

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 2013 に準拠して作成

選択的抗トロンビン剤

処方箋医薬品

バスタン[®]HI注10mg/2mL

Novastan[®] HI inj. 10mg/2mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管（2mL）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：2005年3月2日 薬価基準収載年月日：2005年7月8日 発売年月日：2005年7月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2020 年 3 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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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があり、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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	32
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	7	2. 薬理作用	32
II. 名称に関する項目	8	VII. 薬物動態に関する項目	34
1. 販売名	8	1. 血中濃度の推移・測定法	34
2. 一般名	8	2. 薬物速度論的パラメータ	36
3. 構造式又は示性式	8	3. 吸収	36
4. 分子式及び分子量	8	4. 分布	36
5. 化学名（命名法）	9	5. 代謝	37
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	9	6. 排泄	38
7. CAS 登録番号	9	7. トランスポーターに関する情報	39
III. 有効成分に関する項目	10	8. 透析等による除去率	39
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	1. 警告内容とその理由	40
3. 有効成分の確認試験法	12	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	40
4. 有効成分の定量法	12	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	40
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41
1. 剤形	13	5. 慎重投与内容とその理由	41
2. 製剤の組成	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	41
3. 注射剤の調製法	13	7. 相互作用	42
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	13	8. 副作用	44
5. 製剤の各種条件下における安定性	14	9. 高齢者への投与	61
6. 溶解後の安定性	14	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	61
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14	11. 小児等への投与	61
8. 生物学的試験法	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	13. 過量投与	61
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	14. 適用上の注意	62
11. 力価	14	15. その他の注意	62
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	16. その他	62
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	IX. 非臨床試験に関する項目	63
14. その他	15	1. 薬理試験	63
V. 治療に関する項目	16	2. 毒性試験	64
1. 効能又は効果	16		
2. 用法及び用量	16		
3. 臨床成績	21		

X. 管理的事項に関する項目	68
1. 規制区分.....	68
2. 有効期間又は使用期限.....	68
3. 貯法・保存条件.....	68
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	68
5. 承認条件等.....	68
6. 包装.....	68
7. 容器の材質.....	68
8. 同一成分・同効薬.....	68
9. 国際誕生年月日.....	69
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	69
11. 薬価基準収載年月日.....	69
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.....	69
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	70
14. 再審査期間.....	70
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	70
16. 各種コード.....	71
17. 保険給付上の注意.....	71
X I. 文献	72
1. 引用文献.....	72
2. その他の参考文献.....	73
X II. 参考資料	74
1. 主な外国での発売状況.....	74
2. 海外における臨床支援情報.....	77
X III. 備考	81
その他の関連資料.....	81

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アルガトロバン水和物注射液は三菱化学㈱及び神戸大学岡本彰祐名誉教授により、1978年に合成された世界初の選択的抗トロンビン剤（注射剤）である^{1,2)}。本剤はアルギニン骨格を有する分子量約530の化合物であり、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を抑制する（いずれも *in vitro*）。基礎検討及び臨床開発治験の後、1990年1月、「慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）」の効能・効果について承認され、同年6月、東京田辺製薬㈱（現：田辺三菱製薬㈱）よりノバスタン注^{*1}の商品名で発売された。その後更に開発治験が継続され、1996年4月、「脳血栓症急性期^{*2}」及び「アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）低下状態における血液体外循環（血液透析）^{*3}」の効能・効果について追加承認がなされた。アルガトロバン水和物に関する特許は、物質特許、製法特許、用途特許など（いずれも三菱化学所有）が、日本、米国、欧州各国、その他の国で登録されている。このアルガトロバン水和物注射液は1991年度（第38回）大河内記念技術賞「選択的抗トロンビン剤の薬物設計とアルガトロバンの開発」を受賞した。

従来アルガトロバン水和物注射液は1アンプル20mL（10mg/20mL）のアンプルであることから、「アンプルカット時の受傷に対する恐怖感の軽減」、「薬液調製時の利便性向上及び作業負荷軽減」、「アンプルカット時のガラス片混入リスクの軽減」、「製品保管スペースの軽減」、「廃棄処理の負担軽減」等、医療機関からの製剤改良の要望が強かった。これをふまえ、小型化アンプル製剤の開発を進めた結果、従来製剤を高濃度化した1/10容量（10mg/2mL）の製剤化に成功し、2005年3月に承認を受け、同年7月ノバスタンHI注10mg/2mLの販売名で発売された。

なお、「慢性動脈閉塞症」については1998年3月12日、「脳血栓症急性期」及び「アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）低下状態における血液体外循環（血液透析）」については2004年3月23日に再審査結果が通知され、それぞれ薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得ている。

一方、海外では2000年米国において「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）における血栓症の予防及び治療」が承認されたのを始め、その他の国でもHIT治療剤として使用されている。本邦においてもその必要性が高く、社団法人日本医師会治験促進センターの事業である医師主導治験^{*4}において、2004年1月に循環器領域の治験薬として本剤が選出され、医師主導治験（ARG-J試験）が実施された。その結果をもとに、本邦初のHIT治療薬として2008年7月「HITⅡ型における血栓症の発症抑制」の効能・効果が追加承認された。

その後、「HITⅡ型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）」及び「HITⅡ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」について、欧州で用法・用量が承認され、また、国内使用経験報告等の新たな情報が収集されたことから、効能・効果の追加に係わる製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2011年5月に効能・効果が追加承認された。

なお、「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」、「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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）」及び「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」については2020年3月18日に再審査結果が通知され、それぞれ医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの結果を得ている。

なお、HITに係わる3つの効能・効果については、2004年3月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

- ※1. 2006年3月販売中止
- ※2. 発症後48時間以内、またラクネを除く
- ※3. 先天性ATⅢ欠乏患者及びATⅢが70%以下で、かつ、ヘパリンで体外循環路内凝血（残血）が改善しないと判断された症例（血液透析）に限定されている。
- ※4. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）に基づき、研究者（医師）が主体となって実施する臨床試験で、薬事法改正により2003年7月より可能となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本邦開発、世界初の選択的抗トロンビン剤（注射剤）であり、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（いずれも *in vitro*）を抑制する（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 「脳血栓症急性期^{※1}」、「慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）」、「アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）低下状態^{※2}又はヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血液体外循環（血液透析）」、「HITⅡ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」及び「HITⅡ型における血栓症の発症抑制」についての効能が認められている（「V. 治療に関する項目」参照）。
- (3) 慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感を改善する。
- (4) 脳血栓症急性期^{※1}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）を改善する。
- (5) 本邦初のHITⅡ型に対する適応を有する薬剤である（「V. 治療に関する項目」参照）。

- (6) 副作用発現状況は、

脳血栓症急性期：承認時 4.1%（17例/417例）

承認後^{※3} 8.0%（267例/3,360例）

慢性動脈閉塞症：承認時 13.3%（24例/180例）

承認後^{※3} 3.5%（177例/5,019例）

ATⅢ低下状態における血液体外循環：承認時 25.0%（1例/4例）

承認後^{※3} 17.5%（14例/80例）

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：

承認時（国内） 75.0%（6例/8例）

〔米国で行なわれた臨床試験（安全性評価対象症例567例）では、168件の副作用が報告された。〕

なお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、黄疸があらわれることがある。

※1. 発症後48時間以内、またラクネを除く

※2. 先天性ATⅢ欠乏患者及びATⅢが70%以下で、かつ、ヘパリンで体外循環路内凝血（残血）が改善しないと判断された症例（血液透析）に限定されている。

※3. 再審査終了時の集計

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ノバスタン HI 注 10mg/2mL

(2) 洋名：

Novastan HI inj. 10mg/2mL

(3) 名称の由来：

NOVel Action Strong Thrombin ANtagonist に由来する。
高濃度製剤であるため HI を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

アルガトロバン水和物 (JAN*)

*1990年1月に JAN はアルギピジン (Argipidine) からアルガトロバン (Argatroban)

に変更され, 2007年8月にアルガトロバン水和物 (Argatroban Hydrate) に変更された。

(2) 洋名（命名法）：

Argatroban Hydrate (JAN*)

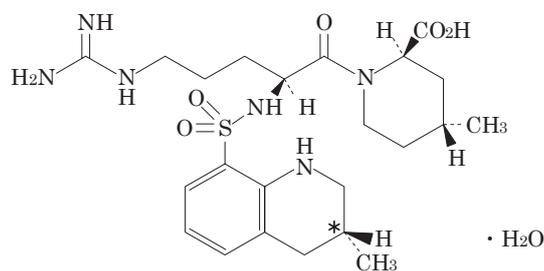
argatroban (INN)

* 上記 (1) 項参照

(3) ステム：

トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬；抗トロンビン剤：-troban

3. 構造式又は示性式



及びC*位エピマー

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-[[*(3R)*]-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

MD-805, MCI-9038, (DK-7419, OM-7005, No.805),
アルギピジン (argipidine)

7. CAS 登録番号

141396-28-3 [アルガトロバン水和物]

74863-84-6 [アルガトロバン]

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、味は苦い。
光によって徐々に分解する。

(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。

測定温度：20℃

溶媒	溶質 1g を溶かすのに要する溶媒 (mL)	「日局」による溶解性の表現
酢酸 (100)	2.8	溶けやすい
メタノール	54.1	やや溶けにくい
エタノール (95)	149	溶けにくい
エタノール (99.5)	467	溶けにくい
水	2,000	極めて溶けにくい
アセトン	10,000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

日局通則に準じて測定した。

(3) 吸湿性：

相対湿度約 0～90% で 14 日間放置しても、吸湿性及び結晶水の脱離は認められない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

明確な融点を示さず、約 180℃ から約 220℃ の間で徐々に分解した。

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 0.5（カルボン酸），11.0（グアニジノ基）

(6) 分配係数：

該当資料なし

<参考>

クロロホルムと pH6.0 緩衝液との間の分配係数：0.031

(7) その他の主な示性値：

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +179^\circ$ （メタノール）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温での保存（3年6ヵ月）及び温度，湿度に対して十分な安定性を示したが，光に対しては外観の変化が認められた。

水溶液中では，強酸性下で不安定であり，また光により分解が認められた。

(1) 長期保存試験

保存条件	試験開始時	室温（褐色ガラス瓶）						
		6ヵ月	1年	1年6ヵ月	2年	2年6ヵ月	3年	3年6ヵ月
外観	白色の結晶性の粉末，無臭，味は苦い	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
含量 (%)	99.2	99.0	99.2	99.3	99.4	100.3	99.1	99.5
旋光度 (°)	+179.6	+180.8	+183.0	+178.6	+179.9	+177.9	+179.0	+178.7
溶状	無色透明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
呈色反応	赤紫色を呈する	/	(-)	/	(-)	/	(-)	(-)
乾燥減量 (%)	3.17	3.25	3.44	3.28	3.31	3.43	3.44	3.03

(-)：試験開始時と比較してほとんど変化を認めない

(2) 苛酷試験

	保存条件					試験結果
	温度	湿度	照射光	形態	期間	
苛酷試験	50℃	/	/	褐色瓶密栓	2ヵ月	ほとんど変化は認められない。
	40℃	75%RH	/	褐色瓶密栓	6ヵ月	ほとんど変化は認められない。
	40℃	75%RH	/	褐色瓶開放	6ヵ月	ほとんど変化は認められない。
	/	/	室内散光*1	無色瓶密栓	6ヵ月	ほとんど変化は認められない。
	/	/	室内散光*1	褐色瓶密栓	6ヵ月	ほとんど変化は認められない。
	/	/	UV照射*2	シャーレ開放	3日	1日目より表面の黄変が認められた。

*1. 室内散光（白色蛍光灯 500lx，1日12時間照射）

*2. UV照射（東芝健康用蛍光灯 20W，照射距離 50cm，連続照射）

試験項目：性状（融点），確認試験，純度試験，比旋光度，立体異性体比，乾燥減量，含量

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(3) 溶液中での安定性

保存条件	期間	試験結果
40℃ 水溶液	30 日	変化なし
40℃ pH1	3 日	2 日目より黄変し、TLC、定量で 1 日目より分解物による変化が認められた。
40℃ pH3	3 日	変化なし
40℃ pH5	3 日	
40℃ pH7	3 日	
40℃ pH9	3 日	
白色蛍光灯 2000lx	30 日	14 日目より黄変し、TLC、定量で 7 日目より分解物による変化が認められた。

試験は 0.05w/v% 水溶液としてアンプルに封入して行った。

- ・ 水、エタノール混液に溶かし 1% 溶液としたものに紫外線をのべ 100 時間照射した結果、3 種類の分解物（化合物 a, b, c）と構造の同定ができない微量分解物が検出された。

(IV-12. 混入する可能性のある夾雑物の項参照)

3. 有効成分の確認試験法

日局「アルガトロバン水和物」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

日局「アルガトロバン水和物」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

区別 : 注射剤

規格 : 褐色アンプル 1 管 (2mL) 中に日局 アルガトロバン水和物 10mg を含有する。

性状 : 無色澄明の溶液 (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 : 5.5~6.8

浸透圧比* : 約 1 (生理食塩液に対する比)

※本品 2mL を生理食塩液 200mL で希釈時。なお, 希釈しない場合, 本品の浸透圧比は約 29 である。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

1 管 (2mL) 中にアルガトロバン水和物 10mg を含有する。

(2) 添加物 :

添加物 〔1 管 (2mL) 中〕	無水エタノール	300mg
	濃グリセリン	900mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

(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 :

該当しない

3. 注射剤の調製法

適当量の輸液で希釈し, 点滴静注する。(体外循環時を除く)

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

「安定性試験ガイドライン」（平成 6 年 4 月 21 日 薬新薬第 30 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号）に準じて加速試験及び苛酷試験（光安定性試験）を実施した結果は、以下のとおりであった。本剤は最終包装形態（褐色アンプル＋紙箱）で光に対して安定であったが、一次包装である褐色アンプルで経時的な分解が認められたことから、貯蔵方法は「遮光保存」とした。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C, 60%RH	褐色アンプル ＋紙箱	3 年	変化なし
加速試験	40°C, 75%RH	褐色アンプル ＋紙箱	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	D65 ランプ (照度 1000lx, 近紫外放射 エネルギー 20 μ W/cm ²)	褐色アンプル	8 週	分解物の増加, pH の低下及び含量の低 下が認められた。
		褐色アンプル ＋紙箱	8 週	変化なし

試験項目：性状，確認試験，pH，類縁物質，エンドトキシン試験，不溶性異物検査，
不溶性微粒子試験，無菌試験，異性体比，含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「X III. 備考」を参照すること。

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) Voges-Proskauer 反応によるグアニジノ基の呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

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

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）
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。

〈解説〉

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低下患者の血液体外循環時に投与した経験がなく、有効性、安全性が確立されていない。

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。

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0.7 μ g/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、0.7 μ g/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 μ g/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。

V. 治療に関する項目

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 10mL に希釈し、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与する場合の投与速度

体重	$6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	
	アルガトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)
40kg	14.4	14.4
50kg	18.0	18.0
60kg	21.6	21.6
70kg	25.2	25.2

本剤を 20mL に希釈し、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ あるいは $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与する場合の投与速度

体重	$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$		$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	
	アルガトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)	アルガトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (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ため、本剤を $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 ($0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) 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 20mL に希釈し、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ あるいは $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与する場合の投与速度

体重	$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$		$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	
	アルガトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)	アルガトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (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）。

<解説>

- (1) 慢性動脈閉塞症の承認時に、臨床試験で 4 週を超えて投与された症例は全体で 10 例と少なく、また、実地医療の場において 4 週を超えて投与されることはまれなケースと考えられる。
- (2) アンチトロンビンⅢは血液中に存在し、トロンビンを不活性化するたん白質の一種である。ヘパリンはこのアンチトロンビンⅢと結合することによって抗凝固作用を示すことから、アンチトロンビンⅢ欠乏患者やアンチトロンビン活性値が 70%以下に低下した患者においては、ヘパリンでは期待される抗凝固作用が得られず、ダイアライザー内に凝血（残血）が生じ、血液透析を維持することが困難であると考えられる。
それに対し、ノバスタンはアンチトロンビンⅢを介さずにトロンビンを直接的かつ選択的に阻害するのでアンチトロンビンⅢ欠乏患者やアンチトロンビン活性値が 70%以下に低下した患者でヘパリンでは血液透析が困難な患者に対しても、抗血栓作用を発現するものである。したがって、通常のヘパリンで透析可能な患者に使用されないよう設定した。
- (3) 1) 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の際のアルガトロバンの投与量は、国内のガイドライン³⁾に従い、ACT を用いて調節することが必要と考えられることから設定した。また、患者の状態により、術後 4 時間以降に抗凝固療法の継続が必要な場合は、aPTT を指標に用量を調節する必要がある。
- 2) 本剤は主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害が認められる患者では、本剤のクリアランスが低下し、血漿中濃度が上昇することが報告されている⁴⁾。そのため、肝機能障害のない患者と同様の用量で投与を開始することにより、以後の aPTT を指標とした用量調節が困難になるおそれがあるため、0.2µg/kg/分に減量するなど注意が必要である。
- 3) 本剤の用法・用量は体重 1kg あたりの 1 分間の投与量で規定されていることから、誤りなく投与されるよう、具体的に投与速度を提示する必要があるため設定した。なお、本剤を 10mL 又は 20mL に希釈した場合を例示しているが、希釈後の容量は任意であり、容量を限定するものではない。

V. 治療に関する項目

- 4) 本剤の投与により、aPTTが投与前の3倍を超えた場合は、出血のリスクが高まることから、本剤の投与を中止するように規定する必要があるため設定した。更に、aPTTが治療域に回復し、本剤の投与を再開する場合には、安全性確保の観点から、投与量を限定して投与を再開することが望ましく、「HIT II型における血栓症の発症抑制」と同様に、「投与中止前の1/2の投与速度で再開する」を目安とした。
- (4) 1) 本剤の臨床試験では肝機能障害のある患者又は出血のリスクのある患者では低用量(0.2 μ g/kg/分)から投与を開始した。また、重篤な肝機能障害患者では、アルガトロバンのクリアランスが健康成人の1/4となることが知られており、通常用量で投与を開始することにより、以後のaPTTを指標とした用量調節が困難になるおそれがあるため、低用量(例えば0.2 μ g/kg/分)から投与を開始して、投与量を調節する必要がある。
- 2) 本剤の用法・用量は体重1kgあたりの1分間の投与量で規定されていることから、治療開始時に規定されたとおり誤りなく投与されるよう、具体的に投与速度を提示する必要があると考え設定した。なお、本剤を20mLに希釈した場合を例示しているが、希釈後の容量は任意であり、HIT II型に使用する際の容量を20mLに限定するものではない。
- 3) 海外で承認されているHIT II型に対する投与量の調節方法を参考に医師主導治験(以下ARG-J試験)が実施され、aPTTが投与前値の1.5~3倍の範囲かつ100秒以下(出血のリスクのある患者では1.5~2倍)となるよう投与量が調節され、期待される効果及び安全性が得られた。
- 4) 本邦で実施されたARG-J試験では、米国での承認内容を踏まえ、本剤の血中濃度が定常状態に達していると考えられる投与開始2時間後及び投与量変更2時間後にaPTTを測定し、aPTTが治療域(投与開始前値の1.5~3倍)に達した後は1日1回aPTTを測定することが規定された。また、国内外での使用経験等を踏まえて、肝機能障害がある場合もしくは出血リスクがある場合は、本剤の作用が延長している可能性があることから、安全性を考慮し、投与開始2時間後及び投与量変更2時間後に加え、その4時間後(投与開始及び投与変更6時間後)にもaPTTを測定すること。
- ARG-J試験では高度の血小板数減少を伴った1例に大出血が認められたものの、それ以外では本剤はおおむね安全に使用されたと考えられることから、ARG-J試験のaPTTの測定頻度は適切なものと考えられた。
- 5) ARG-J試験では、aPTTが投与開始前値の3倍もしくは100秒を超えた症例は1例のみであった。ワルファリン併用投与期間中ではあったが、aPTTを指標として、投与量を減量することで、aPTTは治療域(投与開始前値の1.5~3.0倍かつ100秒以下)に回復した。
- 国内外の報告において、本剤投与後にaPTTが過度に延長し、本剤を中止したにもかかわらず、aPTTが治療域に回復するまでに時間を要した症例が報告されていることや出血が発現した症例も存在することから、本剤投与後にaPTTが、投与前の3倍を超える又は100秒を超えた場合は、3倍以下かつ100秒以下となるまで、本剤の投与を中止するように規定する必要がある。また、aPTTが治療域に回復し、本剤の投与を再開する場合には、安全性確保の観点から、投与量を減量して投与を再開することが望ましく、欧州の添付文書に記載されている本剤再開時の投与方法「投与中止前の1/2の投与速度で再開する」は、本邦では検討されていないが、より安全性に配慮した設定であり、本剤再投与時の目安になると考えられる。

- 6) 本剤投与により血小板数が回復し、治療が達成したと考えられる場合、抗トロンビン剤と併用する形で経口抗凝固薬の投与を開始し、臨床症状が落ち着いた時点で経口抗凝固薬単独治療への切り替えを行うことが推奨されている。
- 7) 合併症等により、経口抗凝固薬への切り替えが困難な患者が存在し、当該患者では本剤の投与を継続しなければならないが、国内外の使用経験報告及び臨床試験成績から、HIT II型患者に対する本剤の投与期間は、おおむね1～2週間程度と考えられる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型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）、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（2011年5月）

本申請に際して新たな臨床試験は実施していない。申請時の評価資料として、「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」に係わる国内での臨床試験の結果を、参考資料として、海外での臨床試験の結果を提出した。[(2) 臨床効果 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の項参照]

「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型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）」及び「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」の有効性及び安全性を示す資料としては、次表の5つの臨床試験の結果を参考資料として提出した。

HIT II型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）の有効性及び安全性を示す臨床試験*

試験	試験デザイン	概要	有効性	安全性
ATⅢ欠乏/低下患者における血液透析時の凝固防止（国内）	プロスペクティブ、オープンラベル試験	ATⅢ欠乏/低下症患者 血液透析時に回路内投与	○	○
血液透析実施中の末期腎不全患者を対象とした米国での臨床試験	プロスペクティブ、無作為化、オープンラベル、3 ウェイクロスオーバー試験	末期腎不全患者 血液透析時に回路内投与	○	○

*：既承認の効能・効果である「ATⅢ欠乏/低下患者」の血液透析時のアルガトロバンの使用データを用いた。

○：参考資料

V. 治療に関する項目

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（PCI-in-HIT）の血液の凝固防止の有効性及び安全性を示す臨床試験

試験	試験デザイン	概要	有効性	安全性
PCI-in-HIT を対象として実施された米国の 3 つの臨床試験	プロスペクティブ，多施設共同，オープンラベル試験	待機的又は緊急 PCI が必要な患者で HIT の現病歴もしくは既往歴がある患者あるいは HIT 抗体陽性もしくは過去に陽性であった患者 PCI 術中に投与（必要に応じて術後も投与）	○	○
欧州で実施された安定冠動脈疾患患者又はトロポニンの上昇していない不安定狭心症患者を対象とした臨床試験	プロスペクティブ，多施設共同，オープンラベル，無作為化並行群間比較試験	安定性冠動脈疾患患者又はトロポニンの上昇していない不安定狭心症患者で待機的 PCI が必要な患者 PCI 術中に投与	○	○
国内で実施された安定狭心症患者を対象とした臨床試験	オープン試験（アルガトロバン群とヘパリン群の封筒法による無作為割付比較試験）	安定狭心症の患者 PCI 術中及び術後 4 日間投与	○	○

○：参考資料

(2) 臨床効果：

1) 脳血栓症急性期^{5~14)}

第Ⅲ相二重盲検比較試験を含め，全国のべ 212 施設で脳血栓症急性期患者 417 例を対象として臨床試験を実施した。アルガトロバン水和物注射液を 1 週間投与し投与開始 28 日後に判定を行った症例では，全般改善度は改善以上が 68.4%（219/320 例），安全度評価を含めた有用度は有用以上で 63.2%（199/315 例）であった。

第Ⅲ相二重盲検比較試験（全国 52 施設で実施）において，アルガトロバン水和物注射液を 1 週間投与し投与開始 28 日後に判定したところ，発症後 48 時間以内の 31 例では，全般改善度は改善以上が 66.7%（20/30 例），安全度評価を含めた有用度は有用以上で 64.5%（20/31 例）であった。

	アルガトロバン群	プラセボ群
全般改善度「改善」以上	66.7%（20/30 例）	22.6%（7/31 例）
概括安全度「安全である」以上	87.1%（27/31 例）	83.9%（26/31 例）
有用度「有用」以上	64.5%（20/31 例）	22.6%（7/31 例）

- 5) 木谷光博 他：臨床と研究 1986；63（9）：3039-3046
- 6) 日野英忠 他：新薬と臨牀 1987；36（1）：6-10
- 7) 田崎義昭 他：基礎と臨床 1986；20（17）：9041-9048
- 8) 田崎義昭 他：臨床と研究 1986；63（9）：3047-3057
- 9) 田崎義昭 他：医学のあゆみ 1987；141（8）：499-515
- 10) 鈴木二郎 他：外科診療 1987；29（2）：269-274
- 11) 福岡秀和 他：診療と新薬 1986；23（11）：2489-2499
- 12) 米川泰弘 他：Arch. Jpn. Chir. 1986；55（5）：711-726
- 13) 田中友二 他：臨床医薬 1987；3（1）：133-142
- 14) 田崎義昭 他：医学のあゆみ 1992；161（11）：887-907

2) 慢性動脈閉塞症^{15~17)}

慢性動脈閉塞症患者 180 例を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験で、四肢潰瘍、安静時疼痛、冷感の改善が認められ、全般改善度（改善以上）は 52.3%（80/153 例）であった。

15) 田辺達三 他：臨床医薬 1986；2（12）：1635-1644

16) 田辺達三 他：臨床医薬 1986；2（12）：1645-1655

17) 田辺達三 他：循環器科 1987；22（2）：185-202

3) 血液体外循環^{18, 19)}

ATⅢ低下状態の血液透析患者 4 例を対象とした臨床試験で、透析回路内残血等の改善が認められ、有効率（有効以上）は 100%（4/4 例）であった。（承認時）

18) 太田和夫 他：新薬と臨牀 1992；41（5）：971-983

先天性 ATⅢ欠乏患者及び ATⅢ活性が 70%未満の患者 80 例を対象とした調査で、ATⅢ活性の回復及び透析回路内残血等の改善が認められ、有効率（有効以上）は 79.7%（47/59 例）であった。（市販後の特定使用成績調査）

19) Ota, K. et al. : Nephrol. Dial. Transplant 2003；18：1623-1630

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型患者については、国内において承認取得のための新たな臨床試験は実施していない。

<参考>海外で実施された臨床試験²⁰⁾

HIT Ⅱ型患者における血液体外循環の承認取得の際に、参考資料として評価された末期腎不全患者の米国での臨床試験の成績概要は次のとおりである。

米国で、3 ヶ月以上血液透析を施行している末期腎不全患者 13 例を対象とした臨床試験で、1 例で回路内凝固のために透析が 3.25 時間で中止となったが、すべての透析において透析装置の変更はなかった。

20) Murray, P. T. et al. : Kidney Int. 2004；66（6）：2446-2453

4) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における経皮的冠インターベンション（PCI）施行時の血液の凝固防止

国内において承認取得のための新たな臨床試験は実施していない。

<参考>

承認取得の際に参考資料として評価された臨床試験の成績概要は次のとおりである。

① 国内で実施された臨床試験

安定狭心症患者 30 例を対象とした臨床試験で、有効性は、観察期間中を通じ、虚血症状の改善度、冠動脈造影所見の推移、冠インターベンションの追加施行、心臓死の有無及び慢性期の再狭窄の臨床症状を総合した判定基準に基づき、「有効」、「やや有効」、「有効性に疑問あり」、「無効」の 4 段階で評価された。有効率（「有効以上」の割合）は、本剤投与群で 60.0%（6/10 例）であった。安全性解析対象例において、急性合併症は本剤投与群で 14.3%（2/14 例）（いずれも急性心筋梗塞）に認められた。

② 海外で実施された臨床試験

待機的又は緊急 PCI が必要な患者で、HIT 又は HIT の既往あるいは HIT 抗体陽性又は HIT 抗体が過去に陽性であった患者 91 例を対象として米国で実施された 3 つの臨床試験では、「PCI 術の結果」について検討を行った結果、94.5%（86/91 例）について「満足な PCI 術の結果」と判断された。重大な急性合併症（死亡、緊急冠

V. 治療に関する項目

動脈バイパス術、Q波心筋梗塞)がなかった割合は、97.8% (89/91例)であった。本剤のボラス投与後5~10分以内に、初回群と反復群の活性化凝固時間の平均値(平均ACT)はベースライン(139秒及び133秒)からそれぞれ380秒、452秒に延長した。PCI後に本剤を中止すると、平均ACTは60~180分以内にベースラインに回復した²¹⁾。

21) Lewis, B.E. et al : Catheter. Cardiovasc. Interv. 2002 ; 57 (2) : 177-184

安定冠動脈疾患患者又はトロポニンの上昇していない不安定狭心症患者140例を対象として欧州で実施された臨床試験では、重大な急性合併症(心筋梗塞)がなかった割合は、98.1% (103/105例)であった。250、300又は350 μ g/kgボラス投与後5~10分以内にACTが250秒に達した患者の割合は、250群が86.1% (31/36例)、300群が89.5% (34/38例)、350群が96.8% (30/31例)であった。

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^{22, 23)}

① 国内で実施された臨床試験

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。

22) 田辺三菱製薬(株) : 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(自らが実施する治験)(社内資料)

② 海外で実施された臨床試験

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、本剤投与群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% (24/46例)に対し、本剤投与群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、ヒストリカルコントロール群38.8% (57/147例)に対し、本剤投与群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、本剤投与群41.0% (57/139例)であった。

23) 田辺三菱製薬(株) : An open-label study of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). (社内資料)

(3) 臨床薬理試験 :

健康成人男子のべ23例を対象として、アルガトロバン水和物注射液の単回投与試験及び反復投与試験を次の要領で実施した²⁴⁾。

ステップI : 対象6例、投与方法 2.25mg/200mL/30分の単回点滴静注

ステップII : 対象6例、投与方法 4.5mg/200mL/30分の単回点滴静注

ステップIII : 対象6例、投与方法 9.0mg/200mL/30分の単回点滴静注

ステップIV : 対象5例、投与方法 9.0mg/500mL/3時間/日で3日間連続投与

観察及び測定項目

■ 自他覚所見

問診（投与日，投与翌日適時），症状観察（皮膚，粘膜）

■ 理学的検査

血圧，脈拍，体温，呼吸数（投与日，投与翌日適時），心電図，眼底所見（投与前，後，投与翌日），脳波（ステップⅢ：投与前，15分，投与後1時間）

■ 薬動学的検討

血漿中濃度測定：投与開始0.25，0.5，1，2，3，24時間後に採血（単回投与時），
投与開始1，3，3.25，3.5，4.5，24時間後に採血（連続投与時）

尿中排泄測定：3，6，12，24時間後尿採取

糞中排泄測定：投与翌日便採取

■ 凝血学的検査

出血時間，血小板凝集，AT-Ⅲ，Fbg，FDP，血餅安定度（投与前，投与終了時），PT，PTT，トロンビン時間（投与前，0.25，0.5，1，2，3，24時間後）

■ 臨床検査

血液学的検査：赤血球数，白血球数，血色素量，ヘマトクリット値，血小板数，白血球分類（St・Seg，Eos，Bas，Mon，Lym），赤沈

血液生化学検査：総ビリルビン，AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，LDH，総コレステロール，総蛋白，
BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，グルコース，A/G，蛋白分画（Al， α 1， α 2， β ， γ ）

尿検査：色調，混濁，比重，pH，糖，蛋白，潜血，ウロビリノゲン，沈渣（以上投与前，後，投与翌日）

便検査：便潜血（投与前，投与翌日）

本試験の結果，全経過を通じて出血は認められず，凝血学的検査成績においても，本剤の主薬理作用により阻害をうけるトロンビンに関連するPT，PTT，トロンビン時間及び血小板凝集（トロンビン）においてのみ用量相関性の影響が認められ，十分な抗トロンビン作用の発現が確認された。その他，自覚症状，理学的検査所見に異常を認めず，また臨床検査値の変動においても臨床上問題となる影響は認められなかった。

24)長沢 洋他：臨床薬理1981；12（3）：359-375

(4) 探索的試験：

1) 脳血栓症急性期⁸⁾

脳血栓症急性期患者144例*を対象とした後期第Ⅱ相試験として，プラセボを対照薬とし，はじめの2日間は1日30mgあるいは60mgを24時間かけて持続点滴静注し，その後1回10mgを3時間かけて1日2回点滴静注することにより，二重盲検3群比較試験を行った。

その結果，投与7日後のアルガトロバン水和物注射液の改善率（改善以上）は，30mg群43.5%（20/46例）よりも60mg群47.7%（21/44例）が高く，かつ60mg群はプラセボ群31.9%（15/47例）よりも高い成績であった（群間で有意差はなし）。また，投与7日後の有用度（有用以上）は，60mg群47.7%（21/44例）がプラセボ群27.7%（13/47例）に比し有意に優れていた。全体的及び各層別の結果では，30mg群より60mg群が優れている項目が多かった。30mg群，60mg群ともにPT，aPTTの有意な延長を示した。臨床検査上，特に問題となる検査値の変動は認められなかった。副作用はプラセボ群で頭痛1例，皮疹1例が，30mg群で薬疹と血圧上昇1例とめまいを伴う頭痛1例が，60mg群で頭痛1例が認められたが，出血性の合併症は全くみられなかった。以上よりアルガトロバン水和物注射液の脳血栓症急性期に対する至適投与量は，最初の2日間は60mg/日の持続点滴静注，その後5日間は20mg/日（1回10mg，1日2回）を点滴静注する方法が適切であると考えられた。

V. 治療に関する項目

※選択基準：脳血栓症と診断された急性期の症例（発症後7日以内、なるべく48時間以内の症例）

注) 本剤の脳血栓症急性期に対し、承認されている用法・用量は次のとおりである。「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。」

8) 田崎義昭 他：臨床と研究 1986；63（9）：3047-3057

2) 慢性動脈閉塞症^{15, 16)}

慢性動脈閉塞症を対象として実施した臨床第Ⅱ相試験の臨床成績2報を集計し、有用性を評価し得た104例について用法・用量別の有用率から至適用法・用量を検討した。その結果、用量別では1日量で10mg群が11例（5mg, 1日2回）、20mg群が66例（10mg, 1日2回（55例）、20mg, 1日1回（11例））、40mg群が27例（20mg, 1日2回）であり、それぞれの有用率は63.6%（7/11例）、74.2%（49/66例）、59.3%（16/27例）であり、20mg群で高い有用率が得られた。また、1日投与回数別では、1日2回投与症例が93例と全症例の89.4%を占めており、その有用率は69.9%（65/93例）であった。2報を通じて20mg群と40mg群で副作用及び臨床検査値の異常変動の出現率に差はなかったが、40mg群に「薬剤と関連あり」と判定された副作用が多く、また副作用による中止例も多く認められた。以上よりアルガトロバン水和物注射液の慢性動脈閉塞症に対する至適投与量は、1回10mgを1日2回点滴静注する方法が適切であると考えられた。

注) 本剤の慢性動脈閉塞症に対し、承認されている用法・用量は次のとおりである。「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。」

15) 田辺達三 他：臨床医薬 1986；2（12）：1635-1644

16) 田辺達三 他：臨床医薬 1986；2（12）：1645-1655

3) 血液体外循環¹⁸⁾

ATⅢ欠乏又はATⅢ低下（正常の70%以下）の患者4例を対象とした臨床第Ⅲ相試験を実施した。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から患者毎の投与量を設定することが可能であるので、投与量を増減し、患者毎に投与量を決定していく方法としたが、臨床試験の結果、投与中止例を除く3例での投与量が最大毎時40mg、最小5mgであった。以上よりアルガトロバン水和物注射液のATⅢ欠乏状態における血液透析に対する至適投与量は、毎時5～40mgとする方法が適切であると考えられた。

注) 本剤のATⅢ欠乏状態における血液透析に対し、承認されている用法・用量は次のとおりである。「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。」

18) 太田和夫 他：新薬と臨床 1992；41（5）：971-983

4) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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

該当資料なし

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

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：

① 脳血栓症急性期^{9, 14)}A) 臨床第Ⅲ相試験：組織培養ウロキナーゼ (TC-UK) との多施設二重盲検比較試験⁹⁾

脳血栓症急性期患者 230 例 (解析対象 205 例) ※を対象として、アルガトロバン水和物注射液の臨床効果を、TC-UK (6 万単位) を対照薬として多施設二重盲検比較試験により検討した結果、脳血栓症急性期に対するアルガトロバン水和物注射液の有用性が認められた。

※選択基準：脳血栓症と診断された発症後 5 日以内の症例

9) 田崎義昭 他：医学のあゆみ 1987；141 (8)：499-515

B) 臨床第Ⅲ相試験：プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験¹⁴⁾

脳血栓症急性期に対するアルガトロバン水和物注射液の臨床上的有用性を確認するため、プラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験を実施した。

※選択基準：脳血栓症と診断された発症後 5 日以内、かつ意識障害レベルⅡ-1 (10 点) 以下の入院患者で、次のいずれかを認める患者。

*1. CT 所見で低吸収域の大きさから算出される病巣の最大径が 1.5cm 超の患者

*2. 皮質症候を有する患者

14) 田崎義昭 他：医学のあゆみ 1992；161 (11)：887-907

a) プロトコールに合致した症例の選択解析対象例数はアルガトロバン水和物群 (M 群) 60 例、プラセボ群 (P 群) 59 例であった。患者背景因子では性、年齢、投薬前概括重症度、グリセロール併用の有無など、特に両群間で偏りはみられなかった。

b) 選択解析では以下の成績が得られた。

- ・ 全般改善度においては M 群、P 群の改善率がそれぞれ 54.2%、23.7%であり、M 群が明らかに優れていた。
- ・ 概括安全度では安全率が M 群、P 群それぞれ 86.7%、81.4%で両群間に差は認められなかった。
- ・ 全般改善度と概括安全度を総合した有用度は、Wilcoxon 順位和検定で M 群が P 群に比べ有意に優れ ($p=0.003$)、M 群、P 群の有用率はそれぞれ 53.3%、23.7%であり、その差 (M 群-P 群) は 29.6%で、95%信頼区間は 11.3~47.9%であった。
- ・ 項目別症候概括重症度では、ADL、神経症候において M 群が P 群に比べ明らかに優れる成績であり、これらが全般改善度の成績に寄与していたと考えられる。
- ・ 副作用の発現例は M 群 3 例、P 群 5 例で、臨床検査値の異常発現例は M 群 9 例 (13 件)、P 群 16 例 (32 件) であった。

以上より、本試験においてアルガトロバン水和物注射液はプラセボに対し明らかに優れる成績を示し、重篤な副作用もみられず、脳血栓症急性期に対する有用性が認められた。

V. 治療に関する項目

<参考>

上記試験において、脳血栓症急性期における投与開始 28 日後の評価で、発症後 48 時間以内の症例を対象に集計した成績は次のとおりである。

	アルガトロバン水和物群	プラセボ群
全般改善度 「改善」以上	66.7% (20/30 例)	22.6% (7/31 例)
概括安全度 「安全である」以上	87.1% (27/31 例)	83.9% (26/31 例)
有用度 「有用」以上	64.5% (20/31 例)	22.6% (7/31 例)

C) 特定使用成績調査

(6) 治療的使用 - 2) 項参照

② 慢性動脈閉塞症¹⁷⁾

阻血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症患者 144 例を対象として、アルガトロバン水和物注射液の臨床効果をチクロピジン対照薬として多施設二重盲検比較試験により検討した結果、慢性動脈閉塞症に対するアルガトロバン水和物注射液の有用性が認められた。

17) 田辺達三 他：循環器科 1987；22 (2)：185-202

③ 血液体外循環

該当資料なし (比較試験は実施していない)

④ ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型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

該当資料なし (比較試験は実施していない)

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

該当資料なし (比較試験は実施していない)

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)：

① 使用成績調査

「慢性動脈閉塞症」については、使用成績調査 (第 1~6 年次報告) (調査期間：1990 年 1 月 23 日~1996 年 1 月 22 日) が実施された。6 年間の調査症例は 5,019 例であった。バージャー病、閉塞性動脈硬化症の疾患別に、年齢、1 日量、総投与量、使用日数、併用薬、合併症の有無に関して解析を行った。その結果、本剤の有効性に影響を与える因子は認められなかった。また、副作用 (慢性動脈閉塞症) に関しての使用成績調査集計の概要は次のとおりである。

副作用(慢性動脈閉塞症):5,019 例中報告された副作用は3.5%(177 例, 253 件)で, 主な副作用は出血, 血 ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害 0.7% (35 例), 下痢, 嘔気等の消化管障害 0.5% (25 例) 等であった。

「脳血栓症急性期」については, 使用成績調査(第 1~3 年次報告)(調査期間: 1996 年 4 月 16 日~1999 年 3 月 31 日)を実施した。副作用(脳血栓症急性期)に関しての使用成績調査集計の概要は次のとおりである。

副作用(脳血栓症急性期): 3,360 例中報告された副作用は 8.0% (267 例)で, 主な副作用は AST(GOT), ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害 4.4% (148 例), 血管(心臓外)障害(出血性脳梗塞) 1.2% (41 例), 血尿, 消化管出血等の血小板・出血凝血障害 1.2% (39 例)であった。

② 特定使用成績調査

「脳血栓症急性期」については(6)治療的使用-2)項参照。

「慢性動脈閉塞症」では, 特定使用成績調査は実施していない。

「血液体外循環」については, 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者及びアンチトロンビンⅢ低下を伴う患者の血液体外循環時の回路内(灌流)血液の凝固防止(血液透析)に対して本剤が使用された全症例をレトロスペクティブに収集し, 本剤の有効性及び安全性を検討する特定使用成績調査(調査期間: 1996 年 4 月 16 日~2000 年 10 月 31 日)が実施された。

有効性: 59 例を対象とした調査で臨床効果として, 以下の結果が得られた。¹⁹⁾

- ・本剤投与により, アンチトロンビンⅢ活性値は $60.81\% \pm 7.17\%$ (前治療薬透析時)から $71.74 \pm 13.88\%$ (最終評価日)に有意に回復した。
- ・透析器内の残血, 動脈側チェンバー, 静脈側チェンバーの残血による外観は, 本剤投与により有意に改善された。

副作用(血液体外循環): 80 例中報告された副作用は 17.5% (14 例)で, 主な副作用は血小板・出血凝血障害 12.5% (10 例), 赤血球障害 6.3% (5 例), 肝臓・胆管系障害 2.5% (2 例), 代謝・栄養障害 2.5% (2 例), 白血球・網内系障害 1.3% (1 例)であった。

19) Ota, K. et al. : Nephrol. Dial. Transplant 2003 ; 18 : 1623-1630

③ 製造販売後臨床試験

急性期アテローム血栓性脳梗塞に対するアルガトロバン水和物とチクロピジン塩酸塩併用療法の検討を行った²⁵⁾。アルガトロバン水和物がチクロピジン塩酸塩による出血時間延長作用を増強させる可能性は少ないと推察されたが, 治療効果の向上を目的にアルガトロバン水和物とチクロピジン塩酸塩の併用療法を実施する際には慎重に投与する必要があると考えられ, 出血時間(Ivy法)の測定によりその後の治療方針を判断することもひとつの方法と考えられた。

25) 高木 誠 他 : 脳卒中 2002 ; 24 (1) : 164-164

V. 治療に関する項目

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：

①「脳血栓症急性期」については、承認条件として、本剤の臨床的有用性を確保するために、再審査期間終了までに同効の既存薬（オザグレルナトリウム）との客観的な比較臨床試験を行い、結果を報告することが義務づけられたことから、特定使用成績調査を実施した。その結果、臨床的有用性は同等との結果が得られた²⁶⁾。

26) 福内靖男 他：神経治療 2001；18（3）：273-282

②2008年7月及び2011年5月の効能追加及び効能・効果の一部変更承認取得時、以下の承認条件が付され、使用成績調査（全例調査）の結果に基づき、2020年3月承認条件が解除となった。

[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（血液透析）
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。

使用成績調査（血栓症の発症抑制）	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況，安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因，及び重点調査項目を把握すること。
重点調査項目	安全性：重篤な出血関係の副作用発現状況の把握 有効性：投与中・投与終了後の新たな血栓塞栓症発症の有無，血小板数の回復
調査方法	全例調査方式
対象患者	「HITⅡ型における血栓症の発症抑制」を目的に本剤を投与した患者
収集症例数	588例
実施期間	平成20年7月～平成29年7月
調査結果	安全性解析対象545例のうち、69例102件の副作用が認められ、副作用発現割合は12.7%（69/545例）であった。主な副作用（基本語別で3件以上）は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長13件（2.4%）、肝機能異常6件（1.1%）、凝固時間延長4件（0.7%）、肺胞出血、胃腸出血、肝障害、肝酵素上昇各3件（0.6%）であった。重篤な出血関係の副作用は16例20件に認められた（胃腸出血、肺胞出血各3件、脳出血2件、血腫、動脈出血、肺出血、メレナ、口腔内出血、直腸潰瘍、胃静脈瘤出血、粘膜出血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、硬膜外血腫、処置後出血、処置による出血各1件）。有効性解析対象457例のうち、新たな血栓塞栓症の発現率は13.8%（63/457例）、あらゆる原因による四肢切断の発現率は1.5%（7/457例）、あらゆる原因による死亡の発現率は14.7%（67/457例）であった。本剤投与直前及び投与期間中に血小板数が測定されたのは431例であり、本剤の投与期間中に血小板数が回復した症例の割合は77.5%（334/431例）であった。

V. 治療に関する項目

使用成績調査（血液透析）	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況，安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因，及び重点調査項目を把握すること。
重点調査項目	安全性：重篤な出血関係の副作用発現状況の把握 有効性：体外循環回路内の凝血の程度
調査方法	全例調査方式
対象患者	「HITⅡ型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）」を目的に本剤を投与した患者
収集症例数	276例
実施期間	平成23年5月～平成29年7月
調査結果	安全性解析対象265例のうち，26例42件の副作用が認められ，副作用発現割合は9.8%（26/265例）であり，主な副作用（基本語別で2件以上）は，脳梗塞4件（1.5%），脳出血，肺胞出血，出血時間延長，血圧低下，凝固時間延長，シャント閉塞2件（0.8%）であった。重篤な出血関係の副作用は14例16件に認められた（脳出血，肺胞出血各2件，出血性脳梗塞，網膜出血，心嚢内出血，胃腸出血，上部消化管出血，大腸出血，薬物相互作用，出血時間延長，ヘモグロビン減少，便潜血陽性，腹壁血腫，硬膜下血腫各1件）。有効性解析対象203例のうち本剤の投与終了・中止時にすべての体外循環回路内の凝血状況が判定された症例は150例であり，すべてが凝血状況Ⅰの症例の割合（凝血防止割合）は88.0%（132/150例）であった。本剤投与に至った凝血確認時と本剤の投与終了・中止時にダイアラライザーの凝血状況が判定された症例は109例であった。凝血確認時の凝血状況Ⅱ以上の症例の割合は71.6%（78/109例）であったが，78例のうち69例がⅠに改善していた。

使用成績調査（経皮的冠インターベンション（以下，「PCI」）施行時）	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況，安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因，及び重点調査項目を把握すること。
重点調査項目	安全性：重篤な出血関係の副作用発現状況の把握 肝障害を有する患者における出血関係の副作用発現状況の把握 有効性：経皮的冠インターベンション施行の結果 ①イベント（血栓・塞栓症）フリーでのPCI終了 ②投与開始後の活性化凝固時間（以下，「ACT」）（250秒以上）の達成 ③PCI施行翌日までの新たな血栓塞栓症発症の有無 ④肝障害を有する患者における上記①～③
調査方法	全例調査方式
対象患者	「HITⅡ型（発症リスクのある場合を含む）におけるPCI施行時の血液の凝固防止」を目的に本剤を投与した患者（PCIを複数回実施した場合，今回の治療で本剤を用いて実施したPCIすべてが調査の対象）
収集症例数	101例
実施期間	平成23年5月～平成29年7月
調査結果	安全性解析対象84例のうち，6例6件（脳梗塞2件，脳出血，後腹膜血腫，肝障害及び斑状丘疹状皮疹各1件）の副作用が認められ，副作用発現割合は7.1%（6/84例）であった。重篤な出血関係の副作用は，脳出血及び後腹膜血腫各1例であった。合併症として肝機能障害を有する患者は8例であり，肝機能障害の程度が重症である1例において，重篤な出血関係の副作用（後腹膜血腫）が認められた。有効性解析対象72例のPCI施行数は94件であった。PCI施行中にイベント（血栓・塞栓症）が発現したのは6件であり，イベントフリーでのPCI終了の割合は93.6%（88/94件），PCI施行翌日までに新たな血栓塞栓症を認めなかった割合は90.3%（65/72例）であった。有効性解析対象症例94例のうち，ボラス投与時あるいは術後4時間までにACTが測定された症例は62件であり，ACT（250秒以上）の達成率は71.0%（44/62件）であった。PCI施行翌日までに新たな血栓塞栓症を認めなかった割合は90.3%（65/72例）であった。肝障害を有する患者でのPCI施行数は9件であり，PCI施行中にイベント（血栓・塞栓症）が発現したものはなく，PCI施行翌日までに新たな血栓塞栓症を認めた症例もなかった。

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

抗トロンビン作用を有する薬物：アンチトロンビンⅢ製剤，ヘパリン製剤，低分子ヘパリン製剤等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：血液中の凝固因子であるトロンビンに選択的に作用する。

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^{1, 27, 28)}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（いずれも *in vitro*にて確認）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) ヒト血液凝固時間の延長作用^{13, 15, 24, 29)}

- ① 健康成人に本剤 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，プロトロンビン時間（PT）は 1.18 倍に延長した。
- ② 脳血栓症急性期患者に 1 日あたり本剤 60mg を 2 日間持続点滴静注したとき活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は 1.53 倍に延長した。
- ③ 慢性動脈閉塞症患者に本剤 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。
- ④ 血液透析患者に本剤を 1 時間あたり 12～48mg 投与したとき PTT は 3.4 倍に延長した。

2) 脳血栓症急性期における凝固亢進状態に及ぼす作用¹³⁾

脳血栓症急性期患者において本剤投与によりフィブリンノペプチド A（FPA）が有意に低下した。

3) 阻血肢の組織酸素分圧等に及ぼす作用³⁰⁾

慢性動脈閉塞症患者において本剤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。

4) 選択的抗トロンビン作用^{1, 31～33)}

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。

5) 血液凝固時間の延長作用³⁴⁾

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。

6) 各種モデルにおける効果^{35～39)}

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。

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。

③血液体外循環

a) ATⅢ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。

b) 体外循環モデル（イヌ）に対し，本剤の単独使用により体外循環を行うことができた。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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：

本剤の30分間及び3時間点滴静注時のデータによれば、アルガトロバン水和物注射液の血漿中未変化体濃度は各回点滴開始後速やかに上昇し、点滴開始後1時間から終了時までほぼ一定濃度で推移したが、おおむね点滴終了時に最高血中濃度を示しており、最高血中濃度到達時間≒点滴時間と判断される（「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照のこと）。ただし、点滴時間が長時間に及ぶ場合には、最高血中濃度は点滴終了時よりも前に到達し得ると考えられる。

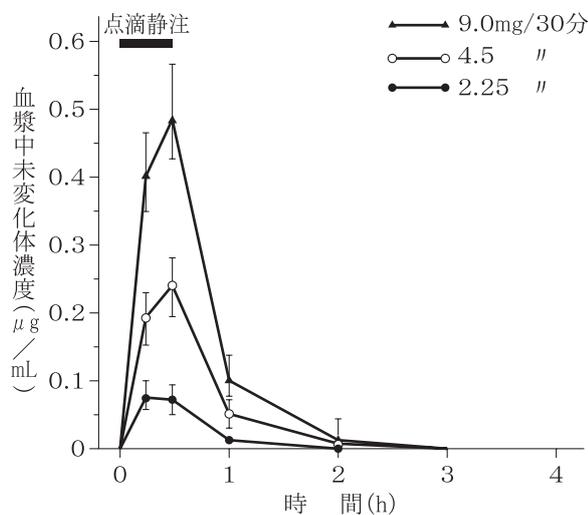
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与²⁴⁾

健康成人6例に本剤2.25, 4.5, 9.0mgを30分間かけて点滴静注したところ、アルガトロバンの血漿中未変化体濃度は点滴終了時にピークに達し、半減期15分(α相)及び30分(β相)で2相性を示しながら速やかに消失した。

血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。

単回投与時のアルガトロバンの血漿中未変化体濃度推移



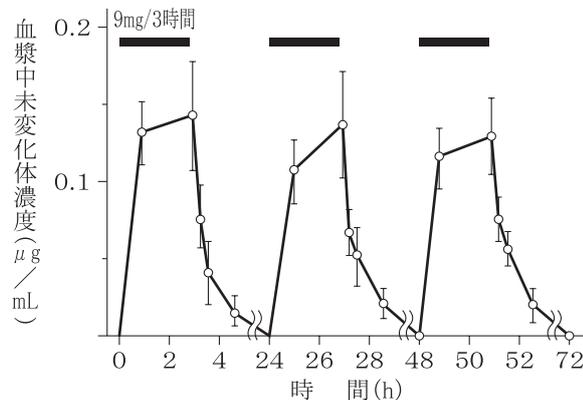
薬物動態パラメータ

投与量 (mg/30分)	AUC _{0-3h} (µg · h/mL)
2.25	0.063 ± 0.010
4.5	0.187 ± 0.036
9.0	0.398 ± 0.070

2) 連続投与²⁴⁾

健康成人 5 例に本剤 9.0mg, 3 時間の点滴静注を 1 日 1 回, 3 日間投与したところ, アルガトロバンの血漿中未変化体濃度は各回点滴開始後速やかに上昇し, 点滴開始後 1 時間から終了時までほぼ一定濃度で推移した。また, 点滴終了後は速やかに消失し, 蓄積性は認められなかった。

連続投与時のアルガトロバンの血漿中未変化体濃度推移



3) 病態時の体内動態

① 肝障害患者での体内動態

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ⁴⁾

健康成人 12 例 (男性 8 例, 女性 4 例) と中等度以上の肝障害患者 5 例 (男性 4 例, 女性 1 例) にアルガトロバン水和物注射液を $2.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 4 時間点滴投与した (肝障害患者 1 例は $1.25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)。経時的に採血し, 血漿中アルガトロバン濃度, 血漿活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT), 全血活性化凝固時間 (ACT) を測定した。

肝障害患者では C_{max} , AUC, 半減期がそれぞれ健康成人の約 2 倍, 約 3 倍及び 2.5 倍であり, クリアランスは健康成人の 1/4 であった。また aPTT 及び ACT の AUC も健康成人の約 1.5 倍であった。

② 腎機能障害患者での体内動態

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ⁴⁾

腎機能をクレアチニンクリアランスで 4 分類 (80 超, 50~80, 30~50 及び 30 未満) し, それぞれ 6 例に $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて 4 時間以上点滴投与した。経時的に採血し, 血漿中アルガトロバン濃度, 血漿活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT), 全血活性化凝固時間 (ACT) を測定した。

その結果, グループ間でクリアランス, 半減期, ACT, aPTT 等に差異は認められなかった。

(4) 中毒域:

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響:

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

- (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) 解析方法：

2-コンパートメントモデル⁴⁰⁾

- (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：

健康成人に本剤 9.0mg を 30 分間かけて点滴静注したときの血中濃度推移の平均値⁴⁰⁾より算出した。

$$\alpha = 5.08\text{h}^{-1}$$

$$\beta = 1.16\text{h}^{-1}$$

- (5) クリアランス：

健康成人に本剤 9.0mg を 30 分間かけて点滴静注したときの血中濃度推移の平均値⁴⁰⁾より算出した。

$$\text{クリアランス} = 252\text{mL/h/kg}$$

- (6) 分布容積：

健康成人に本剤 9.0mg を 30 分間かけて点滴静注したときの血中濃度推移の平均値⁴⁰⁾より算出した。

$$V_d = 212\text{mL/kg}$$

- (7) 血漿蛋白結合率⁴¹⁾：

¹⁴C-アルガトロバン ($5 \times 10^{-7}\text{M}$) 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。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ^{42, 43)}

ラットに¹⁴C-アルガトロバン 3mg/kg を静脈内投与した時、組織内濃度は肝、腎及び消化管において血漿中濃度よりも高値であったが、脳、辜丸、子宮及び卵巣では血漿中より低値であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ⁴⁴⁾

妊娠 13 日目及び 19 日目のラットに¹⁴C-アルガトロバンを静脈内投与した。妊娠 13 日目のラットでは、投与後 30 分において胎盤中濃度は母獣血漿中濃度と同程度であったが、胎児中濃度は検出限界以下であった。投与後 24 時間には、胎盤中濃度は母獣の血漿中濃度と同様に減少した。また、妊娠 19 日目のラットでは、投与後 24 時間の羊水及び胎児消化管に投与後 30 分時点よりやや高い濃度を検出した。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ⁴⁴⁾

分娩後 6 日目のラットに、¹⁴C-アルガトロバン水和物 3mg/kg を静脈内投与した時、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度 (0.10 μ g/mL) に達し、それ以降血液中濃度より高濃度で推移し、アルガトロバンの乳汁中移行が認められた。

(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：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

1) 組織内濃度^{42, 43)}

ラットに¹⁴C-アルガトロバン 3mg/kg を静脈内投与した時、組織内濃度は肝、腎及び消化管において血漿中濃度よりも高値であったが、脳、辜丸、子宮及び卵巣では血漿中より低値であった。組織内濃度は血漿中濃度に相関して経時的に低下しており、蓄積性は認められていない。

2) 血球移行⁴¹⁾

¹⁴C-アルガトロバンを雄のラットに単回又は 1 日 1 回 10, 15 及び 21 日間反復静脈内投与した時、投与 30 分後の血球への移行率は、単回投与で 16.2%, 10, 15 及び 21 日間投与で 28.3~29.0%であった。また、¹⁴C-アルガトロバンを雄イヌに単回静脈内投与した時、血球への移行率は投与後 30 分で 7.2%であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

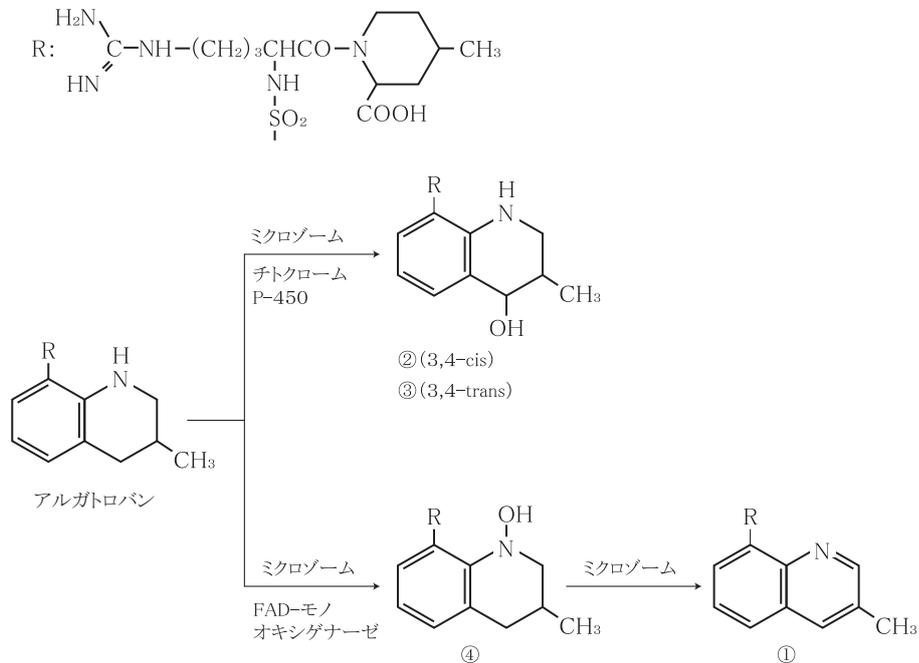
ヒトにおけるアルガトロバン水和物の主要代謝部位は肝臓と推定される。

健康成人に本剤を 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⁴⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

代謝物の構造及び推定代謝経路は以下のとおりである。

- ①：3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinoline (3MTHQ) 環の芳香環化体
- ②, ③：3MTHQ 環の 4-水酸化体
- ④：3MTHQ 環の N-水酸化体



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

酸化的代謝に関与する主な薬物代謝酵素は CYP3A4 であった⁴⁵⁾。

(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 :

アルガトロバン水和物の主要代謝物①の抗トロンビン活性はアルガトロバン水和物の 1/40 であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

尿及び糞中

(2) 排泄率 :

健康成人に本剤を 300 μg /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⁴⁰⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

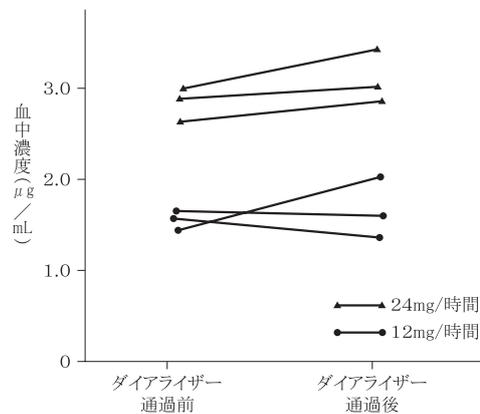
該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析：非透析性（アルガトロバン水和物自体は分子量約 530 で透析性であるが，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）。

慢性腎不全患者の透析時にアルガトロバン水和物注射液を 1 時間あたり 12mg, 24mg 持続注入したところ，ダイアライザー通過前後においてアルガトロバンの血中濃度に有意な変動は認められなかった²⁹⁾。

ダイアライザー通過前後のアルガトロバン血中濃度推移



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

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。

<解説>

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験（417例）において、出血性脳梗塞の副作用が3例報告されている。これらの症例はいずれも重篤な転帰には至らず、本剤との因果関係が不明な症例も含まれている。しかし、本剤は選択的かつ直接的にトロンビンに作用し、トロンビンによるフィブリン生成、血小板凝集、血管収縮を抑制するため、出血傾向の増強を起こすおそれがある。

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（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

<解説>

- (1) 本剤はその薬理作用により、出血傾向を増強するおそれがある。このような患者に投与した場合、止血が困難になるおそれがある。
- (2) 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者は出血性脳梗塞が発現する可能性が高いと考えられる。ただし、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の患者では、脳塞栓を含む血栓塞栓症の合併が高率に認められる。また、脳塞栓症の治療には、ヘパリンが使用される機会が多いため、HIT Ⅱ型が発症する可能性がある。HIT Ⅱ型が発症した場合には、産生されたトロンビンを不活性化するために抗トロンビン剤を投与する必要がある。これらのことから、脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者からHIT Ⅱ型患者を除く旨を記載した。
- (3) このような患者は出血性脳梗塞が発現する可能性が高いと考えられる。
- (4) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再投与すると、重篤な過敏症を引き起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (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。〕

<解説>

- (1) これらの疾患を有する患者はすべて病態として出血傾向あるいはその素因をもっており、本剤投与により出血の副作用を発現する可能性がこれらの疾患のない患者に比べて高くなるおそれがある。
- (2) 「7. 相互作用」の項参照。
- (3) 本剤は肝臓で代謝され、胆汁中に排泄される薬剤であることから重篤な肝障害のある患者に投与する際には十分に注意すること。海外で、肝障害患者にアルガトロバンを点滴投与したとき、Cmax、AUC、半減期の増大及びクリアランスの低下が認められたとの報告がある⁴⁾。
「VII.薬物動態に関する項目-1.- (3) -3)」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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）
- (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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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。

<解説>

- (1) 出血性副作用を防止するために、血液凝固能検査等による管理が必要である。
- (2) 本剤は脳血栓症急性期の臨床試験において出血性脳梗塞の副作用が報告されている。本剤は出血傾向を増強するおそれがあるため、投与に際しては患者の安全性を確保すること。
- (3) 1) HIT Ⅱ型に対して本剤を投与する場合に出血のリスクを考慮すること。
2) 本剤投与による出血性脳梗塞のリスクと HIT Ⅱ型に伴う血栓塞栓症のリスクを十分に勘案し、適応を検討すること。
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すること。
- (4) 本剤は主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害が認められる患者では本剤のクリアランスが低下し、血漿中濃度が上昇することが報告されている⁴⁾。また、本剤は抗凝固薬であることから、出血のリスクがある患者へ投与する場合には、慎重に投与する必要がある。そのため、当該患者に本剤を投与する場合は、治療上のリスクとベネフィットを考慮すること。
- (5) 1) 本剤は薬理作用により出血傾向を増強する可能性が考えられたことから、類薬（ナファモスタットメシル酸塩、ダルテパリンナトリウム）と同様に設定した。
2) 止血が困難になるおそれがあるため、類薬（ダルテパリンナトリウム）と同様に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

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ため、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。

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、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。	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 (バトロキソビン等)	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。

<解説>

・抗凝固剤

慢性動脈閉塞症における抗凝固剤との併用例において、出血の副作用が報告されている。それぞれの薬剤の薬理作用を踏まえると、出血傾向を増強するおそれがあるため、減量するなど注意が必要である。

・血小板凝集抑制作用を有する薬剤

慢性動脈閉塞症における血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用例において、出血の副作用が報告されている。それぞれの薬剤の薬理作用を踏まえると、出血傾向を増強するおそれがあるため、減量するなど注意が必要である。ただし、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の対象となる患者は、虚血性心疾患を有していることから、抗血小板薬の投与が必須であり、また PCI 中は強力な抗血栓作用が必要であることから、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よう、他の適応症とは別に注意喚起する必要があることから設定した。

・血栓溶解剤

慢性動脈閉塞症における血栓溶解剤との併用例において、出血の副作用が報告されている。それぞれの薬剤の薬理作用を踏まえると、出血傾向を増強するおそれがあるため、減量するなど注意が必要である。

・フィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤

アルガトロバン水和物は選択的かつ直接的にトロンビンに作用し、トロンビンによるフィブリン生成、血小板凝集、血管収縮の 3 つの作用を抑制する。バトロキソビン等のフィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤は、血漿フィブリノーゲン濃度を低下させることにより抗血栓作用を発現する薬剤である。

そのため、本剤と併用すると出血傾向の増強を起こすおそれがあり、減量するなど注意が必要である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

脳血栓症急性期

承認前の調査 417 例中報告された副作用は 4.1%（17 例）で、主な副作用は血小板・出血凝血障害（血尿）1.0%（4 例）、血管（心臓外）障害（出血性脳梗塞）0.7%（3 例）、発疹等の皮膚・皮膚付属器障害 0.7%（3 例）であった。

承認後における使用成績調査では、3,360 例中報告された副作用は 8.0%（267 例）で、主な副作用は AST(GOT), ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害 4.4%（148 例）、血管（心臓外）障害（出血性脳梗塞）1.2%（41 例）、血尿、消化管出血等の血小板・出血凝血障害 1.2%（39 例）であった。（再審査終了時）

慢性動脈閉塞症

承認前の調査 180 例中報告された副作用は 13.3%（24 例）で、主な副作用は熱感、下肢痛等の一般的全身障害 3.9%（7 例）、下痢、嘔気等の消化管障害 3.3%（6 例）、発疹、皮疹等の皮膚・皮膚付属器障害 2.2%（4 例）等であった。

承認後における使用成績調査では、5,019 例中報告された副作用は 3.5%（177 例）で、主な副作用は出血、血尿等の血小板・出血凝血障害 1.0%（52 例）、AST(GOT), ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害 0.7%（35 例）、下痢、嘔気等の消化管障害 0.5%（25 例）等であった。（再審査終了時）

血液体外循環

アンチトロンビンⅢ低下状態の血液透析患者を対象とした承認前の調査 4 例中報告された副作用は下痢 25%（1 例）であった。

承認後における調査では、80 例中報告された副作用は 17.5%（14 例）で、その内訳は血小板・出血凝血障害 12.5%（10 例）、赤血球障害 6.3%（5 例）、肝臓・胆管系障害 2.5%（2 例）、代謝・栄養障害 2.5%（2 例）、白血球・網内系障害 1.3%（1 例）であった。（再審査終了時）

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

国内で実施された医師主導治験では、8 例中 6 例に、出血関連の副作用 6 件、肝障害 4 件、皮疹 2 件等の副作用が報告された。

<海外の臨床試験>

米国で行なわれた臨床試験（安全性評価対象症例 567 例）では、168 件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害 27 件、悪心等の胃腸障害 24 件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害 18 件等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状：

1) 出血性脳梗塞（1.2% 脳血栓症急性期の調査）：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（0.1%）、消化管出血（0.2%）：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（頻度不明）：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（頻度不明）、肝機能障害（0.02% 慢性動脈閉塞症の調査）、黄疸（0.03% 脳血栓症急性期の調査）：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：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

1) 副作用一覧（ノバスタン注の副作用発現状況，承認時）

	承認時			
	脳血栓症急性期	慢性動脈閉塞症	血液体外循環*1	総症例*2
調査症例数	417	180	4	720
副作用発現症例数	17	24	1	48
副作用発現件数	20	30	1	57
副作用発現率	4.1%	13.3%	25.0%	6.7%
器官別大分類	例数表示（発現率）			
副作用名	件数表示（発現率）			
	脳血栓症急性期	慢性動脈閉塞症	血液体外循環*1	総症例*2
皮膚・皮膚付属器障害	3 (0.72)	4 (2.22)	0	7 (0.97)
皮膚落屑	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
紅斑	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
発疹・皮疹・薬疹	3 (0.72)	2 (1.11)	0	5 (0.69)
中枢・末梢神経系障害	2 (0.48)	2 (1.11)	0	4 (0.56)
頭痛	2 (0.48)	2 (1.11)	0	4 (0.56)
めまい	1 (0.24)	0	0	21 (0.14)
消化器障害	2 (0.48)	6 (3.33)	1 (25.0)	9 (1.25)
嘔気・悪心	1 (0.24)	2 (1.11)	0	3 (0.42)
食欲不振	1 (0.24)	1 (0.56)	0	2 (0.28)
心窩部膨満感	1 (0.24)	0	0	1 (0.14)
上腹部痛	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
心窩部痛	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
下痢	0	2 (1.11)	1 (25.0)	3 (0.42)
心・血管障害（一般）	1 (0.24)	2 (1.11)	0	3 (0.42)
四肢腫脹	0	2 (1.11)	0	2 (0.28)
不整脈	1 (0.24)	0	0	1 (0.14)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1 (0.24)	0	0	1 (0.14)
狭心症発作	1 (0.24)	0	0	1 (0.14)
血管（心臓外）障害	0	4 (2.22)	0	4 (0.56)
血管痛	0	2 (1.11)	0	2 (0.28)
血管炎	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
発赤	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
呼吸器系障害	1 (0.24)	3 (1.67)	0	4 (0.56)
息苦しい	0	2 (1.11)	0	2 (0.28)
呼吸困難	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
過換気症候群	1 (0.24)	0	0	1 (0.14)
血小板・出血凝血障害	7 (1.68)	1 (0.56)	0	14 (1.94)
出血傾向増強	0	0	0	2 (0.28)
凝固時間異常延長	0	0	0	4 (0.56)
出血性脳梗塞	3 (0.72)	0	0	3 (0.42)
血尿	4 (0.96)	1 (0.56)	0	5 (0.69)
一般的全身障害	1 (0.24)	7 (3.89)	0	8 (1.11)
疼痛	0	5 (2.78)	0	5 (0.69)
熱感（全身）	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
熱感（四肢）	0	1 (0.56)	0	1 (0.14)
胸部不快感	1 (0.24)	0	0	1 (0.14)

1 例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

*1. ATⅢ低下状態における血液体外循環（ATⅢが正常の70%以下で、かつ、ヘパリンで体外循環路内凝血（残血）が改善しないと判断された症例（血液透析）に限定されている。）

*2. 効能・効果外の血栓性疾患を含む。

2) 副作用一覧：慢性動脈閉塞症（ノバスタン注の副作用発現状況，再審査終了時）

	慢性動脈閉塞症		
	承認時	承認後*	合計
調査症例数	180	5,019	5,199
副作用発現症例数	24	177	201
副作用発現件数	30	253	283
副作用発現率	13.3%	3.53%	3.87%
器官別大分類	例数表示（発現率）		
副作用名	件数表示（発現率）		
	慢性動脈閉塞症		
	承認時	承認後*	合計
皮膚・皮膚付属器障害	4 (2.22)	17 (0.34)	21 (0.40)
皮膚落屑	1 (0.56)	0	1 (0.02)
紅斑	1 (0.56)	1 (0.02)	2 (0.04)
発疹	1 (0.56)	3 (0.06)	4 (0.08)
発疹（紅斑性）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
皮疹	1 (0.56)	1 (0.02)	2 (0.04)
皮疹（水疱性）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
扁平苔癬様皮疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面皮疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
蕁麻疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
湿疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
癢痒	0	5 (0.10)	5 (0.10)
皮膚潰瘍形成	0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋肉痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	2 (1.11)	18 (0.36)	20 (0.38)
頭痛	2 (1.11)	10 (0.20)	12 (0.23)
ろれつがまわらない	0	1 (0.02)	1 (0.02)
意識障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
異常知覚（四肢）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
しびれ（四肢）	0	4 (0.08)	4 (0.08)
冷感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
運動障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ふらつき（感）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
自律神経系障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心悸亢進	0	1 (0.02)	1 (0.02)
冷汗	0	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
不穏	0	1 (0.02)	1 (0.02)
不眠（症）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
独語	0	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
視力低下	0	1 (0.02)	1 (0.02)

1 例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

* 使用成績調査の集計

調査期間：1990年1月23日～1996年1月22日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類	例数表示（発現率）		
副作用名	件数表示（発現率）		
	慢性動脈閉塞症		
	承認時	承認後*	合計
消化器障害	6 (3.33)	25 (0.50)	31 (0.60)
嘔気・悪心	2 (1.11)	11 (0.22)	13 (0.25)
嘔吐	0	6 (0.12)	6 (0.12)
食欲不振	1 (0.56)	5 (0.10)	6 (0.12)
上腹部痛	1 (0.56)	1 (0.02)	2 (0.04)
心窩部痛	1 (0.56)	0	1 (0.02)
腹痛	0	2 (0.04)	2 (0.04)
下痢	2 (1.11)	10 (0.20)	12 (0.23)
肝臓・胆道系障害	0	35 (0.70)	35 (0.67)
肝機能異常	0	16 (0.32)	16 (0.31)
AST(GOT)上昇	0	16 (0.32)	16 (0.31)
ALT(GPT)上昇	0	17 (0.34)	17 (0.33)
LDH 上昇	0	3 (0.06)	3 (0.06)
代謝・栄養障害	0	6 (0.12)	6 (0.12)
低ナトリウム血症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血清カリウム上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
低蛋白血症	0	2 (0.04)	2 (0.04)
AI-P 上昇	0	2 (0.04)	2 (0.04)
心・血管障害（一般）	2 (1.11)	6 (0.12)	8 (0.15)
四肢腫脹	2 (1.11)	0	2 (0.04)
浮腫	0	2 (0.04)	2 (0.04)
ST 低下	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血圧上昇	0	2 (0.04)	2 (0.04)
血圧低下	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
冠動脈攣縮	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血管（心臓外）障害	4 (2.22)	14 (0.28)	18 (0.35)
血管痛	2 (1.11)	7 (0.14)	9 (0.17)
血管炎	1 (0.56)	2 (0.04)	3 (0.06)
静脈炎	0	2 (0.04)	2 (0.04)
発赤	1 (0.56)	0	1 (0.02)
潮紅（フラッシング）	0	4 (0.08)	4 (0.08)
呼吸器系障害	3 (1.67)	3 (0.06)	6 (0.12)
息苦しい	2 (1.11)	0	2 (0.04)
呼吸困難	1 (0.56)	2 (0.04)	3 (0.06)
喘鳴	0	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	0	2 (0.04)	2 (0.04)
貧血	0	2 (0.04)	2 (0.04)
白血球・網内系障害	0	3 (0.06)	3 (0.06)
白血球減少（症）	0	2 (0.04)	2 (0.04)
白血球増多（症）	0	1 (0.02)	1 (0.02)

1 例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

* 使用成績調査の集計

調査期間：1990年1月23日～1996年1月22日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類	例数表示（発現率）		
副作用名	件数表示（発現率）		
	慢性動脈閉塞症		
	承認時	承認後*	合計
血小板・出血凝血障害	1 (0.56)	52 (1.04)	53 (1.02)
凝固時間延長	0	8 (0.16)	8 (0.15)
凝固異常	0	1 (0.02)	1 (0.02)
出血・出血傾向	0	14 (0.28)	14 (0.27)
止血延長	0	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻出血	0	1 (0.02)	1 (0.02)
脳出血	0	2 (0.04)	2 (0.04)
喀血	0	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管出血	0	1 (0.02)	1 (0.02)
吐血	0	4 (0.28)	4 (0.08)
下血	0	2 (0.04)	2 (0.04)
タール便	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血尿	1 (0.56)	10 (0.20)	11 (0.21)
腔出血	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血腫	0	2 (0.04)	2 (0.04)
血小板減少	0	2 (0.04)	2 (0.04)
汎血球減少（症）	0	2 (0.04)	2 (0.04)
皮下出血	0	3 (0.06)	3 (0.06)
紫斑（病）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
DIC	0	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害	0	9 (0.18)	9 (0.17)
BUNの上昇	0	6 (0.12)	6 (0.12)
血中クレアチニン上昇	0	5 (0.10)	5 (0.10)
腎機能障害	0	2 (0.04)	2 (0.04)
一般的全身障害	7 (3.89)	12 (0.24)	19 (0.37)
疼痛	5 (2.78)	2 (0.04)	7 (0.13)
発熱	0	5 (0.10)	5 (0.10)
顔面潮紅	0	1 (0.02)	1 (0.02)
熱感（全身）	1 (0.56)	1 (0.02)	2 (0.04)
熱感（四肢）	1 (0.56)	0	1 (0.02)
胸部不快感	0	2 (0.04)	2 (0.04)
悪寒	0	1 (0.02)	1 (0.02)
倦怠感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
適用部位障害	0	2 (0.04)	2 (0.04)
発赤腫脹（注射部）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
注射部出血斑	0	1 (0.02)	1 (0.02)

1 例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

* 使用成績調査の集計

調査期間：1990年1月23日～1996年1月22日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 副作用一覧：脳血栓症急性期（ノバスタン注の副作用発現状況，再審査終了時）

	脳血栓症急性期		
	承認時	承認後*	合計
調査症例数	417	3,360	3,777
副作用発現症例数	17	267	284
副作用発現件数	20	366	386
副作用発現率	4.08%	7.95%	7.52%
器官別大分類	例数表示（発現率）		
副作用名	件数表示（発現率）		
	脳血栓症急性期		
	承認時	承認後*	合計
皮膚・皮膚付属器障害	3 (0.72)	3 (0.09)	6 (0.16)
蕁麻疹	0	1 (0.03)	1 (0.03)
発疹	0	1 (0.03)	1 (0.03)
皮疹	1 (0.24)	1 (0.03)	2 (0.05)
薬疹	2 (0.48)	0	2 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	2 (0.48)	4 (0.12)	6 (0.16)
痙攣	0	1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	2 (0.48)	2 (0.06)	4 (0.11)
めまい	1 (0.24)	0	1 (0.03)
脳浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)
自律神経系障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
顔色不良	0	1 (0.03)	1 (0.03)
消化器障害	2 (0.48)	3 (0.09)	5 (0.13)
嘔気	1 (0.24)	2 (0.06)	3 (0.08)
嘔吐	0	1 (0.03)	1 (0.03)
下痢	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心窩部膨満感	1 (0.24)	0	1 (0.03)
食欲不振	1 (0.24)	0	1 (0.03)
肝臓・胆道系障害	0	148 (4.40)	148 (3.92)
黄疸	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝機能異常	0	63 (1.88)	63 (1.67)
肝機能障害	0	4 (0.12)	4 (0.11)
肝機能低下	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
AST(GOT)上昇	0	66 (1.96)	66 (1.75)
ALT(GPT)上昇	0	50 (1.49)	50 (1.32)
血清ビリルビン上昇	0	3 (0.09)	3 (0.08)
トランスアミナーゼ（値）上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
γ-GTP 上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
代謝・栄養障害	0	30 (0.89)	30 (0.79)
AI-P 上昇	0	14 (0.42)	14 (0.37)
LDH 上昇	0	13 (0.39)	13 (0.34)
高尿酸血症	0	2 (0.06)	2 (0.05)
血中コレステロール低下	0	1 (0.03)	1 (0.03)
低蛋白血症	0	4 (0.12)	4 (0.11)
血清総蛋白減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)

1 例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

* 使用成績調査の集計

調査期間：1996年4月16日～1999年3月31日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類	例数表示（発現率）		
副作用名	件数表示（発現率）		
	脳血栓症急性期		
	承認時	承認後*	合計
心・血管障害（一般）	0	2 (0.06)	2 (0.05)
心不全	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血圧低下	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1 (0.24)	1 (0.03)	2 (0.05)
狭心症発作	1 (0.24)	0	1 (0.03)
心筋梗塞	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心拍数・心リズム障害	1 (0.24)	0	1 (0.03)
不整脈	1 (0.24)	0	1 (0.03)
血管（心臓外）障害	3 (0.72)	41 (1.22)	44 (1.16)
出血性脳梗塞	3 (0.72)	41 (1.22)	44 (1.16)
呼吸器系障害	1 (0.24)	1 (0.03)	2 (0.05)
過換気	1 (0.24)	0	1 (0.03)
間質性肺炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)
赤血球障害	0	15 (0.45)	15 (0.40)
貧血	0	14 (0.42)	14 (0.37)
赤血球減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)
白血球・網内系障害	0	11 (0.33)	11 (0.29)
白血球減少（症）	0	7 (0.21)	7 (0.19)
白血球増多（症）	0	4 (0.12)	4 (0.11)
血小板・出血凝血障害	4 (0.96)	39 (1.16)	43 (1.14)
消化管出血	0	5 (0.15)	5 (0.13)
血小板増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血小板減少（症）	0	5 (0.15)	5 (0.13)
血尿	4 (0.96)	8 (0.24)	12 (0.32)
口腔内出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)
紫斑性出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)
出血	0	2 (0.06)	2 (0.05)
吐血	0	1 (0.03)	1 (0.03)
脳出血	0	3 (0.09)	3 (0.08)
鼻出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)
プロトロンビン時間延長	0	2 (0.06)	2 (0.05)
下血	0	3 (0.09)	3 (0.08)
血便	0	1 (0.03)	1 (0.03)
タール便	0	1 (0.03)	1 (0.03)
皮下出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)
aPTT 延長	0	3 (0.09)	3 (0.08)
硬膜下血腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)
泌尿器系障害	0	11 (0.33)	11 (0.29)
血中クレアチニン上昇	0	7 (0.21)	7 (0.19)
腎機能悪化	0	1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
腎不全	0	1 (0.03)	1 (0.03)
BUN 上昇	0	4 (0.12)	4 (0.11)

1例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

* 使用成績調査の集計

調査期間：1996年4月16日～1999年3月31日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類	例数表示（発現率）		
副作用名	件数表示（発現率）		
	脳血栓症急性期		
	承認時	承認後*	合計
女性生殖（器）障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
月経過多	0	1 (0.03)	1 (0.03)
一般的全身障害	1 (0.24)	1 (0.03)	2 (0.05)
悪寒	0	1 (0.03)	1 (0.03)
胸部不快感	1 (0.24)	0	1 (0.03)
発熱	0	1 (0.03)	1 (0.03)

1 例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

* 使用成績調査の集計

調査期間：1996年4月16日～1999年3月31日

4) 副作用一覧：ATⅢ低下状態における血液体外循環（ノバスタン注の副作用発現状況、再審査終了時）

	承認時	承認後*	合計
調査症例数	4	80	84
副作用発現症例数	1	14	15
副作用発現件数	1	32	33
副作用発現率	25.0%	17.5%	17.9%
器官別大分類	例数表示（発現率）		
副作用名	件数表示（発現率）		
	承認時	承認後*	合計
消化管障害	1 (25.0)	0	1 (1.19)
下痢	1 (25.0)	0	1 (1.19)
肝臓・胆管系障害	0	2 (2.50)	2 (2.38)
AST(GOT)上昇	0	2 (2.50)	2 (2.38)
ALT(GPT)上昇	0	1 (1.25)	1 (1.19)
代謝・栄養障害	0	2 (2.50)	2 (2.38)
ALP 上昇	0	2 (2.50)	2 (2.38)
赤血球障害	0	5 (6.25)	5 (5.95)
赤血球減少	0	5 (6.25)	5 (5.95)
ヘモグロビン減少	0	5 (6.25)	5 (5.95)
ヘマトクリット減少	0	5 (6.25)	5 (5.95)
白血球・網内系障害	0	1 (1.25)	1 (1.19)
白血球減少（症）	0	1 (1.25)	1 (1.19)
血小板・出血凝血障害	0	10 (12.50)	10 (11.90)
血小板増多（症）	0	1 (1.25)	1 (1.19)
血小板減少（症）	0	2 (2.50)	2 (2.38)
血尿	0	1 (1.25)	1 (1.19)
出血傾向増強	0	1 (1.25)	1 (1.19)
出血	0	1 (1.25)	1 (1.19)
出血時間延長	0	1 (1.25)	1 (1.19)
止血延長	0	2 (2.50)	2 (2.38)
プロトロンビン時間延長	0	1 (1.25)	1 (1.19)
眼底出血	0	1 (1.25)	1 (1.19)

1 例あたり複数件の副作用が含まれる場合もある。

* 特定使用成績調査の集計

調査期間：1996年4月16日～2000年4月15日

5) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型患者における血液体外循環

本剤の当該効能・効果に対する使用においては、副作用発現頻度が明確となる国内での承認時までの臨床試験を実施していない。

<参考>

承認取得の際に参考資料として評価された臨床試験の成績概要は次のとおりである。

海外で実施された末期腎不全患者を対象とした臨床試験では、有害事象は 53.8% (7/13 例) に 22 件発現した。2 例以上に発現した有害事象は、疼痛 (2 例 2 件)、末梢性浮腫 (2 例 3 件)、頭痛 (2 例 3 件)、低血圧 (2 例 2 件) であった²⁰⁾。

承認条件に基づき、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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）に関する使用成績調査（全例調査）を実施した。（「Ⅴ. 3. (6) 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」の項参照）

6) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型患者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

本剤の当該効能・効果に対する使用においては、副作用発現頻度が明確となる国内での承認時までの臨床試験を実施していない。

<参考>

承認取得の際に参考資料として評価された臨床試験の成績概要は次のとおりである。

① 国内で実施された臨床試験

安定狭心症患者 30 例を対象とした臨床試験で、有害事象は 28.6% (4/14 例) に認められた。内訳は、急性心筋梗塞 2 例、血管穿刺部位血腫 1 例、尿路感染 1 例であった。症状は軽度ないし中等度であり、本剤との関連性はいずれも否定された。

② 海外で実施された臨床試験

待機的又は緊急 PCI が必要な患者で、HIT 又は HIT の既往あるいは HIT 抗体陽性又は HIT 抗体が過去に陽性であった患者 91 例を対象として米国で実施された 3 つの臨床試験では、最も多かった有害事象は、胸痛で 15.2% (17/112 例) に認められた。次いで、低血圧が 10.7% (12/112 例)、背部痛が 8.0% (9/112 例)、悪心が 7.1% (8/112 例) であった。

大出血は 1.8% (2/112 例) に発現し、後腹膜出血及び胃腸出血が 1 例ずつであった。小出血は、初回群で 32% (29/91 例)、反復群で 29% (6/21 例) に発現した。重篤な有害事象は 17 例に 22 件（インターベンション 112 件中 19.6%）発現した。内容は、心筋梗塞が 4 例、狭心症、冠動脈血栓症、心筋虚血、冠動脈閉塞がそれぞれ 2 例、後腹膜出血、胃腸出血、胃腸障害、胸痛、発熱、脳血管障害、肺水腫、大動脈狭窄、動脈血栓症、血管障害がそれぞれ 1 例であった²¹⁾。

安定性冠動脈疾患患者又はトロポニンの上昇していない不安定狭心症患者 140 例を対象として欧州で実施された臨床試験では、副作用が 17.1% (24/140 例) に 40 件認められた。2 例以上認められた副作用は、カテーテル留置部位血腫が 12.3% (13/106 例)、カテーテル留置部位出血が 4.7% (5/106 例)、狭心症、心筋酵素増加、トロポニン T 増加がそれぞれ 1.9% (2/106 例) であった。出血性の有害事象として、小出血が 1 例、その他の出血性の有害事象が 23.6% (25/106 例) に発現したが、いずれも輸血や血小板減少を伴うものではなかった。

承認条件に基づき、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（PCI）施行時の血液の凝固防止

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

に関する使用成績調査（全例調査）を実施した。（「Ⅴ. 3. (6) 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」の項参照）

7) 副作用一覧：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
〔承認時〕

	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	
	国内 (ARG-J)	海外 (ARG911,ARG915)
調査症例数	8	567
副作用発現症例数	6	
副作用発現件数	18	168
副作用発現率	75.0%	
器官別大分類(MedDRA,SOC)	例数表示（発現率）	
副作用名(MedDRA,PT)	件数表示（発現率）	
	発現件数（%）	発現件数（%）
感染症および寄生虫症	0	-
感染	0	4 (0.71)
尿路感染	0	2 (0.35)
血液およびリンパ系障害	1 (12.5)	-
貧血	1 (12.5)	6 (1.06)
凝血異常	0	3 (0.53)
白血球減少症	0	1 (0.18)
血小板減少症	0	3 (0.53)
代謝および栄養障害	0	-
食欲不振	0	2 (0.35)
低血糖症	0	1 (0.18)
低ナトリウム血症	0	1 (0.18)
精神障害	0	-
錯乱状態	0	2 (0.35)
神経系障害	1 (12.5)	-
脳血管障害	0	1 (0.18)
痙攣	1 (12.5)	0
浮動性めまい	0	3 (0.53)
頭蓋内出血	1 (12.5)	0
頭痛	0	3 (0.53)
筋緊張低下	0	1 (0.18)
会話障害	0	1 (0.18)
失神	0	2 (0.35)
眼障害	1 (12.5)	-
結膜出血	1 (12.5)	0
視覚障害	0	1 (0.18)
耳および迷路障害	0	-
難聴	0	1 (0.18)
心臓障害	1 (12.5)	-
上室性不整脈	0	1 (0.18)
心房細動	0	2 (0.35)
心停止	0	1 (0.18)
心不全	1 (12.5)	0
心筋梗塞	0	1 (0.18)
心嚢液貯留	0	1 (0.18)
頻脈	0	2 (0.35)
心室性頻脈	0	1 (0.18)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類(MedDRA,SOC)	例数表示（発現率）	
副作用名(MedDRA,PT)	件数表示（発現率）	
	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	
	国内 (ARG-J)	海外 (ARG911,ARG915)
	発現件数（%）	発現件数（%）
血管障害	0	-
高血圧	0	1 (0.18)
低血圧	0	3 (0.53)
末梢性虚血	0	1 (0.18)
静脈炎	0	2 (0.35)
ショック	0	1 (0.18)
血栓性静脈炎	0	2 (0.35)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.18)
血栓症	0	3 (0.53)
深部静脈血栓症	0	6 (1.06)
出血	0	6 (1.06)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.18)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	-
呼吸困難	0	2 (0.35)
鼻出血	1 (12.5)	0
咯血	1 (12.5)	0
しゃっくり	0	1 (0.18)
低酸素症	0	4 (0.71)
胸水	0	1 (0.18)
肺塞栓症	0	2 (0.35)
肺出血	0	1 (0.18)
胃腸障害	1 (12.5)	-
便秘	1 (12.5)	4 (0.71)
下痢	0	3 (0.53)
嚥下障害	0	1 (0.18)
胃炎	0	2 (0.35)
胃腸出血	0	1 (0.18)
メレナ	0	1 (0.18)
悪心	0	7 (1.24)
舌障害	0	1 (0.18)
嘔吐	0	4 (0.71)
肝胆道系障害	1 (12.5)	-
肝不全	0	1 (0.18)
肝機能異常	0	2 (0.35)
肝腫大	0	1 (0.18)
高ビリルビン血症	0	2 (0.35)
黄疸	0	1 (0.18)
肝障害	1 (12.5)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類(MedDRA,SOC)	例数表示（発現率）	
副作用名(MedDRA,PT)	件数表示（発現率）	
	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	
	国内 (ARG-J)	海外 (ARG911,ARG915)
	発現件数 (%)	発現件数 (%)
皮膚および皮下組織障害	3 (37.5)	-
脱毛症	0	1 (0.18)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.18)
多汗症	0	2 (0.35)
点状出血	1 (12.5)	0
紫斑	0	7 (1.24)
発疹	0	5 (0.89)
紅斑性皮疹	1 (12.5)	0
皮膚障害	0	1 (0.18)
蕁麻疹	1 (12.5)	1 (0.18)
筋骨格系および結合組織障害	0	-
筋力低下	0	1 (0.18)
筋痛	0	1 (0.18)
腎および尿路障害	0	-
血尿	0	3 (0.53)
腎不全	0	1 (0.18)
全身障害および投与局所様態	0	-
適用部位反応	0	2 (0.35)
疲労	0	2 (0.35)
注射部位反応	0	2 (0.35)
末梢性浮腫	0	1 (0.18)
疼痛	0	2 (0.35)
発熱	0	3 (0.53)
臨床検査	2 (25.0)	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	1 (0.18)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	2 (0.35)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.18)
凝固因子減少	0	3 (0.53)
凝固時間延長	0	3 (0.53)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0
尿中血陽性	1 (12.5)	0
プロトロンビン量減少	0	4 (0.71)
血小板数増加	1 (12.5)	0
血中アルカリフォスファターゼ増加	0	1 (0.18)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	-
術中出血	1 (12.5)	0
創部分泌	0	1 (0.18)

承認条件に基づき、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関する使用成績調査（全例調査）を実施した。（「Ⅴ. 3. (6) 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」の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8) 臨床検査値異常（ノバスタン注の副作用発現状況，承認時）

ATⅢ低下状態における血液体外循環*1の適用時の臨床検査値異常は，対象症例4例中1例も認められていない。

検査項目	承認時 (%)			
	脳血栓症急性期	慢性動脈閉塞症	総症例*2	
検査項目				
血压上昇	3/314 (0.96)	0/134	3/518 (0.58)	
脈拍数	0/293	0/133	0/503	
血液学的検査	赤血球減少	2/369 (0.54)	2/162 (1.23)	4/649 (0.62)
	白血球増加	3/370 (0.81)	3/159 (1.89)	6/649 (0.92)
	白血球減少	1/370 (0.27)	0/159	1/649 (0.15)
	ヘモグロビン減少	3/369 (0.81)	2/162 (1.23)	5/652 (0.77)
	ヘマトクリット値減少	2/369 (0.54)	2/163 (1.23)	4/645 (0.62)
	網状赤血球数			0/38
	血小板増加	2/341 (0.59)	0/152	2/493 (0.41)
	血小板減少	2/341 (0.59)	0/152	2/493 (0.41)
	フィブリノーゲン増加		1/109 (0.92)	1/109 (0.92)
	血液生化学検査	AST(GOT)上昇	16/362 (4.42)	5/163 (3.07)
ALT(GPT)上昇		20/370 (5.41)	8/163 (4.91)	29/647 (4.48)
LDH 上昇		16/348 (4.60)	1/157 (0.64)	17/616 (2.76)
Al-P 上昇		9/335 (2.69)	2/159 (1.26)	12/598 (2.01)
総ビリルビン上昇		6/332 (1.81)	0/154	7/580 (1.21)
BUN 上昇		3/367 (0.82)	2/158 (1.27)	5/632 (0.79)
血清クレアチニン		0/354	0/154	0/614
総コレステロール上昇		0/304	1/84 (1.19)	1/443 (0.23)
トリグリセライド上昇			2/59 (3.39)	2/59 (3.39)
総蛋白		0/356	0/91	0/556
A/G 比低下			1/70 (1.43)	1/144 (0.69)
血糖			0/56	0/56
Ca ²⁺		0/266	0/61	0/395
Na ⁺ 低下		2/367 (0.54)	0/89	2/558 (0.36)
K ⁺		0/366	0/89	0/557
Cl ⁻ 低下	1/353 (0.28)	0/85	1/538 (0.19)	
尿検査	蛋白	0/327	0/146	1/532 (0.19)
	糖	0/329	0/147	0/534
	ウロビリノーゲン		0/144	0/202
	潜血	8/321 (2.49)		8/321 (2.49)
	沈渣			0/4

*1. ATⅢが正常の70%以下で，かつ，ヘパリンで体外循環路内凝血（残血）が改善しないと判断された症例（血液透析）に限定されている。

*2. 効能・効果外の血栓性疾患を含む。

(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：

1) 慢性動脈閉塞症

使用成績調査における副作用発現状況（慢性動脈閉塞症）

背景因子		症例数	副作用症例数	副作用発現率(%)
TOTAL		5,019	177	3.5
性	男	3,309	111	3.4
	女	1,709	66	3.9
年齢 a	40 歳未満	147	12	8.2
	40～49	314	12	3.8
	50～59	625	20	3.2
	60～69	1,237	30	2.4
	70～79	1,684	70	4.2
	80 歳以上	1,010	33	3.3
年齢 b	65 歳未満	1,625	60	3.7
	65 歳以上	3,392	117	3.4
疾患名	閉塞性動脈硬化症（ASO）	3,988	125	3.1
	閉塞性血栓血管炎（TAO）	459	21	4.6
	ASO + TAO	8	1	12.5
1 日投与量	10～20mg	1,815	60	3.3
	20～30mg	3,167	115	3.6
	30mg 以上	37	2	5.4
総投与量 （累積）	～140mg	5,019	70	1.4
	～280mg	4,301	37	0.9
	～420mg	2,888	28	1.0
	～560mg	1,822	22	1.2
	～840mg	1,028	11	1.1
	841mg 以上	290	6	2.1
総投与日数 （累積）	～7 日	5,019	79	1.6
	～14 日	4,659	41	0.9
	～21 日	3,467	23	0.7
	～28 日	2,493	12	0.5
	～42 日	1,513	8	0.5
	43 日以上	484	10	2.1
併用薬	あり	3,578	145	4.1
	なし	1,388	32	2.3
合併症	あり	3,604	126	3.5
	なし	1,403	50	3.6
アレルギー	あり	67	9	13.4
	なし	4,423	152	3.4
入院・外来区分	入院	3,976	141	3.5
	外来	751	22	2.9
	入院・外来	281	12	4.3
罹病期間	6 ヶ月未満	1,937	75	3.9
	6～1 年未満	326	10	3.1
	1～2 年未満	343	15	4.4
	2 年～3 年未満	194	6	3.1
	3 年以上	574	26	4.5
重症度	軽度	1,122	22	2.0
	中等度	2,917	95	3.3
	重度	965	57	5.9
	あり	1,370	75	5.5
潰瘍	あり	1,370	75	5.5
	なし	3,646	102	2.8

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 脳血栓症急性期

使用成績調査における副作用発現状況（脳血栓症急性期）

背景因子		症例数	副作用症例数	副作用発現率(%)
TOTAL		3,360	267	7.9
性	男	2,032	179	8.8
	女	1,328	88	6.6
年齢 a	50 歳未満	164	15	9.1
	50～59	411	38	9.2
	60～69	1,038	70	6.7
	70～79	1,105	89	8.1
	80 歳以上	641	55	8.6
年齢 b	65 歳未満	1,002	83	8.3
	65 歳以上	2,357	184	7.8
対象疾患	脳血栓（症）	3,223	254	7.9
	その他	137	13	9.5
投与時期*	48 時間以内	519	39	7.5
	24 時間以内	516	38	7.4
	12 時間以内	447	38	8.5
	6 時間以内	550	45	8.2
	3 時間以内	532	49	9.2
合併症の有無	なし	626	51	8.1
	あり	2,716	215	7.9
合併症の種類	脳血管障害	933	78	8.4
	心疾患	825	86	10.4
	高血圧症	1,771	139	7.8
	糖尿病	680	52	7.6
	肝障害	185	20	10.8
	腎障害	118	15	12.7
梗塞部位	皮質枝	554	58	10.5
	穿通枝	1,469	100	6.8
	皮質枝+穿通枝	363	33	9.1
本剤総投与量	120mg 以下	116	35	30.2
	120mg 超 220mg 以下	3,014	216	7.2
	220mg 超	229	16	7.0
併用薬	なし	984	49	5.0
	あり	2,373	217	9.1

*：発作から投与開始までの時間（承認された用法内〔発症後 48 時間以内〕の症例のみ）

(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）＜抜粋＞
 (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用＜抜粋＞

3) ショック・アナフィラキシーショック（頻度不明）：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。

その他の副作用＜抜粋＞

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
	過敏症 ^{注)}		皮疹（紅斑性発疹等）

注) 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。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。

<解説>

「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（平成4年4月1日薬安第30号）に基づき設定した。

65歳以上の高齢者の副作用発現頻度に関する集計がある。

	脳血栓症急性期（承認*後）		慢性動脈閉塞症（承認*後）	
	全症例	65歳以上高齢者	全症例	65歳以上高齢者
副作用発現率（%）	7.95% (267/3,360例)	7.8% (184/2,357例)	3.53% (177/5,019例)	3.4% (117/3,392例)

*ノバスタン注の副作用発現状況，承認時

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。〕

<解説>

(1) 承認時までには実施された臨床試験において、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人は対象から除外されており、安全性は確立していない。

(2) 動物実験（ラット）において乳汁中に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。）

<解説>

小児（15歳以下）に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

症状：本剤は、抗凝固薬であることから、過量投与を行うことにより、出血の危険性が增大する。

処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

14. 適用上の注意

1) 開封時：

アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

2) 投与時：

本剤はそのまま静脈内に投与せずに希釈して使用すること。（本剤を原液のまま投与すると、溶血を起こすおそれがある。）

<解説>

1) 開封時：

アンプル入り注射剤の共通の注意事項として設定した。

2) 投与時：

in vitro の実験で、原液では溶血性が認められたが、5倍以上の希釈溶液では溶血は認められなかった。

（「IX.非臨床試験に関する項目 2(4)その他の特殊毒性」の項を参照）

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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：

各種実験動物を用いたアルガトロバン水和物の一般薬理試験の概要は以下のとおりである。

(1) 中枢神経系に及ぼす影響⁴⁶⁾

アルガトロバン水和物 10mg/kg 以上の静脈内投与では自発脳波の徐波化、脳波覚醒反応の抑制（ネコ）、一般行動における探索行動、警戒性及び筋緊張の低下（ラット）がみられたが、これらの変化はごく軽度で、かつ一過性であった。一方、自発運動、協調運動の抑制、痙攣発現時間の延長（ペンテトラゾール痙攣）（マウス）がアルガトロバン水和物 30mg/kg 以上の静脈内投与でみられたが、これらの変化も軽度であった。なお、アルガトロバン水和物はヘキソバルビタール睡眠（マウス）、正常体温（ウサギ）、ストリキニーネ及び最大電撃痙攣、酢酸 writhing（マウス）に顕著な影響を与えなかった。自発脳波（ネコ）に対する影響についてはアルガトロバン水和物の連続静脈内投与（150 μ g/kg/分）によっても検討したが軽度徐波化傾向を認めたにすぎなかった。

(2) 自律神経系に及ぼす影響⁴⁶⁾

アルガトロバン水和物は 10mg/kg 静脈内投与で、各種アゴニスト（ノルアドレナリン、アセチルコリン、イソプロテレノール、ヒスタミン）及び頸動脈閉塞による血圧変化（麻酔犬）に影響を示さなかった。一方、摘出平滑筋（腸管、輸精管、胃条片）においてアルガトロバン水和物はセロトニン収縮に対してのみ抑制を示した。摘出子宮自動運動（ラット）に対しては、有意な変化を示さなかった。

(3) 呼吸、心血管系及び腎機能に及ぼす影響⁴⁶⁾

アルガトロバン水和物は 0.3-3mg/kg 静脈内投与で、血圧、心拍数、心電図、呼吸、左心室内圧 dp/dt max、心拍出量、右心房内圧（麻酔犬）にほとんど影響を与えず、10mg/kg 静脈内投与により血圧低下、呼吸数増加、左心室内圧及び dp/dt max の低下、心拍数の変化を示したが、これらの作用は一過性であった。アルガトロバン水和物 30mg/kg 静脈内投与では、これらの変化は強まったが、心電図には影響は認められなかった。尿量及び尿中電解質（ラット）に対しては影響を示さなかった。

(4) 消化器系に及ぼす影響⁴⁶⁾

アルガトロバン水和物は腸管輸送能（マウス）及び胃酸分泌（ラット）に対して影響を示さなかったが、胃腸管運動（ウサギ）に対しては 10mg/kg 以上の静脈内投与で胃運動の一過性の抑制、回腸運動の亢進を示した。

(5) 免疫系に及ぼす影響

アルガトロバン水和物は遅延型アレルギー反応、リンパ球幼若化反応及び補体活性化反応に対して影響を示さなかった。

(6) その他⁴⁶⁾

アルガトロバン水和物は 3%以上で軽度な角膜反射抑制作用（モルモット）を示した。一方、神経—筋接合部（ラット）に対してアルガトロバン水和物は影響を示さず、血

IX. 非臨床試験に関する項目

管透過性亢進（マウス）に対しても 100mg/kg 静脈内投与で軽度な抑制を示すのみであった。また、アルガトロバン水和物は血液粘度及び赤血球の機械的溶血（ラット）に対し、ほとんど影響を示さなかった。

(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 値】⁴⁷⁾ (mg/kg)

動物種	性	静脈内	腹腔内	皮下	経口
マウス	♂	> 81	475	3,750	> 15,000
	♀	> 81	640	3,900	> 15,000
ラット	♂	> 81	320	700	> 15,000
	♀	> 81	409	620	> 15,000
イヌ	♂	> 200			
	♀	> 200			

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性

アルガトロバン水和物の 3, 9 及び 27mg/kg/日を wistar 系ラット，ビーグル犬に 1 ヶ月間静脈内投与した。

① wistar 系ラットにおいては 3 及び 9mg/kg 投与で、一般観察、臨床検査、病理学的検査のいずれにおいても投薬に起因する変化は認められなかったが、27mg/kg 投与の雌に投与初期の体重増加抑制、ヘマトクリット値の増加が認められた。毒性学的無影響量は 9mg/kg であった⁴⁸⁾。

② ビーグル犬においては 3mg/kg 投与でいずれの試験項目においても投薬に起因すると思われる変化は認められなかったが、9 及び 27mg/kg 投与で舌なめずり及び嘔吐が認められた。毒性学的無影響量は 3mg/kg であった⁴⁹⁾。

2) 慢性毒性

アルガトロバン水和物の 3, 9 及び 27mg/kg/日を CD (SD) 系ラットに 6 ヶ月間、また 1, 3 及び 9mg/kg/日をビーグル犬に 6 ヶ月間静脈内投与した。

① CD (SD) 系ラットにおいては 3 及び 9mg/kg 投与で、いずれの試験項目においても投薬に起因する変化は認められなかったが、27mg/kg 投与の雄に 15 週ごろから飲水量の増加及び 26 週の検査で尿量の増加がみられ、加えて加齢性腎病変の増強が認められた。毒性学的無影響量は 9mg/kg であった⁵⁰⁾。

② ビーグル犬においては、投与直後の嘔吐が 3mg/kg 以上の投与群で単発ないし散発ながら用量相関的発生傾向をもって認められた。これはイヌ 1 ヶ月単回投与毒性試験においてみられた変化と同様のものであり、本剤投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。毒性学的無影響量は 1mg/kg であった⁵¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前・妊娠初期

アルガトロバン水和物 3, 9, 27mg/kg を wistar 系ラットに静脈内投与した場合、27mg/kg 投与群の雌雄に体重増加抑制及び雄に飲水量の増加がみられたが、親動物の生殖能力及び胎児に本剤の影響はみられなかった⁵²⁾。

2) 器官形成期

アルガトロバン水和物 3, 9, 27mg/kg を wistar 系ラットに、また 0.5, 1.0, 2.0, 10.8mg/kg をニュージーランドホワイト種ウサギに静脈内投与した。

① wistar 系ラットの場合、母動物に対しては 27mg/kg の用量でも投薬による影響は認められなかった。また胎児においても催奇形性及び胎児致死作用は認められなかった。生後児の成長・発達についても、雌の副腎重量が 27mg/kg 投与群で増加した以外、児の行動、学習能、生殖能力及び F2 胎児所見に異常は認められなかった⁵³⁾。

② ニュージーランドホワイト種ウサギの場合、母動物では 1.0, 2.0mg/kg 投与群に摂餌量の増加が、一方、胎児においては 2.0mg/kg 投与群に雄の体重の増加がそれぞれ認められたが、胎児に対して催奇形作用は認められなかった⁵⁴⁾。また、10.8mg/kg 投与群においても異常所見は認められなかった。

3) 周産期・授乳期

アルガトロバン水和物 3, 9, 27mg/kg を wistar 系ラットに静脈内投与した場合、母動物では 27mg/kg 投与群の飲水量の増加が認められたが、生後児の成長・発達、機能行動、生殖機能及び F2 胎児にアルガトロバン水和物の影響は認められなかった⁵⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験

アルガトロバン水和物の腹腔内あるいはアジュバント併用による足蹠内、皮下、筋肉内又は皮下投与により感作を施したモルモットについて、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、受身血球凝集反応及び寒天ゲル内沈降反応を検討した結果、アルガトロバン水和物は免疫原性及びアレルギー誘発原性を示さなかった。更に、アルガトロバン水和物のアジュバント併用による腹腔内投与により感作を施したマウスの血清について、ラットを用いた受身皮膚アナフィラキシー反応を調べたが、アルガトロバン水和物に対する特異的 IgE 抗体は検出されなかった⁵⁶⁾。

2) 遺伝毒性試験

ヒト胎児細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験並びに *S.typhimurium* 及び *E.coli* を用いた復帰変異試験において変異原性は認められなかった^{57, 58)}。

3) 局所刺激性試験

アルガトロバン水和物 (10mg/2mL) を生理食塩液で 10 倍希釈 (0.5mg/mL) 及び 100 倍希釈 (0.05mg/mL) した溶液を、4mL/kg の投与液量でウサギ耳介後静脈に単回静脈内投与あるいは、0.1mL の投与液量でウサギ耳介後静脈近傍に皮下投与して局所刺激性を検討した。皮下投与の場合の 10 倍希釈 (0.5mg/mL) 液で軽度の局所刺激性が認められたが、100 倍希釈 (0.05mg/mL) 液では局所刺激性は認められず、また、静脈内投与ではいずれの濃度でも局所刺激性は認められなかった。いずれの場合も組織学的影響は認められなかった⁵⁹⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

4) 溶血性試験

アルガトロバン水和物製剤（10mg/2mL）を生理食塩液で希釈し、0.05, 0.1, 0.5, 1 及び 5mg/mL に調整した液とヒト血液を等量混合し、溶血性を検討した。5mg/mL（原液）では溶血性が認められたが、1mg/mL 以下（5 倍希釈以上）の溶液では溶血は認められなかった⁵⁹⁾。

試料		溶血率 (%)
生理食塩水		0.0±0.0
アルガトロバン水和物	0.05mg/mL	-0.1±0.2
	0.1mg/mL	-0.1±0.2
	0.5mg/mL*	0.0±0.1
	1mg/mL	0.0±0.1
	(高濃度注) 5mg/mL	150.9±20.7
注射用水		100.0±0.0

*従来製剤（ノバスタン注（10mg/20mL））相当

$$\text{溶血率 (\%)} = \frac{\text{各試料の吸光度} - \text{生食の吸光度}}{\text{注射用水の吸光度} - \text{生食の吸光度}} \times 100$$

5) アルガトロバン水和物製剤の急速静脈内投与による影響の検討

ビーグル犬に生理食塩液、アルガトロバン水和物製剤（10mg/2mL）の原液（0.20mg/kg 及び、1.20mg/kg の 2 用量）及び 4 倍希釈液（生理食塩液にて原液を 4 倍に希釈した 1.20mg/kg の 1 用量）を急速静脈内投与した際の、アルガトロバン水和物製剤の一般毒性及び循環動態への影響を検討した。なお、アルガトロバン水和物の投与量はヒト体重を 50kg と換算し、原液投与群は 1 アンプル及び 6 アンプル（1 日最大量）をヒトに投与した場合を想定した。

① 単回投与毒性試験

ビーグル犬に生理食塩液、アルガトロバン水和物製剤（10mg/2mL）の原液の 0.20mg/kg（以下、0.20mg/kg 投与群）及び 1.20mg/kg（以下、1.20mg/kg 投与群）並びに生理食塩液で 4 倍希釈（1.25mg/mL）した液の 1.20mg/kg（以下、4 倍希釈液投与群）を急速静脈内投与し、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、解剖学的検査を指標に本剤投与に起因すると考えられる変化について検討した。その結果、本剤の薬効（抗トロンビン作用）を反映していると考えられる PT 及び aPTT の軽度な延長が、1.20mg/kg 投与群（原液及び 4 倍希釈液投与群）で投与後 1 時間に認められたが、投与後 6 時間には回復した。その他、陰性対照群とアルガトロバン水和物製剤投与群の群平均値に有意差が認められた項目が散見されたが、個体別にみた投与前値との比較もしくは陰性対照群との比較から、いずれもアルガトロバン水和物製剤の影響とは考えられなかった。このことから、アルガトロバン水和物製剤の原液及び 4 倍希釈液をイヌに急速静脈内投与した際の一般毒性学的な無毒性量は、いずれも 1.20mg/kg を超えるものと考えられた⁶⁰⁾。

② 循環動態への影響検討試験

麻酔下のビーグル犬に生理食塩液、アルガトロバン水和物製剤（10mg/2mL）の原液の 0.20mg/kg（以下、0.20mg/kg 投与群）及び 1.20mg/kg（以下、1.20mg/kg 投与群）並びに生理食塩液で 4 倍希釈（1.25mg/mL）した液の 1.20mg/kg（以下、4 倍希釈液投与群）を急速静脈内投与し、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）、心拍数、心電図（PR 間隔、QRS 群持続時間、QT 間隔、QTc）、心拍出量、左心室内圧（左心室収縮期圧、左心室拡張末期圧）及び心収縮力（LV dp/dtmax）を指標に循環動態に及ぼす影響について検討した。

その結果、原液の 0.20mg/kg 投与群では PR 間隔の軽度な変化が散見され、1.20mg/kg 投与群では PR 間隔の軽度な変化、左心室収縮期圧、LV dp/dtmax の軽度な増加に伴う変化と考えられる収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の軽度な増加が認められた。4 倍希釈液投与群では心拍数の軽度な増加、QT 間隔の短縮（QTc 値は変化なし）、LV dp/dtmax の軽度な増加が認められたが、心拍数の増加は原液の 1.20mg/kg 投与群では同様の作用は見られていないことから、アルガトロバン水和物製剤との関連性は低いと考えられた。また、QT 間隔の短縮及び LV dp/dtmax の増加はいずれも生理学的意義に乏しい変化と考えられた。このことから、アルガトロバン水和物製剤を麻酔下のイヌに急速静脈内投与した際の循環動態に対する無毒性量は、原液及び 4 倍希釈液投与のいずれにおいても 1.20mg/kg を超えるものと考えられた⁶⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光保存，室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用している ので、アンプル枝部の白マークを上にして、反対方向に 折り取ること。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

本剤の適応のうち、「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）における血栓症の予防及び治療，経皮的冠インターベンション施行時（HIT 発症リスクのある患者を含む）の血液凝固防止，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）」は希少疾病として指定されている。

6. 包装

2mL（10mg）×10 管

7. 容器の材質

着色ガラス製アンプル+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

スロンノン HI 注 10mg/2mL など

同効薬：

- (1) 脳血栓症急性期
オザグレルナトリウム，組織培養ウロキナーゼ等
- (2) 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，バトロキシビン等
- (3) 血液体外循環（先天性アンチトロンビンⅢ欠乏，アンチトロンビンⅢ低下状態，ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の患者
該当なし
- (4) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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
該当なし
- (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
該当なし

9. 国際誕生年月日

1990年1月23日（慢性動脈閉塞症；国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2005年3月2日

承認番号：21700AMZ00221000

11. 薬価基準収載年月日

2005年7月8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

効能・効果追加 承認年月日	内容 (効能・効果に下記を追加)
2008年7月16日	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
2011年5月20日	<ul style="list-style-type: none"> ・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型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） ・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

<参考>ノバスタン注（2006年3月販売中止）

効能・効果追加承認年月日：1996年4月16日

内容：効能・効果に下記を追加。

- ・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

X. 管理的事項に関する項目

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)

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日: 2020年3月18日

内容: 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

再審査対象の効能・効果

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

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型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)

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

<参考>ノバスタン注(2006年3月販売中止)

再審査結果公表年月日: 1998年3月12日(慢性動脈閉塞症)

2004年3月23日(脳血栓症急性期, 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))

内容: 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14. 再審査期間

・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:

2008年7月16日~2018年7月15日(終了)

・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型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):

2011年5月20日~2018年7月15日(終了)

・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:

2011年5月20日~2018年7月15日(終了)

<参考>ノバスタン注(2006年3月販売中止)

慢性動脈閉塞症: 1990年1月23日~1996年1月22日(終了)

脳血栓症急性期^{※1}(ラクネを除く): 1996年4月16日~2000年4月15日(終了)

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)^{※2}: 1996年4月16日~2000年4月15日(終了)

※1. 発症後48時間以内。

※2. アンチトロンビンⅢが正常の70%以下で、かつ、ヘパリンで体外循環路内凝血(残血)が改善しないと判断された症例(血液透析)に限定されている。

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。

16. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 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
ノバスタン HI 注 10mg/2mL	1170108020101	2190408A2034	620002974

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Kikumoto, R. et al. : Biochemistry 1984 ; 23 (1) : 85-90
- 2) Okamoto, S. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981 ; 101 (2) : 440-446
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2008 年度合同研究班：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版） 2009 ; 1-91
- 4) Swan, S. K. and Hursting, M. J. : Pharmacotherapy 2000 ; 20 (3) : 318-329
- 5) 木谷光博 他 : 臨床と研究 1986 ; 63 (9) : 3039-3046
- 6) 日野英忠 他 : 新薬と臨牀 1987 ; 36 (1) : 6-10
- 7) 田崎義昭 他 : 基礎と臨床 1986 ; 20 (17) : 9041-9048
- 8) 田崎義昭 他 : 臨床と研究 1986 ; 63 (9) : 3047-3057
- 9) 田崎義昭 他 : 医学のあゆみ 1987 ; 141 (8) : 499-515
- 10) 鈴木二郎 他 : 外科診療 1987 ; 29 (2) : 269-274
- 11) 福岡秀和 他 : 診療と新薬 1986 ; 23 (11) : 2489-2499
- 12) 米川泰弘 他 : Arch. Jpn. Chir. 1986 ; 55 (5) : 711-726
- 13) 田中友二 他 : 臨床医薬 1987 ; 3 (1) : 133-142
- 14) 田崎義昭 他 : 医学のあゆみ 1992 ; 161 (11) : 887-907
- 15) 田辺達三 他 : 臨床医薬 1986 ; 2 (12) : 1635-1644
- 16) 田辺達三 他 : 臨床医薬 1986 ; 2 (12) : 1645-1655
- 17) 田辺達三 他 : 循環器科 1987 ; 22 (2) : 185-202
- 18) 太田和夫 他 : 新薬と臨牀 1992 ; 41 (5) : 971-983
- 19) Ota, K. et al. : Nephrol. Dial. Transplant 2003 ; 18 : 1623-1630
- 20) Murray, P. T. et al. : Kidney Int. 2004 ; 66 (6) : 2446-2453
- 21) Lewis, B.E. et al : Catheter. Cardiovasc. Interv. 2002 ; 57 (2) : 177-184
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : 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 (自らが実施する治験) (社内資料)
- 23) 田辺三菱製薬 (株) : An open-label study of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). (社内資料)
- 24) 長沢 洋 他 : 臨床薬理 1981 ; 12 (3) : 359-375
- 25) 高木 誠 他 : 脳卒中 2002 ; 24 (1) : 164-164
- 26) 福内靖男 他 : 神経治療 2001 ; 18 (3) : 273-282
- 27) 岡本彰祐 : 血液のはたらきを探る, 岩波書店 1977 ; 145-182
- 28) 佐々木千津子 他 : Mitsubishi Kasei R&D Rev. 1989 ; 3 (2) : 11-17
- 29) 松井則明 他 : 人工臓器 1982 ; 11 (2) : 525-528
- 30) 伊藤勝朗 他 : 外科診療 1987 ; 29 (1) : 122-126
- 31) 玉尾嘉邦 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 869-874
- 32) 原 啓人 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 875-881
- 33) Nakamura, K., et al. : Thromb. Res. 1985 ; 40 (5) 715-720
- 34) 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
- 35) Kawai, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 278 (2) : 780-785
- 36) Kawai, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995 ; 69 : 143-148
- 37) 岩本政博 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 903-911

- 38) Kumada, T. et al. : *Thromb. Res.* 1981 ; 24 (4) : 285-298
- 39) Kawada, T. et al. : *Artif. Organs Today* 1992 ; 2 (3) : 177-184
- 40) 井澤 修 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1113-1125
- 41) 龍野 淳 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1105-1111
- 42) 飯田成宇 他 : 薬物動態 1986 ; 1 (4) : 377-395
- 43) 飯田成宇 他 : 応用薬理 1986 ; 32 (6) : 1117-1127
- 44) 飯田成宇 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1091-1097
- 45) 田辺三菱製薬 (株) : 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 (社内資料)
- 46) 戸部昭広 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 913-932
- 47) 土志田和夫 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 933-939
- 48) 土志田和夫 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 941-949
- 49) 平川哲孝 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 951-969
- 50) 大野広志 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 971-993
- 51) 小野承行 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 995-1014
- 52) 阿部武丸 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1015-1022
- 53) 阿部武丸 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1023-1036
- 54) 渡辺敏樹 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1049-1057
- 55) 阿部武丸 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1037-1048
- 56) 和賀井信彦 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1059-1068
- 57) 島田弘康 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1069-1075
- 58) 恵比根豊 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (Suppl.5) : 1077-1081
- 59) 菅原浩一 他 : 新薬と臨牀 2005 ; 54 (4) : 385-392
- 60) 松尾 洋 他 : 新薬と臨牀 2006 ; 55 (9) : 1383-1395

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

欧州（ドイツ・オーストリア・オランダ・スウェーデン・デンマーク・ノルウェー・イタリア・フランス・フィンランド・イギリス・スペイン・スイス）、北米（アメリカ・カナダ）、韓国、中国で発売している。（2020年4月現在）

(1) 欧州における発売状況

販売名	Argatra：ドイツ，オーストリア，スイス Arganova：オランダ，フランス，スペイン Novastan：スウェーデン，デンマーク，ノルウェー，イタリア，フィンランド Exembol：イギリス
会社名	Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH：ドイツ，オーストリア，スイス Goodlife Healthcare BV：オランダ FrostPharma：スウェーデン，デンマーク，ノルウェー，フィンランド Recordati Rare Diseases S.A.R.L.：イタリア Aguettant：フランス，スペイン Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.：イギリス
発売年	2005年：ドイツ，スウェーデン 2006年：オーストリア 2007年：オランダ，デンマーク，ノルウェー 2008年：イタリア 2011年：フランス，フィンランド 2012年：イギリス 2013年：スペイン 2016年：スイス
剤形・含量	注射剤・250mg/2.5mL バイアル
効能・効果	ヘパリン起因性血小板減少症(HIT type II)患者における血液凝固の防止
用法・用量	2 μ g/kg/分の持続静注より開始し，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を1.5～3倍に延長（100秒を超えない）させる投与量に調節する。aPTTが3倍以上又は100秒を超える場合は，1.5～3倍になるまで投与を中止し（通常，中止後2時間以内），2分の1の用量で再投与を開始する。 2時間後にaPTTを測定する。 最大用量は10 μ g/kg/分で最大投与期間は14日である。 <特殊集団についての追加情報> 腎機能障害 250 μ g/kgのボラス投与により投与を開始し，その後，2 μ g/kg/分で持続投与する。投与は透析終了1時間前に中止する。活性化凝固時間（ACT）が170～230秒となるよう調節する。 経皮的冠動脈インターベンションを行うHIT II型患者 3～5分かけて350 μ g/kgをボラス投与し，その後，25 μ g/kg/分で持続投与する。ボラス投与終了5～10分後にACTを確認する。ACTが300秒未満の場合は，150 μ g/kgのボラス投与を追加し，持続投与速度を30 μ g/kg/分に上げ，5～10分後にACTを確認する。ACTが450秒を超える場合は，持続投与速度を15 μ g/kg/分に下げ，5～10分後にACTを確認する。ACTが300～450秒となるよう用量を調節する。

(2) アメリカ, カナダでの発売状況

販売名	Argatroban Injection
会社名	Novartis Pharma AG
発売年	2000年：アメリカ 2002年：カナダ
剤形・含量	注射剤・250mg/2.5mL バイアル
効能・効果	1) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 患者における血栓症の予防及び治療 2) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) のリスクのある患者における経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行時の血液凝固の防止*
用法・用量	1) 2 μ g/kg/分の持続静注より開始し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を1.5~3倍に延長 (100秒を超えない) させる投与量に調節する (10 μ g/kg/分を超えない)。 2) 350 μ g/kg を3~5分間で静注し、活性化凝固時間 (ACT) を300~450秒に維持するため、25 μ g/kg/分の持続静注を開始する。 ACTが300秒に達しない場合は、150 μ g/kg を追加静注し持続静注用量を30 μ g/kg/分に増量する。 ACTが450秒を超える場合は、持続静注用量を15 μ g/kg/分に減量する。 施行中に血管解離、閉塞、血栓形成が起こった場合、並びにACTが300秒に達しない又は維持できない場合は、150 μ g/kg を追加静注し持続静注用量を40 μ g/kg/分に増量する。 PCI後に抗凝固が必要な場合は減量して投与を継続する (上記1)項参照)。

* カナダでは効能・効果として認められていない。

(3) 韓国, 中国での発売状況

販売名	Novastan
会社名	Mitsubishi Tanabe Pharma Korea Co., Ltd
発売年	2001年：韓国 2003年：中国
剤形・含量	注射剤・10mg/20mL アンプル
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, 座位保持, 食事) の改善* 発症後48時間以内の脳血栓症急性期 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, 安静時疼痛並びに冷感の改善
用法・用量	1) 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) 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。

* 中国では効能・効果として認められていない。

XII. 参考資料

※なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

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、座位保持、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

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、座位保持、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。
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 0.7 μ g/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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦，産婦，授乳婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米 FDA 分類とは異なる。

【使用上の注意】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。〕

妊婦，産婦，授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited data from published literature and postmarketing reports do not suggest an association between argatroban and adverse fetal developmental outcomes. There are risks to the mother associated with untreated thrombosis in pregnancy and a risk of hemorrhage in the mother and fetus associated with the use of anticoagulants (see Clinical Considerations). In animal reproductive studies, there was no evidence of adverse developmental outcomes with intravenous administration of argatroban during organogenesis in rats and rabbits at doses up to 0.3- and 0.2-times, respectively, the maximum recommended human dose (MHRD) (see Data). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Pregnancy confers an increased risk for thromboembolism that is higher for women with underlying thromboembolic disease and certain high risk pregnancy conditions. Published data describe that women with a previous history of venous thrombosis are at high risk for recurrence during pregnancy.</p> <p><i>Labor or Delivery</i></p> <p>All patients receiving anticoagulants, including pregnant women, are at risk for bleeding. Pregnant women receiving Argatroban in Sodium Chloride injection should be carefully monitored for evidence of excessive bleeding or unexpected changes in coagulation parameters [see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)].</p>

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>Data</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Developmental studies performed in rats (during gestation Days 7 to 17) with argatroban at intravenous doses up to 27 mg/kg/day (0.3 times the maximum recommended human dose, based on body surface area) and in rabbits (during gestation Days 6 to 18) at intravenous doses up to 10.8 mg/kg/day (0.2 times the maximum recommended human dose, based on body surface area) have revealed no evidence of harm to the fetus.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>There are no data on the presence of argatroban in human milk, or its effects on milk production. Argatroban is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Argatroban in Sodium Chloride injection and any potential adverse effects on the breastfed infant from Argatroban or from the underlying maternal condition.</p> <p>Data</p> <p>Argatroban is detected in rat milk.</p>
英国の SPC*2	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><i>Pregnancy</i></p> <p>There are no adequate data from the use of Exembol Multidose in pregnant women. The effect of argatroban on reproduction has been incompletely studied in animal experiments, as technical issues have limited systemic exposure (see section 5.3 for results of animal studies). The increased bleeding risk with Exembol Multidose may constitute a risk in treatment during pregnancy. Exembol Multidose contains ethanol. A 70 kg patient administered the maximum recommended daily dose (10 µg/kg/min) would receive a dose of approximately 4 g ethanol per day. Exembol Multidose should be used during pregnancy only if treatment is clearly necessary.</p> <p><i>Lactation</i></p> <p>It is unknown whether argatroban/metabolites are excreted in human milk. Animal studies using radiolabelled argatroban have shown that radioactivity reaches greater levels in breast milk than in maternal blood. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Exembol therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><i>Fertility</i></p> <p>There are no data on potential effects of Exembol Multidose on fertility.</p>

* 1. ARGATROBAN-argatroban injection:Sandoz Inc, 2019 年 12 月

* 2. Exembol 100 mg/ml concentrate for solution for infusion:Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd. 2017 年 9 月

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】 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。)

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients. Argatroban was studied among 18 seriously ill pediatric patients who required an alternative to heparin anticoagulation. Most patients were diagnosed with HIT or suspected HIT. Age ranges of patients were <6 months, n = 8; six months to <8 years, n = 6; 8 to 16 years, n = 4. All patients had serious underlying conditions and were receiving multiple concomitant medications. Thirteen patients received argatroban solely as a continuous infusion (no bolus dose). Dosing was initiated in the majority of these 13 patients at 1 mcg/kg/min and subsequently titrated as needed to achieve and maintain an aPTT of 1.5 to 3 times the baseline value. Most patients required multiple dose adjustments to maintain anticoagulation parameters within the desired range. During the 30-day study period, thrombotic events occurred during argatroban administration to two patients and following argatroban discontinuation in three other patients. Major bleeding occurred among two patients: one patient experienced an intracranial hemorrhage after 4 days of argatroban therapy in the setting of sepsis and thrombocytopenia and another patient experienced an intracranial hemorrhage after receiving argatroban for greater than 14 days. The study findings did not establish the safe and effective use of argatroban in pediatric patients and the dosing of 1 mcg/kg/min was not supported by the pharmacokinetic data described below.</p> <p><i>Pediatric Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD)</i></p> <p>PK parameters of argatroban were characterized in population PK/PD analysis model with sparse data from 15 seriously ill pediatric patients. Argatroban clearance in these seriously ill pediatric patients (0.16 L/hr/kg) was 50% lower compared to argatroban clearance in healthy adults (0.31 L/hr/kg). Four pediatric patients with elevated bilirubin (secondary to cardiac complications or hepatic impairment) had, on average, 80% lower clearance (0.03 L/hr/kg) when compared to pediatric patients with normal bilirubin levels.</p> <p>These PK/PD analysis models based on a goal of aPTT prolongation of 1.5 to 3 times the baseline value and avoidance of an aPTT >100 seconds for seriously ill pediatric patients with HIT/HITTS who require an alternative to heparin suggested the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients <u>with normal hepatic function</u>, a starting infusion rate of 0.75 mcg/kg/min may have comparable aPTT responses as a starting dose of 2 mcg/kg/min in healthy adults. Additionally, based on an evaluation of aPTT every two hours, increasing the dosage by 0.1 to 0.25 mcg/kg/min could achieve additional aPTT responses.

X II. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>• For patients <u>with hepatic impairment</u> a starting infusion rate of 0.2 mcg/kg/min with increasing dosing by increments of 0.05 mcg/kg/min may have comparable argatroban exposure as expected with adult doses. The safety and effectiveness of argatroban with the above dosing have not been adequately assessed in pediatric patients and the safety and effectiveness of argatroban is not established in pediatric patients. In addition, the described dosage did not take into account multiple factors that could affect the dosage such as current aPTT, target aPTT, and the clinical status of the patient.</p>
英国の SPC*2	<p>4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> Limited data from a prospective clinical study in 18 children (neonates to 16 years old) and published data is available. The safe and effective dose or the effective target range for aPTT or activated clotting time (ACT) of Exembol Multidose has not been clearly established in this patient population Currently available data are described in Section 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p>

*1. ARGATROBAN-argatroban injection:Sandoz Inc, 2019 年 12 月

*2. Exembol 100 mg/ml concentrate for solution for infusion:Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd. 2017 年 9 月

XIII. 備考

その他の関連資料

ノバスタン HI 注 10mg/2mL の配合変化表

- ・本資料は、ノバスタン HI 注 10mg/2mL と他剤を配合した時のノバスタン HI 注 10mg/2mL の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。
- ・記載した薬剤の中にはノバスタン HI 注 10mg/2mL と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を確認すること。
- ・試料名は試験実施当時のものである。

本剤の添付文書の「適用上の注意」の項の記載

適用上の注意（抜粋）

2) 投与時：

本剤はそのまま静脈内に投与せずに希釈して使用すること。（本剤を原液のまま投与すると、溶血を起こすおそれがある。）

(1) 配合試験

ノバスタン HI 注 10mg/2mL と下記の輸液又は市販注射液を配合した 24 時間（室温・遮光）までの外観，pH，含量（アルガトロバン水和物）の結果を示す。

（実験方法）

- 1) 輸液との配合変化：本剤 1 アンプルを輸液中に配合し，測定した。
- 2) 市販注射剤との配合変化：本剤 1 アンプルと市販注射剤 1 アンプルあるいは 1 バイアルを配合し，測定した。
- 3) 測定項目と時間：pH 及び外観変化（肉眼的）は配合直後，1，3，6，24 時間後に観察した。また，含量は配合直後，6 及び 24 時間後に，HPLC 法により測定した。
なお，一部の製剤*については，非遮光下における 48 時間後までの配合変化試験を実施した。

（成績）

以下に示す結果を得た。

1) ノバスタン HI 注 10mg/2mL の輸液中での安定性

試料名	項目	0h	1h	3h	6h	24h	
大塚生食注（100mL 瓶）	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.02	6.00	5.91	5.89	5.90	
	ロット番号 3I73P	残存率 (%)	100.0	—	—	101.0	99.4
大塚生食注（500mL 袋）	単品 pH	5.74	—	—	—	5.98	
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.19	6.19	6.08	6.12	6.06	
大塚蒸留水（500mL 瓶）	ロット番号 K3K81	残存率 (%)	100.0	—	—	99.9	99.1
	単品 pH	6.09	—	—	—	6.05	
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
大塚蒸留水（500mL 瓶）	pH	5.96	6.32	6.31	6.15	6.15	
	ロット番号 3H9ON	残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	99.3
	単品 pH	6.00	—	—	—	6.40	

XIII. 備考

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h	
糖 質 剤	大塚糖液 5% (20mL 管)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	4.97	5.08	5.16	5.25	5.49	
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.6	100.2	
	ロット番号 M3J77	単品 pH	4.48	—	—	—	5.02	
		大塚糖液 5% (500mL 袋)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.08	5.08	5.18	5.15	5.12
	残存率 (%)		100.0	—	—	100.2	99.6	
	ロット番号 K3K73	単品 pH	4.83	—	—	—	5.54	
		キリット注 5%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.93	6.09	5.97	6.02	5.96
	残存率 (%)		100.0	—	—	99.8	99.6	
	ロット番号 3E81N	単品 pH	5.73	—	—	—	6.42	
クリット注 10%		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	6.24	6.31	6.08	6.16	5.89	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.7	98.6		
ロット番号 A1A36	単品 pH	6.04	—	—	—	6.46		
	低分子デキストラン L 注 (250mL 袋)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.43	5.42	5.44	5.44	5.42	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.7	98.5		
ロット番号 K3H89	単品 pH	5.41	—	—	—	5.49		
	マルトス-10 (500mL 袋)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	4.72	4.79	4.89	4.88	4.99	
残存率 (%)		100.0	—	—	98.7	98.4		
ロット番号 K3H76	単品 pH	4.58	—	—	—	5.36		
	アクチット注 (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.38	5.38	5.38	5.38	5.36	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.7	99.7		
ロット番号 5593Y	単品 pH	5.37	—	—	—	5.35		
	EL-3 号	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.51	5.50	5.51	5.52	5.49	
残存率 (%)		100.0	—	—	101.9	101.7		
ロット番号 3F191A	単品 pH	5.45	—	—	—	5.45		
	ヴィーン D 注 (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.40	5.39	5.40	5.41	5.38	
残存率 (%)		100.0	—	—	102.2	101.5		
ロット番号 2913Y	単品 pH	5.35	—	—	—	5.33		
	ヴィーン D 注 (200mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.37	5.37	5.37	5.36	5.39	
残存率 (%)		100.0	—	—	100.7	99.3		
ロット番号 0093X	単品 pH	5.41	—	—	—	5.39		
	ヴィーン F 注	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	6.87	6.91	6.97	6.87	6.87	
残存率 (%)		100.0	—	—	100.2	101.1		
ロット番号 11569	単品 pH	6.88	—	—	—	6.86		
	KN 補液 3B (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.49	5.48	5.49	5.49	5.49	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.4	99.4		
ロット番号 K3K71	単品 pH	5.50	—	—	—	5.47		
	ソリタ-T1 号 (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.14	5.12	5.12	5.14	5.13	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.0	99.3		
ロット番号 30245	単品 pH	5.13	—	—	—	5.11		
	ソリタ-T2 号 (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	4.94	4.94	4.92	4.92	4.93	
残存率 (%)		100.0	—	—	100.6	99.9		
ロット番号 30023	単品 pH	4.93	—	—	—	4.90		
	ソリタ-T3 号 (200mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.10	5.10	5.09	5.08	5.12	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.7	99.0		
ロット番号 30332	単品 pH	5.12	—	—	—	5.17		
	ソリタ-T3 号 (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.13	5.09	5.11	5.10	5.12	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.9	100.4		
ロット番号 31067	単品 pH	5.13	—	—	—	5.16		

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h	
電 解 質 製 劑	ソリタ-T4号 (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.06	5.07	5.08	5.10	5.12	
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	99.8	
	ロット番号 30046	単品 pH	5.12	—	—	—	5.12	
		ソルデム 1	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.84	5.84	5.93	5.80	5.72
	残存率 (%)		100.0	—	—	100.4	99.6	
	ロット番号 060918JA	単品 pH	6.00	—	—	—	6.00	
		ソルデム 3	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.84	5.90	5.95	5.88	5.78
	残存率 (%)		100.0	—	—	98.9	100.1	
	ロット番号 060808HA	単品 pH	6.15	—	—	—	6.12	
		ソルデム 3A	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.79	5.94	5.93	5.80	5.76
	残存率 (%)		100.0	—	—	99.3	99.1	
	ロット番号 060926HA	単品 pH	6.08	—	—	—	6.03	
		デノサリン 1	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.15	5.48	5.99	5.88	5.85
	残存率 (%)		100.0	—	—	97.9	97.9	
	ロット番号 031213JA	単品 pH	4.88	—	—	—	5.15	
		ハルトマン液 pH:8-「HD」 (500mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	7.97	7.97	7.98	7.95	7.87
	残存率 (%)		100.0	—	—	99.9	99.0	
	ロット番号 WO16	単品 pH	8.15	—	—	—	7.73	
フィジオ 35		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	4.93	4.92	4.86	4.84	4.87	
	残存率 (%)	100.0	—	—	100.6	100.7		
ロット番号 06L17B	単品 pH	5.02	—	—	—	4.97		
	フィジオゾール・3号	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	4.64	4.65	4.65	4.65	4.64	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.5	101.0		
ロット番号 3G92N	単品 pH	4.64	—	—	—	4.69		
	ポタコール R (500mL 袋)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	4.89	4.90	4.90	4.91	4.89	
残存率 (%)		100.0	—	—	100.6	100.6		
ロット番号 K3K87	単品 pH	4.89	—	—	—	4.95		
	ラクテック注 (250mL 袋)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	6.54	6.53	6.54	6.55	6.49	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.5	98.7		
ロット番号 K3I89	単品 pH	6.63	—	—	—	6.57		
	ラクテック D 注 (500mL 袋)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	4.92	4.93	4.92	4.93	4.92	
残存率 (%)		100.0	—	—	100.7	100.5		
ロット番号 K3K72	単品 pH	4.92	—	—	—	4.97		
	ラクテック G 注 (500mL 袋)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	6.55	6.54	6.53	6.52	6.46	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.3	99.3		
ロット番号 K3K89	単品 pH	6.51	—	—	—	6.53		
	特殊製剤	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	3.83	3.86	3.86	3.86	3.91	
残存率 (%)		100.0	—	—	100.0	100.2		
ロット番号 3I73S	単品 pH	3.77	—	—	—	3.81		
	20%マンニトール注射液 「日研」(300mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.89	5.85	5.97	6.02	6.14	
残存率 (%)		100.0	—	—	99.7	99.0		
ロット番号 2333Y	単品 pH	5.76	—	—	—	5.81		
	高カ ロ リ ー 輸 液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.16	5.09	5.27	5.23	4.99	
残存率 (%)		100.0	—	—	98.4	100.8		
ロット番号 060801MS	単品 pH	5.29	—	—	—	5.28		
	アミゼット B	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	6.43	6.45	6.47	6.43	6.31	
残存率 (%)		100.0	—	—	101.6	101.8		
ロット番号 040806KA	単品 pH	6.20	—	—	—	6.44		
	アミノレバン	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.76	5.65	5.82	5.77	5.52	
残存率 (%)		100.0	—	—	98.0	98.0		
ロット番号 K6H92	単品 pH	5.91	—	—	—	5.86		
	トリバレン 1号+アミパレン	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	5.67	5.64	5.66	5.62	5.48	
残存率 (%)		100.0	—	—	100.3	100.0		
ロット番号 M3H93,K3G93	単品 pH	5.60	—	—	—	5.60		

XIII. 備考

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h
高 カ ロ リ ー 輸 液	トリパレン 2号+アミパレン ロット番号 M3189,K3G93	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.86	5.83	5.84	5.80	5.61
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.6	99.8
	ハイカリック液 3号 ロット番号 050215MA	単品 pH	5.80	—	—	—	5.76
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.02	4.00	3.99	4.07	4.09
	ハイカリック液 NC-H ロット番号 041211MA	残存率 (%)	100.0	—	—	104.4	102.8
		単品 pH	4.08	—	—	—	3.95
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	ピーエヌツイン-1号 ロット番号 4A255A	pH	4.49	4.52	4.53	4.55	4.63
		残存率 (%)	100.0	—	—	101.7	100.9
		単品 pH	4.58	—	—	—	4.53
	ピーエヌツイン-2号 ロット番号 4A307A	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.04	5.05	5.04	5.05	5.00
		残存率 (%)	100.0	—	—	101.2	99.6
	ピーエヌツイン-3号 ロット番号 4A128A	単品 pH	4.89	—	—	—	4.99
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.09	5.01	4.80	4.55	5.06
	プロテアミン 12 注射液 ロット番号 3Z010	残存率 (%)	100.0	—	—	96.2	95.6
		単品 pH	4.94	—	—	—	5.10
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	フルカリック 1号 ロット番号 050301NL	pH	5.08	5.12	4.75	4.58	5.11
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.3	98.6
		単品 pH	4.99	—	—	—	5.17
フルカリック 2号 ロット番号 050401NH	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.14	6.13	6.15	6.17	6.14	
	残存率 (%)	100.0	—	—	100.2	100.8	
フルカリック 3号 ロット番号 050315NH	単品 pH	6.11	—	—	—	6.17	
	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	4.98	4.98	4.97	4.95	4.95	
フルカリック 2号 ロット番号 050401NH	残存率 (%)	100.0	—	—	101.1	101.2	
	単品 pH	5.01	—	—	—	4.99	
	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
フルカリック 3号 ロット番号 050315NH	pH	5.21	5.22	5.28	5.22	5.20	
	残存率 (%)	100.0	—	—	100.3	100.4	
	単品 pH	5.33	—	—	—	5.21	
フルカリック 3号 ロット番号 050315NH	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.38	5.39	5.38	5.37	5.41	
	残存率 (%)	100.0	—	—	101.3	101.2	
単品 pH	5.59	—	—	—	5.38		

*非遮光下, 48 時間後までの安定性

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h	48h
大塚生食注 (100mL 瓶) ロット番号 2H92S	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.41	6.30	6.16	6.20	6.06	6.25	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.9	98.3	98.2	
大塚生食注 (500mL 瓶) ロット番号 3K95N	単品 pH	6.23	—	—	—	—	6.18	
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.47	6.40	6.19	6.25	6.33	6.38	
ソリタ-T3号 (200mL) ロット番号 30332	残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	98.9	98.2	
	単品 pH	6.33	—	—	—	—	6.04	
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
ソリタ-T3号 (200mL) ロット番号 30332	pH	5.18	5.15	5.11	5.12	5.14	5.16	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.4	99.9	99.0	
	単品 pH	5.11	—	—	—	—	5.13	

2) ノバスタン HI 注 10mg/2mL と市販注射剤との配合変化

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h
神経系用剤	ソセゴン注射液 30mg ロット番号 N003Y02	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.56	4.57	4.56	4.55	4.57
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.7	100.1
	ラジカット注 30mg ロット番号 K060	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	3.95	3.95	3.92	3.91	3.92
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	100.5
	レベタン注 (0.2mg) ロット番号 3G78L2	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.84	4.84	4.83	4.83	4.85
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.5	99.7
	消炎剤 解熱鎮痛 ノイロトロピン特号 ロット番号 03002	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.41	7.39	7.38	7.37	7.41
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.6	101.0
消化器系用剤	カイトリル注射液 (3mg) (2mL) ロット番号 K050411,K0473X2	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.73	5.73	5.73	5.74	5.72
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.0	100.3
	ザンタック注射液 ロット番号 FK2D1	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.09	7.09	7.08	7.08	7.07
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.3	100.5
	ソルコセリル「注」 ロット番号 278011	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.18	7.18	7.18	7.18	7.17
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.2	100.6
	タガメット注射液 200mg ロット番号 CH120A	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.48	5.49	5.49	5.50	5.49
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.7	99.7
循環器系用剤	イノバン注 50mg ロット番号 128AFA	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.00	4.96	4.91	4.85	4.54
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.3	99.7
	キサンボン注射用 20mg ロット番号 CTH1202	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.93	7.95	7.94	7.94	7.91
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	100.0
	シグマート注 2mg ロット番号 A3H01	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.47	6.58	6.51	6.48	6.27
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.5	99.7
	ソルダクトン 100mg ロット番号 FU041T	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	9.22	9.29	9.24	9.27	9.26
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.2	99.7
ニコリン注射液 500mg ロット番号 S426	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	7.08	7.04	7.10	7.09	7.06	
	残存率 (%)	100.0	—	—	101.0	100.9	
ニトロール注 50mg ロット番号 65A72M	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	4.85	4.85	4.86	4.87	4.84	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	99.7	
ネオフィリン注 ロット番号 36A10M	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	8.88	8.90	8.76	8.67	8.65	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.8	99.4	
注射用プロスタンディン (20μg) ロット番号 401JF	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	8.97	—	—	—	9.00	
	残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	99.8	
ヘルベッサー注射用 10 ロット番号 62003	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.47	—	—	—	5.60	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	99.7	
リブル注 10μg ロット番号 K520J	外観	白色・乳濁液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.70	—	—	—	5.70	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.9	99.5	

ⅩⅢ. 備考

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h
血液系用剤	アドナ (AC-17) 注射液 (静脈用) (20mL) ロット番号 37049	外観	橙黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.91	5.94	5.91	5.86	5.87
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.1	100.0
		単品 pH	5.81	—	—	—	5.85
	グルトバ注 1200 万	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.32	7.36	7.36	7.38	7.34
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.1	99.7
		単品 pH	7.31	—	—	—	7.38
	ケイツー N 注	外観	淡黄色半透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.53	7.50	7.46	7.40	7.37
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	100.0
		単品 pH	7.54	—	—	—	7.44
	デフィブラーゼ注射液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.84	5.84	5.86	5.84	5.83
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.7	100.1
		単品 pH	5.14	—	—	—	5.35
	トランサミン注 10%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.27	7.59	7.60	7.60	7.56
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	99.1
		単品 pH	7.50	—	—	—	7.47
ノボ・ヘパリン注 1000	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.53	6.45	6.38	6.51	6.46	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.9	101.4	
	単品 pH	6.32	—	—	—	6.46	
レプチラーゼ = S 注	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.13	6.14	6.13	6.11	6.12	
	残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	100.0	
	単品 pH	6.49	—	—	—	6.40	
血液凝固阻止剤	フラグミン静注	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.59	6.57	6.44	6.39	6.39
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	100.2
		単品 pH	6.44	—	—	—	6.39
	透析用ヘパリン Na 注 250 単位/mL ロット番号 50304C	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.28	6.22	6.19	6.18	6.21
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.4	100.2
		単品 pH	6.19	—	—	—	6.63
	ヘパリンナトリウム注射液 (10mL) ロット番号 04116C	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.24	6.18	6.17	6.16	6.18
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.1	99.3
		単品 pH	6.16	—	—	—	6.19
	ヘパリンナトリウム注射液 (50mL) ロット番号 05D05A	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.13	6.10	6.07	6.05	6.10
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	100.0
		単品 pH	6.12	—	—	—	6.84
	ローヘパ注 500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.67	5.66	5.60	5.57	5.62
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.5	99.6
		単品 pH	5.53	—	—	—	5.66
ホルモン剤	ソル・コーテフ 500	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.61	7.60	7.58	7.56	7.45
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.1	97.3
		単品 pH	7.57	—	—	—	7.42
	ソル・メドロール 1000	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.61	7.61	7.59	7.56	7.45
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.3	95.9
		単品 pH	7.60	—	—	—	7.50
	水溶性ヒドロコトシト注射液 500mg ロット番号 7ED01Q	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.04	8.04	8.04	8.04	8.06
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.3	100.0
		単品 pH	7.95	—	—	—	7.92
	水溶性プレドニン 20mg ロット番号 4105	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.13	7.15	7.13	7.12	7.12
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.7	99.5
		単品 pH	6.87	—	—	—	6.89
	リンデロン注 (4mg/1mL) ロット番号 4049	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.05	8.05	8.03	8.03	8.03
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.3	100.0
		単品 pH	7.56	—	—	—	7.56

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h
ビ タ ミ ン 剤	アリナミン F50 注 ロット番号 S948	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	3.80	3.82	3.84	3.78	3.81
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.2	101.0
	パントシン注 10% ロット番号 DVAAD57	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.09	5.08	5.08	4.88	5.12
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.7	101.0
	ピタシミン注 500mg ロット番号 S303	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	微黄色澄明
		pH	6.85	6.88	6.93	6.99	7.03
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.5	99.6
	ピタメジン静注用 ロット番号 PP021	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.57	4.58	4.58	4.59	4.60
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	98.4
	フラビタン注射液 20mg ロット番号 CU969	外観	橙黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.06	6.06	6.04	6.00	6.13
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.6	100.2
	メチコバル注射液 500 μ g ロット番号 3YA43M	外観	赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.42	7.40	7.39	7.42	7.36
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.4	99.2
ネオラミン・スリービー液 「静注用」 ロット番号 737420	外観	赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	3.69	3.68	3.69	3.68	3.64	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	99.2	
肝 臓 疾 患 用 剤	タチオン注射用 (200mg) ロット番号 N003Y01	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.73	5.75	5.76	5.78	5.74
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.7	99.6
強力ネオミノファーゲンシー ロット番号 01373	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.53	6.53	6.53	6.52	6.50	
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.9	99.5	
代 謝 用 剤	注射用エフオーワイ ロット番号 344JA	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.57	5.62	5.40	5.26	4.90
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.8	99.5
	注射用エフオーワイ 500 ロット番号 348JE	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.00	5.58	5.27	5.04	4.68
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	99.0
	注射用フサン 10 ロット番号 FWF06T	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.13	4.14	4.14	4.18	4.02
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.7	98.3
	注射用フサン 50 ロット番号 AVA03T	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	3.82	3.85	3.86	3.87	3.86
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	99.7
増 血 漿 剤	ヘスバンダー ロット番号 CM84	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.97	5.96	5.98	5.98	5.96
		残存率 (%)	100.0	—	—	98.3	98.8
抗 生 物 質 製 剤 (セ フ ェ ム 系)	シオマリン静注用 1g ロット番号 4002	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	黄色澄明
		pH	5.73	5.93	5.88	5.86	5.92
		残存率 (%)	100.0	—	—	98.5	97.2
	スルペラゾン静注用 0.5g ロット番号 337002	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.49	5.36	5.27	5.18	4.95
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.8	99.0
	セファメジン α 注射用 1g ロット番号 3382	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.22	5.22	5.32	5.42	5.73
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	100.3
		単品 pH	5.10	—	—	—	5.59

ⅩⅢ. 備考

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h		
抗生物質製剤 (セフェム系)	セフメタゾン静注用 1g ロット番号 TH077	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	微黄色澄明		
		pH	5.04	5.00	4.87	4.71	4.49		
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.6	98.1		
	パンスポリン静注用 1g ロット番号 HL267	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	6.50	6.55	6.54	6.58	6.53		
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	98.1		
	フルマリン静注用 1g ロット番号 4080	外観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	5.09	5.25	5.27	5.34	5.58		
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.5	97.9		
	モダシン静注用 1g ロット番号 3024A	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	6.90	6.90	6.92	6.83	6.66		
		残存率 (%)	100.0	—	—	99.7	99.2		
抗生物質製剤 (ペニシリン系)	注射用ビクシリン 2g ロット番号 PAG1004	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	9.33	9.00	8.81	8.64	8.26		
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.8	100.0		
	ペントシリン注射用 2g ロット番号 1K7261	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	5.64	5.60	5.55	5.48	5.16		
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	99.0		
	抗生物質製剤 (アミノ糖系)	注射用パニマイシン (100mg) ロット番号 906	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			pH	7.12	7.18	7.15	7.16	7.13	
			残存率 (%)	100.0	—	—	99.9	100.0	
		抗生物質製剤 (その他)	アドリアシン注 (10mg) ロット番号 126ADA	外観	赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.78	5.81	5.91	5.90	5.93
				残存率 (%)	100.0	—	—	100.2	100.2
注射用エリスロシン (500mg) ロット番号 01-842-Z7			外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			pH	7.33	7.23	7.21	7.20	7.21	
			残存率 (%)	100.0	—	—	100.1	100.4	
チエナム点滴用 0.5g ロット番号 6BD39P			外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	黄色澄明	
			pH	7.30	7.21	7.14	6.97	6.30	
			残存率 (%)	100.0	—	—	100.1	98.7	
点滴静注用ミノマイシン (100mg) ロット番号 210-1	外観		黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
	pH		2.53	2.54	2.55	2.56	2.59		
	残存率 (%)		100.0	—	—	100.4	98.0		
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g ロット番号 WM13572	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし			
	pH	3.88	3.87	3.88	3.89	3.86			
	残存率 (%)	100.0	—	—	101.6	101.1			
ユナシン-S 静注用 1.5g ロット番号 0639D046A	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし			
	pH	8.68	8.60	8.47	8.40	8.22			
	残存率 (%)	100.0	—	—	99.9	100.2			
X線造影剤	イオパミロン注 300 ロット番号 24576	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	7.29	7.29	7.29	7.29	7.24		
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.4	100.7		
	ウログラフィン 60% ロット番号 24005	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	6.57	6.56	6.53	6.54	6.49		
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.3	100.4		
	オムニパーク 300 ロット番号 NDAAD93	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		pH	7.32	7.32	7.33	7.34	7.30		
		残存率 (%)	100.0	—	—	101.7	101.1		

試料名		項目	0h	1h	3h	6h	24h	
その他の	アダラビン 9号	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	6.46	6.47	6.46	6.45	6.43	
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.5	100.8	
	ロット番号	CH220F	単品 pH	6.07	—	—	—	6.11
	メイロン-P	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	7.87	7.96	8.03	8.10	8.34	
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.5	100.6	
	ロット番号	M3F78	単品 pH	7.73	—	—	8.56	
	メイロン-84P	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		pH	7.86	7.93	7.99	8.05	8.31	
		残存率 (%)	100.0	—	—	100.6	100.1	
	ロット番号	M3D87	単品 pH	7.75	—	—	8.41	

(2) pH 変動試験

酸性側及びアルカリ性側とも外見変化は認められていない。

販売名	投与方法	規格 pH	試料 pH	1/10mol/L HCl (A) 1/10mol/L NaOH (B) (mL)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見
ノバスタン HI 注 10mg/2mL	点滴	5.5-6.8	6.32	(A) 10.0	1.22	5.10	-
			6.22	(B) 10.0	12.69	6.47	-

移動指数：試料 pH と最終 pH 又は変化点 pH の差の絶対値

-：変化なし（無色澄明の液）