

選択的抗トロンビン剤 アルガトロバン水和物注射液

バスタン®HI注10mg/2mL

使用成績調査（全例調査：3効能・効果）2017年中間報告

2017年11月

田辺三菱製薬株式会社

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

弊社製品につきましては、平素より格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

アルガトロバン水和物注射液のうち、スロンノン®HI注10mg/2mL（第一三共株式会社）及びノバスタン®HI注10mg/2mL（田辺三菱製薬株式会社）については、希少疾病用医薬品として下記効能・効果を取得し、**使用成績調査（全例調査）を実施しました。このたび、適正使用の一助として頂きたく、使用成績調査の最新の集計・解析結果（2017年1月22日までに両社で収集・データ固定した中間成績）をご報告申し上げます。**

- 1.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
- 2.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）
- 3.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（PCI）施行時の血液の凝固防止

謹白

結果のまとめ

使用成績調査① HITⅡ型における血栓症の発症抑制

登録552例、調査票入手533例でした。安全性評価対象478例の副作用発現率は12.97%（62/478例）でした。

「重篤な出血関係の副作用」は、478例中14例16件（胃腸出血3件、肺胞出血2件、脳出血、血腫、動脈出血、肺出血、口腔内出血、直腸潰瘍、胃静脈瘤出血、粘膜出血、硬膜外血腫、処置後出血、処置による出血各1件）でした。

本剤の初回投与量（中央値）は0.70μg/kg/分、投与期間（中央値）は12.0日でした。

使用成績調査② 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）

登録261例、調査票入手230例でした。安全性評価対象202例の副作用発現率は10.40%（21/202例）でした。

「重篤な出血関係の副作用」は、202例中11例13件（肺胞出血2件、脳出血、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、便潜血陽性各1件）でした。

体外循環開始時の本剤の投与量（中央値）は10.0mg、体外循環開始時の維持投与量（中央値）は12.8mg/hでした。投与期間（中央値）は81.5日でした。

使用成績調査③ HIT II 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

登録 68 例、調査票入手 64 例でした。安全性評価対象 54 例の副作用発現率は 3.70% (2/54 例) でした。

「重篤な出血関係の副作用」は、54 例中 1 例 1 件（後腹膜血腫）でした。

本剤のボラス投与における総投与量（中央値）は 0.101mg/kg、術後 4 時間までの持続投与の平均投与量（中央値）は 5.90 μ g/kg/分、術翌日までの持続投与の平均投与量（中央値）は 0.70 μ g/kg/分でした。投与期間（中央値）は 4.0 日でした。

1. 使用成績調査①（HITⅡ型における血栓症の発症抑制）

1) 症例構成

308施設から552例が登録され、533例の調査票を入手しました。安全性評価対象症例は478例、有効性評価対象症例は398例でした。

2) 患者背景

安全性評価対象478例の患者背景を表1に示します。

表1 患者背景

項 目		症例数(%)	
性別	男	264 (55.2)	
	女	214 (44.8)	
年齢(歳)	<15	6 (1.3)	
	15-<65	194 (40.6)	
	65-	278 (58.2)	
	平均 ± SD	65.4 ± 16.1	
ヘパリンの使用理由(基礎疾患) 重複あり	脳梗塞	50 (10.5)	
	心筋梗塞・狭心症	101 (21.1)	
	肺血栓・塞栓症	49 (10.3)	
	深部静脈血栓症の予防もしくは治療	114 (23.8)	
	手技・手術等	147 (30.8)	
	その他	148 (31.0)	
HIT抗体測定検査	未実施	57 (11.9)	
	実施	検査結果	
		陽性	264 (62.9)
		陰性	113 (26.9)
	不明・未記載	43 (10.2)	
不明・未記載	1 (0.2)		
4Tsスコアリングシステムによる HIT臨床診断(HITである確率)	高い(6~8点)	215 (45.0)	
	中間(4~5点)	142 (29.7)	
	低い(0~3点)	37 (7.7)	
	不明・未記載	84 (17.6)	
最終診断名	HIT又はHITTS	404 (84.5)	
	その他	74 (15.5)	

3) 本剤の投与状況

本剤の投与状況を表2に示します。本剤の初回投与量(中央値(最小値-最大値))は、0.70(0.0-150.0) µg/kg/分、観察期間中の平均投与量(中央値(最小値-最大値))は、0.63(0.0-13.0) µg/kg/分でした。本剤の投与期間(中央値(最小値-最大値))は、12.0(1-406)日でした。なお、合併症に肝機能障害のある症例52例の初回投与量(中央値(最小値-最大値))は、0.50(0.0-2.8) µg/kg/分、肝機能障害のない症例425例では0.70(0.0-150.0) µg/kg/分でした。

表2 本剤の投与状況

(不明・未記載を除く)

項目		全体	合併症区分 肝機能障害 ^{※1}	
			無	有
		478	425	52
初回投与量 (µg/kg/分)	中央値	0.70	0.70	0.50
	最小値 ^{※2}	0.0	0.0	0.0
	最大値	150.0	150.0	2.8
	平均 ± SD	1.27 ± 7.07	1.36 ± 7.49	0.54 ± 0.52
平均投与量 (µg/kg/分)	中央値	0.63	0.69	0.38
	最小値 ^{※2}	0.0	0.0	0.0
	最大値	13.0	13.0	2.8
	平均 ± SD	0.84 ± 1.09	0.88 ± 1.14	0.53 ± 0.54

※1 用法・用量に関連する使用上の注意(抜粋)

本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、又は出血のリスクのある患者に対しては、低用量(0.2µg/kg/分)から投与を開始するなど注意すること。

※2 未投与の症例はいませんが、小数点以下第2位を四捨五入したためこの表示となっています。

4) 安全性

副作用・感染症発現状況は、表3に示すとおり478例中62例(12.97%)90件であり、このうち重篤な副作用は34例(7.11%)52件、非重篤な副作用は28例(5.86%)38件でした。なお、感染症報告の対象となる症例は認められませんでした。

重点調査事項として設定した「重篤な出血関係の副作用」の発現状況は、14例(2.93%)16件(胃腸出血3件、肺胞出血2件、脳出血、血腫、動脈出血、肺出血、口腔内出血、直腸潰瘍、胃静脈瘤出血、粘膜出血、硬膜外血腫、処置後出血、処置による出血各1件)でした。

また、合併症として肝機能障害のある症例52例中5例(9.62%)、肝機能障害のない症例425例中9例(2.12%)で、重篤な出血関係の副作用が発現しました。「用法・用量」において肝機能障害のある患者は低用量(0.2µg/kg/分)から投与を開始するなど注意することとされているため、肝機能障害のある患者における重篤な出血関係の副作用発現状況と初回投与量の関連を検討しました。初回投与量が0.2µg/kg/分以下の患者における重篤な出血関係の副作用発現症例は19例中1例(5.26%)、初回投与量が0.2µg/kg/分を超える患者における重篤な出血関係の副作用発現症例は32例中4例(12.5%)でした。

表3 副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	発現件数			副作用等の種類	発現件数		
	合計	重篤	非重篤		合計	重篤	非重篤
感染症および寄生虫症(1例)				皮膚および皮下組織障害(5例)			
敗血症	1	1		薬疹	1		1
血液およびリンパ系障害(2例)				そう痒症	1		1
貧血	2	1	1	発疹	1		1
神経系障害(3例)				全身性皮疹	1		1
脳幹梗塞	1	1		蕁麻疹	1		1
脳出血	1	1		中毒性皮疹	1	1	
意識レベルの低下	1	1		腎および尿路障害(4例)			
ミオクローヌス	1	1		血尿	2	1	1
心臓障害(2例)				腎障害	1	1	
不整脈	1		1	腎梗塞	1	1	
冠動脈血栓症	1	1		一般・全身障害および投与部位の状態(7例)			
動悸	1		1	胸痛	1		1
血管障害(9例)				発熱	1		1
大動脈塞栓	1	1		穿刺部位出血	1		1
血腫	2	1	1	粘膜出血	1	1	
血栓症	1		1	血管ステント閉塞	1	1	
大静脈血栓症	1	1		多臓器機能不全症候群	1	1	
深部静脈血栓症	2	2		医療機器関連の血栓症	1		1
動脈出血	1	1		臨床検査(20例)			
四肢静脈血栓症	1	1		活性化部分トロンボプラスチン時間異常	1	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害(4例)				活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9	1	8
肺胞出血	2	2		凝固時間延長	4	1	3
肺塞栓症	1	1		好酸球数増加	1	1	
肺出血	1	1		フィブリンDダイマー増加	1	1	
胃腸障害(9例)				国際標準比増加	1		1
十二指腸穿孔	1	1		プロトロンビン時間異常	1	1	
胃腸出血	3	3		プロトロンビン時間延長	2		2
メレナ	1		1	肝酵素上昇	3	1	2
口腔内出血	2	2		傷害、中毒および処置合併症(5例)			
直腸潰瘍	1	1		硬膜外血腫	1	1	
胃静脈瘤出血	1	1		術後血栓症	1	1	
肝胆道系障害(9例)				処置後出血	1	1	
肝機能異常	6	2	4	動静脈グラフト部位出血	1		1
黄疸	1	1		シャント血栓症	1	1	
肝障害	3	2	1	処置による出血	1	1	
				製品の問題(2例)			
				医療機器内血栓	2	2	

2. 使用成績調査②（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））

1) 症例構成

190 施設から 261 例が登録され、230 例の調査票を入手しました。安全性評価対象症例は 202 例、有効性評価対象症例は 155 例でした。

2) 患者背景

安全性評価対象 202 例の患者背景を表 4 に示します。

表 4 患者背景

項 目		症例数(%)	
性別	男	117 (57.9)	
	女	85 (42.1)	
年齢（歳）	<15	0 (0.0)	
	15-<65	74 (36.6)	
	65-	128 (63.4)	
	平均 ± SD	67.7 ± 15.2	
原因疾患（基礎疾患） 重複あり	糖尿病性腎症	69 (34.2)	
	慢性糸球体腎炎	26 (12.9)	
	腎硬化症	29 (14.4)	
	その他	82 (40.6)	
HIT 抗体測定検査	未実施	27 (13.4)	
	実施	検査結果	
		陽性	101 (58.0)
		陰性	28 (16.1)
	不明・未記載	45 (25.9)	
不明・未記載	1 (0.5)		

3) 本剤の投与状況

本剤の投与状況を表5に示します。体外循環開始時の本剤の投与量（ボラス）（中央値（最小値-最大値））は 10.0（0-25）mg であり、体外循環開始時の維持投与量は（中央値（最小値-最大値））は、12.8（1-40）mg/h でした。本剤の投与期間（中央値（最小値-最大値））は、81.5（1-1112）日でした。

表5 本剤の投与状況

（不明・未記載を除く）

項 目		全体
本剤による体外循環開始時の投与量(ボラス) (mg)	中央値	10.0
	最小値	0
	最大値	25
	平均 ± SD	7.4 ± 4.9
本剤による体外循環開始時の投与量(維持量) (mg/h)	中央値	12.8
	最小値	1
	最大値	40
	平均 ± SD	15.2 ± 9.1
投与期間(日)	中央値	81.5
	最小値	1
	最大値	1112
	平均 ± SD	110.4 ± 118.7

4) 安全性

副作用・感染症発現状況は、表6に示すとおり202例中21例（10.40%）31件であり、このうち重篤な副作用は17例（8.42%）26件、非重篤な副作用は4例（1.98%）5件でした。なお、感染症報告の対象となる症例は認められませんでした。

重点調査事項として設定した「重篤な出血関係の副作用」の発現状況は、11例（5.45%）13件（肺胞出血2件、脳出血、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、便潜血陽性各1件）でした。

表6 副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	発現件数			副作用等の種類	発現件数		
	合計	重篤	非重篤		合計	重篤	非重篤
感染症および寄生虫症(1例) 敗血症	1	1		肝胆道系障害(1例) 肝障害	1	1	
血液およびリンパ系障害(1例) 貧血	1	1		皮膚および皮下組織障害(1例) 皮膚壊死	1	1	
神経系障害(6例) 意識変容状態 脳出血 脳梗塞 出血性脳梗塞 強直性痙攣	1	1		腎および尿路障害(1例) 血尿	1	1	
	1	1		一般・全身障害および投与部位の状態(1例) 薬物相互作用	1	1	
	3	3		臨床検査(6例) 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 出血時間延長 凝固時間延長 ヘモグロビン減少 好中球数減少 便潜血陽性			
	1	1			1		1
	1	1			2	1	1
			1		1		
眼障害(1例) 網膜出血	1	1		傷害、中毒および処置合併症(2例) シャント閉塞	2	2	
心臓障害(1例) 心嚢内出血	1	1		製品の問題(1例) 医療機器閉塞	1	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害(3例) 鼻出血 肺胞出血	1		1				
	2	2					
胃腸障害(3例) 胃腸出血 上部消化管出血 大腸出血	1 1 1	1 1 1					

3. 使用成績調査③ (HIT II 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)

1) 症例構成

50 施設から 68 例が登録され、64 例の調査票を入手しました。安全性評価対象症例は 54 例、有効性評価対象症例は 36 例でした。

2) 患者背景

安全性評価対象 54 例の患者背景を表 7 に示します。

表 7 患者背景

項 目		症例数(%)	
性別	男	40 (74.1)	
	女	14 (25.9)	
年齢 (歳)	<15	0 (0.0)	
	15-<65	26 (48.1)	
	65-	28 (51.9)	
	平均 ± SD	64.2 ± 13.3	
PCI の目的疾患 (基礎疾患) 重複あり	心筋梗塞	28 (51.9)	
	狭心症	25 (46.3)	
	その他	4 (7.4)	
HIT 抗体測定検査	未実施	10 (18.5)	
	実施	検査結果	
		陽性	18 (40.9)
		陰性	22 (50.0)
不明・未記載	4 (9.1)		
最終診断名	HIT 又は HITTS	35 (64.8)	
	その他	19 (35.2)	

3) 本剤の投与状況 (PCI 施行数での集計)

本剤の投与状況を表 8 に示します。本剤のボース投与における総投与量 (中央値 (最小値-最大値)) は 0.101 (0.03-0.71) mg/kg でした。持続投与の平均投与量 (中央値 (最小値-最大値)) は、術後 4 時間までが 5.90 (0.3-9.2) µg/kg/分、術翌日までが 0.70 (0.3-3.9) µg/kg/分、術翌日以降が 1.08 (0.2-2.6) µg/kg/分でした。投与期間 (中央値 (最小値-最大値)) は 4.0 (1-20) 日でした。なお、合併症 (肝機能障害) の有無で区分した投与状況も表 1 1 に示します。

表 8 本剤の投与状況 (不明・未記載を除く)

項 目		全体	合併症区分 肝機能障害 ^{※1}	
			無	有
		54 例	47 例	7 例
ボース投与に おける総投与量 (mg/kg)	件数 (PCI 施行数)	56	50	6
	中央値	0.101	0.101	0.101
	最小値	0.03	0.03	0.09
	最大値	0.71	0.71	0.13
	平均 ± SD	0.151 ± 0.108	0.156 ± 0.114	0.108 ± 0.017
持続投与 (術後 4 時間) に おける平均投与量 (µg/kg/分)	件数 (PCI 施行数)	50	43	7
	中央値	5.90	6.00	1.25
	最小値	0.3	0.3	0.7
	最大値	9.2	9.2	7.8
	平均 ± SD	4.28 ± 2.60	4.43 ± 2.52	3.36 ± 3.08
持続投与 (術翌日) に おける平均投与量 (µg/kg/分)	件数 (PCI 施行数)	25	22	3
	中央値	0.70	0.70	0.94
	最小値	0.3	0.3	0.7
	最大値	3.9	3.9	1.3
	平均 ± SD	1.30 ± 1.09	1.35 ± 1.15	0.98 ± 0.30
持続投与 (術翌日以降) に おける平均投与量 (µg/kg/分)	件数 (PCI 施行数)	13	10	3
	中央値	1.08	1.08	0.70
	最小値	0.2	0.2	0.5
	最大値	2.6	2.6	1.5
	平均 ± SD	1.12 ± 0.73	1.19 ± 0.79	0.91 ± 0.52
投与期間 (日)	件数 (PCI 施行数)	62	54	8
	中央値	4.0	4.0	3.5
	最小値	1	1	1
	最大値	20	20	8
	平均 ± SD	4.8 ± 4.4	5.0 ± 4.7	3.8 ± 2.5

※1 用法・用量に関連する使用上の注意 (抜粋)

本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者に対して術後 4 時間以降も抗凝固療法が必要な場合は、0.2µg/kg/分に減量するなど注意すること。

活性化凝固時間（ACT 値）250 秒以上達成の有無で区分した投与状況（達成症例 20 例、未達成症例 12 例）を表 9 に示します。

表 9 本剤の投与状況（ACT 値 250 秒以上達成の有無）（不明・未記載を除く）

項 目		ACT 値（250 秒以上）	
		達成	未達成
		20 例	12 例
ボラス投与における総投与量 (mg/kg)	件数 (PCI 施行数)	22	12
	中央値	0.101	0.152
	最小値	0.08	0.07
	最大値	0.33	0.71
	平均 ± SD	0.143 ± 0.074	0.208 ± 0.175
持続投与(術後 4 時間)における平均投与量 (µg/kg/分)	件数 (PCI 施行数)	19	11
	中央値	5.80	1.94
	最小値	0.4	0.7
	最大値	8.1	9.2
	平均 ± SD	4.69 ± 2.39	3.87 ± 3.17
持続投与(術翌日)における平均投与量 (µg/kg/分)	件数 (PCI 施行数)	8	4
	中央値	0.70	1.70
	最小値	0.3	0.9
	最大値	1.2	3.9
	平均 ± SD	0.70 ± 0.26	2.06 ± 1.32
持続投与(術翌日以降)における平均投与量 (µg/kg/分)	件数 (PCI 施行数)	3	4
	中央値	2.22	1.01
	最小値	0.6	0.2
	最大値	2.6	1.5
	平均 ± SD	1.83 ± 1.08	0.93 ± 0.67
投与期間(日)	件数 (PCI 施行数)	21	12
	中央値	4.0	3.5
	最小値	1	1
	最大値	20	8
	平均 ± SD	6.1 ± 6.2	3.8 ± 2.4

4) 安全性

副作用・感染症発現状況は、54 例中 2 例 (3.70%) 2 件（脳梗塞、後腹膜血腫 各 1 件）であり、いずれも重篤な副作用でした。なお、感染症報告の対象となる症例は認められませんでした。

重点調査事項として設定した「重篤な出血関係の副作用」の発現状況は、1 例 (1.85%) 1 件（後腹膜血腫）でした。

【警告】

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において、出血性脳梗塞の発現が認められている。脳血栓症の患者に使用する場合には、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 出血している患者：頭蓋内出血，出血性脳梗塞，血小板減少性紫斑病，血管障害による出血傾向，血友病その他の凝固障害，月経期間中，手術時，消化管出血，尿路出血，咯血，流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等〔出血している患者に投与した場合には止血が困難になるおそれがある。（「警告」の項参照）〕
- (2) 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者（ただし，ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の患者を除く）〔出血性脳梗塞を起こすおそれがある。（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者〔大梗塞の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある。（「警告」の項参照）〕
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

〈用法・用量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 µg/kg/分に減量後、適宜aPTTを測定し、aPTTが投与前値の1.5～3倍程度となるよう持続投与量を適宜調節し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。

- 2) 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者に対して術後4時間以降も抗凝固療法が必要な場合は、0.2 µg/kg/分に減量するなど注意すること。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。
- 3) 本剤による治療開始及び投与量変更時には、以下の表を参考に投与すること。

本剤を10mLに希釈し、6 µg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	6 µg/kg/分	
	アルガトロバン水和物として (mg/時)	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 µg/kg/分あるいは0.2 µg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	0.7 µg/kg/分		0.2 µg/kg/分	
	アルガトロバン水和物として (mg/時)	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り、本剤を0.7 µg/kg/分に減量後、aPTTが投与前値の3倍を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域（投与前値の1.5～3倍以下）に回復したことを確認し、再開時の投与量は、投与中止前の1/2の用量を目安にすること。
- (4) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制に使用する場合
1) 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、又は出血のリスクのある患者に対しては、低用量（0.2 µg/kg/分）から投与を開始するなど注意すること。
2) 本剤による治療開始時には、以下の表を参考に投与を開始すること。

本剤を20mLに希釈し、0.7 μ g/kg/分あるいは0.2 μ g/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	0.7 μ g/kg/分		0.2 μ g/kg/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)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 出血の可能性がある患者：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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 血液凝固能検査等の出血管理を十分に行いつつ使用すること。
- (2) 脳血栓症の患者に使用する場合、本剤の投与により出血性脳梗塞、脳内出血を助長する可能性があるため、臨床症状及びコンピュータ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、脳塞栓又は脳血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)に対する本剤の有効性は確認されていないので、基礎疾患、合併症等を十分に確認し、鑑別を行うこと。
 - 4) 本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与継続によるリスクとベネフィットを慎重に判断し、投与継続の可否を検討すること。また、投与を継続する場合は、肝機能及びPT、aPTTを頻回に検査し、観察を十分に行うこと。
- (4) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合、本剤のクリアランスが低下している肝機能障害、又は出血のリスクのある患者に対する本剤の使用経験の報告はないことから、このような患者では、治療上のリスクとベネフィットを十分に勘案し、適応を検討すること。また、投与の際は十分な観察を行うこと。
- (5) 血液体外循環時に使用する場合、下記の点に留意すること。
 - 1) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時には観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
 - 2) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 (ヘパリン, ワルファリン等)	出血傾向の増強を 起こすおそれがある ので、減量する など注意すること.	血液凝固作用を 阻害することによ り、凝固時間を 延長し、出血 傾向を増強する ことが考えられる.
血小板凝集抑制作 用を有する薬剤 (アスピリン、オ ザグレルナトリウ ム、チクロピジン 塩酸塩、クロピド 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 (アルテプララーゼ, 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 (バトロキソピン等)	出血傾向の増強を 起こすおそれがある ので、減量する など注意すること.	フィブリノーゲン が低下すること により出血傾向 を増強するこ とが考えられる.

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

- 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。

(2) 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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。

処置：

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

9. 適用上の注意

1) 開封時：

アンブ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。)