピン等 | 出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、本剤を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ためと考えられる。 |
| 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 | 〈効能共通〉 出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。 〈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〉 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)との併用を理由に本剤を減量しないこと。 | 血小板凝集を抑制するためと考えられる。 |

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血性脳梗塞(0.5%)

脳血栓症急性期の患者に使用した場合あらわれることがある。[1. 参照]

11.1.2 脳出血、消化管出血(いずれも頻度不明)

11.1.3 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等があらわれることがある。

11.1.4 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

11.2 その他の副作用

| | 0.1~5%未満 | 頻度不明 |
|-----|---|------------|
| 血液 | 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 | 凝固時間の延長、出血 |
| 過敏症 | 皮疹(紅斑性発疹等) | そう痒、蕁麻疹 |
| 血管 | 血管痛、血管炎 | |

| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|-----|---------------------------------------|---|
| 肝臓 | AST 上昇、ALT 上昇、ALP 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 | 下痢、食欲不振、腹痛 | 嘔吐 |
| その他 | 頭痛、不整脈、熱感、過換気症候群、呼吸 困難、血圧上昇 | 四肢の疼痛、四肢のし びれ、ふらつき、心悸 亢進、潮紅、悪寒、発 熱、発汗、胸痛、血圧 低下、浮腫、腫脹、倦 怠感、血清総蛋白減少 |

13. 過量投与

13.1 症状

出血の危険性が増大する。

13.2 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

14.1 全般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・感染に対する配慮をすること。
- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。特に低温下ではシリンジが破損しやすいので注意すること。
- ・押子(プランジャー)が外れたり、ガasketが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。
- ・押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガasketから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。
- ・押子をひかないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は光分解をうけやすいので、シリンジは使用直前にプリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒(バレル)を持って取り出し、直ちに使用すること。

14.2.2 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。シリンジポンプ使用中に押子が外れた場合、サイフォンing(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。

14.2.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注射針、血液回路等に確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.2.4 シリンジポンプを用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認するとともに、シリンジポンプの取扱説明書に従って投与すること。
- ・シリンジポンプの送り機構(スライダー)のフックに確実にセットすること。正しくセットされていない場合、サイフォンingや逆流が起こるおそれがある。
- ・本シリンジは、抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いること。血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合、ガasketが押子から外れたり、シリンジポンプの送り機構のフックから押子が外れ、本剤が急速注入されるおそれがある。

14.3 薬剤投与後の注意

開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人6例にアルガトロバン水和物2.25、4.5、9.0mgを30分間かけて点滴静注したとき、血中からの消失は速やかで半減期は15分(α 相)、30分(β 相)であった¹⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人5例にアルガトロバン水和物9.0mg、3時間の点滴静注を1日1回、3日間繰り返したとき、血中濃度は速やかに上昇した後プラトーに達し、蓄積性は認められなかった¹⁾。

16.3 分布

¹⁴C-アルガトロバン(5×10^{-7} M)のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は、53.7%及び20.3%であった(*in vitro*)²⁾。

16.4 代謝

酸化的代謝に関与する主な薬物代謝酵素はCYP3A4であった³⁾。

16.5 排泄

健康成人にアルガトロバン水和物を300 μ g/分の速度で30分間点滴静注したとき、投与後24時間までに未変化体及びキノリン環の酸化による代謝物が尿中にそれぞれ22.8%及び1.7%、糞中にそれぞれ12.4%及び13.1%排泄された⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳血栓症急性期〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

脳血栓症急性期患者を対象として、はじめの2日間にアルガトロバン水和物30mg/日あるいは60mg/日を持続点滴静注し、3日目以降5日間はアルガトロバン水和物10mgを1日2回、3時間かけて点滴静注したプラセボ対照二重盲検比較試験において、投与開始7日後の最終全般改善度(改善以上)はアルガトロバン水和物30mg群で43.5%(20/46例)、アルガトロバン水和物60mg群で47.7%(21/44例)、プラセボ群で31.9%(15/47例)であった。

副作用の発現頻度はアルガトロバン水和物群で3.2%(3/94例)であった。主な副作用は頭痛2.1%(2/94例)であった⁵⁾。

注) 本剤の脳血栓症急性期に対し、承認されている用法及び用量は「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。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。」である。

〈脳血栓症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

脳血栓症患者を対象として、アルガトロバン水和物60mgをはじめの2日間に持続点滴静注し、3日目以降5日間はアルガトロバン水和物10mg/回を1日2回、3時間かけて持続点滴静注した二重盲検比較試験において、投与開始7日後の最終全般改善度(改善以上)は35.7%(35/98例)であった。

副作用の発現頻度は6.0%(6/100例)であった。副作用の内訳は嘔気、胸やけ、心窩部膨満感、不整脈、薬疹、胸部不快感、過換気症候群、血圧上昇、血尿、出血性梗塞いずれも1.0%(1/100例)であった⁶⁾。

〈慢性動脈閉塞症〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

慢性動脈閉塞症患者を対象として、アルガトロバン水和物 10mg を 1 日 2 回 4 週間点滴静注した二重盲検比較試験において、改善度(改善以上)は 59.2%(29/49 例)であった。

副作用の発現頻度は 10.0%(7/70 例)であった。主な副作用は上腹部(胃)痛(心窩部疼痛)、四肢の疼痛でいずれも 2.9%(2/70 例)であった⁷⁾。

〈HIT Ⅱ型における血栓症の発症抑制〉

17.1.4 国内臨床試験

HIT 患者 6 例、血栓塞栓症を伴う HIT 患者 2 例の計 8 例を対象とした医師主導治験で、死亡、四肢切断に至った症例は認められず、新たに血栓塞栓症が発現した症例は 1 例であった⁸⁾。

17.1.5 海外臨床試験

HIT 患者及び血栓塞栓症を伴う HIT 患者に対し、抗トロンビン剤を使用しなかったヒストリカルコントロールを対照とした有効性及び安全性試験(試験 1)と追加の有効性及び安全性試験(試験 2)が米国で実施された。

試験 1 では、HIT 患者 160 例、血栓塞栓症を伴う HIT 患者 144 例の計 304 例が登録された。主要評価項目(複合評価項目)「37 日の観察期間中における死亡(すべての原因)、四肢切断(すべての原因)又は新規血栓症」の発現率は、HIT 患者ではヒストリカルコントロール群 38.8%(57/147 例)に対し、アルガトロバン水和物投与群 25.6%(41/160 例)であった。血栓塞栓症を伴う HIT 患者ではヒストリカルコントロール群 56.5%(26/46 例)に対し、アルガトロバン水和物投与群 43.8%(63/144 例)であった。

試験 2 では、HIT 患者 125 例、血栓塞栓症を伴う HIT 患者 139 例の計 264 例が登録された。試験 1 と同一の複合評価項目における発現率は、HIT 患者ではヒストリカルコントロール群 38.8%(57/147 例)に対し、アルガトロバン水和物投与群 25.6%(32/125 例)であった。血栓塞栓症を伴う HIT 患者ではヒストリカルコントロール群 56.5%(26/46 例)に対し、アルガトロバン水和物投与群 41.0%(57/139 例)であった⁹⁾。

17.2 製造販売後調査等

〈血液体外循環〉

17.2.1 特定使用成績調査

アンチトロンビンⅢ欠乏患者及びアンチトロンビンⅢ活性が 70%未満の患者 80 例を対象とした調査で、副作用は 17.5%(14 例)であった¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トロンビンを選択的かつ直接的に阻害する。アルガトロバン水和物の三本足(トライポッド)構造がトロンビンの活性部位の近傍に立体的に結合することにより、トロンビンによるフィブリン生成、血小板凝集及び血管収縮の 3 つの作用を抑制する(*in vitro*)¹¹⁾⁻¹³⁾。

18.2 ヒト血液凝固時間の延長作用

18.2.1 健康成人にアルガトロバン水和物 2.25mg を 30 分間かけて点滴静注したとき、部分トロンボプラスチン時間(PTT)は 1.57 倍、PT は 1.18 倍に延長した¹⁾。

18.2.2 脳血栓症急性期患者に 1 日あたりアルガトロバン水和物 60mg を 2 日間持続点滴静注したとき、aPTT は 1.51 倍に延長した¹⁴⁾。

18.2.3 慢性動脈閉塞症患者にアルガトロバン水和物 10mg を 3 時間かけて点滴静注したとき、aPTT は 1.38 倍に延長した¹⁵⁾。

18.2.4 血液透析患者にアルガトロバン水和物を 1 時間あたり 12~48mg 投与したとき PTT は 3.4 倍に延長した¹⁶⁾。

18.3 脳血栓症急性期における凝固亢進状態に及ぼす作用

脳血栓症急性期患者においてアルガトロバン水和物投与によりフィブリノペプチド A(FPA)が有意に低下した¹⁴⁾。

18.4 阻血肢の組織酸素分圧等に及ぼす作用

慢性動脈閉塞症患者においてアルガトロバン水和物投与により阻血肢の経皮的組織酸素分圧、皮膚温度、深部温度が有意に上昇した¹⁷⁾。

18.5 選択的抗トロンビン作用

in vitro 試験において、トロンビンによるフィブリンの生成、血小板凝集及び血管収縮を強力に阻害した。他のトリプシン様セリンプロテアーゼに対する阻害作用は著しく弱く、作用はトロンビン選択的であった^{11)、18)-20)}。

18.6 血液凝固時間の延長作用

in vitro 試験において、aPTT を濃度に依存して延長した。ヘパリンのような急激な延長は認められなかった²¹⁾。

18.7 各種モデルにおける効果

18.7.1 脳血栓症

光増感反応による中大脳動脈血栓症モデル(ラット)に対し、Ischemic Penumbra における局所脳血流量改善、フィブリン微小血栓生成抑制、梗塞領域の拡大抑制及び片麻痺様神経症候の改善作用を示した^{22)、23)}。

18.7.2 慢性動脈閉塞症

大腿動脈内乳酸注入による末梢動脈閉塞症モデル(ラット)に対し、病変の進展を抑制した²⁴⁾。

18.7.3 血液体外循環

- (1) アンチトロンビンⅢ低下動物での血栓生成を抑制した(ラット、マウス)。ヘパリンは同様の試験で血栓生成抑制作用を示さなかった²⁵⁾。
- (2) 体外循環モデル(イヌ)に対し、アルガトロバン水和物の単独使用により体外循環を行うことができた²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

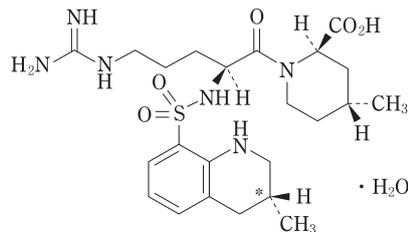
一般名：アルガトロバン水和物(Argatroban Hydrate)

化学名：(2*R*,4*R*)-4-Methyl-1-((2*S*)-2-((3*R**S*)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl)sulfonyl)amino-5-guanidinopentanoyl)piperidine-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₂₃H₃₆N₆O₅S・H₂O

分子量：526.65

構造式：



及びC*位エピマー

- 性状：・白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は苦い。
・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。
・光によって徐々に分解する。

20. 取扱い上の注意

20.1 プリスター包装内に脱酸素剤を封入しているため、使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・プリスター包装が破損している場合
- ・シリンジから薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

22. 包装

20mL×10 シリンジ[脱酸素剤入り]

23. 主要文献

- 1)長沢 洋,他:臨床薬理. 1981;12(3):359-375 (L20221008)
- 2)龍野 淳,他:薬理と治療. 1986;14(S5):1105-1111 (L20221009)
- 3)アルガトロバンの代謝に関与するヒトチトクローム P450(CYP)分子種の推定(ノバスタン HI注/スロンノン HI注:2008年7月16日承認、CTD2.7.2.2) (L20221010)
- 4)井澤 修,他:薬理と治療. 1986;14(S5):1113-1125 (L20221011)
- 5)田崎義昭,他:臨床と研究. 1986;63(9):3047-3057 (L20221012)
- 6)田崎義昭,他:医学のあゆみ. 1987;141(8):499-515 (L20221013)
- 7)田辺達三,他:循環器科. 1987;22(2):185-202 (L20221014)
- 8)アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験(ノバスタン HI注/スロンノン HI注:2008年7月16日承認、CTD2.7.6(1)) (L20221015)
- 9)An open-label study of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT).(ノバスタン HI注/スロンノン HI注:2008年7月16日承認、CTD2.7.6(2)) (L20221016)
- 10)Ota K, et al.: Nephrol Dial Transplant. 2003;18(8):1623-1630(L20221017)
- 11)Kikumoto R, et al.: Biochemistry. 1984;23(1):85-90(L20221018)
- 12)岡本彰祐:血液のはたらきを探る,岩波書店. 1977;145-182(L20221019)
- 13)佐々木千津子,他:Mitsubishi Kasei R&D Rev. 1989;3(2):11-17(L20221020)
- 14)田中友二,他:臨床医薬. 1987;3(1):133-142 (L20221021)
- 15)田辺達三,他:臨床医薬. 1986;2(12):1635-1644 (L20221022)
- 16)松井則明,他:人工臓器. 1982;11(2):525-528 (L20221023)
- 17)伊藤勝朗,他:外科診療. 1987;29(1):122-126 (L20221024)
- 18)玉尾嘉邦,他:薬理と治療. 1986;14(S5):869-874 (L20221025)
- 19)原 啓人,他:薬理と治療. 1986;14(S5):875-881 (L20221026)
- 20)Nakamura K, et al.: Thromb Res. 1985;40(5):715-720(L20221027)
- 21)藤巻道男,他:厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査班 昭和56年度業績報告集. 1982;110-114(L20221028)
- 22)Kawai H, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1996;278(2):780-785(L20221029)
- 23)Kawai H, et al.: Jpn J Pharmacol. 1995;69(2):143-148(L20221030)
- 24)岩本政博,他:薬理と治療. 1986;14(S5):903-911 (L20221031)
- 25)Kumada T, et al.: Thromb Res. 1981;24(4):285-298(L20221032)
- 26)Kawada T, et al.: Artif Organs Today. 1992;2(3):177-184(L20221033)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号