

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

トロンボキサン合成酵素阻害剤

注射用カタクロット® 20mg

CATACLOT® 20mg for Injection

注射用カタクロット® 40mg

CATACLOT® 40mg for Injection

日本薬局方 注射用オザグレルナトリウム

剤形	注射剤（バイアル）
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	注射用カタクロット 20 mg 1 バイアル中 オザグレルナトリウム 20mg 注射用カタクロット 40 mg 1 バイアル中 オザグレルナトリウム 40mg
一般名	和名：オザグレルナトリウム（JAN） 洋名：Ozagrel Sodium（JAN）、ozagrel（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	注射用カタクロット20 mg 製造承認年月日：2001年12月12日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2002年 7月 5日（販売名変更による） 発売年月日：2018年12月 1日（製造販売承認承継による） 注射用カタクロット40 mg 製造承認年月日：2002年 2月 8日（剤形追加による） 薬価基準収載年月日：2002年 7月 5日（剤形追加による） 発売年月日：2018年12月 1日（製造販売承認承継による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/

本 IF は 2019 年 7 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

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 判、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もあり、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	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	1
1. 販売名	1
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 注射剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	4
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	17
6. 排泄	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19

7. 相互作用	20
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
13. 過量投与	28
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28
IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	29
X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
XI. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32
XII. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	33
その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

注射用カタクロット（一般名：オザグレルナトリウム）は、イミダゾール誘導体のトロンボキササン（TX）合成酵素阻害作用に関する研究から開発された薬剤である。1977年 Moncada らにより、イミダゾールに TX 合成酵素阻害作用があることが報告され、さらに 1978年 Yoshimoto らにより、1-（カルボキシヘプチル）イミダゾールが強力かつ選択的な TX 合成酵素阻害作用を有することが明らかにされた。小野薬品工業株式会社とキッセイ薬品工業株式会社は、1978年より TX 合成酵素阻害剤の共同開発を開始し、強力な TX 合成酵素阻害作用を有するオザグレルナトリウムが合成された。

オザグレルナトリウムは研究の結果、トロンボキササン A₂ (TXA₂) に基づく血管平滑筋収縮及び血小板凝集を著明に抑制することが確認された。臨床試験でも有用性が認められ、1988年 1月 20日に「クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善」の効能・効果で製造承認を得た。その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、1995年 6月 8日に再審査を終了した。

一方、この臨床・薬理試験の過程において、脳梗塞の出現を抑制し、運動麻痺を早期に消失させたことから、脳梗塞に対する有効性が期待された。脳血栓症急性期患者の運動障害に対して臨床試験を行い有用性が認められ、1992年 1月 21日に「脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善」の効能・効果が追加された。その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、1998年 3月 12日に再審査を終了した。

なお、当初は「注射用カタクロット（1バイアル中にオザグレルナトリウムを 20mg 含有する凍結乾燥注射剤）」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12年 9月 19日 医薬発第 935号）の別添 5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2001年 12月 12日「注射用カタクロット 20mg」と販売名の変更の承認を得た。また、使用時の利便性から、2002年 2月 8日「注射用カタクロット 40mg」の剤形追加の承認を得た。

2018年 12月 1日、丸石製薬株式会社が製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) トロンボキササン合成酵素を選択的に阻害する。(in vitro)
- (2) トロンボキササン A₂ (TXA₂) の産生を抑制し、TXA₂とプロスタサイクリン (PGI₂) のバランス異常を改善する。
- (3) 血小板凝集を抑制する。(in vitro)
- (4) 脳血管攣縮及び脳血流の低下を抑制する。
- (5) 脳の微小循環障害やエネルギー代謝異常を改善する。(ラット)
- (6) クモ膜下出血術後の脳血管攣縮とこれに伴う脳虚血症状の改善及び脳血栓症（急性期）に伴う運動障害を改善する。

- (7) 承認時までの調査及び市販後調査において、〈クモ膜下出血術後〉での副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は 9.8%（252例/2,579例、312件）で、主な副作用は AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害 111例（4.3%）、硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用 112件（4.3%）、発疹 11件（0.4%）、発熱 9件（0.3%）等である。（再審査終了時）

また〈脳血栓症（急性期）〉での副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は 4.4%（299例/6,851例、388件）で、主な副作用は AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害 143例（2.1%）、出血性脳梗塞・脳出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用 81件（1.2%）、発疹 22件（0.3%）、BUN 上昇 13件（0.2%）、貧血 11件（0.2%）等である。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、1) 出血（出血性脳梗塞、硬膜外血腫、脳内出血、消化管出血、皮下出血、血尿等）、2) ショック、アナフィラキシー様症状、3) 肝機能障害、黄疸、4) 血小板減少、5) 白血球減少、顆粒球減少、6) 腎機能障害が報告されている。

II. 名称に関する項目

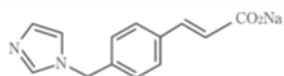
1. 販売名

- (1) 和 名 注射用カタクロット 20mg、注射用カタクロット 40mg
- (2) 洋 名 CATACLOT 20mg for Injection、CATACLOT 40mg for Injection
- (3) 名称の由来 cata-（反対の意味の接頭語）と clot（凝塊、血塊）を合成したもの

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) オザグレルナトリウム (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Ozagrel Sodium (JAN)、ozagrel (INN)
- (3) ステム 血小板凝集阻害薬：-grel

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₁₁N₂NaO₂
分子量：250.23

5. 化学名 (命名法)

Monosodium(2*E*)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]prop-2-enoate (日局)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：OKY-046・Na

7. CAS 登録番号

82571-53-7 (ozagrel)、189224-26-8 (Ozagrel Sodium)

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ある。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶 媒	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	558.3	溶けやすい
メタノール	44.6	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	1.6	ほとんど溶けない
アセトン	4.8×10 ⁻⁴	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	6.0×10 ⁻⁵	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

91%RH (室温) で吸湿性を示し、7日後で潮解するが、80%RH (室温) 以下ではほとんど吸湿性を示さない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 300℃

(5) 酸塩基解離定数

カルボキシル基の pKa：3.86 (中和滴定法)

イミダゾール基の pKa：6.62 (中和滴定法)

(6) 分配係数

水層のpH	分配係数 (n-オクタノール/水)
4.4	0.188
7.3	0.085
8.9	0.038

(7) その他の主な示性値

- 1) 旋光度：旋光性を示さない（日局一般試験法 旋光度測定法）
- 2) 紫外吸収スペクトル：波長 269～273nm に吸収の極大を示す。
- 3) pH：本品 0.5g を水 10mL に溶かした液の pH は 9.5～10.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

項目	条件	開始時	25℃	40℃	25℃	40℃	白色蛍光灯 1800 lx
			75% RH 密栓・遮光	密栓・遮光	75% RH 遮光	75% RH 遮光	
期間			24ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	4週
外観		白色の結晶	白色の結晶	白色の結晶	白色の結晶	白色の結晶	白色の結晶
定量(%)		99.5	98.8	98.7	99.2	98.3	99.9

(2) 強制分解による生成物

水溶液（0.5mg/mL）室温、室内光下 4 週間放置での生成物（シス体）



Monosodium(2Z)-3-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]prop-2-enoate

3. 有効成分の確認試験法

第十七改正 日局「オザグレルナトリウム」の確認試験法による

- (1) 本品の水溶液（1 → 200000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はオザグレルナトリウム標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はオザグレルナトリウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品の水溶液（1 → 20）はナトリウム塩の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

第十七改正 日局「オザグレルナトリウム」の定量法による

本品及びオザグレルナトリウム標準品を乾燥し、その約 25mg ずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に 25mL とする。この液 5mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 5mL ずつを正確に加え、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するオザグレルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

オザグレルナトリウム ($C_{13}H_{11}N_2NaO_2$) の量 (mg) = $M_S \times Q_T / Q_S$

M_S ：オザグレルナトリウム標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 安息香酸のメタノール溶液（1 → 100）

試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：272nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム溶液（3 → 1000）/メタノール混液（4：1）

流量：オザグレルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 1μL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、オザグレルの順に溶出し、その分離度は 2.0 以上であり、オザグレルのピークのシンメトリー係数は 2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 1μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するオザグレルのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本品は定量するとき、表示量の 95.0～105.0% に対応するオザグレルナトリウムを含む。

販売名	注射用カタクロット20mg	注射用カタクロット40mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品	

(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	7.7～8.7 (本品 1 バイアルに注射用水 2mLを加えて溶かした液)	7.7～8.7 (本品 1 バイアルに注射用水 4mLを加えて溶かした液)
浸透圧比	0.2～0.3 (本品 1 バイアルに注射用水 2mLを加えて溶かした液)	0.2～0.3 (本品 1 バイアルに注射用水 4mLを加えて溶かした液)

(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

注射用カタクロット 20 mg：1 バイアル中 日局オザグレルナトリウム 20mg 含有

注射用カタクロット 40 mg：1 バイアル中 日局オザグレルナトリウム 40mg 含有

(2) 添加物

pH 調整剤

(3) 電解質の濃度

注射用カタクロット 20mg 1 バイアル中 Na：0.08mEq

注射用カタクロット 40mg 1 バイアル中 Na：0.16mEq

(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

適当量の電解質液または糖液で溶解する。

〈適用上の注意〉

調製時：カルシウムを含む輸液での直接溶解は白濁するので避けること。なお、カルシウムを含む輸液（リンゲル液等）を希釈に用いるときは、カルシウムを含まない輸液又は注射用水であらかじめ溶解した後、本剤 80mg あたり 300mL 以上の輸液で希釈すること。（「7. 他剤との配合変化」参照）

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

注射用カタクロット 20mg：25℃、60%RH、最終包装形態（無色バイアル、紙箱）

項目	開始時	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
外観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	99.6	99.9	100.2	98.7	99.0

注射用カタクロット 40mg : 25°C、60%RH、最終包装形態（無色バイアル、紙箱）

期間 項目	開始時	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
外 観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	99.6	99.6	99.9	98.0	98.1

測定項目：性状（本品は白色の塊または粉末である）、pH、確認試験、純度試験、不溶性異物、エンドキシシ、製剤均一性、定量法、無菌性、等

(2) 温度安定性

注射用カタクロット 20mg : 40°C、遮光、無色バイアル

期間 項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	99.9	98.7	100.1

(3) 湿度安定性

1) 注射用カタクロット 20mg : 25°C、92%RH、遮光、無色バイアル

期間 項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	99.2	98.3	100.0

2) 注射用カタクロット 20mg : 60°C、80%RH、遮光、無色バイアル

期間 項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	99.9	100.0	99.6

(4) 光安定性

注射用カタクロット 20mg : 1800 lx 白色蛍光灯、無色バイアル

期間 項目	開始時	1週間	2週間	4週間
外 観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	101.1	99.9	99.9

注) 定量値は開始時の量を 100%として表した。

6. 溶解後の安定性

本剤を各輸液又は注射用水で溶解した後各輸液に配合し、室温・室内光下で外観観察、pH 測定及び定量を行った。

〈カルシウムを含まない輸液〉

輸 液	本剤量	輸液量	項 目	開始時	6 時間後	24 時間後
生理食塩液	20mg	100mL	外 観	無色澄明	変化なし	変化なし
			p H	7.48	7.03	7.19
			定量(%)	100	100	100
	80mg	100mL	外 観	無色澄明	/	変化なし
			p H	7.65		7.20
			定量(%)	100		99
5%ブドウ糖注射液	20mg	100mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし
			p H	7.96	7.26	7.26
			定量(%)	100	97	96

定量値は開始時の量を 100%として表した。

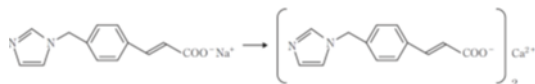
なお、その他の輸液は「XⅢ. 備考」を参照

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- (1) 本剤はカルシウムと難溶性の塩を生成し析出することがあるので、カルシウムを含む輸液での直接溶解は避けること。また、カルシウムを含む輸液・薬剤と高濃度で配合すると難溶性の塩が析出することがあるので、カルシウムを含む輸液（リンゲル液等）を希釈に用いるときは、カルシウムを含まない輸液又は注射用水であらかじめ溶解した後、本剤 80mg あたり 300mL 以上の輸液で希釈すること。

（解説）配合変化の起こるメカニズム

Ca イオンによる白濁：オザグレルナトリウムの Na イオンが Ca イオンと塩交換を起こし、新たにできた Ca 塩の溶解性が低いため白濁する。



(2) pH 変動試験

単位／容量	規格 pH 域	試料 pH	(A)0.1N HCl (B)0.1N NaOH	最終 pH	移動指数	所見	浸透圧比
20mg/ 5mL 注射用水	7.7 ～8.7	7.77	(A)10.0 mL	1.58	6.19	変化なし	0.2
			(B)10.0 mL	12.75	4.98	変化なし	～0.3

(3) フィルター通過性試験

本剤 80mg を生理食塩液 500mL で溶解し、室温・室内光下に輸液セットで滴下し、通過液の外観観察及び定量を行った。

輸液セット：ニプロ輸液セット・ISA100A

輸液フィルター：ニプロフィルターセット・FG-20AY(ポリエーテルスルホン製、ポアーサイズ 0.2μm)

項目	開始時	フィルター通過後		
		10 分	6 時間	24 時間
外 観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	99	100	101

8. 生物学的試験法

無菌試験：日本薬局方一般試験法（メンブランフィルター法）により試験を行うとき、これに適合する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

第十七改正 日局「注射用オザグレルナトリウム」の確認試験法による

本品の「オザグレルナトリウム」40mg に対応する量を取り、水に溶かし、40mL とする。この液 1mL をとり、水を加えて 200mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 269～273nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

第十七改正 日局「注射用オザグレルナトリウム」の定量法による

本品につき、オザグレルナトリウム (C₁₃H₁₁N₂NaO₂) 約 0.4g に対応する量の個数を取り、それぞれの内容物を水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加え、水 5mL を加えて、試料溶液とする。別にオザグレルナトリウム標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 25mg を精密に量り、メタノールに溶かして正確に 25mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加え、標準溶液とする。以下「オザグレルナトリウム」の定量法を準用する。

$$\text{オザグレルナトリウム (C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{) の量 (mg) = } Ms \times Q_T / Q_S \times 16$$

Ms : オザグレルナトリウム標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 安息香酸のメタノール溶液 (1 → 100)

11. 力価

本剤 1 バイアル中の含量 (20mg、40mg) は、化学物質全体 (オザグレルナトリウム) の量で表示

している。

12. 混入する可能性のある夾雑物



Sodium(*E*)-3- [p- {3- [p- ((*E*)-2-carboxylatoethenyl)phenylmethyl]-1-imidazoliumethyl} phenyl] -2-propenoate

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
- (2) 脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善

2. 用法及び用量

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善には
通常成人に、オザグレルナトリウムとして1日量 80mg を適量の電解質液または糖液に溶解し、24 時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2 週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善には
通常成人に、オザグレルナトリウムとして1回量 80mg を適量の電解質液または糖液に溶解し、2 時間かけて1日朝夕 2 回の持続静注を約 2 週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

《クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善》

該当しない

《脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善》

該当しない

(2) 臨床効果

《クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善》

- 1) 二重盲検比較試験において、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状に対して有用性が認められている。¹⁾
- 2) 二重盲検比較試験の成績では脳血管攣縮の発生頻度、運動麻痺レベルの推移及び脳梗塞の出現頻度について対照群との間に有意の差が認められている。なお、機能予後については効果が確認されていない。¹⁾
- 3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において有効率は 66.5%(161/242 例)である。

〈臨床試験別有効率〉

	総症例数	有効以上	有効率 (%)
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ¹⁾	84	52	61.9
第Ⅲ相一般臨床試験 ^{2~10)}	158	109	69.0
合計	242	161	66.5

〈全般改善度〉

著効	有効	やや有効	不変	悪化	判定不能	計	有効以上 (%)

22	139	53	26	0	2	242	66.5
----	-----	----	----	---	---	-----	------

《脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善》

- 1) 二重盲検比較試験において、脳血栓症急性期の運動障害に対して有用性が認められている¹¹⁾。
- 2) 二重盲検比較試験の成績では脳血栓症急性期の運動障害のほか神経症候、自覚症状及び日常生活動作の改善率について対照群との間に有意の差が認められている¹¹⁾。
- 3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において全般改善度は49.4%(120/243例)である。

〈臨床試験別改善率〉

	総症例数	改善以上	改善率 (%)
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ¹²⁾	53	21	39.6
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ¹¹⁾	132	66	50.0
第Ⅲ相一般臨床試験 ^{13~17)}	58	33	56.9
合計	243	120	49.4

〈全般改善度〉

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上 (%)
13	107	76	30	17	0	243	49.4

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験(第Ⅰ相試験)

健康成人男子8名を対象とした単回投与試験において、オザグレルナトリウム5mgあるいは25mgを3分間かけて静脈内投与した。その結果、自・他覚所見、生理学的検査及び臨床検査値には何ら異常はみられなかった。心電図所見で5mg投与の1例に投与開始1分30秒後に心室性期外収縮が認められたが、その後の連続記録に異常は認められなかった¹⁸⁾。

2) 反復投与試験(第Ⅰ相試験)

健康成人男子4名を対象とした反復投与試験において、1μg/kg/分(1日目)、5μg/kg/分(2日目)、15μg/kg/分(3日目)を3時間静脈内持続投与した。また同様に健康成人男子4名を対象として、0.2μg/kg/分(1日目)、1μg/kg/分(2日目)を3時間静脈内持続投与した。その結果、自・他覚所見、生理学的検査及び臨床検査値には何ら異常は認められなかった¹⁸⁾。

注) 本剤の〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、オザグレルナトリウムとして1日量80mgを適量の電解質液または糖液に溶解し、24時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

また、本剤の〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、オザグレルナトリウムとして1回量80mgを適量の電解質液または糖液に溶解し、2時間かけて1日朝夕2回の持続静注を約2週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 探索的試験

《クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善》(前期第Ⅱ相試験)

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血患者200例を対象にオザグレルナトリウム1、2、5、10あるいは15μg/kg/分を静脈内に持続投与し、有効性、安全性並びに用量の検討を行った。その結果、有効性についてはクモ膜下出血術後の脳血管攣縮の発生、脳虚血症状並びに脳梗塞の発現を抑制し、良好な機能予後をもたらすことが示唆された。副作用は200例中22例(11.0%)に認められ、この内出血性の副作用は15例(7.5%)で、10μg/kg/分以上の投与量で多かったことから、1~5μg/kg/分が適当であると判断された^{19~22)}。

注) 本剤の〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、オザグレルナトリウムとして1日量80mgを適量の電解質液または糖液に溶解し、24時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

《脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善》 (前期第Ⅱ相試験)

①脳血栓症患者 5 例を対象にオザグレルナトリウム 40mg (第 1 日目) 及び 80mg (第 2 日目) を 2 時間かけて静脈内に点滴投与し、全血凝固時に産生する血清中の TXB₂ (TXA₂ 代謝産物) と 6-keto-PGF_{1α} (PGI₂ 代謝産物) 濃度を経時的に測定した。また、オザグレルナトリウム 80mg を朝・夕の 2 回 (1 日量 160mg) をそれぞれ 2 時間かけて 2 日間 (第 3 日目、第 4 日目) 静脈内に反復投与し、翌朝再び 80mg (第 5 日目) を投与し、同様に経時的に血清中の TXB₂ と 6-keto-PGF_{1α} 濃度を測定した。その結果、TXA₂ 産生は用量依存的に抑制され、PGI₂ 産生は逆に用量依存的に増加した。40mg 投与に比較して、80mg 投与は作用の強さ、持続性のいずれにおいても優っており、TXA₂ 産生は 80mg を 2 時間かけて投与終了後、約 9 時間まで作用が持続しており、22 時間後にはほぼ作用が消失していることから、80mg の朝・夕の 2 回投与は TXA₂ 産生をほぼ終日抑制することが確認された²³⁾。

②脳血栓症発症後 5 日以内の急性期で、意識障害が 3-3-9 度方式で 0~30 の症例 62 例を対象として、オザグレルナトリウム 1 日量 20mg 又は 80mg 投与における有用性を検討した。投与方法は、第 1 日目はこれらの用量を 24 時間かけて静脈内持続投与し、さらに 2~14 日目は同量を朝・夕の 2 回に分けて、それぞれ 2~3 時間かけて静脈内に投与した。その結果、全般改善度及び有用度のいずれにおいても 80mg 群は 20mg 群に比較して優れた成績であり、安全度は両群ほぼ同等であった。また、症状別改善度の 80mg 群の改善率は 20mg 群を上回っており、特に上肢筋力等の神経症候に対する改善率が高かった²⁴⁾。

注) 本剤の〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、オザグレルナトリウムとして 1 回量 80mg を適当量の電解質液または糖液に溶解し、2 時間かけて 1 日朝夕 2 回の持続静注を約 2 週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験(後期第Ⅱ相試験)

《クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善》

該当資料なし

《脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善》

脳血栓症発症後 5 日以内の急性期で、意識障害が 3-3-9 度方式で 0~30 の症例 170 例を対象として、オザグレルナトリウム 1 日量 80mg 又は 160 mg 投与における有用性をプラセボを対照として検討する二重盲検比較試験を実施した。投与方法は、1 日量を朝・夕 2 回に分けて、それぞれ 2 時間かけて 14 日間投与した。その結果、上肢麻痺をはじめとして、握力低下や四肢脱力・倦怠感等の運動障害に対して用量依存的な改善効果を認め、160mg 投与群の改善率はプラセボ投与群に比較して有意に高く、80mg 投与群と比較しても上回っており、投与 28 日後においても改善効果は明らかであった。副作用の発現率は 160 mg 投与群が高く、出血性の副作用もみられたが、薬剤との関連性が「不明~弱い」であり、重症度の程度も「軽度~中等度」であり、いずれも重篤なものではなかった。以上の成績より、本剤の標的症候は運動麻痺や四肢脱力・倦怠感等の運動障害とし、用量は有効性と安全性を配慮して 1 日量 160 mg が適切であると判断した¹²⁾。

注) 本剤の〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、オザグレルナトリウムとして 1 回量 80mg を適当量の電解質液または糖液に溶解し、2 時間かけて 1 日朝夕 2 回の持続静注を約 2 週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

2) 比較試験(第Ⅲ相比較試験)

《クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善》

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血術後の患者 258 例を対象にオザグレルナトリウム 1 日量 80mg 投与群、400mg 投与群及びプラセボ投与群の 3 群に分け、24 時間かけて静脈内に 10~14 日間持続投与し、有効性と安全性を検討する二重盲検比較試験を実施した。その結果、有効以上がプラセボ投与群 41%、80mg 投与群 62%、400mg 投与群 56% であり、80mg 投与群及び 400mg 投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に優れていた。副作用の発現率は 3 群間に差は認められなかった。

以上の成績より、本剤は 1 日 80mg の投与量でクモ膜下出血術後の脳血管攣縮および脳虚血症状に有効であり、今後試みられるべき治療剤であると結論された。¹⁾

注) 本剤の〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、オザグレルナトリウムとして 1 日量 80mg を適当量の電解質液または糖液に溶解し、24 時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2 週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

《脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善》

脳血栓症発症後5日以内の急性期で、意識障害が3-3-9度方式の0~3で出血性素因又は出血症状のない症例283例を対象として、オザグレルナトリウム1日量160mg投与における有用性を、プラセボを対照として検討する二重盲検比較試験を実施した。投与方法は、1日量を朝・夕2回に分けて、それぞれ2時間かけて14日間投与した。その結果、全般改善度及び有用度のいずれにおいても、160mg投与群はプラセボ投与群に比較して有意に優れた成績であった。概括安全度は両群間に差はなく、副作用の発現率および臨床検査値の異常変動もプラセボ投与群と同等であり、安全性の高いことを確認した。さらに、運動障害の評価項目である握力低下、上下肢麻痺、四肢脱力・倦怠感に対して有意な改善効果を認め、投与28日後においても改善効果は明らかであった¹⁾。

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）

《クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善》

使用成績調査

全国の医療機関489施設より2,043例の症例を収集した。有効性解析対象症例2,043例における改善率は68.8%（1,405/2,043例）であった。一方、安全性解析対象症例2,043例中180例227件に副作用が認められ、副作用発現率は8.8%であった。

再審査結果

1994年4月に再審査申請を行った結果、1995年6月に『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』との再審査結果を得た。

《脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善》

使用成績調査

全国の医療機関851施設より6,492例の症例を収集した。有効性解析対象症例6,368例における改善率は69.7%（4,436/6,368例）であった。一方、安全性解析対象症例6,481例中271例355件に副作用が認められ、副作用発現率は4.2%であった。

再審査結果

1996年4月に再審査申請を行った結果、1998年3月に『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』との再審査結果を得た。

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

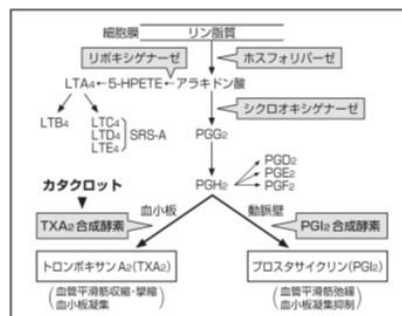
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アスピリン、チクロピジン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はトロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサンA₂の産生を抑制し、プロスタサイクリンの産生を促進して、両者のバランス異常を改善するとともに血小板凝集抑制作用を示す。さらに、脳血管攣縮及び脳血流量の低下を抑制し、脳の微小循環障害やエネルギー代謝異常を改善して、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状を改善

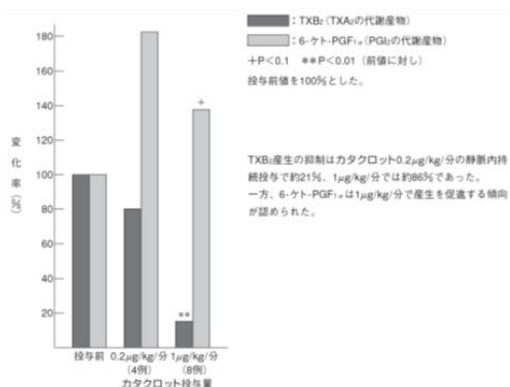


すること並びに脳血栓症急性期に伴う運動障害を改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) トロンボキサン A₂ (TXA₂)、プロスタサイクリン (PGI₂) の産生に対する作用

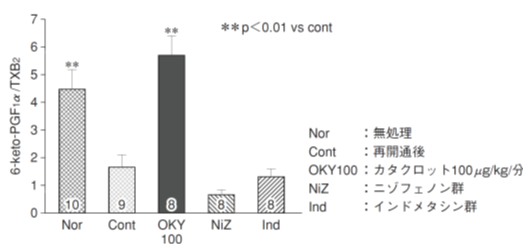
①健康成人に静脈内持続投与 (1μg/kg/分、3時間) すると、TXA₂の産生が著明に抑制され、PGI₂の産生促進傾向が認められる¹⁸⁾。



カカロット投与時の TXB₂ 及び 6-ケト-PGF_{1α} の変化 (健康成人：投与開始 2 時間後)

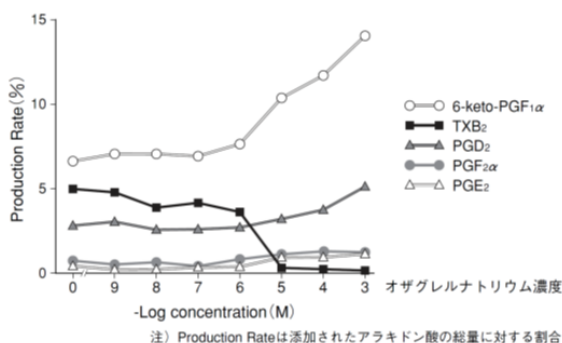
②脳血栓症患者に静脈内持続投与 (80mg、2時間) すると、TXA₂の産生が著明に抑制され、PGI₂の産生促進が認められる²³⁾。

③ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入 (100μg/kg/分) すると、再開通後の血漿中 PGI₂/TXA₂濃度比の低下を改善する²⁵⁾。



血漿中 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 濃度比に対するオザグレルナトリウムの影響

④ラット腹腔浸出細胞にアラキドン酸を添加して生じる各種プロスタグランジンを測定すると、オザグレルナトリウム (10⁻⁵~10⁻³M) を添加してプレインキュベートすることにより TXA₂の代謝産物である TXB₂の産生を濃度依存的に抑制し、PGI₂の代謝産物である 6-keto-PGF_{1α}の産生を濃度依存的に促進する。この結果、オザグレルナトリウムは TXA₂の産生を抑制し、PGI₂の産生を促進することが示唆された²⁶⁾。



2) アラキドン酸代謝酵素に対する作用

ウサギ及びヒト血小板の TXA₂合成酵素に対して強い阻害作用を示す (in vitro)^{26,27)}。一方、シクロオキシゲナーゼ、PGI₂合成酵素、PGE₂イソメラーゼ及び 12-リポキシゲナーゼに対しては影響を及ぼさない (in vitro)²⁶⁾。

トロンボキサン合成酵素及び他のアラキドン酸代謝酵素に及ぼす影響 (*in vitro*)

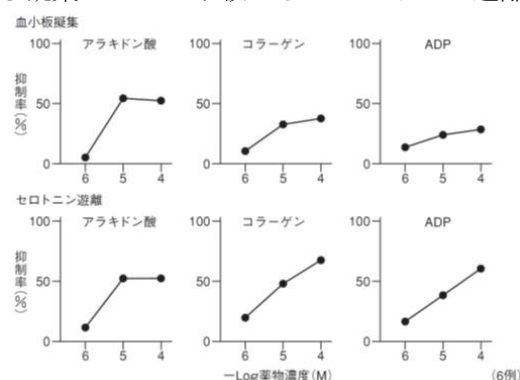
酵素	起源	50%阻害濃度
トロンボキサン合成酵素	ウサギ血小板	4~21nM
	ヒト血小板	4nM
シクロオキシゲナーゼ	ヒツジ精嚢腺	> 1mM
プロスタグランジン I ₂ 合成酵素	ウシ大動脈	> 1mM
プロスタグランジン E ₂ イソメラーゼ	ヒツジ精嚢腺	> 1mM

3) サイクリック AMP 産生に対する作用

10⁻⁴M を添加したウサギ多血小板血漿をアラキドン酸で刺激すると、血小板中サイクリック AMP が増加する (*in vitro*)²⁸⁾。

4) 血小板凝集に対する作用

ウサギ多血小板血漿におけるアラキドン酸及びコラーゲンによる凝集を 10⁻⁵~10⁻⁴M で濃度依存的に抑制し、また、ヒト多血小板血漿におけるアラキドン酸、コラーゲン及び ADP による凝集並びに血小板からのセロトニン遊離を抑制する (*in vitro*)²⁸⁾。

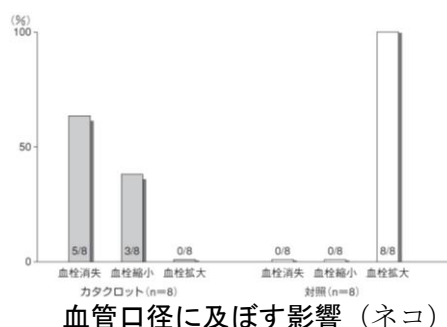


ヒト多血小板血漿の凝集とセロトニン遊離に及ぼす影響 (健康成人: *in vitro*)

カタクロット (10⁻⁵~10⁻⁴M) は、アラキドン酸 (0.75~2.0mM) による血小板凝集並びにセロトニン遊離をいずれも同程度抑制した。コラーゲン (0.5~1.0μg/mL) 及び ADP (1.5~7.5μM) を用いた場合には、血小板凝集に比しセロトニン遊離に対して、より強い抑制を示した。

5) 血栓形成に対する作用

ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与 (10mg/kg) すると、血栓形成を抑制する。²⁹⁾

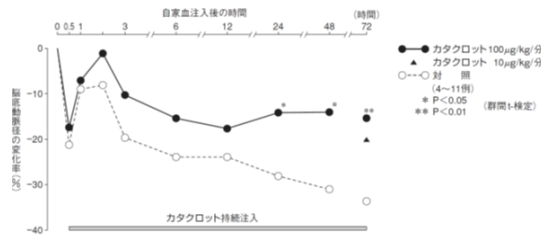


カタクロット 10mg/kg 静脈内投与は、紫外線照射により形成された脳軟膜動脈内の血小板血栓を、消失ないし縮小させた。

6) 脳血管攣縮及び脳血流量に対する作用

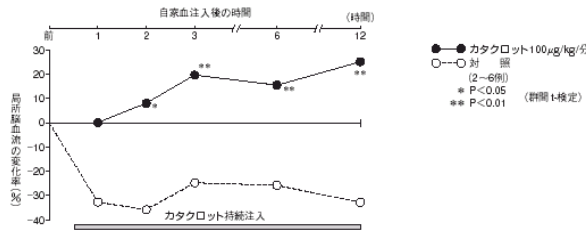
①脳血栓症患者に静脈内持続投与すると、白質脳血流量が増加する³⁰⁾。

②自家血を大槽内に注入したイヌのクモ膜下出血モデルに静脈内持続投与又は大槽内に直接注入すると、脳底動脈の攣縮及び脳血流量の低下を著明に抑制する^{31,32)}。



自家血注入による脳底動脈攣縮に及ぼす影響 (イヌ)

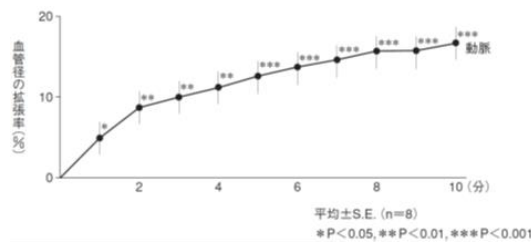
カタクロットの 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を自家血注入 30 分後より持続注入すると早期攣縮には影響を示さなかったが、晩期攣縮には抑制効果を示し、特に 24~72 時間後では脳血管攣縮の寛解を示した。



自家血注入による局所脳血流に及ぼす影響 (イヌ)

カタクロットの 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を自家血注入 30 分後より持続注入して、局所脳血流に及ぼす影響を検討すると、カタクロット投与により局所脳血流（頭頂葉後部）は増加した。

- ③ 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) すると、局所脳血流量の低下を抑制する³³⁾。
- ④ ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与 (10mg/kg) すると、脳軟膜動脈を拡張する²⁹⁾。



血管口径に及ぼす影響 (ネコ)

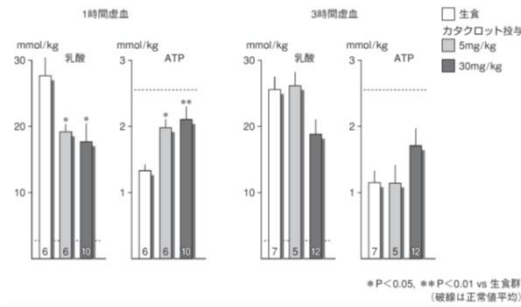
カタクロット10mg/kg静脈内投与は、紫外線10分間照射により収縮した脳軟膜血管の血管径を拡張させた。

7) 脳梗塞形成に対する作用

- ① アラキドン酸を持続注入したウサギの脳梗塞モデルに静脈内へ前処置 (0.3, 1mg/kg) すると、脳梗塞巣の形成を著明に抑制する²⁶⁾。
- ② ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) すると、脳梗塞巣の形成を抑制する²⁵⁾。

8) エネルギー代謝に対する作用

- ① 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) すると、局所脳ブドウ糖代謝の低下を抑制する³³⁾。
- ② 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前に静脈内投与 (5, 30mg/kg) すると、脳内 ATP の減少及び乳酸の増加を抑制する³⁴⁾。

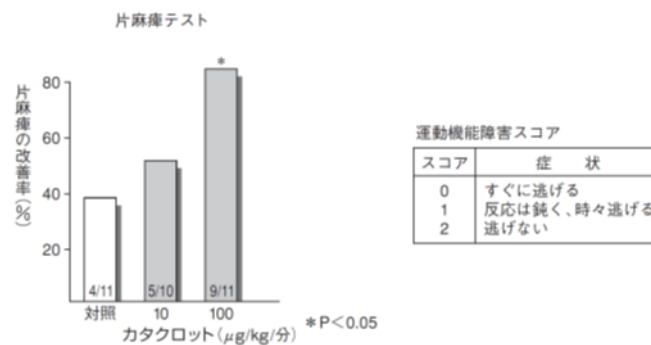


脳虚血再開通15分時の脳内乳酸・ATP値（ラット）

カタクロット投与により、1時間及び3時間脳虚血再開通15分時の脳内の乳酸の上昇は抑制され、ATPの減少も抑制された。

9) 運動機能障害に対する作用

ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入（100 μ g/kg/分）すると、運動機能障害を改善する²⁵⁾。



中大脳動脈閉塞・再開通による運動機能障害に対する効果（ラット）

中大脳動脈閉塞1時間後に運動機能障害を片麻痺テストで評価し、スコア2を示した動物を用いて、カタクロットを静脈内投与した。再開通後4日目のスコアが1以下に低下したものを改善とした。

(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

健康成人に1又は15 μ g/kg/分で3時間静脈内持続投与し、オザグレル未変化体と代謝物（M-1、M-2）の血漿中濃度を蛍光ラベル化高速液体クロマトグラフィーで定量した¹⁸⁾。

また、脳血栓患者に80mgを2時間かけて静脈内持続投与し、オザグレル未変化体と代謝物（M-1、M-2）の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィーで定量した²³⁾。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

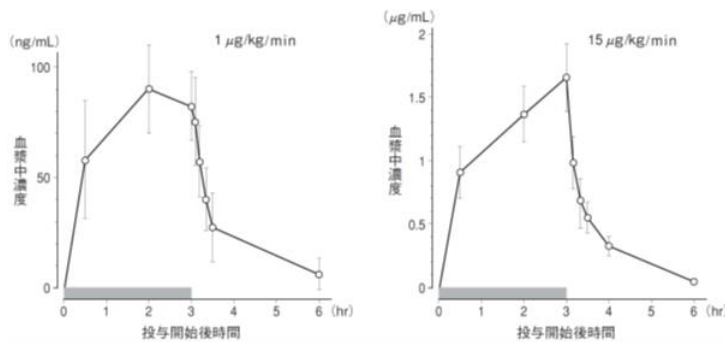
(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15 μ g/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、血漿中濃度はそれぞれ2.1及び3.0時間で最高となった¹⁸⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15 μ g/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、血漿中濃度はそれぞれ2.1及び3.0時間で最高となり、その濃度は97.0及び1,657.3ng/mLである。投与中止後の半減期は0.79及び0.66時間で、3時間後には6.7及び52.6ng/mLまで低下する¹⁸⁾。



投与量 (µg/kg/分)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.07±0.79	97.0±22.2	281.0±58.5	0.79±0.56
15	3.00±0.00	1657.3±274.4	4659.2±867.2	0.66±0.04

2) 脳血栓症患者

脳血栓症患者に 80mg を 2 時間かけて (体重換算 13.1µg/kg/分) 静脈内持続投与すると、投与終了時の血漿中濃度は 1,000ng/mL である²³⁾。

(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

(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

	薬物 代謝物	最高血中濃 度到達時間 (hr)	最高血漿中濃度 (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	血中半減期 (時間)		分布容積 (L/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)	
					α相	β相			
単 回 投 与	5mg /body (n=4)	— 1.00±0.00 1.59±1.62	576.5±255.0 18.6±1.8 15.4±2.7	197.4±26.0 43.6±6.9 35.0±18.6	0.11±0.02 — —	2.09±1.78 — —	1.29±1.16 — —	422.7±16.4 — —	
	持 続 投 与	1µg /kg/分 (n=8)	2.07±0.79 3.20±0.12 3.00±0.56	97.0±22.2 30.5±21.1 12.8±5.0	281.0±58.5 72.6±28.5 15.0±17.8	— — —	0.79±0.56 — —	0.69±0.48 — —	676.3±197.4 — —
		15µg /kg/分 (n=4)	3.00±0.00 3.17±0.13 3.17±0.00	1657.3±274.4 826.6±463.6 113.0±42.0	4659.2±867.2 2276.5±606.8 322.8±161.3	— — —	0.66±0.04 — —	0.56±0.11 — —	592.8±95.3 — —

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

(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

健康成人にオザグレルナトリウムを 1 又は 15µg/kg/分で 3 時間静脈内持続投与すると、投与中止後の半減期は 0.79 及び 0.66 時間であった¹⁸⁾。

(5) クリアランス

健康成人にオザグレルナトリウムを 1 又は 15µg/kg/分で 3 時間静脈内持続投与した場合の総クリアランスは 676.3mL/hr/kg 及び 592.8mL/hr/kg であった¹⁸⁾。

(6) 分布容積

健康成人にオザグレルナトリウムを 1 又は 15µg/kg/分で 3 時間静脈内持続投与した場合の分

布容積は 0.69L/kg 及び 0.56L/kg であった¹⁸⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉

雄ラットに ¹⁴C-オザグレルナトリウムを 10mg/kg の用量で静脈内投与後 5 及び 60 分の血清中放射能の蛋白結合率は 75.8 及び 60.4% であった³⁵⁾。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ¹⁴C-オザグレルナトリウム 10mg/kg を静脈内投与したときの脳、脊髄中濃度は、血漿中及び他の組織に比べ極めて低かったことより、血液脳関門の通過性は低いと推測された³⁵⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに ¹⁴C-オザグレルナトリウム 10mg/kg を静脈内投与後の全身オートラジオグラフィーでは、胎児への移行は認められなかった。また、胎児中濃度は測定時間を通じて母体血漿中濃度に比して低値で推移し、最高値は投与 15 分後の 0.54µg/g と母体血漿中濃度の 1/30 で、胎児への移行は少ないと推定された³⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ¹⁴C-オザグレルナトリウム 10mg/kg を静脈内投与したとき、投与 15 分後の乳汁中濃度は血漿中濃度の 1/2 程度であったが 30 分以降は逆に血漿より高値を示した。しかし、投与 24 時間後ではほぼ消失した。³⁵⁾

(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〉

雌雄ラットに ¹⁴C-オザグレルナトリウム 10mg/kg を静脈内投与すると、投与 5 分後にはほとんどの臓器及び組織で最高濃度となり、特に腎臓で高い放射活性が認められた。雄では肝臓、腎臓、副腎、膀胱が、雌では腎臓、膀胱が血漿中より高濃度を示したが、その他の臓器及び組織では低値を示した。6 時間後にはほとんどの臓器で最高濃度の 1/10 以下となり、24 時間後では大半の臓器からほとんど消失した。また、雄ラットに ¹⁴C-オザグレルナトリウム 10mg/kg を 1 日 1 回、7 日間連続静脈内投与すると、大半の臓器及び組織では 1 日目に比較し 3 日目ではその濃度は上昇し、血漿、血液、脳、眼球、副腎、睾丸、筋肉では 5 日以内に定常状態に達したが、肺臓、肝臓、腎臓、膵臓、脾臓等では 7 日投与まで上昇したが、投与終了後 168 時間では大部分の臓器内濃度は単回投与後 24 時間値まで低下した³⁵⁾。

雄ラットにおける単回経口投与後の主要組織・臓器内分布 (単位: $\mu\text{g/g}$ or mL)

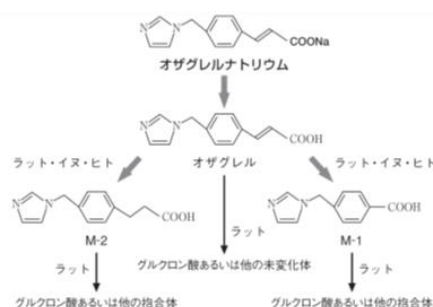
	5分後	30分後	1時間後	2時間後	6時間後	24時間後	72時間後
血漿	19.68	6.29	1.47	0.37	0.04	N.D.	0.01
脳	1.82	0.47	0.29	0.09	0.02	0.01	N.D.
リンパ節	10.27	2.70	0.71	0.16	0.03	0.01	N.D.
気管	8.31	2.56	0.76	0.23	0.06	0.03	0.02
肺	13.62	6.41	1.71	0.86	0.18	0.06	0.02
心臓	11.70	3.88	1.18	0.45	0.10	0.01	0.01
肝臓	37.95	21.69	11.33	4.50	1.33	0.56	0.18
膵臓	5.61	5.51	2.71	3.07	1.08	0.26	0.02
脾臓	12.52	3.65	2.55	1.09	0.20	0.14	0.03
腎臓	81.26	32.96	8.32	2.19	1.02	0.24	0.08
副腎	29.59	12.22	4.31	1.66	0.38	0.03	N.D.
膀胱	35.74	25.96	201.23	127.67	2.75	0.21	0.03

N.D.: 検出されず

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に1又は15 $\mu\text{g/kg}$ /分で3時間静脈内持続投与すると、オザグレルナトリウムはアシル鎖の α 位のオレフィンの還元反応 (M-2) 及び β 酸化 (M-1) により代謝され、投与終了後24時間までにはほとんどが尿中に排泄される¹⁸⁾。



(参考)

ラットにオザグレルナトリウムを静脈内投与すると、投与量の 2/3 が主として肝臓で β 酸化あるいは還元反応を受けて代謝され、M-1、M-2 が生成し、24 時間以内に大部分が尿中に排泄される。³⁵⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(参考)

肝薬物代謝酵素系に対する作用

①ヒト P450 発現系ミクロソームを用いて、本剤の 50、150 及び 500 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で各種 P450 分子種への阻害作用を検討したところ、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性にはほとんど影響しなかったが、CYP2C9 には阻害を示した。しかし、その IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ (ヒト最高血漿中濃度の 20 倍以上高い濃度) であり、本剤の臨床用量では CYP2C9 で代謝される薬剤と併用された場合でも影響しないと予想された³⁶⁾。

②雄ラットに本剤を 1、10 及び 400 mg/kg の用量で 1 日 1 回、7 日間連続投与し、体重 100g 当たりの肝重量、チトクローム P450、チトクローム b_5 、グルコース-6-リン酸脱水素酵素、グルコース-6-リン酸水解酵素、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPH チトクローム C 還元酵素及び NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、10 及び 400 mg/kg 群でグルコース-6-リン酸水解酵素及びアニリン水酸化酵素活性が低下した以外は変化が認められなかった³⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ウサギの血小板を用いた実験で、オザグレルと比較して M-1 のトロンボキサン (TX) 合成酵素阻害作用は IC_{50} 値において約 1/400、血小板凝集抑制作用ではアラキドン酸による凝集に対しては約 1/10、コラーゲンによる凝集に対しては約 1/6 と活性は弱かった。一方、M-2 の

TX 合成酵素阻害作用は約 1/3、血小板凝集抑制作用ではアラキドン酸による凝集に対してはほぼ同程度、コラーゲンによる凝集に対しては約 1/3 の強さであった³⁷⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「2. 薬物速度論的パラメータ」の項を参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中に排泄される¹⁸⁾。

(2) 排泄率

静脈内持続投与時及び投与後の尿中累積排泄率（健康成人）¹⁸⁾

投与量	時間 薬物 代謝物	投 与 後				
		投与中 -3~0hr	~2hr	~4hr	~8hr	~24hr
1µg/kg/分 (n=8)	オザグレル	51.4±4.2	59.2±15.2	60.6±15.6	60.9±15.3	61.1±15.3
	M-1	12.6±3.7	19.7±5.1	22.7±5.6	24.7±5.9	25.6±6.5
	M-2	2.4±2.6	4.2±3.7	5.3±4.4	6.5±4.9	7.7±5.8
	合計	66.4±15.0	83.1±16.7	88.6±17.8	92.1±17.8	94.4±17.8
15µg/kg/分 (n=4)	オザグレル	59.6±2.9	69.3±5.0	71.1±5.8	71.8±5.8	72.0±6.2
	M-1	12.6±3.2	20.3±4.6	23.9±5.0	26.1±5.3	26.9±5.4
	M-2	2.6±0.7	4.1±1.1	4.7±1.4	4.8±1.4	4.8±1.4
	合計	74.8±4.3	93.7±6.2	99.7±7.3	102.7±7.7	103.6±7.9

平均値±標準偏差

(3) 排泄速度

健康成人にオザグレルナトリウムを 1 又は 15µg/kg/分で 3 時間静脈内持続投与すると、投与終了後 24 時間までにはほとんどが尿中に排泄される¹⁸⁾。

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

〈参考〉

慢性腎不全で透析治療中にくも膜下出血を起した 45 歳女性に、脳動脈瘤 clipping 術後より本剤 1 日量 80mg を 24 時間持続静注し、透析前、透析中、透析後に採血し、その血中濃度を測定した。透析治療は DBB-22 型を使用した。透析前に 230ng/mL であった血中濃度は、透析中は 234~282 ng/mL とほぼ安定していた。透析後は 4 時間後に一時 180 ng/mL と低下したが、6 時間後は 222 ng/mL、12 時間後は 226 ng/mL であった³⁸⁾。

(注：健康成人の C_{max} は 97.0 ng/mL である。)

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

該当しない

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：出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血又は原発性脳室内出血を合併している患者〔出血を助長する可能性がある。〕
- (2) 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者、脳塞栓症の患者〔出血性脳梗塞が発現しやすい。〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) 本剤の薬理作用（トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制）から、頭蓋内に出血源のある場合は出血を助長する可能性があり、リスクが大きいと判断し設定した。
- (2) 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者：出血性脳梗塞の発生する頻度は報告によって異なるが、脳血栓症の場合の4～6%に比し、脳塞栓症の場合では30～70%との報告参考1～3)もあり、明らかに脳塞栓症の方が高い。本剤は出血源がある場合には出血を助長する可能性があるため、脳塞栓症にはリスクが大きいと判断し設定した。
脳塞栓症の患者：出血性脳梗塞の危険因子としては、一般に脳梗塞発症後急性期における高血圧や、梗塞巣が大きく mass effect により重篤な神経障害を伴った症例等が報告されているので、意識レベルが低下しているような大梗塞であれば出血のリスクが高いと判断し設定した。
- (3) 本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、ショック、アナフィラキシーの副作用報告があるため設定した。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

脳塞栓症のおそれのある患者：

心房細動、心筋梗塞、心臓弁膜疾患、感染性心内膜炎及び瞬時完成型の神経症状を呈する患者 [脳塞栓症の患者は出血性脳梗塞が発現しやすい。]

(解説)

脳塞栓症は出血性脳梗塞の発生する頻度が高く、本剤は禁忌としているので、医学的に脳塞栓症を生じやすいといわれている心臓疾患を設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 出血している患者：消化管出血、皮下出血等 [出血を助長する可能性がある。]
- (2) 出血の可能性のある患者：脳出血の既往歴のある患者、重症高血圧患者、重症糖尿病患者、血小板の減少している患者等 [出血を助長する可能性がある。]
- (3) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者（「3.相互作用」の項参照）

(解説)

- (1) 本剤の薬理作用（トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制）から、出血を助長する可能性があり、消化管出血、皮下出血が既にある患者には、治療上の有益性を考えて投与すること。その場合も随伴症状、血液凝固系の検査等を実施しながら投与することが望ましい。
- (2) 本剤の薬理作用（トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制）から、出血を助長する可能性があり、出血時間が延長しているような患者は注意が必要であるので、一般的に出血性梗塞のリスクが高いといわれている注意を要する患者を設定した。
- (3) 「7. 相互作用」参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤の投与により出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血を助長する可能性があるため、救急処置のとれる準備を行い投与すること。また、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の適応症である脳血栓症急性期では、出血性脳梗塞を発症することがあり、また、クモ膜下出血の術後では、術部の硬膜外あるいは脳内に出血を生じることが知られている。本剤の薬理作用（トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制）から、出血が助長される可能性は否定できないので、異常が認められた場合には、CTにより出血の有無の確認を行い、呼吸・循環管理や脳浮腫に対する治療が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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
抗血小板剤 (チクロピジン、アスピリン等) 血栓溶解剤 (ウロキナーゼ、アルテプララーゼ等) 抗凝血剤 (ヘパリン、ワルファリン、アルガトロバン等)	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。観察を十分に行い、減量するなど用量を調節すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する可能性がある。

(解説)

本剤の薬理作用(トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制)から、出血傾向を増強する可能性が否定できないので併用注意として設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった 2,579 例中 252 例(9.8%)に 312 件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害 111 例(4.3%)、硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用 112 件(4.3%)、発疹 11 件(0.4%)、発熱 9 件(0.3%)等であった。(再審査終了時)

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった 6,851 例中 299 例(4.4%)に 388 件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害 143 例(2.1%)、出血性脳梗塞・脳出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用 81 件(1.2%)、発疹 22 件(0.3%)、BUN 上昇 13 件(0.2%)、貧血 11 件(0.2%)等であった。(再審査終了時)

(解説)

承認時の臨床試験及び市販後調査において発現した副作用及び臨床検査値の異常変動を各適応別に記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 出血：

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(1.7%)、消化管出血(0.5%)、皮下出血(0.8%)、血尿(頻度不明*)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すること。〔血小板凝集能を抑制するため〕

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(0.5%)、消化管出血(0.1%)、皮下出血(0.1%)、血尿(0.1%)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すること。〔血小板凝集能を抑制するため〕

2) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明*)を起すことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫、冷感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸：著しい AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う重症な肝機能障害(0.01%)、黄疸(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少：血小板減少(0.06%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

5) 白血球減少、顆粒球減少：白血球減少、顆粒球減少(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う

こと。発症時には発熱や悪寒等がみられることが多いので、これらの症状があらわれた時は本症を疑い血液検査を行うこと。

- 6)腎機能障害：重篤な腎機能障害（急性腎障害等）があらわれることがある（頻度不明*）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。なお、腎機能障害時には血小板減少を伴うことが多い。

※：頻度不明は自発報告による。

(解説)

- 1)出血（出血性脳梗塞、硬膜外血腫、脳内出血、消化管出血、皮下出血、血尿）

本剤は、その薬理作用（トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制）から、投与中に出血があらわれることがあるので、救急処置のとれる準備を行い、また、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2)ショック、アナフィラキシー

本剤投与によりショック、アナフィラキシーが発現することがある。本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、発症の時間的経過（ほとんどの症例で投与開始 60 分以内に、その内半数以上は 10 分以内に発現している）、症状の内容（呼吸困難、血圧低下等）からアレルギーによるものと考えられる。

本剤によるショック等の発生を確実に予知できる方法は無いので、事前に既往歴等（特に本剤によるアレルギー歴）について十分な問診を行い、ショック等に対する緊急処置のとれる準備を行うこと。また、投与開始後少なくとも 10 分、できれば 60 分位は異常が認められないか注意深く観察することが望ましい。血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫、冷感等が認められた場合、直ちに本剤の投与を中止し、点滴ルート及び気道の確保、必要に応じて昇圧剤・ステロイド等の投与、人工呼吸、心臓マッサージ等、ショックに対する適切な処置を行うこと。

- 3)肝機能障害、黄疸

市販後において、重篤な肝機能障害、黄疸が報告されており、発熱や皮疹、又は嘔吐や倦怠感等の症状が認められた症例もある。また、本剤では投与開始から 2 週間以内と比較的早期に発現している報告例が多い。本剤投与後、肝機能の著しい異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、肝庇護剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において肝毒性は認められておらず、発症機序は不明である。

- 4)血小板減少

市販後において、重篤な血小板減少が報告されており、発熱、肝機能障害を伴っている症例もある。本剤投与後、皮下出血や発熱等の症状があらわれた場合には血液検査等を行い、血小板数の著しい減少が認められた場合には本剤の投与を中止し、血小板輸血を施行するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において造血系には影響は認められておらず、発症機序は不明である。

- 5)白血球減少、顆粒球減少

市販後において、重篤な白血球減少、顆粒球減少が報告されており、発熱、肝機能障害を伴っている症例もある。本剤投与後、発熱、悪寒等の症状があらわれた場合には血液検査等を行い、白血球数の著しい減少が認められた場合には本剤の投与を中止し、G-CSF 製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において造血系には影響は認められておらず、発症機序は不明である。

- 6)腎機能障害

市販後において、急性腎障害等の重篤な腎機能障害が報告されており、血液透析を施行した症例もある。肝機能障害・血小板減少を伴っている例や発熱・悪寒が認められている例が多かったことより、これらの症状が認められた場合には検査等を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において腎機能及び腎臓への影響は認められておらず、発症機序は不明である。

(3) その他の副作用

	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明※
過敏症 ^{注1)}	発疹等	蕁麻疹、紅斑	喘息（様）発作、瘙癢
循環器 ^{注2)}		上室性期外収縮、血圧下降	
血液	貧血		
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)、LDH、アルカリホスファターゼの上昇等	ビリルビン上昇	
腎臓	BUN上昇	クレアチニン上昇	
消化器		嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、膨満感	
その他	発熱	頭痛、胸内苦悶感、注射部の発赤・腫脹・疼痛、ほてり、悪寒・戦慄、関節炎、CRP上昇	CK(CPK)上昇

※：頻度不明は自発報告による。

注 1)：発現した場合には投与を中止すること。

注 2)：発現した場合には減量又は投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

((注) J-ART (医薬品副作用用語集 1996) で作成。各副作用名は基本語で示した。

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

	承認時	市販後調査	合計
調査症例数	536例	2043例	2579例
副作用発現症例数 (%)	72例 (13.43)	180例 (8.81)	252例 (9.77)
副作用発現件数	85件	227件	312件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	6例 (1.12)	5例 (0.24)	11例 (0.43)
発疹	5件 (0.93)	5件 (0.24)	10件 (0.39)
蕁麻疹	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
中枢・末梢神経系障害	1例 (0.19)	3例 (0.15)	4例 (0.16)
頭痛	1件 (0.19)	3件 (0.15)	4件 (0.16)
精神障害	—	1例 (0.05)	1例 (0.04)
精神症状	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
消化管障害	5例 (0.93)	2例 (0.10)	7例 (0.27)
食欲不振	3件 (0.56)	1件 (0.05)	4件 (0.16)
嘔気	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
嘔吐	2件 (0.37)	—	2件 (0.08)
腹部膨満感	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
腸管麻痺	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
下痢	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
消化管障害	5例 (0.93)	2例 (0.10)	7例 (0.27)
食欲不振	3件 (0.56)	1件 (0.05)	4件 (0.16)
嘔気	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
嘔吐	2件 (0.37)	—	2件 (0.08)
腹部膨満感	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
腸管麻痺	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
下痢	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
肝臓・胆管系障害	18例 (3.36)	93例 (4.55)	111例 (4.30)
肝機能異常	18件 (3.36)	2件 (0.10)	20件 (0.78)
肝機能障害	—	55件 (2.69)	55件 (2.13)
肝障害	—	8件 (0.39)	8件 (0.31)
血清 AST (GOT) 上昇	—	22件 (1.08)	22件 (0.85)
血清 ALT (GPT) 上昇	—	27件 (1.32)	27件 (1.05)
代謝・栄養障害	1例 (0.19)	4例 (0.20)	5例 (0.19)
LDH 上昇	—	3件 (0.15)	3件 (0.12)
アルカリホスファターゼ 上昇	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
アミラーゼ 上昇	1件 (0.19)	1件 (0.05)	2件 (0.08)
心・血管障害 (一般)	3例 (0.56)	1例 (0.05)	4例 (0.16)
血圧下降	3件 (0.56)	—	3件 (0.12)
血圧上昇	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
心拍数・心リズム障害	1例 (0.19)	1例 (0.05)	2例 (0.08)
上室性期外収縮	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
頻脈	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
血管 (心臓外) 障害	—	1例 (0.05)	1例 (0.04)
血栓性静脈炎	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
赤血球障害	1例 (0.19)	—	1例 (0.04)
貧血	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
白血球・網内系障害	2例 (0.37)	1例 (0.05)	3例 (0.12)
白血球減少 (症)	1件 (0.19)	1件 (0.05)	2件 (0.08)
白血球分類異常	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
血小板・出血凝血障害	34例 (6.34)	70例 (3.43)	104例 (4.03)
硬膜外血腫	6件 (1.12)	17件 (0.83)	23件 (0.89)
硬膜下血腫	2件 (0.37)	2件 (0.10)	4件 (0.16)
脳内血腫	4件 (0.75)	8件 (0.39)	12件 (0.47)
脳室内出血	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
脳室周辺血腫	2件 (0.37)	—	2件 (0.08)
クモ膜下出血	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
出血性梗塞	1件 (0.19)	4件 (0.20)	5件 (0.19)
頭皮下出血	3件 (0.56)	5件 (0.24)	8件 (0.31)
眼底出血	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
皮下出血	4件 (0.75)	8件 (0.39)	12件 (0.47)
皮下出血斑	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
鼻出血	1件 (0.19)	1件 (0.05)	2件 (0.08)
口内出血	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
気管切開部出血	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
消化管出血	4件 (0.75)	8件 (0.39)	12件 (0.47)
出血傾向	6件 (1.12)	17件 (0.83)	23件 (0.89)
出血時間延長	3件 (0.56)	—	3件 (0.12)
血小板增多	1件 (0.19)	3件 (0.15)	4件 (0.16)
血小板減少 (症)	—	3件 (0.15)	3件 (0.12)
泌尿器系障害	1例 (0.19)	4例 (0.20)	5例 (0.19)
尿量減少	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)
多尿	—	3件 (0.15)	3件 (0.12)
蛋白尿	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
一般的全身障害	3例 (0.56)	9例 (0.44)	12例 (0.47)
発熱	3件 (0.56)	6件 (0.29)	9件 (0.35)
悪寒	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
気分不良	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)
浮腫	—	1件 (0.05)	1件 (0.04)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
適用部位障害	1例 (0.19)	—	1例 (0.04)
注射部疼痛	1件 (0.19)	—	1件 (0.04)

再審査終了時 (小野薬品工業株式会社・キッセイ薬品工業株式会社 集計)

〈脳血栓症 (急性期) に伴う運動障害の改善〉

	承認時	市販後調査	合計
調査症例数	370例	6481例	6851例
副作用発現症例数 (%)	28例 (7.57)	271例 (4.18)	299例
副作用発現件数	33件	355件	(4.36) 388件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	7例 (1.89)	16例 (0.25)	23例 (0.34)
蕁麻疹	—	2件 (0.03)	2件 (0.03)
膨疹	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
発疹	2件 (0.54)	7件 (0.11)	9件 (0.13)
中毒疹	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
皮疹	1件 (0.27)	3件 (0.05)	4件 (0.06)
薬疹	2件 (0.54)	2件 (0.03)	4件 (0.06)
発赤	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
顔面紅斑	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
筋・骨格系障害	—	1例 (0.02)	1例 (0.01)
関節炎	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	1例 (0.27)	4例 (0.06)	5例 (0.07)
発声困難	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
頭痛	1件 (0.27)	3件 (0.05)	4件 (0.06)
ふらつき (感)	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
精神障害	1例 (0.27)	—	1例 (0.01)
視力低下	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
消化管障害	4例 (1.08)	8例 (0.12)	12例 (0.18)
嘔気	2件 (0.54)	4件 (0.06)	6件 (0.09)
悪心	—	2件 (0.03)	2件 (0.03)
嘔吐	1件 (0.27)	1件 (0.02)	2件 (0.03)
下痢	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
食欲不振	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
胃部不快感	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
腹痛	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
胃潰瘍	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
口内炎	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
肝臓・胆管系障害	6例 (1.62)	140例 (2.16)	146例 (2.13)
肝機能異常	6件 (1.62)	17件 (0.26)	23件 (0.34)
肝機能検査異常	—	4件 (0.06)	4件 (0.06)
肝機能障害	—	60件 (0.93)	60件 (0.88)
肝機能低下	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
肝障害	—	17件 (0.26)	17件 (0.25)
血清AST (GOT) 上昇	—	26件 (0.40)	26件 (0.38)
血清ALT (GPT) 上昇	—	17件 (0.26)	17件 (0.25)
γ-GTP 上昇	—	7件 (0.11)	7件 (0.10)
トランスアミナーゼ上昇	—	3件 (0.05)	3件 (0.04)
総ビリルビン上昇	—	3件 (0.05)	3件 (0.04)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
代謝・栄養障害	—	27例 (0.42)	27例 (0.39)
アルカリホスファターゼ上昇	—	9件 (0.14)	9件 (0.13)
LDH 上昇	—	8件 (0.12)	8件 (0.12)
低ナトリウム血症	—	5件 (0.08)	5件 (0.07)
低アルブミン血症	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
血清脂質増加	—	2件 (0.03)	2件 (0.03)
中性脂肪増加	—	2件 (0.03)	2件 (0.03)
低蛋白血症	—	4件 (0.06)	4件 (0.06)
高カリウム血症	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
低カリウム血症	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
低クロール血症	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
心・血管障害 (一般)	2例 (0.54)	—	2例 (0.03)
血圧下降	2件 (0.54)	—	2件 (0.03)
心拍数・心リズム障害	1例 (0.27)	—	1例 (0.01)
発作性心房細動	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
血管 (心臓外) 障害	—	1例 (0.02)	1例 (0.01)
脳梗塞	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
赤血球障害	1例 (0.27)	10例 (0.15)	11例 (0.16)
貧血	1件 (0.27)	10件 (0.15)	11件 (0.16)
白血球・網内系障害	—	5例 (0.08)	5例 (0.07)
白血球減少 (症)	—	5件 (0.08)	5件 (0.07)
血小板・出血凝血障害	6例 (1.62)	75例 (1.16)	81例 (1.18)
硬膜下血腫	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
脳出血	1件 (0.27)	7件 (0.11)	8件 (0.12)
出血性梗塞	2件 (0.54)	22件 (0.34)	24件 (0.35)
網膜出血	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
結膜出血	—	4件 (0.06)	4件 (0.06)
皮下出血	1件 (0.27)	5件 (0.08)	6件 (0.09)
皮下出血斑	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
鼻出血	—	3件 (0.05)	3件 (0.04)
消化管出血	—	6件 (0.09)	6件 (0.09)
胃出血	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
吐血	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
血痰	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
性器出血	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
血尿	—	10件 (0.15)	10件 (0.15)
出血傾向	1件 (0.27)	4件 (0.06)	5件 (0.07)
出血時間延長	—	5件 (0.08)	5件 (0.07)
血液凝固異常	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
P T延長	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
血小板増加	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
血小板減少 (症)	—	3件 (0.05)	3件 (0.04)
潜血反応陽性	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
泌尿器系障害	2例 (0.54)	19例 (0.29)	21例 (0.31)
BUN 上昇	—	13件 (0.20)	13件 (0.19)
血中クレアチニン上昇	—	2件 (0.03)	2件 (0.03)
尿異常	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
頻尿	1件 (0.27)	—	1件 (0.01)
蛋白尿	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
腎機能異常	—	4件 (0.06)	4件 (0.06)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
一般的全身障害	—	12例 (0.19)	12例 (0.18)
悪寒	—	3件 (0.05)	3件 (0.04)
戦慄	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
発熱	—	6件 (0.09)	6件 (0.09)
CRP陽性	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
胸苦しさ	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
顔面潮紅	—	2件 (0.03)	2件 (0.03)
適用部位障害	—	2例 (0.03)	2例 (0.03)
注射部腫脹	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
注射部疼痛	—	2件 (0.03)	2件 (0.03)
注射部血管痛	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)
注射部発赤	—	1件 (0.02)	1件 (0.01)

再審査終了時（小野薬品工業株式会社・キッセイ薬品工業株式会社 集計）

(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
 〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

市販後の使用成績調査 2,043 例における背景別副作用発現率は次の通りである。

		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現率
		2043	180	8.8%
年 齢	～20歳未満	3	0	0.0%
	20～30歳未満	21	4	19.0%
	30～40歳未満	123	10	8.1%
	40～50歳未満	497	46	9.3%
	50～60歳未満	593	51	8.6%
	60～70歳未満	531	51	9.6%
	70～80歳未満	241	17	7.1%
	80歳以上	31	1	3.2%
		不明・未記載	3	0
投与前重症度	軽症	595	48	8.1%
	中等症	973	92	9.5%
	重症	454	37	8.1%
	不明・未記載	21	3	14.3%
1日最大投与量	～40mg	62	10	16.1%
	40超～60mg	119	8	6.7%
	60超～80mg	1830	158	8.6%
	80mg超	31	4	12.9%
	不明・未記載	1	0	0.0%
合併症	無	1401	101	7.2%
	有	607	78	12.9%
	不明・未記載	35	1	2.9%
	肝臓病	67	17	25.4%
	腎臓病	20	1	5.0%
	循環器疾患 血液疾患	397 24	44 4	11.1% 16.7%
併用薬	無	151	3	2.0%
	有	1880	177	9.4%
	不明・未記載	12	0	0.0%

〈脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善〉

市販後の使用成績調査 6,481 例における背景別副作用発現率は次の通りである。

		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現率
		6481	271	4.2%
年 齢	～30歳未満	15	1	6.7%
	30～40歳未満	43	2	4.7%
	40～50歳未満	266	11	4.1%
	50～60歳未満	889	40	4.5%
	60～70歳未満	1991	74	3.7%
	70～80歳未満	2177	101	4.6%
	80歳以上	1084	42	3.9%
	不明・未記載	16	0	0.0%
投与前 重症度	軽 症	2808	111	4.0%
	中等症	2949	112	3.8%
	重 症	668	47	7.0%
	不明・未記載	56	1	1.8%
1 日平均 投 与 量	80mg未満	152	8	5.3%
	80mg	838	38	4.5%
	80超～160mg未 満	562	37	6.6%
	160mg	4914	188	3.8%
	160mg超	12	0	0.0%
	不明・未記載	3	0	0.0%
発作日から 投与開始日 までの日数	0 日	2548	111	4.4%
	1 日	1656	70	4.2%
	2 日	817	30	3.7%
	3 日	471	17	3.6%
	4 日	291	15	5.2%
	5 日	154	6	3.9%
	6 日	90	7	7.8%
	7 日以上	398	15	3.8%
	不明・未記載	56	0	0.0%
合併症	無	1616	62	3.8%
	有	4858	209	4.3%
	不明・未記載	7	0	0.0%
	循環器	3823	158	4.1%
	高血圧	3306	139	4.2%
	虚血性心疾患	624	23	3.7%
	その他	345	14	4.1%
	高脂血症	821	40	4.9%
	糖尿病	1203	41	3.4%
	肝臓病	295	23	7.8%
	腎臓病	164	7	4.3%
併用薬	無	786	6	0.8%
	有	5692	265	4.7%
	不明・未記載	3	0	0.0%

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、ショック、アナフィラキシーの副作用報告があるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。十分な問診と救急処置のとれる準備を行い、本剤を投与する際、開始後少なくとも 10 分は異常が認められないか注意すること。また、過去に本剤に対する過敏

症歴を有する患者には絶対に投与しないこと。

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慎重に投与すること。

(解説)

高齢者では腎機能、肝機能等が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要である。本剤の場合、現在まで高齢者への投与については特に問題が示唆されていないが、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

妊娠ラットに¹⁴C-オザグレルナトリウム 10mg/kg を静脈内投与したとき胎児への移行はほとんど認められず、また、ラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形作用は認められなかったが、妊婦への安全性は確立していないので設定した。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(解説)

小児（15歳未満）への本剤投薬例は少なく、安全性が確立されていないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

調製時：カルシウムを含む輸液での直接溶解は白濁するので避けること。なお、カルシウムを含む輸液（リンゲル液等）を希釈に用いるときは、カルシウムを含まない輸液又は注射用水であらかじめ溶解した後、本剤 80mg あたり 300mL 以上の輸液で希釈すること。

(解説)

IV. 製剤に関する項目「7. 他剤との配合変化」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）

- 1) トロンボキサン A₂(TXA₂)、プロスタサイクリン(PGI₂)の産生に対する作用
- 2) アラキドン酸代謝酵素に対する作用
- 3) サイクリック AMP 産生に対する作用
- 4) 血小板凝集に対する作用
- 5) 血栓形成に対する作用
- 6) 脳血管攣縮及び脳血流量に対する作用
- 7) 脳梗塞形成に対する作用
- 8) エネルギー代謝に対する作用
- 9) 運動機能障害に対する作用

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

イヌに 30mg/kg を静脈内投与した試験では、一過性の血圧下降以外顕著な薬理作用を示さず、その他の *in vivo* の系では高用量においてのみ血圧下降によると思われる歩行失調、子宮運動の抑制、胃酸分泌の抑制、唾液分泌の亢進、尿中 Na⁺、K⁺排泄量の増加を示したが、その他の一般症状、中枢神経系、骨格筋運動系及び血液機能には影響を及ぼさなかった。これらの作用はいずれもオザグレルナトリウムの高用量による非特異的な作用と考えられた。また、局所投与で足浮腫形成、血管透過性亢進作用を示した^{39~42)}。

(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

急性毒性試験 (LD₅₀、mg/kg)⁴³⁾

動物種 投与経路	マウス		ラット		イヌ	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
静脈内	1940	1580	1150	1300	733	—
皮下	2450	2100	2300	2250	—	—
経口	3800	3600	5900	5700	—	—

血圧低下により惹起されたと推察される症状が観察された。死因は血圧低下に伴う呼吸機能不全と考えられる。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

①ラットに 5、25、125 及び 625mg/kg を 30 日間静脈内投与した試験で、125mg/kg 以上投与群で尿中電解質の排泄量増加、625mg/kg 投与群で尿量の増加、血糖及び血清 Na⁺の減少、肺重量の増加、卵巣重量の減少が認められ、無作用量は 125mg/kg と推察された⁴⁴⁾。

②イヌに 12.5、50 及び 200mg/kg を 3 ヶ月間静脈内投与した試験で、50mg/kg 以上投与群で血清 CK (CPK) の増加、一過性の鼻汁、流涎、虚脱症状、軟便、嘔吐が観察され、200mg/kg 投与群で血清 K⁺の増加、脳重量の減少が認められ、無作用量は 12.5mg/kg と推察された⁴⁵⁾。

2) 慢性毒性試験

①ラットに 5、25、125 及び 500mg/kg を 6 ヶ月間静脈内投与した試験で、500mg/kg 投与群で頸背部の脱毛例の増加、体重増加抑制、尿中電解質の変化、軽度の貧血、血清脂質の減少、副腎重量の増加が認められ、無作用量は 125mg/kg と推察された⁴⁶⁾。

②イヌに 10、30 及び 100mg/kg を 6 ヶ月間静脈内投与した試験で、30mg/kg 以上投与群で投薬中又は直後に鼻汁、流涎、虚脱症状が、100mg/kg 以上投与群で軟便、嘔吐が観察され、無作用量は 10mg/kg と推察された⁴⁷⁾。

これらの症状はいずれも休薬により回復している。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギでの器官形成期投与試験、ラットでの周産期及び授乳期投与試験で、本剤による雌雄の生殖能力、催奇形作用、生後発育への影響は認められなかった^{48~51)}。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

一般薬理試験において中枢神経系に対する作用は認められず、また、ラット及びイヌの慢性毒性試験の休薬期間において、体重減少をはじめモルヒネ型及びバルビタール型禁断症状は認められなかったことより、薬物依存性はないことが推察されたので実施しなかった。

2) 抗原性試験

ウサギでのヒスタミン遊離試験、間接赤血球凝集反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、また、モルモットでの全身アナフィラキシー反応において抗原性は認められていない⁵²⁾。

3) 変異原性試験

復帰変異原性及びマウスを用いた小核試験において変異原性は認められていない⁵³⁾。

4) がん原性試験

本剤は臨床的に長期投与されることはなく、ラット及びイヌの慢性毒性試験及び変異原性試験の成績からがん原性が予測される所見が認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった。

5) 局所刺激性試験

ウサギでの眼粘膜刺激性、皮膚一次刺激性及び筋肉刺激性試験において、オザグレルナトリウムの 0.02～0.2%液の刺激性はほとんどなく、2%液では軽度の刺激性が認められている⁵⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤： 注射用カタクロット 20 mg 処方箋医薬品^{注)}
注射用カタクロット 40 mg 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
有効成分：オザグレルナトリウム

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

3. 貯法・保存条件

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

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 「14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射用カタクロット 20mg：10 バイアル、50 バイアル

注射用カタクロット 40mg：10 バイアル、50 バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カタクロット注射液 20mg・40mg（丸石製薬株式会社：液剤化製剤）、キサンボン注射液 20mg・40mg（キッセイ薬品工業株式会社）、キサンボン S 注射液 20mg・40mg（キッセイ薬品工業株式会社：液剤化製剤）

同 効 薬：（クモ膜下出血術後）ニゾフェノンフマル酸塩、ファスジル塩酸塩水和物（脳血栓症急性期）ウロキナーゼ、アルガトロバン、エダラボン

9. 国際誕生年月日

1988年1月20日「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

（旧販売名）注射用カタクロット

製造承認年月日：1988年1月20日（販売名変更に伴い2002年7月承認を整理）

承認番号：16300AMZ00080

注射用カタクロット 20mg

製造承認年月日：2001年12月12日（販売名変更による）

承認番号：21300AMZ00828

注射用カタクロット 40mg
製造承認年月日：2002年2月8日（剤形追加による）
承認番号：21400AMZ00076

11. 薬価基準収載年月日

注射用カタクロット 20mg：2002年7月5日（販売名変更の薬価基準収載）
注射用カタクロット 40mg：2002年7月5日（剤形追加の薬価基準収載）
（旧販売名）注射用カタクロット：1988年4月18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

注射用カタクロット

追加年月日：1992年1月21日

〔効能・効果〕：脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善

〔用法・用量〕：脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善には

通常成人に、オザグレルナトリウムとして1回量80mgを適当量の電解質液または糖液に溶解し、2時間かけて1日朝夕2回の持続静注を約2週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

再審査結果通知年月日：1995年6月8日

『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』との再審査結果を得た。

脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善

再審査結果通知年月日：1998年3月12日

『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』との再審査結果を得た。

14. 再審査期間

クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

6年：1988年1月20日～1994年1月19日（再審査終了）

脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善

4年：1992年1月21日～1996年1月20日（再審査終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9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
注射用カタクロット 20mg	116725202	3999411H2020	620002925
注射用カタクロット 40mg	116726902	3999411H3026	620002926

17. 保険給付上の注意

薬価基準の一部改正等に伴う留意事項について

キサンボン注及び注射用カタクロットについては、平成4年1月21日薬事法に基づき効能追加の承認がなされ、脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善が追加されたところであるが、脳塞栓症の患者は投与禁忌となっていること。

平成4年4月17日保険発第53号 厚生省保険局医療課長通知

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 佐野 圭司他：医学のあゆみ，138(6・7)：455469，1986 [CAT86001]
- 2) 藤原 悟 他：診療と新薬，23(5)：1057-1067，1986 [CAT05A0007A]
- 3) 田村 晃 他：現代医療，18(8)：2169-2175，1986 [CAT05A0008A]

- 4) 丸石製薬株式会社：社内資料（〈クモ膜下出血術後〉第Ⅲ相一般臨床試験）
- 5) 丸石製薬株式会社：社内資料（〈クモ膜下出血術後〉第Ⅲ相一般臨床試験）
- 6) 渋谷 正人他：基礎と臨床，20(4)：2562-2575，1986 [CAT86002]
- 7) 米川 泰弘他：日本外科宝函，55(3)：473-484，1986 [CAT86003]
- 8) 前田 行雄他：現代医療，18(8)：2162-2168，1986 [CAT05A0011A]
- 9) 大本 堯史他：現代医療，18(8)：2155-2161，1986 [CAT05A0012A]
- 10) 河野 輝昭他：基礎と臨床，20(5)：2930-2938，1986 [CAT05A0013A]
- 11) 大友 英一他：臨床医薬，7(2)：353-388，1991 [CAT05F0004A]
- 12) 大友 英一他：臨床医薬，7(2)：321-351，1991 [CAT05F0006A]
- 13) 越前谷 幸平他：診療と新薬，28(1)：163-169，1991 [CAT05F0007A]
- 14) 神谷 武正他：現代医療，23(増Ⅱ)：1043-1046，1991 [CAT05F0002A]
- 15) 永井 肇 他：診療と新薬，28(10)：1886-1894，1991 [CAT05F0010A]
- 16) 安井 敏裕他：新薬と臨床，40(2)：336-343，1991 [CAT05F0008A]
- 17) 安永 暁生他：基礎と臨床，25(1)：319-328，191 [CAT05F0009A]
- 18) 福島 雅夫他：薬理と治療，14(3)：1373-1403，1986 [CAT08Z0003A]
- 19) 鈴木 重晴他：薬理と治療，14(3)：1405-1417，1986 [CAT86004]
- 20) 丸石製薬株式会社：社内資料（〈クモ膜下出血術後〉前期第Ⅱ相試験）
- 21) 敷波 晃 他：脳卒中，7(3)：200-209，1985 [CAT85001]
- 22) 河野 輝昭他：新薬と臨床，35(5)：762-774，1986 [CAT86005]
- 23) 目時 弘文他：薬理と治療，19(2)：547-555，1991 [CAT08Z0015A]
- 24) 大友 英一他：臨床医薬，7(2)：299-320，1991 [CAT05F0005A]
- 25) 町井 浩司他：基礎と臨床，25(1)：183-191，1991 [CAT03F0001A]
- 26) 平工 誠治他：Jpn.J. Pharmacol.，41(3)：393-401，1986 [CAT03A0011B]
- 27) 内藤 惇 他：Eur.J. Pharmacol.，91(1)：41-48，1983 [CAT03A0001B]
- 28) 小松 英忠他：基礎と臨床，20(5)：2923-2928，1986 [CAT03A0013A]
- 29) 小原 克之他：脈管学，28(7)：447-455，1988 [CAT03F0010A]
- 30) 二瓶 忠精他：Geriat.med.，24(4)：463-471，1986 [CAT08Z0012A]
- 31) 大杉 繁昭 他：日本外科宝函，55(2)：297-305，1986 [CAT03A0009A]
- 32) 小松 英忠他：Jpn.J. Pharmacol.，41(3)：381-391，1986 [CAT03A0010B]
- 33) 石川 敏三他：基礎と臨床，25(1)：201-211，1991 [CAT03F0005A]
- 34) 佐渡島 省三他：脳卒中，11(4)：373-380，1989 [CAT03F0012A]
- 35) 西山 雅彦他：医薬品研究，17(4)：835-858，1986 [CAT04Z0002A]
- 36) 丸石製薬株式会社：社内資料（CYP分子種への影響）
- 37) 丸石製薬株式会社：社内資料（代謝物の薬理活性）
- 38) 佐藤 博明他：Therapeutic Research，18(3)：1075，1997 [CAT97001]
- 39) 浜野 修一郎他：応用薬理，31(3)：527-534，1986 [CAT03Z0005A]
- 40) 浜野 修一郎他：応用薬理，31(3)：535-543，1986 [CAT03Z0006A]
- 41) 柴田 邦治他：応用薬理，31(3)：545-558，1986 [CAT03Z0007A]
- 42) 柴田 邦治他：応用薬理，31(3)：559-565，1986 [CAT03Z0008A]
- 43) 西垣 敏明他：基礎と臨床，20(5)：2671-2679，1986 [CAT02A0001A]
- 44) 西垣 敏明他：基礎と臨床，20(5)：2681-2705，1986 [CAT02B0001A]
- 45) 伊佐治 正幸他：基礎と臨床，20(5)：2741-2793，1986 [CAT02B0002A]
- 46) 加島 正明他：基礎と臨床，20(5)：2707-2739，1986 [CAT02C0001A]
- 47) 伊佐治 正幸他：基礎と臨床，20(5)：2794-2858，1986 [CAT02C0002A]
- 48) 中城 巳佐男他：基礎と臨床，20(5)：2859-2871，1986 [CAT02D0001A]
- 49) 大場 光文他：基礎と臨床，20(5)：2873-2889，1986 [CAT02D0002A]
- 50) 小沢 重成他：基礎と臨床，20(5)：2891-2909，1986 [CAT02D0003A]
- 51) 有賀 光久他：基礎と臨床，20(5)：2911-2922，1986 [CAT02D0004A]
- 52) 丸石製薬株式会社：社内資料（抗原性試験）
- 53) 丸石製薬株式会社：社内資料（変異原性試験）
- 54) 丸石製薬株式会社：社内資料（局所刺激性試験）

2. その他の参考文献

- 1) 唐澤 淳 他：脳卒中，6(1)：126-128，1984（出血性脳梗塞の発生頻度）[CAT10F0008A]
- 2) 高野 健太郎他：臨床神経学，29(11)：1370-1376，1989（出血性脳梗塞の発生頻度）[CAT10F0009A]
- 3) 山口 修平他：日本臨床，51(増)：806-811，1993（出血性脳梗塞の発生頻度）[CAT93001]

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

韓国で XANBON が発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

