

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

トロンボキサン合成酵素阻害剤
オザグレルナトリウム
カタクロット®注射液20mg
カタクロット®注射液40mg
CATACLOT® Injection

日本薬局方
オザグレルナトリウム注射液

剤形	注射剤（プラスチックアンプル）
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	カタクロット注射液 20mg 1アンプル（2.5mL）中 日局オザグレルナトリウム 20mg カタクロット注射液 40mg 1アンプル（5mL）中 日局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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2001年12月01日（カタクロット注射液20mg） ：2002年02月08日（カタクロット注射液40mg） 薬価基準収載年月日：2018年12月01日（承継による） 販売開始年月日：2002年08月02日
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 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本 IF は 2023 年 07 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	3
3. 添付溶解液の組成及び容量	3
4. 力価	3
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	4
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	5
1. 効能又は効果	5
2. 効能又は効果に関連する注意	5
3. 用法及び用量	5
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 母集団（ポピュレーション）解析	12
4. 吸収	12
5. 分布	12
6. 代謝	13
7. 排泄	14
8. トランスポーターに関する情報	14
9. 透析等による除去率	14
10. 特定の背景を有する患者	15
11. その他	15

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由	15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
5. 重要な基本的注意とその理由	15
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
7. 相互作用	17
8. 副作用	17
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
10. 過量投与	24
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	25
IX. 非臨床試験に関する項目	25
1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間	26
3. 包装状態での貯法	26
4. 取扱い上の注意	26
5. 患者向け資材	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	27
9. 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	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
11. 再審査期間	28
12. 投薬期間制限に関する情報	28
13. 各種コード	28
14. 保険給付上の注意	28
X I. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	29
X II. 参考資料	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29
X III. 備考	29
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	29
2. その他の関連資料	30

略語表

略語	略語内容
TX	トロンボキサン
TXA ₂	トロンボキサン A ₂
TXB ₂	トロンボキサン B ₂
PGI ₂	プロスタサイクリン
6-keto-PGF _{1α}	6-ケトプロスタグランジン F _{1α}
PGE ₂	プロスタグランジン E ₂
ADP	アデノシン二リン酸
ATP	アデノシン三リン酸
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸（還元型）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カタクロット注射液（一般名：オザグレルナトリウム）は、凍結乾燥製剤である注射用カタクロットの液剤化製剤である。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、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・効果で注射用カタクロット（凍結乾燥製剤）として製造承認を得た。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、医療現場での使用の利便性等から液剤化製剤の供給要請があり、小野薬品工業株式会社とキッセイ薬品工業株式会社は液剤化製剤の製剤学的検討を行い、小野薬品工業株式会社において、2005年2月24日「カタクロット注射液 20mg」及び「カタクロット注射液 40mg」の剤形追加の承認を得た。

2018年12月1日より、丸石製薬株式会社が小野薬品工業株式会社より製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的特性

1. TX 合成酵素を選択的に阻害する。（*in vitro*）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. TXA₂の産生を抑制し、TXA₂と PGI₂のバランス異常を改善する。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. 血小板凝集を抑制する。（*in vitro*）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
4. 脳血管攣縮及び脳血流の低下を抑制する。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
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）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
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。（「5. (4) 有効性検証試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

使用時の利便性が高い液剤化製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年7月25日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない（RMP 策定対象外の事例）

II. 名称に関する項目

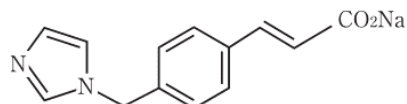
1. 販売名

- (1) 和名 カタクロット注射液 20mg、カタクロット注射液 40mg
- (2) 洋名 CATACLOT Injection 20mg、CATACLOT Injection 40mg
- (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: $C_{13}H_{11}N_2NaO_2$
分子量: 250.23

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名: Monosodium(2*E*)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]prop-2-enoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: OKY-046・Na

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
水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性
湿度 91% で吸湿性を示し、7 日後で潮解するが、湿度 80% 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°C
凝固点: 該当資料なし
- (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
0.188 (pH4.4、*n*-オクタノール/緩衝液)
0.085 (pH7.3、*n*-オクタノール/緩衝液)
0.038 (pH8.9、*n*-オクタノール/緩衝液)
- (7) その他の主な示性値
該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

期 間	開始時	25℃ 75% RH 密栓・遮光	40℃ 密栓・遮光	25℃ 75% RH 遮光	40℃ 75% RH 遮光	白色蛍光灯 1800 lx
		24 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	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

測定項目：外観、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

第十八改正 日局 「オザグレルナトリウム」の確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) ナトリウム塩の定性反応

定量法

第十八改正 日局 「オザグレルナトリウム」の定量法による。

- (1) 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤（プラスチックアンプル）
- (2) 製剤の外観及び性状
無色澄明の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：7.7～8.7
浸透圧比：0.2～0.3
- (5) その他
注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：なし
バイアル内は常圧である。

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
カタクロット注射液 20mg：1 アンプル（2.5mL）中
日局オザグレルナトリウム 20mg 及び pH 調節剤
カタクロット注射液 40mg：1 アンプル（5mL）中
日局オザグレルナトリウム 40mg 及び pH 調節剤
- (2) 電解質等の濃度
カタクロット注射液 20 mg 1 アンプル中 Na：0.08mEq
カタクロット注射液 40 mg 1 アンプル中 Na：0.16mEq
- (3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 製剤の各種条件下における安定性 カタクロット注射液 20mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	最終包装製品（プラスチックアンプル、遮光袋、紙箱）	36 ヶ月	規格の範囲内
加速試験	40℃、75%RH	最終包装製品（プラスチックアンプル、遮光袋、紙箱）	6 ヶ月	規格の範囲内
苛酷試験 光	1000 lx (D65 ランプ) 計 268.8 万 lx・hr	プラスチックアンプル、遮光袋	—	規格の範囲内

測定項目：外観、定量、光分解物

カタクロット注射液 40mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	最終包装製品（プラスチックアンプル、遮光袋、紙箱）	36 ヶ月	規格の範囲内
加速試験	40℃、75%RH	最終包装製品（プラスチックアンプル、遮光袋、紙箱）	6 ヶ月	規格の範囲内
苛酷試験 光	1000 lx (D65 ランプ) 計 268.8 万 lx・hr	プラスチックアンプル、遮光袋	—	規格の範囲内

測定項目：外観、定量、光分解物

(参考) 遮光袋から取り出した状態での光分解物の生成

700 lx (昼白色蛍光灯)、室温、プラスチックアンプル 測定項目：光分解物 (%)

製品	期間	開始時	1日	4日	7日	10日	14日
			1.6万 lx・hr	6.7万 lx・hr	11.7万 lx・hr	16.8万 lx・hr	23.5万 lx・hr
カタクロット注射液 20mg		N.D.	0.05	0.16	0.27	0.34	0.47
カタクロット注射液 40mg		N.D.	0.03	0.12	0.20	0.26	0.36

光分解物：オザグレルナトリウムのシス体（異性体）。規格値は 0.3%以下

N.D.：検出されず

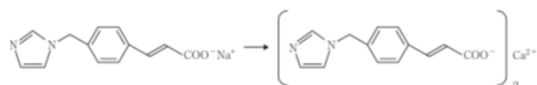
7. 調製法及び溶解後の安定性

適量の電解質液または糖液で希釈する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) カルシウムを含む輸液・薬剤との配合変化

本剤はカルシウムを含む輸液・薬剤と高濃度で配合すると、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（リンゲル液等）を希釈に用いるときは、本剤 80mg あたり 300mL 以上の輸液でを使用すること（「VIII. 11. 適用上の注意 (14.1)」の項参照）。



(解説) 配合変化の起こるメカニズム

Ca²⁺イオンによる白濁:オザグレルナトリウムのNa⁺イオンがCa²⁺イオンと塩交換を起こし、新たにできたカルシウム塩の溶解性が低いため白濁する。

(2) 注射用カタクロット（凍結乾燥製剤）の pH 変動試験

単位／容量	規格 pH 域	試料 pH	(A) HCl* (B) 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	0.2~0.3
			(B)10.0 mL	12.75	4.98	変化なし	

*: 0.1mol/L

(3) その他の製剤との配合変化試験

その他の製剤との配合変化試験成績については、丸石製薬株式会社ホームページにて公開している「配合試験成績」を参照のこと。

URL: https://www.maruishi-pharm.co.jp/media/cataclot-injection_tool_1.pdf

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は、光に不安定なため、遮光袋に入れた状態で保管すること。

(2) 包装

〈カタクロット注射液 20mg〉

2.5mL×10 アンプル、2.5mL×50 アンプル（プラスチックアンプル）

〈カタクロット注射液 40mg〉

5.0mL×10 アンプル、5.0mL×50 アンプル（プラスチックアンプル）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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
- 脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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〉

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で希釈し、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。

〈脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善〉

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で希釈し、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

第 I 相試験¹⁾において、全血凝固時における TXA₂ 産生阻害活性がオザグレルナトリウム 0.2 μg/kg/分では約 21%であったのに対し、1 μg/kg/分以上では約 86%以上であった。脳血管攣

縮の発生が予想される脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血患者を対象とした第Ⅱ相試験²⁻⁵⁾で、1~15 μ g/kg/分を投与して検討したところ、5 μ g/kg/分以下の用量で十分な臨床効果が得られたことから、1から5 μ g/kg/分の用量に至適用量があると判断された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験⁶⁾は、1 μ g/kg/分に相当する1日量80mg、5 μ g/kg/分に相当する1日量400mgおよびプラセボの3群並列方式によって実施した。その結果、クモ膜下出血後の脳血管攣縮ならびにこれに伴う脳虚血症状および脳梗塞に対して1日量80mg投与で十分な効果が得られた。さらに、第Ⅱ相および第Ⅲ相試験の総合的な臨床成績から1日量80mg投与で安全性に問題ないことが確認された。また、脳血管攣縮に起因して発現した脳虚血症状の発現日は臨床第Ⅲ相試験からクモ膜下出血後1週間前後をピークとして第1病日より2週間以上にわたって発現した。このことより、「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」に対しては、脳動脈手術後脳血管攣縮と脳虚血症状が未発生である術後早期より投与を開始することが望ましく、また投与期間については脳血管攣縮および脳虚血症状を抑制するために、2週間持続投与することが望ましいと考えられた。

〈脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善〉

対象とした脳血栓症急性期は、意識が清明な患者が多く、さらに発症早期よりリハビリテーションを実施する機会が多いことから、患者の拘束をできるだけ少なくするために、「2時間かけて1日朝夕の2回点滴静注する」の用法で臨床試験を行った。

まず、オザグレルナトリウム1日量20mg投与群と80mg投与群を比較した前期第Ⅱ相試験⁷⁾において用量依存的な改善効果が得られたことより、至適用量の検討と標的症状の検索を目的として、プラセボを対象とした後期第Ⅱ相二重盲検比較試験⁸⁾を実施した。投与量はオザグレルナトリウム1日量80mgおよび160mgとし、これらを朝夕2回に分けて、それぞれ2時間かけて静脈内に14日間投与した。その結果、前期第Ⅱ相試験で改善率が高かった運動障害に対して用量依存的な改善効果を認め、投与28日後の高用量の160mg投与群(n=45)の改善率はプラセボ投与群(n=45)に比較して有意(p<0.05, U検定)に高く、80mg投与群(n=44)と比較しても有意(p<0.05, χ^2 検定)に高かった。

以上の成績から、オザグレルナトリウムの至適用量を「1日量160mg」とし、標的症状を運動障害として、再度プラセボを対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験⁹⁾を行った。その結果、オザグレルナトリウム「1日量160mg」投与の運動障害に対する改善効果を立証し、これに基づく神経症候、自覚症状および日常生活動作全般に対する改善効果を確認した。さらに、総合評価としての投与28日後の全般改善度および有用度のいずれにおいても、160mg投与群(n=122~134)はプラセボ投与群(n=121~136)に比較して有意(いずれもp<0.05 またはp<0.01, U検定)に優れており、概括安全度には両群間に有意な差は認めなかった。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

以下のデータは注射用カタクロット（凍結乾燥製剤）において取得されたデータである。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相臨床試験

1) 単回投与試験

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時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¹⁾。

2) 反復投与試験

健康成人男子4名を対象とした反復投与試験において、1 μ g/kg/分（1日目）、5 μ g/kg/分（2日目）、15 μ g/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、0.2 μ g/kg/分（1日目）、1 μ g/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¹⁾。

(3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相臨床試験

《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》

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15 μ g/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、10 μ g/kg/分以上の投与量で多かったことから、1~5 μ g/kg/分が適当であると判断された²⁻⁵⁾。

《脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善》

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_{1 α} (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_{1 α} 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投与は作用が強い傾向を示し、また持続性についても長い傾向を示した。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¹⁰⁾。

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(n=30)又は80mg(n=32)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群に比較して良好な傾向を示し、概括安全度について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群と比べ高い傾向を示した。特に上肢筋力等の神経症候に対する改善率が高かった⁷⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相臨床試験(比較臨床試験)

《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》

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(それぞれ、 $p<0.001$ 及び 0.05 , Dunnの多重比較検定)に高かった。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⁶⁾。

《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ることを確認した。さらに、投与時最終の改善以上では、運動障害の評価項目である患側握力、患側下肢運動麻痺に対して有意(それぞれ $p<0.05$ 及び $p<0.01$, χ^2 検定)な改善効果を認め、投与28日後においては患側握力、患側上肢運動麻痺、患側下肢運動麻痺、及び四肢脱力・倦怠感に対して有意(それぞれ、 $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$ 及び $p<0.01$, χ^2 検定)な改善効果を示した⁹⁾。

国内第Ⅲ相試験及び一般臨床試験

《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》

- 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⁶⁾。
- 2) 二重盲検比較試験の成績では脳血管攣縮の発生頻度($p<0.05$, Dunnの多重比較検定)、運動麻痺レベルの推移(16病日以前; $p<0.05$, Mantel-Haenszel 検定)及び脳梗塞の出現頻度($p<0.01$, Dunnの多重比較検定)について対照群との間に有意の差が認められた。なお、機能予後については効果が確認されていない⁶⁾。
- 3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において有用率は66.3%(161/243例)であった^{6, 11-19)}。

臨床試験別有用率

	総症例数	有用以上	有用率 (%)
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ⁶⁾	84	49	58.3
第Ⅲ相一般臨床試験 ¹¹⁻¹⁹⁾	159	112	70.4
合計	243	161	66.3

《脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善》

- 1) 二重盲検比較試験の成績では、脳血栓症急性期の運動障害の改善度は、7日後で18.1%、14日後で41.0%及び28日後で55.4%であり、プラセボに比較して有意($p<0.01\sim p<0.05$, U検定)に高かった。また、神経症候(投与3日後～28日後; $p<0.05\sim 0.01$, U検定)、自覚症状(投与3及び4日後、投与最終日及び28日後; $p<0.05$, U検定)及び日常生活動作(投与7～28日後; $p<0.05$, U検定)の改善度についてもプラセボ群との間に高かった⁹⁾。
- 2) 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)であった。

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 ⁸⁾	53	21	39.6
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ⁹⁾	132	66	50.0
第Ⅲ相一般臨床試験 ²⁰⁻²⁴⁾	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

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

《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》

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

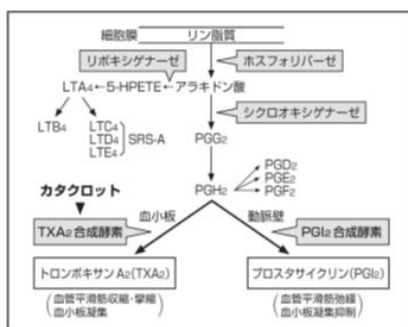
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

一般名：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 TX 合成酵素を選択的に阻害して TXA₂の産生を抑制し、PGI₂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) TXA₂、PGI₂の産生に対する作用

- ①健康成人に 0.2, 1, 5 及び 15µg/kg/分で静脈内持続投与(3 時間)したところ、投与開始 2 時間後では、TXA₂産生はそれぞれ、投与前値の 21%(平均値, n=4)、86%(平均値, n=8)、89%(平均値, n=4)及び 95%(平均値, n=4)に減少し、有意な抑制(p<0.01, paired t-test)された。一方、PGI₂の代謝産物である 6-keto-PGF₁α 産生は 0.2(n=4)及び 1µg/kg/分(n=8)では投与中に、5µg/kg/分(n=4)では投与終了後に促進傾向が認められた⁹⁾。
- ②脳血栓症患者に 40mg 及び 80mg を 2 時間かけて静脈内に点滴投与したところ、投与終了時における TXA₂代謝産物である TXB₂ 血中変化率は、それぞれ投与前の 10.6±6.8% 及び 3.7±1.6% に有意に低下していた(それぞれ, n=5, p<0.01, paired t-test)。一方、PGI₂代謝物である 6-keto-PGF₁α の変化率は、40mg では有意に(n=5, p<0.01, paired t-test)増加し、80mg では増加傾向を認めた¹⁰⁾。
- 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した²⁵⁾。
- 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(10⁻⁹~10⁻³M)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-PGF₁α の産生を濃度依存的に促進した。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
PGI ₂ 合成酵素	ウシ大動脈	> 1mM
PGE ₂ イソメラーゼ	ヒツジ精嚢腺	> 1mM

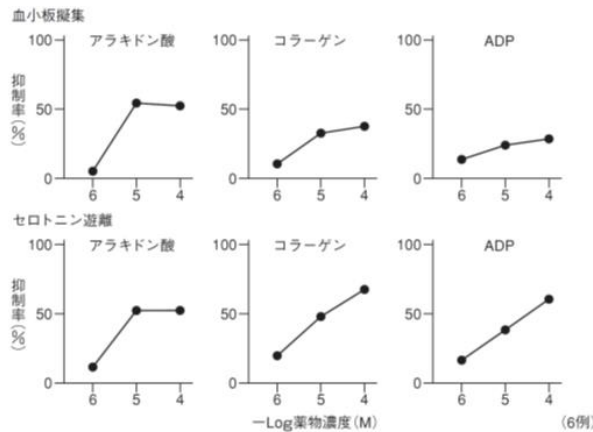
3) サイクリック AMP 産生に対する作用

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⁾。

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。



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

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オザグレルナトリウムを静脈内投与 (10mg/kg) すると、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²⁹⁾。

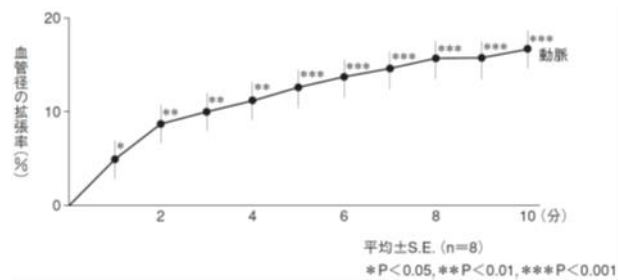
6) 脳血管攣縮及び脳血流量に対する作用

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した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オザグレルナトリウムを自家血注入 30 分後より静脈内持続投与³¹⁾したところ、早期攣縮には影響を示さなかったが、晚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。大槽内に直接注入した場合も同様の結果が得られている³²⁾。

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オザグレルナトリウムを静脈内持続注入 (100μg/kg/分) すると、局所脳血流量の低下を抑制した³³⁾。

④ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルにオザグレルナトリウムを静脈内投与 (10mg/kg) すると、脳軟膜動脈を投与前値に比べ有意(p<0.05~0.001; Student の t 検定)に拡張した²⁹⁾。



血管口径に及ぼす影響 (ネコ)

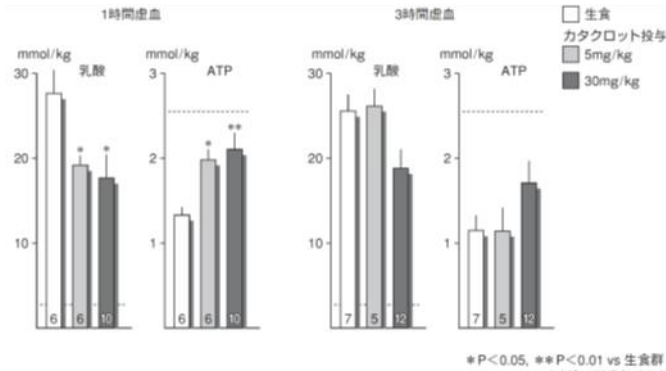
7) 脳梗塞形成に対する作用

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オザグレルナトリウムを静脈内へ前処置 (0.3 及び 1mg/kg; それぞれ n=11 及び 10) すると、脳梗塞巣の形成を対照群 (n=19) に比べ有意(それぞれ、p<0.05 及び 0.01; χ^2 検定)に抑制した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 (100μg/kg/分; n=11) すると、脳梗塞巣の形成を対照群 (n=11) に比べ有意(p<0.01; Student の t 検定)に抑制した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オザグレルナトリウムを静脈内持続注入(100 μ g/kg/分)すると、局所脳ブドウ糖代謝の低下を抑制した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オザグレルナトリウムを静脈内投与(5, 30mg/kg; n=6~12)すると、1時間虚血をしたとき、生理食塩液投与群(n=6~7)に比べ、脳内 ATP の減少及び乳酸の増加を有意(p<0.05 又は 0.01; Student の t 検定)に抑制した³⁴⁾。



脳虚血再開通 15 分時の脳内乳酸・ATP 値 (ラット)

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、オザグレルナトリウムを静脈内持続注入(100 μ g/kg/分)すると、対照群(n=11)に比べ投与群(n=11)では有意(p<0.05; χ^2 検定)に運動機能障害を改善した²⁵⁾。

(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

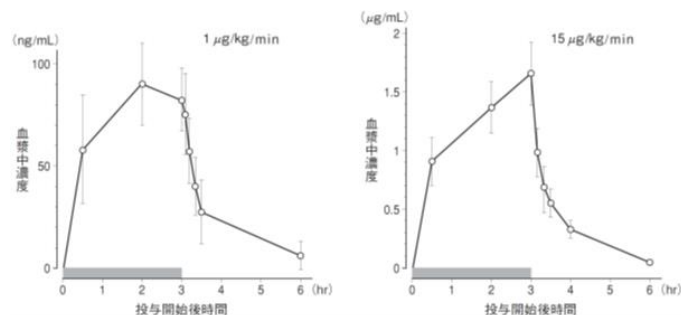
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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¹⁾。



投与量 (μ g/kg/分)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.07 \pm 0.79	97.0 \pm 22.2	281.0 \pm 58.5	0.79 \pm 0.56
15	3.00 \pm 0.00	1657.3 \pm 274.4	4659.2 \pm 867.2	0.66 \pm 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 13.1 μ g/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⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(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) 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 15 μ g/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¹⁾。

(4) 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 15 μ g/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¹⁾。

(5) 分布容積

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した場合の分布容積は 0.69L/kg 及び 0.56L/kg であった¹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 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 0.54 μ g/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 ^{14}C -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 ^{14}C -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

3 匹の結果の平均値で示した。 N.D. : 検出されず

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

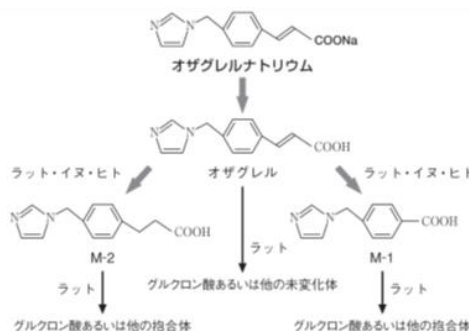
〈参考〉

雄ラットに ^{14}C -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³¹⁾。

6. 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 時間までにほとんどが尿中に排泄される¹⁾。



〈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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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 μ 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 IC₅₀ は 100 μ 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 400mg/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 b5、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 フェリシアンイド還元酵素活性を測定したところ、10 及び 400mg/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活性比、存在比率

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 IC₅₀ 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⁾。

7. 排泄

主として尿中に排泄される¹⁾。

健康成人にオザグレルナトリウム 1 又は 15 μ g/kg/分で 3 時間静脈内持続投与 1 した際の尿中蓄積排泄率は下表のとおりであった¹⁾。また、その際、投与終了後 24 時間までにほとんどが尿中に排泄された¹⁾。

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)

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

平均値 \pm 標準偏差

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

〈参考〉

慢性腎不全で透析治療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 97.0ng/mL である。)

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。] [8、9.1.2、11.1.1 参照]

2.2 重篤な意識障害を伴う大便秘の患者、脳塞栓症の患者 [出血性脳梗塞が発現しやすい。]

2.2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 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。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 (4) 血小板凝集に対する作用」）「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8)」 「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.2)」 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照

2.2 重篤な意識障害を伴う大便秘の患者：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便秘であれば出血のリスクが高いと判断し設定した。

脳塞栓症の患者：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。（「XI. 2. その他の参考文献」の項参照）

2.3 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。（「IX. 2. (7) その他の特殊毒性 (2) 抗原性試験」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。[2.1、11.1.1 参照]

(解説)

8. 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ため、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。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 (4) 血小板凝集に対する作用」）「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.1)」 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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の患者

脳塞栓症の患者は出血性脳梗塞が発現しやすいため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[2.1、11.1.1 参照]

9.1.3 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。

(解説)

9.1.1 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。〔VIII. 2. 禁忌内容とその理由〕〔VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.1)〕〔VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)〕の項参照)

9.1.2 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、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。〔VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 (4) 血小板凝集に対する作用〕〔VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.1)〕〔VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)〕の項参照)

9.1.3 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。〔VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 (4) 血小板凝集に対する作用〕の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

9.5 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。〔VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性〕の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

9.6 ラットにおいて乳汁移行を示す結果があり、また授乳婦への安全性は確立していないので設定した。〔VII. 5. (3) 乳汁への移行性〕の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
抗血小板剤 チクロピジン アスピリン等	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。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラザーゼ等		
抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン アルガトロバン等		

(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

11. 副作用

次の副作用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など適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 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〉 出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血（1.9%）、消化管出血（0.8%）、皮下出血（0.8%）、血尿（頻度不明）等があらわれることがある。本剤は血小板凝集能を抑制する。[2.1、8、9.1.2 参照]
〈脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善〉 出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血（0.3%）、消化管出血（頻度不明）、皮下出血（0.3%）、血尿（頻度不明）等があらわれることがある。血小板凝集能を抑制する。[2.1、8、9.1.2 参照]
11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 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。
11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） 著しいAST・ALTの上昇等を伴う重症な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
11.1.4 血小板減少（頻度不明）
11.1.5 白血球減少、顆粒球減少（いずれも頻度不明） 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。
11.1.6 腎機能障害（頻度不明） 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。腎機能障害時には血小板減少を伴うことが多い。

(解説)

11.1.1 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。「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.1)」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8)」「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.2)」の項参照)

11.1.2 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。「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.1)」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8)」「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.2)」の項参照)

11.1.3 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。

11.1.4 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。

11.1.5 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。

11.1.6 市販後において、急性腎不全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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1%~3%未	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、紅斑	喘息 (様) 発作、痒痒
循環器	上室性期外収縮、血圧下降	
血液	貧血	
肝臓		AST・ALT、LDH、アルカリホスファターゼ、ビリルビンの上昇等
腎臓		BUN、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、注射部の発赤・腫脹・疼痛	CK 上昇、胸内苦悶感、ほてり、悪寒・戦慄、関節炎、CRP 上昇

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)
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)

	承認時	市販後調査	合 計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
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)
血小板増多	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)
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)

注射用カタクロット (凍結乾燥製剤) 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	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 (4.36)
副作用発現件数	33件	355件	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)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
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)
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)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
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)
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)

注射用カタロット (凍結乾燥製剤) 再審査終了時

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〉

注射用カタクロット（凍結乾燥製剤）の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	0.0%	
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%	
	内 訳	肝臓病	67	17	25.4%
		腎臓病	20	1	5.0%
		循環器疾患	397	44	11.1%
血液疾患		24	4	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〉

注射用カタクロット（凍結乾燥製剤）の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%	
	内 訳	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%	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

カルシウムを含む輸液で希釈すると白濁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、本剤 80mg あたり 300mL 以上の輸液で使用する。

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない
- (2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

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」の項参照

(2) 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⁾。

(3) 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) **遺伝毒性試験**
 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⁴⁸⁾。
- (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^{46, 47)}及び変異原性試験⁴⁸⁾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) **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⁴⁹⁻⁵²⁾。
- (6) **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⁵³⁾。
- (7) **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⁵⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：カタクロット注射液 20mg 処方箋医薬品^{注)}、カタクロット注射液 20mg 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 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

遮光袋のない状態では、経時的に光分解物が生成されるため。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：オザグレル Na 静注液 20mg 「日医工」、オザグレル Na 静注液 40mg 「日医工」
 同効薬：(クモ膜下出血術後) ファスジル塩酸塩水和物、(脳血栓症急性期) ウロキナーゼ、アルガトロバン水和物、エダラボン

7. 国際誕生年月日

1988年1月20日「国内開発」

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

カタクロット注射液 20mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売承認 注射用カタクロット (凍結乾燥製剤)	1988年1月20日	(63AM) 第80号		
販売名変更 注射用カタクロット20mg (凍結乾燥製剤)	2001年12月12日	21300AMZ00828	2002年7月5日	2002年8月2日
製造販売承認 (剤形追加) カタクロット注射液20mg	2005年2月24日	21700AMZ00192	2005年7月8日	2005年8月4日
製造販売承認承継	—	—	—	2018年12月1日

カタクロット注射液 40 mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売承認 注射用カタクロット (凍結乾燥製剤)	1988年1月20日	(63AM) 第80号		
販売名変更 注射用カタクロット20mg (凍結乾燥製剤)	2001年12月12日	21300AMZ00828	2002年7月5日	2002年8月2日
製造販売承認 (剤形追加) 注射用カタクロット40mg (凍結乾燥製剤)	2002年2月8日	21400AMZ00076	2002年7月5日	2002年8月2日
製造販売承認 (剤形追加) カタクロット注射液40mg	2005年2月24日	21700AMZ00193	2005年7月8日	2005年8月4日
製造販売承認承継	—	—	—	2018年12月1日

9. 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 (凍結乾燥製剤)

効能追加及び用法及び用量の追加 1992年1月21日

追加された効能又は効果

脳血栓症 (急性期) に伴う運動障害の改善

追加された用法及び用量

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

注射用カタクロット (凍結乾燥製剤)

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。

11. 再審査期間

注射用カタクロット（凍結乾燥製剤）

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）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
カタクロット注射液20mg	3999411H2020	3999411H2020	116725202	620002925
カタクロット注射液40mg	3999411H3026	3999411H3026	116726902	620002926

14. 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) 福島 雅夫ほか：薬理と治療. 1986; 14(3): 1373-1403 [CAT0860070]
- 2) 鈴木 重晴ほか：薬理と治療. 1986; 14(3): 1405-1417 [CAT0860085]
- 3) 社内資料. クモ膜下出血術後前期第Ⅱ相試験(1988年1月20日承認、申請資料概要ト-5)
- 4) 敷波 晃 ほか：脳卒中. 1985; 7(3): 200-209 [CAT0850038]
- 5) 河野輝昭ほか：新薬と臨床. 1986; 5(5): 762-774 [CAT0860086]
- 6) 佐野 圭司他：医学のあゆみ. 1986; 138(6・7): 455-469 [CAT0860081]
- 7) 大友 英一ほか：臨床医薬. 1991; 7(2): 299-320 [CAT0910068]
- 8) 大友 英一ほか：臨床医薬. 1991; 7(2): 321-351 [CAT0910069]
- 9) 大友 英一ほか：臨床医薬. 1991; 7(2): 353-388 [CAT0910029]
- 10) 目時 弘文ほか：薬理と治療. 1991; 9(2): 547-555 [CAT0910045]
- 11) 藤原 悟 他：診療と新薬. 1986; 23(5): 1057-1067 [CAT0860022]
- 12) 田村 晃 他：現代医療. 1986; 18(8): 2169-2175 [CAT0860094]
- 13) 社内資料. クモ膜下出血術後第Ⅲ相一般臨床試験(1988年1月20日承認、申請資料概要ト-11)
- 14) 社内資料. クモ膜下出血術後第Ⅲ相一般臨床試験(1988年1月20日承認、申請資料概要ト-12)
- 15) 渋谷 正人ほか：基礎と臨床. 1986; 20(4): 2562-2575 [CAT0860083]
- 16) 米川 泰弘ほか：日本外科宝函. 1986; 55(3): 473-484 [CAT0860084]
- 17) 前田 行雄ほか：現代医療. 1986; 18(8): 2162-2168 [CAT0860095]
- 18) 大本 堯史ほか：現代医療. 1986; 18(8): 2155-2161 [CAT0860096]
- 19) 河野 輝昭ほか：基礎と臨床. 1986; 20(5): 2930-2938 [CAT0860026]
- 20) 越前谷 幸平ほか：診療と新薬. 1991; 28(1): 163-169 [CAT0910070]
- 21) 神谷 武正ほか：現代医療. 1991; 23(増Ⅱ): 1043-1046 [CAT0910076]
- 22) 永井 肇 ほか：診療と新薬. 1991; 28(10): 1886-1894 [CAT0910031]
- 23) 安井 敏裕ほか：新薬と臨床. 1991; 40(2): 336-343 [CAT0910030]
- 24) 安永 暁生ほか：基礎と臨床. 1991; 25(1): 319-328 [CAT0910071]
- 25) 町井 浩司ほか：基礎と臨床. 1991; 5(1): 183-191 [CAT0910015]
- 26) Hiraku S. et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1986; 41(3): 393-401 [CAT0860012]
- 27) Naito J. et al.: Eur. J. Pharmacol. 1983; 91(1): 41-48 [CAT0830003]

- 28) 小松 英忠ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2923-2928 [CAT0860065]
- 29) 小原 克之ほか: 脈管学. 1988; 28(7): 447-455 [CAT0880016]
- 30) 二瓶 忠精ほか: Geriatr. Med. 1986; 24(4): 463-471 [CAT0860072]
- 31) 大杉 繁昭 : 日本外科宝函. 1986; 55(2): 297-305 [CAT0860063]
- 32) Komatsu H. et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1986; 41(3): 381-391 [CAT0860064]
- 33) 石川 敏三ほか: 基礎と臨床. 1991; 25(1): 201-211 [CAT0910018]
- 34) 佐渡島 省三ほか: 脳卒中. 1989; 11(4): 373-380 [CAT0890014]
- 35) 西山 雅彦ほか: 医薬品研究. 1986; 17(4): 835-858 [CAT0860015]
- 36) 社内資料. CYP 分子種への影響
- 37) 社内資料. 代謝物の薬理活性
- 38) 佐藤 博明ほか: Ther. Res. 1997; 18(3): 1075-1078 [CAT0970065]
- 39) 浜野 修一郎ほか: 応用薬理. 1986; 31(3): 527-534 [CAT0860033]
- 40) 浜野 修一郎ほか: 応用薬理. 1986; 31(3): 535-543 [CAT0860035]
- 41) 柴田 邦治ほか: 応用薬理. 1986; 31(3): 545-558 [CAT0860036]
- 42) 柴田 邦治ほか: 応用薬理. 1986; 31(3): 559-565 [CAT0860037]
- 43) 西垣 敏明ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2671-2679 [CAT0860048]
- 44) 西垣 敏明ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2681-2705 [CAT0860050]
- 45) 伊佐治 正幸ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2741-2793 [CAT0860052]
- 46) 加島 正明ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2707-2739 [CAT0860053]
- 47) 伊佐治 正幸ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2794-2858 [CAT0860055]
- 48) 社内資料. 変異原性試験(1988年1月20日承認、申請資料概要ニ-12)
- 49) 中城 巳佐男ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2859-2871 [CAT0860056]
- 50) 大場 光文ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2873-2889 [CAT0860057]
- 51) 小沢 重成ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2891-2909 [CAT0860058]
- 52) 有賀 光久ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(5): 2911-2922 [CAT0860059]
- 53) 社内資料. 局所刺激性試験(1988年1月20日承認、申請資料概要ホ-12)
- 54) 社内資料. 抗原性試験(1988年1月20日承認、申請資料概要ニ-11)

2. その他の参考文献

- 参考 1) 唐澤 淳 ほか: 脳卒中: 1984; 6(1): 126-128 [CAT0840010]
 参考 2) 高野 健太郎ほか: 臨床神経学: 1989; 29(11): 1370-1376 [CAT0890010]
 参考 3) 山口 修平ほか: 日本臨床: 1993; 51(増): 806-811 [CAT0930120]

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

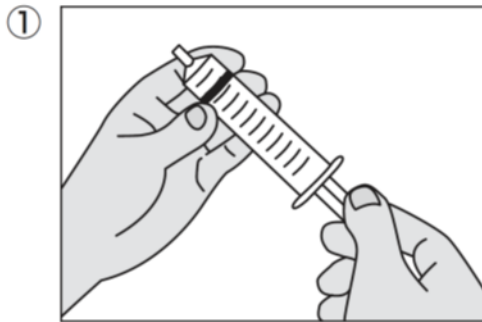
XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

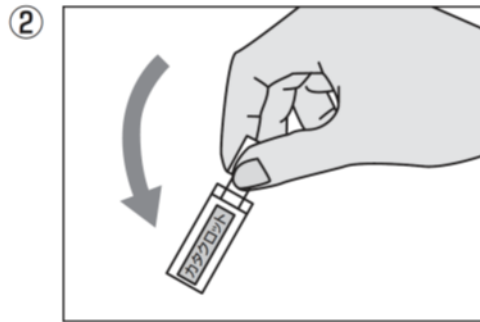
- (1) 粉碎
該当しない
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

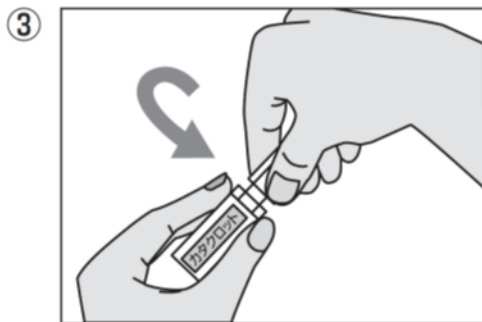
「カタクロット注射液の操作方法」



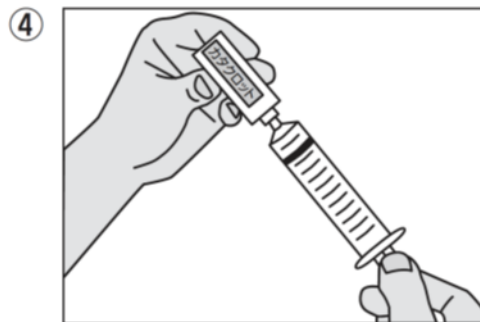
注射筒をアンプルに接続する前にアンプル内液と同容量以上の空気を吸っておきます。



アンプルを振り、首の部分に溜まっている液体を落とします。



アンプル本体を持ち、上部キャップをねじって取り外します。このときに本体を強く握らないようにしてください。



注射針を装着せずに注射筒をアンプルに接続します。アンプルを上にし、注射筒の空気を注入後、内溶液を抜き取ります。1回で全量が抜き取れなかった場合には、ポンピングを繰り返し抜き取ってください。

