

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

**「効能・効果」、「用法・用量」の変更
及び使用上の注意改訂のお知らせ**

平成 31 年 1 月
製造販売元 シオノケミカル株式会社
販売元 扶桑薬品工業株式会社

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

選択的抗トロンビン剤
アルガトロバン注射液 10mg 「SN」

一般名:アルガトロバン水和物

この度、標記製品に関しまして、平成 31 年 1 月 9 日付で下記のとおり「効能・効果」及び「用法・用量」の一部変更承認を取得致しましたので、ご案内を申し上げます。

また、これに伴い「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意及び「使用上の注意」を改訂致しましたのでご案内を申し上げます。

改訂後の添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

記

1.改訂内容[____部:改訂箇所]

改訂後	改訂前
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1)<省略></p> <p>(2)脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者(ただし、<u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の患者を除く</u>)[<u>出血性脳梗塞を起こすおそれがある。</u>(「警告」及び「2.重要な基本的注意」の項参照)]</p> <p>(3)～(4)<省略></p> <p>【効能・効果】</p> <p>1. ～2. <省略></p> <p>3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)</p> <ul style="list-style-type: none">・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者・アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者(アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの)・<u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者</u> <p>4. <u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)</u>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</p> <p>5. <u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型</u>における血栓症の発症抑制</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1)<省略></p> <p>(2)脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者[<u>出血性脳梗塞を起こすおそれがある。</u>(「警告」の項参照)]</p> <p>(3)～(4)<省略></p> <p>【効能・効果】</p> <p>1. ～2. <省略></p> <p>3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)</p> <ul style="list-style-type: none">・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者・アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者(アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの) <p>←下線部追記</p>

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. ～2. <省略></p> <p>3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者 ・アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者 （アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの） ・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者 <p style="text-align: center;"><省略></p> <p>4. <u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止</u> 本剤をそのまま又は適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として 0.1mg/kg を 3～5 分かけて静脈内投与し、術後 4 時間までアルガトロバン水和物として 6 μg/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 μg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。なお、持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節する。</p> <p>5. <u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制</u> 本剤をそのまま又は適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として 0.7 μg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。</p>	<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. ～2. <省略></p> <p>3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者 ・アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者 （アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの） <p>←下線部追記 <省略> ←下線部追記</p>
<p style="text-align: center;">【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <p>(1)慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合 <省略></p> <p>(2)<u>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</u> <省略></p> <p>(3)<u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合</u></p> <p>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 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。</p> <p>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。</p>	<p style="text-align: center;">【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <p>(1)慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合 <省略></p> <p>(2)血液体外循環時に使用する場合 <省略></p> <p>←下線部追記・変更</p>

改訂後

改訂前

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。

←下線部追記

本剤を希釈せずに、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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)	本剤 として (mL/時)
40kg	14.4	28.8
50kg	18.0	36.0
60kg	21.6	43.2
70kg	25.2	50.4

本剤を希釈せずに、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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)	本剤 として (mL/時)	アルガトロバン 水和物として (mg/時)	本剤 として (mL/時)
40kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70kg	2.9	5.8	0.8	1.6

4)術後 4 時間以降も抗凝固療法を継続する必要があり、本剤を $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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。

本剤を希釈せずに、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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)	本剤 として (mL/時)	アルガトロバン 水和物として (mg/時)	本剤 として (mL/時)
40kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70kg	2.9	5.8	0.8	1.6

3)本剤投与開始後は、aPTT を投与前値の 1.5~3 倍の範囲かつ 100 秒以下となるように用量を調節すること。なお、出血のリスクのある患者では aPTT が、投与前値の 1.5~2 倍となるように用量を調節すること。

改訂後	改訂前
<p>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。<u>肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者</u>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、<u>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。</u></p> <p>5)aPTT が投与前値の 3 倍又は 100 秒を超えた場合は、<u>本剤の投与を中止すること。</u> 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。</p> <p>6)本剤を使用することにより血小板数が回復し、安定した場合には、<u>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。</u>なお、ワルファリンに切り替える場合は、<u>本剤とワルファリンを 5 日間程度併用すること。</u> 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、<u>本剤中止後に PT-INR が短縮することに注意すること。</u></p> <p>7)経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除き、<u>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。)</u></p>	<p>←下線部追記</p>
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意 (1)~(2)<省略> <u>(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。</u></p> <p>1)本剤を投与する際には、<u>血小板数、aPTT 及びプロトロンビン時間(PT)等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)</u></p> <p>2)ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の患者のうち、<u>脳塞栓又は脳塞栓のおそれのある患者に対しては、治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し、適応を検討すること。(「禁忌」の項参照)</u></p> <p>3)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、<u>基礎疾患、合併症等を十分に確認し、鑑別を行うこと。</u></p> <p>4)本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、<u>投与継続によるリスクとベネフィットを慎重に判断し、投与継続の可否を検討すること。また、投与を継続する場合は、肝機能及び PT、aPTT を頻回に検査し、観察を十分に行うこと。</u></p> <p><u>(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。</u></p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意 (1)~(2)<省略> ←下線部追記</p>

改訂後			改訂前		
(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)~2)<省略>			(3)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)~2)<省略>		
3.相互作用 併用注意(併用に注意すること)			3.相互作用 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<省略>			<省略>		
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すおそれがあるの	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すおそれがあるの	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。
	し、 <u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合には、経皮的冠インターベンション施行において併用が必須とされる薬剤(アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等)との併用を理由に減量しないこと。</u>			<省略>	
<省略>			<省略>		

2.改訂理由

承認事項の一部変更承認(平成 31 年 1 月 9 日付)に伴い、【効能・効果】及び【用法・用量】の項を改訂するとともに、「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項に本効能に使用する場合の注意喚起を記載致しました。

3.本情報は DSU(医薬品安全対策情報) No.277(平成 31 年 3 月上旬発送予定)に掲載されます。

☆添付文書情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ(URL:<http://www.pmda.go.jp/>)及び弊社ホームページ(URL:<https://www.fuso-pharm.co.jp/>)」においてご確認いただけます。