

選択的抗トロンビン剤 アルガトロバン 注射液 10mg「SN」

Argatroban

規制区分：処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
貯 法：遮光、室温保存
使用期限：外装及び直接の容器に表示

承認番号	22600AMX00836000
薬価収載	2014年12月
販売開始	2004年12月
※ 効能追加	2019年1月

【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、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】

成分・分量	1管(20mL)中 アルガトロバン水和物・・・10mg
添 加 剤	D-ソルビトール・・・・・・・・1.09g pH調節剤
性 状	無色澄明の液
pH	5.2～7.2
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【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(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)
 - ・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者
- ※4. 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
- ※5. 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

【効能・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。

【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。

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)
- ・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者

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(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。

- ※5. 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。

【用法・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) 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
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) 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可否を判断するが、その後も抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7 μg/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、0.2 μg/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。

本剤を希釈せずに、6 μg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	6 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)
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、0.7 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

- 4) 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0.7 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。
- 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。
- 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。(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。〔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。〕

※※ (4) 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。〕

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)

※ (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。

※(4)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。

(5)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、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロビドグレル硫酸塩、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、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、クロビドグレル硫酸塩等)との併用を理由に減量しないこと。	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。

4. 副作用

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。

(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。

(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)、痒疹、蕁麻疹
血管	血管痛、血管炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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	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。

5. 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。

6. 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。〕

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. 過量投与

症状：本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。

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。

9. 適用上の注意

開封時：アンブルカット部分をエタノール消毒綿等で清拭してから、ヤスリを用いしないで、アンブル頭部のマークの反対方向に折ること。

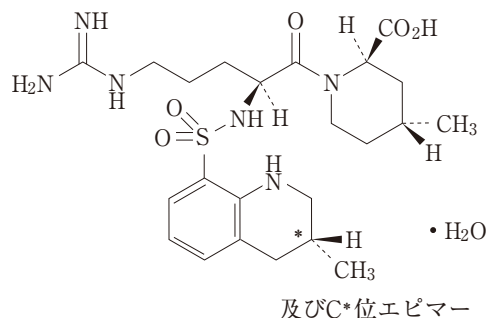
【薬効薬理】¹⁾

合成抗トロンビン薬に分類される抗凝血薬である。トロンビンの活性部位に結合し、トロンビンの作用、すなわちフィブリンの生成作用、ファクターⅫの活性化によるフィブリンの安定化作用、及び血小板凝集作用を強力に阻害することによって、抗凝血作用を現す。

【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)

構造式：



分子式：C₂₃H₃₆N₆O₅S・H₂O

分子量：526.65

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

性状：本品は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。

【取扱い上の注意】

安定性試験結果²⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)

の結果、アルガトロバン注射液10mg「SN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

※【承認条件】

- ・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
- ・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
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

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

アルガトロバン注射液10mg「SN」 20mL 10管 褐色ガラスアンプル

【主要文献】

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書、C-338(2016)
- 2) シオノケミカル(株)：アルガトロバン注射液10mg「SN」の安定性試験に関する資料(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
シオノケミカル株式会社 学術情報本部
〒104-0028 東京都中央区八重洲2丁目10番10号
TEL 03-5202-0213 FAX 03-5202-0230



販売元
扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号



製造販売元
シオノケミカル株式会社

東京都中央区八重洲2丁目10番10号

6000159-D

PQMB2802