

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目		13. その他	9
1. 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	
2. 製品の特徴及び有用性	1	1. 効能又は効果	10
II. 名称に関する項目		2. 用法及び用量	10
1. 販売名	3	3. 臨床成績	10
(1) 和名	3	(1) 臨床効果	10
(2) 洋名	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
(3) 名称の由来	3	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	11
2. 一般名	3	(4) 検証的試験	12
(1) 和名（命名法）	3	1) 無作為化平行用量反応試験	12
(2) 洋名（命名法）	3	2) 比較試験	13
3. 構造式又は示性式	3	3) 安全性試験	13
4. 分子式及び分子量	3	4) 患者・病態別試験	13
5. 化学名（命名法）	3	(5) 治療的使用	14
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	1) 使用成績調査・特別調査・	
7. CAS 登録番号	3	市販後臨床試験	14
III. 有効成分に関する項目		2) 承認条件として実施予定の内容	
1. 有効成分の規制区分	4	又は実施した試験の概要	14
2. 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(1) 外観・性状	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
(2) 溶解性	4	2. 薬理作用	15
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	15
(4) 融点（分解点），沸点，凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	21
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	21
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 最高血中濃度到達時間	21
4. 有効成分の確認試験法	5	(3) 通常用量での血中濃度	21
5. 有効成分の定量法	5	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	21
IV. 製剤に関する項目		2. 薬物速度論的パラメータ	22
1. 剤形	6	(1) 吸収速度定数	22
(1) 剤形の区別，規格及び性状	6	(2) バイオアベイラビリティ	22
(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，		(3) 消失速度定数	22
比重，安定な pH 域等	6	(4) クリアランス	22
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び		(5) 分布容積	22
種類	6	(6) 血漿蛋白結合率	22
2. 製剤の組成	6	3. 吸収	22
(1) 有効成分（活性成分）の含量	6	4. 分布	23
(2) 添加物	6	(1) 血液—脳関門通過性	23
3. 注射剤の調製法	6	(2) 胎児への移行性	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(3) 乳汁中への移行性	23
5. 溶解後の安定性	8	(4) 髄液への移行性	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	(5) その他の組織への移行性	23
7. 電解質の濃度	8	5. 代謝	24
8. 混入する可能性のある夾雑物	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	24
9. 生物学的試験法	8	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）	
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	の分子種	24
11. 製剤中の有効成分の定量法	9	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
12. 容器の材質	9	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24	5. 包装	40
6. 排泄	25	6. 同一成分・同効薬	40
(1) 排泄部位	25	7. 国際誕生年月日	40
(2) 排泄率	25	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	40
(3) 排泄速度	25	9. 薬価基準収載年月日	40
7. 透析等による除去率	25	10. 効能・効果追加, 用法・用量 変更追加等の年月日及びその内容	41
(1) 腹膜透析	25	11. 再審査結果, 再評価結果公表 年月日及びその内容	41
(2) 血液透析	25	12. 再審査期間	41
(3) 直接血液灌流	25	13. 長期投与の可否	41
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
1. 警告内容とその理由	26	15. 保険給付上の注意	41
2. 禁忌内容とその理由	26	XI. 文献	
3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	27	1. 引用文献	42
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	27	2. その他の参考文献	42
5. 慎重投与と内容とその理由	27	XII. 参考資料	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27	主な外国での発売状況	43
7. 相互作用	28	キサノン S 注射液配合変化試験	44
(1) 併用禁忌とその理由	28	XIII. 備考	
(2) 併用注意とその理由	28	その他の関連資料	52
8. 副作用	28		
(1) 副作用の概要	28		
1) 重大な副作用と初期症状	29		
2) その他の副作用	31		
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	31		
(3) 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	35		
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	36		
9. 高齢者への投与	37		
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	37		
11. 小児等への投与	37		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
13. 過量投与	37		
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	37		
15. その他の注意	37		
16. その他	37		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 一般薬理	38		
2. 毒性	38		
(1) 単回投与毒性試験	38		
(2) 反復投与毒性試験	38		
(3) 生殖発生毒性試験	39		
(4) その他の特殊毒性	39		
X. 取扱い上の注意等に関する項目			
1. 有効期間又は使用期限	40		
2. 貯法・保存条件	40		
3. 薬剤取扱い上の注意点	40		
4. 承認条件	40		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オザゲレルナトリウムはイミダゾール誘導体のトロンボキサン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。1978年よりキッセイ薬品工業株式会社と小野薬品工業株式会社はトロンボキサン合成酵素阻害剤の共同研究を開始し、オザゲレルナトリウムに強力なトロンボキサン合成酵素阻害作用があることを確認し、研究を進めたところ、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」の適応で製造承認を得た。

一方、この研究過程において、脳梗塞の出現を抑制し、運動麻痺を早期に改善させることが認められたことから、脳梗塞に対する有効性が期待され、脳血栓症急性期患者の運動障害に対して臨床試験を進めた結果、有用性が認められた。その結果、1992年1月21日に「脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善」の追加効能を取得した。

その後、「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」については1995年6月8日に、「脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善」については、1998年3月12日に再審査を経て現在に至っている。

1988年1月20日に「キサンボン注（1バイアル中にオザゲレルナトリウムを20mg含有する凍結乾燥注射剤）」で製造承認を取得したが、「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り扱い」で示された有効成分の含量を付した販売名として、「キサンボン注射用20mg」と変更の承認を2001年12月12日に得た。また、剤形追加として「キサンボン注射用40mg（1バイアル中にオザゲレルナトリウムを40mg含有する凍結乾燥注射剤）」の販売名で2002年2月8日に承認を得た。

さらに、2005年2月に溶液性製剤のキサンボンS注射液（プラスチックアンプル）が追加承認された。

また、第十七改正日本薬局方に「オザゲレルナトリウム注射液」が収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

<クモ膜下出血術後の適応における特性>

1. 脳虚血症状を改善する。
2. 脳血管攣縮およびその発生を軽減する。
3. 脳梗塞の発生を減少させる。
4. 副作用の発現率は、9.77%（252例/2,579例）である（キサンボン注射用（凍結乾燥製剤）再審査終了時）。主な副作用は硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の肝機能障害、発疹、発熱等である。重大な副作用として、出血（出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血、消化管出血、皮下出血等）、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、腎機能障害が報告されている。

<脳血栓症急性期の適応における特性>

1. 脳血栓症急性期の運動障害を改善する。
2. 脳虚血急性期における循環障害を改善する。（ネコ、ラット）
3. 脳虚血時のエネルギー代謝異常を改善する。（ラット）

4. 副作用の発現率は、4.36%（299例/6,851例）である（キサンプン注射用（凍結乾燥製剤）再審査終了時）。主な副作用はAST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の肝機能障害，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，発疹，BUN上昇，貧血等である。重大な副作用として，出血（出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血，消化管出血，皮下出血等），ショック，アナフィラキシー，肝機能障害，黄疸，血小板減少，白血球減少，顆粒球減少，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：キサンボン S 注射液 20mg
キサンボン S 注射液 40mg

(2) 洋名：XANBON S injection 20mg
XANBON S injection 40mg

(3) 名称の由来：本品が阻害する Thromboxane 合成酵素の BO と XAN をとり、逆転させ、New Drug の N をつけたもの。
キサンボン S 注射液の S は溶液を意味する Solution に由来する。

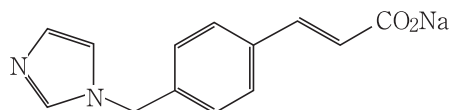
2. 一般名

(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. 構造式又は示性式

構造式：



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 (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号：OKY-046・Na

7. CAS 登録番号

Ozagrel Sodium：189224-26-8

Ozagrel：82571-53-7

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 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)	溶解性
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

室温で相対湿度 (RH) 91% の高湿下では吸湿性を示し、7日後で潮解するが、80% RH 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

旋光度: 旋光性を示さない (日局一般試験法 旋光度測定法)

紫外吸収スペクトル: 波長 269 ~ 273nm に吸収の極大を示す。

pH: 本品 0.5g を水 10mL に溶かした液の pH は 9.5 ~ 10.5 である。

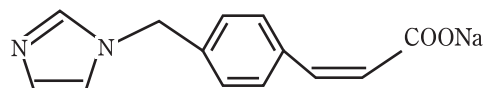
3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

保存条件		25℃,75%RH 遮光, 密栓	40℃ 遮光, 密栓	25℃,75%RH 遮光	40℃,75%RH 遮光	1800lx
期間	開始時	24 か月	3 か月	3 か月	3 か月	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 (C₁₃H₁₁N₂NaO₂ : 250.23)

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

4. 有効成分の確認試験法

日局「オザグレルナトリウム」による。

5. 有効成分の定量法

日局「オザグレルナトリウム」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

販売名	キサンボン S 注射液 20mg	キサンボン S 注射液 40mg
成分	日局オザグレルナトリウム	日局オザグレルナトリウム
含量	20mg	40mg
添加物	pH 調整剤	pH 調整剤
剤形	注射液 (プラスチックアンプル)	注射液 (プラスチックアンプル)
容量	2.5mL	5mL
pH	7.7 ~ 8.7	7.7 ~ 8.7
浸透圧比	0.2 ~ 0.3	0.2 ~ 0.3
性状	無色澄明な液	無色澄明な液

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。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

キサンボン S 注射液 20mg : 1 アンプル中日局オザグレルナトリウム 20mg 含有

キサンボン S 注射液 40mg : 1 アンプ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. 注射剤の調製法

適当量の電解質液または糖液に溶解する。

<適用上の注意>

調製時: 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。

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

40°C, 75% RH, 最終包装形態 (プラスチックアンプル, 遮光袋, 紙箱)

(キサンボン S 注射液 20mg)

期間 項目	開始時	1 か月	3 か月	6 か月
外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.9 (100)	100.5 (100.6)	100.8 (100.9)	101.9 (102.0)

(キサンボン S 注射液 40mg)

期間 項目	開始時	1 か月	3 か月	6 か月
外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.3 (100)	99.9 (100.6)	100.5 (101.2)	100.4 (101.1)

(2) 長期保存試験

25°C, 60% RH, 最終包装形態 (プラスチックアンプル, 遮光袋, 紙箱)

(キサンボン S 注射液 20mg)

期間 項目	開始時	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月	30 か月	36 か月
外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.9 (100)	101.5 (101.6)	102.3 (102.4)	102.7 (102.8)	102.7 (102.8)	103.9 (104.0)	104.2 (104.3)

(キサンボン S 注射液 40mg)

期間 項目	開始時	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月	30 か月	36 か月
外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.3 (100)	101.1 (101.8)	100.9 (101.6)	101.8 (102.5)	102.1 (102.8)	101.7 (102.4)	102.5 (103.2)

(3) 光安定性

1000lx (D65 ランプ), 室温, プラスチックアンプル, 遮光袋

(キサンボン S 注射液 20mg)

期間 項目	開始時	14 日 33.6 万 lx·hr	28 日 67.2 万 lx·hr	56 日 134.4 万 lx·hr	112 日 268.8 万 lx·hr
外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	102.7 (100)	102.8 (100.1)	102.4 (99.7)	102.8 (100.1)	102.2 (99.5)
光分解物 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	0.05	0.07

(キサンボン S 注射液 40mg)

期間 項目	開始時	14 日 33.6 万 lx·hr	28 日 67.2 万 lx·hr	56 日 134.4 万 lx·hr	112 日 268.8 万 lx·hr
外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	102.6 (100)	103.5 (100.9)	102.9 (100.3)	103.1 (100.5)	102.4 (99.8)
光分解物 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

(参考) 遮光袋から取り出した状態での光分解物の生成

昼白色蛍光灯：700lx, 室温, プラスチックアンプル

(キサンボン S 注射液 20mg)

項目	期間					
	開始時	1日	4日	7日	10日	14日
光分解物(%)	N.D.	0.05	0.16	0.27	0.34	0.47

(キサンボン S 注射液 40mg)

項目	期間					
	開始時	1日	4日	7日	10日	14日
光分解物(%)	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

5. 溶解後の安定性

キサンボン S 注射液 80mg (10mL) を各輸液に配合したとき, 試験期間 (24 時間) における外観, pH, 残存率に変化は認められなかった (巻末の配合変化表参照)。

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

1) pH 変動試験表 (キサンボン注射液・凍結乾燥製剤)

規格 pH 域	浸透圧比	単位 容量	試料 pH	0.1N-HCl (A) 0.1N-NaOH (B)	最終 pH	移動指数	変化所見
7.7 ~ 8.7 (20mg/2mL D.W.)	0.2 ~ 0.3	20mg/5mL D.W.	7.77	(A) 10mL (B) 10mL	1.58 12.75	6.19 4.98	なし なし

2) 配合変化

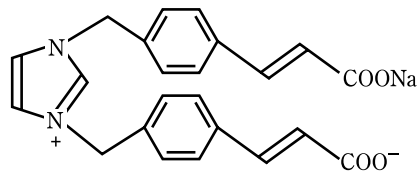
キサンボン S 注射液 80mg (10mL) と他剤の 24 時間までの配合変化を調べた結果, 一部の薬剤で配合変化が認められた (巻末の配合変化表参照)。

7. 電解質の濃度

キサンボン S 注射液 20mg 1 アンプル中 Na : 0.08mEq

キサンボン S 注射液 40mg 1 アンプル中 Na : 0.16mEq

8. 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

9. 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。

10. 製剤中の有効成分の確認試験法	日局「オザグレルナトリウム注射液」による。
11. 製剤中の有効成分の定量法	日局「オザグレルナトリウム注射液」による。
12. 容器の材質	無色透明のプラスチックアンプル：ポリエチレン
13. その他	特になし

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

通常成人に、オザゲ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。

2. 脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善

通常成人に、オザゲ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。

3. 臨床成績

キサンボン注射用（凍結乾燥製剤）データ

(1) 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 242 例中 161 例（66.5%）である。

<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²⁾。
- 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²⁾。
- 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 243 例中 120 例（49.4%）である。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人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、生理学的所見および臨床検査値には何ら異常はみられなかった。心電図で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。

健康成人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、生理学的所見および臨床検査値には何ら異常は認められなかった³⁾。

福島雅夫ほか：薬理と治療,14(3),1373-1403,1986.

注) 本剤のクモ膜下出血術後の適応における用法・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」である。

注) 本剤の脳血栓症(急性期)の適応における用法・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」である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

<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・安全性なら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ならびに脳虚血症状および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^{4~7)}。

鈴木重晴ほか：薬理と治療,14(3),1405-1417,1986.

中川福夫ほか：キッセイ薬品工業資料.

敷波 晃ほか：脳卒中,7(3),200-209,1985.

河野輝昭ほか：新薬と臨床,35(5),762-774,1986.

注) 本剤のクモ膜下出血術後の適応における用法・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」である。

<脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善>

脳血栓症患者5例を対象に40mg, 80mgの単回投与および80mgの朝・夕2回の2日間投与を行い、投与終了後経時的に全血採取および蓄尿を行い、TXA₂, PGI₂の産生に及ぼす影響を検討した。その結果、TXA₂の産生は用量依存的に抑制され、PGI₂は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、持続性に優っており、80mgの朝・夕2回投与はTXA₂産生をほぼ終日抑制した¹²⁾。

目時弘文ほか：薬理と治療,19(2),547-555,1991.

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または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、全般改善度およ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⁸⁾。

大友英一ほか：臨床医薬,7(2),299-320,1991.

注) 本剤の脳血栓症（急性期）の適応における用法・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」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

<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投与群または400mg投与群、およびプラセボ投与群の3群に分け、輸液に溶解して24時間かけて静脈内に10日以上14日間持続投与し、有効性と安全性を検討した。その結果、有効性の解析対象は256例で、「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投与群および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群間に有意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薬であると結論された¹⁾。

鈴木重晴ほか：医学のあゆみ,138(6/7),455-469,1986.

注) 本剤のクモ膜下出血術後の適応における用法・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」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または160mg投与における有用性をプラセボを対照として検討した。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160mg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、本剤の標的症狀は運動麻痺や四肢脱力・倦怠感等の運動障害とし、用量は有効性に安全性を配慮して1日量160mgが適切であると判断した⁹⁾。

大友英一ほか：臨床医薬,7(2),321-351,1991.

注) 本剤の脳血栓症（急性期）の適応における用法・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」である。

2) 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>
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0～3の症例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、全般改善度およ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²⁾。

大友英一ほか：臨床医薬,7(2),353-388,1991.

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

－使用成績調査－

＜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＞

2,043 例について使用成績調査を実施し、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＞

6,481 例について使用成績調査を実施し、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

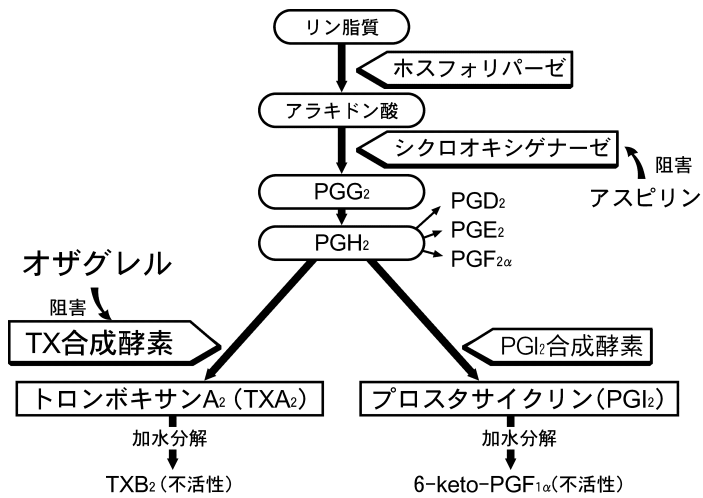
アスピリン、チクロピジン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血小板、血管内皮細胞

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、トロンボキサン A₂ (TXA₂) の産生を抑制する一方、プロスタサイクリン (PGI₂) の産生を促進する。この両者のバランスの改善により、血小板凝集ならびに血管平滑筋の収縮を抑制し、脳虚血部位の微小循環を改善する^{10~14)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アラキドン酸代謝酵素に対する作用

オザゲレルナトリウムは、ヒト及びウサギ血小板のトロンボキサン A₂ (TXA₂) 合成酵素に対して強い阻害作用を示す^{10, 11)}。一方、シクロオキシゲナーゼ、プロスタサイクリン (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*)¹⁰⁾。

TXA₂合成酵素及び他のアラキドン酸代謝系酵素に及ぼす影響(*in vitro*)

酵 素	起 源	50%抑制濃度
TXA ₂ 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	ヒツジ精囊腺	>1mM
PGI ₂ 合成酵素	ウシ大動脈	>1mM
PGE ₂ 合成酵素	ヒツジ精囊腺	>1mM

2) TXA₂, PGI₂ の産生に対する作用

- ア) 健康成人にオザグレルナトリウムを 1 μg/kg/分にて 3 時間持続静注した結果、血清中 TXB₂ (TXA₂ の安定代謝物) 濃度が著明に低下し、6-keto-PGF_{1α} (PGI₂ の安定代謝物) 濃度の増加が認められた³⁾。
- イ) 脳血栓症患者にオザグレルナトリウム 80mg を 2 時間かけて静脈内持続投与すると、TXA₂ の産生が著明に抑制され、PGI₂ の産生促進が認められた¹²⁾。
- ウ) ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続投与 (100 μg/kg/分) すると、再開通後の血漿中 PGI₂/TXA₂ 濃度比の低下を抑制した¹³⁾。

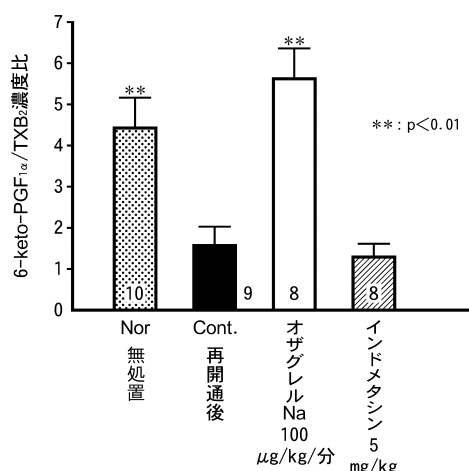


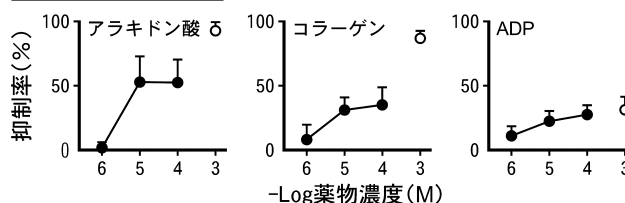
図. 血漿中 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 濃度比に対するオザグレルナトリウムの影響

3) 血小板に対する作用

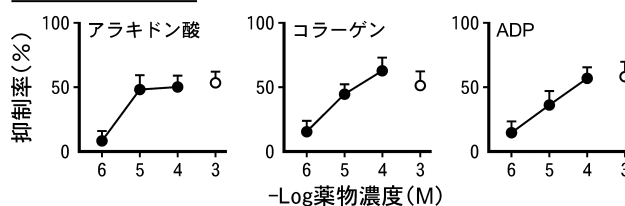
ア) 血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)

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 10⁻⁵M ~ 10⁻⁴M で濃度依存的に抑制した。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した (*in vitro*)¹⁴⁾。

血小板凝集(ヒト)



セロトニン遊離



●: オザグレルNa, ○: アスピリン (n=6)

図. ヒト多血小板血漿の凝集とセロトニン遊離に及ぼすオザグレルナトリウムの影響

イ) 血小板血栓の形成抑制作用 (ネコ)

ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデル (脳軟膜に紫外線照射して血管内皮細胞を傷害した後, 中大脳動脈を 30 分間閉塞後再開通) に静脈内投与 (10mg/kg) すると, 脳軟膜動脈の血小板血栓形成を抑制した¹⁵⁾。

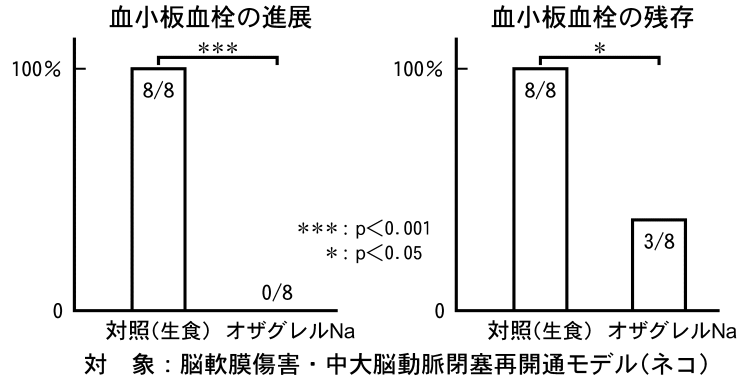


図. ネコ脳軟膜傷害における血小板血栓形成に対するオザグレルナトリウムの影響

傷害部位での血小板血栓の進展は抑制され, また, 再開通後の血栓の残存例は少なかった。

ウ) 血小板サイクリック AMP (cAMP) 産生増加作用 (ウサギ)

オザグレルナトリウム 10^{-4} M 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 cAMP が増加した (*in vitro*)¹⁴⁾。

4) 脳血管攣縮, 脳血管径及び脳血流量に対する作用

ア) 脳血管攣縮, および脳血流量 (イヌ)

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局所脳血流量の低下を抑制した^{16, 17)}。

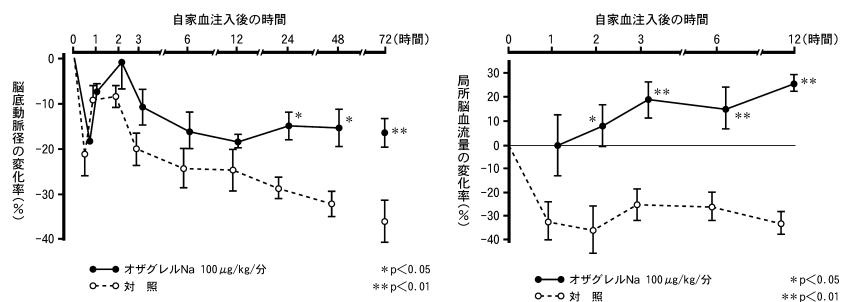


図. イヌ自家血注入による脳底動脈径, 局所脳血流量に及ぼすオザグレルナトリウムの影響

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, 24 ~ 72 時間後では脳血管攣縮の寛解を示した。また局所脳血流量は増加した¹⁶⁾。

イ) 脳血流量 (ラット)

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投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) すると、局所脳血流量の低下を抑制した¹⁸⁾。

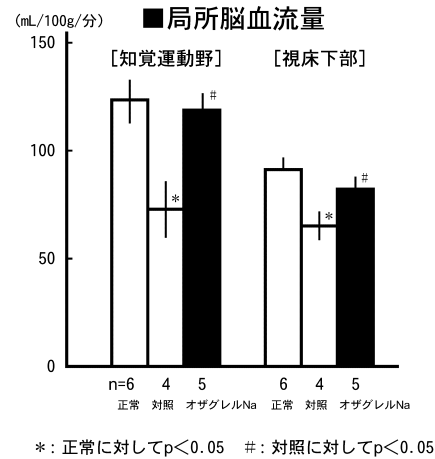


図. ラット脳虚血再開通モデルの局所脳血流量に及ぼすオザグレルナトリウムの影響

ウ) 脳血管径 (ネコ)

紫外線照射により収縮した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、脳軟膜動脈を拡張した¹⁵⁾。

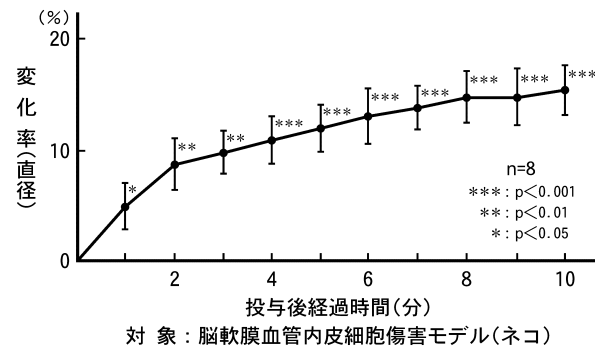


図. ネコ脳軟膜血管内皮細胞傷害モデルにおける脳軟膜血管径に対するオザグレルナトリウムの影響

エ) 脳血流量 (ヒト)

脳血栓症患者にオザグレルナトリウム 20mg を 3 分間かけて静脈内投与すると、白質脳血流量が増加した¹⁹⁾。

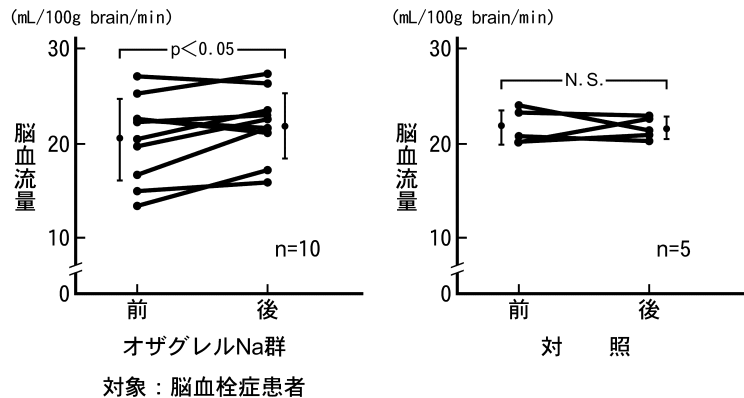


図. 脳血栓症患者の白質脳血流量に対するオザグレルナトリウムの影響

5) 脳エネルギー代謝に対する作用 (ラット)

ア) 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投与 (100 μg/kg/分) すると、局所ブドウ糖代謝の低下を抑制した¹⁸⁾。

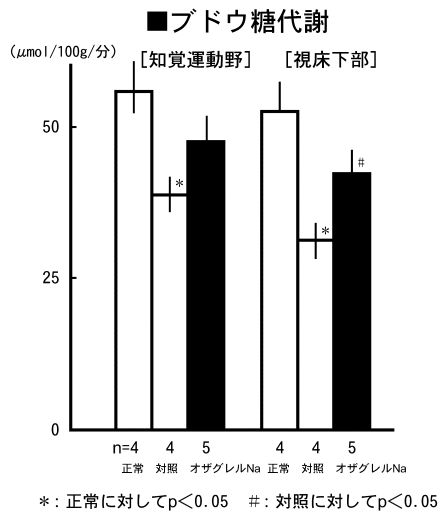


図. ラット脳虚血再開通モデルの脳局所ブドウ糖代謝に及ぼすオザグレルナトリウムの影響

イ) 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 (30mg/kg) すると、脳内 ATP の減少と乳酸量の増加を抑制した²⁰⁾。

6) 脳梗塞形成に対する作用 (ウサギ, ラット)

- ア) 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持続投与 (0.3, 1mg/kg) すると, 脳梗塞巣の形成を抑制した¹⁰⁾。
- イ) ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続投与 (100 μ g/kg/分) すると, 脳梗塞巣の形成を抑制した¹³⁾。

7) 運動機能障害に対する作用 (ラット)

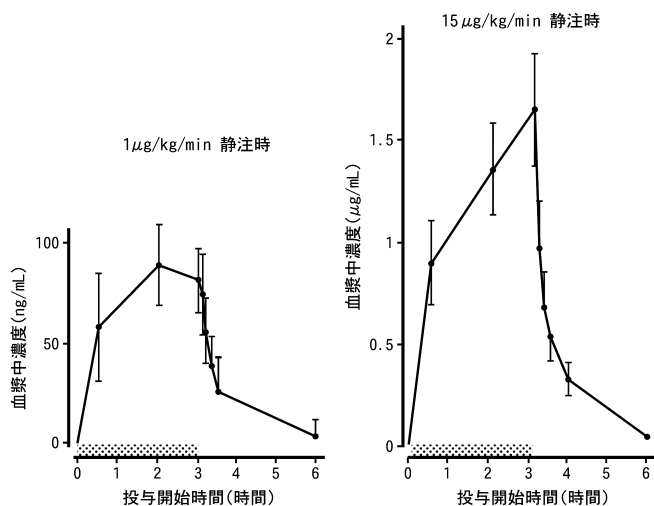
ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続投与 (100 μ g/kg/分) すると, 片麻痺等の運動機能障害を改善した¹³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

キサンボン注射用（凍結乾燥製剤）データ

健康成人8名にオザグレルナトリウムを1又は15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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1657.3 ng/mL であった。投与中止後の半減期はそれぞれ0.79及び0.66時間で、3時間後には6.7及び52.6 ng/mL まで低下した。オザグレルの血漿中濃度は蛍光ラベル化高速液体クロマトグラフ法で定量した³⁾。



3時間持続静注後の速度論的パラメータ

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	Tmax (時間)	Cmax (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

脳血栓症患者5名にオザグレルナトリウム80mgを2時間かけて（体重換算13.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）持続静注すると、投与終了時の血漿中濃度は1000 ng/mL であった。オザグレルの血漿中濃度は高速液体クロマトグラフ法で定量した¹²⁾。

(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³⁾

1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$, 3時間持続静注時（健康成人） 2.1時間
15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$, 3時間持続静注時（健康成人） 3.0時間

(3) 通常用量での血中濃度^{3, 12)}

1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$, 3時間持続静注時（健康成人） 97 ng/mL
80mg, 2時間持続静注時（脳血栓症患者） 1000 ng/mL

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

5mg 単回静脈内投与時 (健康成人: n=4)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)		分布容積 (L/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)
				第 I 相	第 II 相		
OKY-F	-	576.5 ± 255.0	197.4 ± 26.0	0.11 ± 0.02	2.09 ± 1.78	1.29 ± 1.16	422.7 ± 16.4
M-1	1.00 ± 0.00	18.6 ± 1.8	43.6 ± 6.9	-	-	-	-
M-2	1.59 ± 1.62	15.4 ± 2.7	35.0 ± 18.6	-	-	-	-

3 時間持続静注後の速度論的パラメータ (健康成人)

1 μg/kg/分 (n=8)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)		分布容積 (L/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)
				第 I 相	第 II 相		
OKY-F	2.07 ± 0.79	97.0 ± 22.2	281.0 ± 58.5	-	0.79 ± 0.56	0.69 ± 0.48	676.3 ± 197.4
M-1	3.20 ± 0.12	30.5 ± 21.1	72.6 ± 28.5	-	-	-	-
M-2	3.00 ± 0.56	12.8 ± 5.0	15.0 ± 17.8	-	-	-	-

15 μg/kg/分 (n=4)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)		分布容積 (L/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)
				第 I 相	第 II 相		
OKY-F	3.00 ± 0.00	1657.3 ± 274.4	4659.2 ± 867.2	-	0.66 ± 0.04	0.56 ± 0.11	592.8 ± 95.3
M-1	3.17 ± 0.13	826.6 ± 463.6	2276.5 ± 606.8	-	-	-	-
M-2	3.17 ± 0.00	113.0 ± 42.0	322.8 ± 161.3	-	-	-	-

OKY-F: オザグレル未変化体

M-1, M-2: 代謝物 (代謝の項参照)

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁾

健康成人に 3 時間持続静注した後の総クリアランス

1 μg/kg/分 (8 名) 676.3 ± 197.4mL/hr/kg

15 μg/kg/分 (4 名) 592.8 ± 95.3mL/hr/kg

(5) 分布容積³⁾

健康成人に 3 時間持続静注した後の分布容積

1 μg/kg/分 (8 名) 0.69 ± 0.48L/kg

15 μg/kg/分 (4 名) 0.56 ± 0.11L/kg

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

ラットに ¹⁴C-オザグレルナトリウムを 10mg/kg の静脈内投与すると、血清中蛋白との結合率は 5 分後 75.8%, 60 分後 60.4% であった²¹⁾。

3. 吸収

吸収部位, 吸収経路

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 30 μg/kg/分の速度で 2 時間静脈内持続注入すると、血漿中放射能は注入開始 1.5 時間後にはほぼ定常状態に達し、投与終了後の半減期は 13.0 分 (0 ~ 10 分) 及び 55.8 分 (0.5 ~ 4 時間) であった²¹⁾。

4. 分布

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 を静脈内に単回投与すると、5分後でほとんどの臓器で最高濃度となり、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、その他の臓器では低値を示した。6時間後にはほとんどの臓器で最高血中濃度の1/10以下となり、24時間後ではほとんどの臓器から消失した。

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、血漿、血液、脳、眼球、辜丸、筋肉は5回投与以内に定常状態となり、肺臓、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、前立腺及び脂肪中濃度は7回投与まで上昇したが、投与終了後168時間ではほとんどの臓器及び組織中の放射活性は単回投与24時間後の濃度まで低下した²¹⁾。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに ^{14}C -オザグレルナトリウム 10mg/kg を静脈内投与したとき、胎仔中濃度は測定時間を通じて血漿中濃度に比べて低値で推移し、投与24時間後はほぼ消失した²¹⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -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²¹⁾。

(4) 髄液への移行性

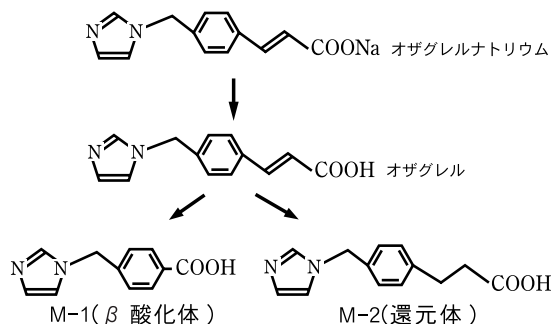
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

健康成人にオザグレルナトリウムを静脈内投与すると、血漿中及び尿中からはオザグレルの未変化体と2種類の代謝物が確認された(図)³⁾。



(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<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²¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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

M-1、M-2ともにウサギ血小板のトロンボキサン合成酵素阻害作用、血小板凝集抑制作用を示すが、その作用はオザグレルナトリウムよりも弱い。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人にオザグレルナトリウムを1 μg/kg/分又は15 μg/kg/分で3時間持続静注したときのオザグレルの未変化体および代謝物の速度論的パラメータは下表のとおりであった。血漿中濃度は蛍光ラベル化高速液体クロマトグラフ法で定量した³⁾。

3時間持続静注後の速度論的パラメータ (健康成人)

1 μg/kg/分 (n=8)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)		分布容積 (L/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)
				第I相	第II相		
OKY-F	2.07 ± 0.79	97.0 ± 22.2	281.0 ± 58.5	-	0.79 ± 0.56	0.69 ± 0.48	676.3 ± 197.4
M-1	3.20 ± 0.12	30.5 ± 21.1	72.6 ± 28.5	-	-	-	-
M-2	3.00 ± 0.56	12.8 ± 5.0	15.0 ± 17.8	-	-	-	-

15 μg/kg/分 (n=4)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)		分布容積 (L/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)
				第I相	第II相		
OKY-F	3.00 ± 0.00	1657.3 ± 274.4	4659.2 ± 867.2	-	0.66 ± 0.04	0.56 ± 0.11	592.8 ± 95.3
M-1	3.17 ± 0.13	826.6 ± 463.6	2276.5 ± 606.8	-	-	-	-
M-2	3.17 ± 0.00	113.0 ± 42.0	322.8 ± 161.3	-	-	-	-

OKY-F: オザグレル未変化体
M-1, M-2: 代謝物 (代謝の項参照)

6. 排泄

(1) 排泄部位

健康成人にオザグレルナトリウムを3時間静脈内持続投与すると、投与終了後24時間までにほとんどが尿中に排泄された³⁾。

(2) 排泄率

持続静脈内投与時及び投与後の尿中累積排泄率（健康成人）

投与量	薬物 代謝物	投与中 (hr)					投与後 (hr)				
		-3 ~ 0	~ 2	~ 4	~ 8	~ 24	~ 4	~ 8	~ 24	~ 48	~ 72
1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (n=8)	OKY-F	51.4 \pm 14.2	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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (n=4)	OKY-F	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					

(% of dose, 平均 \pm SD)

(3) 排泄速度

健康成人に0.2 ~ 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与量で3時間静脈内持続投与すると、投与終了後24時間以内に投与量のほとんどが尿中に排泄された³⁾。

7. 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

(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

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。]
- (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便秘の患者>
出血性脳梗塞の危険因子として、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%との報告もあり^{参考1)～3)}、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。
- (3) 本剤は動物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、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・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・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（「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の確認，血液凝固系等の検査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。
- (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

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。

（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ため，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。

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

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） 血栓溶解剤 （ウロキナーゼ、 アルテプラナーゼ 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

<p><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の調査において副作用集計の対象となった2579例中252例（9.77％）に312件の副作用が認められた。主なものは硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用112件（4.34％）、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の肝機能障害111例（4.30％）、発疹11件（0.43％）、発熱9件（0.35％）等であった。（キサノン注射用（凍結乾燥製剤）再審査終了時）</p> <p><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の調査において副作用集計の対象となった6851例中299例（4.36％）に388件の副作用が認められた。主なものはAST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の肝機能障害143例（2.09％）、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（1.18％）、発疹22件（0.32％）、BUN上昇13件（0.19％）、貧血11件（0.16％）等であった。（キサノン注射用（凍結乾燥製剤）再審査終了時）</p>

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

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（1.67%）、消化管出血（0.47%）、皮下出血（0.81%）、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>

出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血（0.47%）、消化管出血（0.12%）、皮下出血（0.10%）、血尿（0.07%）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）を起こすことがあるので、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。

(解説)

(1) 重大な副作用

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，発現症例での時間的経過（多数例が投与開始から60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（特に薬剤アレルギー歴）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

重篤な肝機能障害，黄疸の副作用報告があり，発熱や皮疹，又は嘔吐や倦怠感等の症状が認められる症例もある。また，本剤では投与開始から2週間以内の比較的早期に発現している報告例が多い。本剤投与後，肝機能の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，また，必要に応じて肝庇護剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少

重篤な血小板減少の副作用報告があり，発熱，肝機能障害を伴っている報告例もある。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，また，減少の程度に応じて血小板輸血を施行するなど適切な処置を行うこと。

5) 白血球減少，顆粒球減少

重篤な白血球減少，顆粒球減少の副作用報告があり，発熱，肝機能障害を伴っている報告例もある。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，また，減少の程度に応じてG-CSF製剤を投与する等適切な処置を行うこと。

6) 腎機能障害

急性腎障害等の重篤な腎機能障害の副作用報告がある。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は投与を中止し，利尿剤を投与する等適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	0.1～3%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注2)}	喘息(様)発作, そう痒	発疹等	蕁麻疹, 紅斑
循環器 ^{注3)}			上室性期外収縮, 血圧下降
血液		貧血	
肝臓		AST (GOT)・ALT (GPT), LDH, ア ルカリフォスファ 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	CK (CPK) 上昇	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

注1) 副作用・感染症自発報告につき頻度不明

注2) 発現した場合には, 投与を中止すること。

注3) 発現した場合には, 減量又は投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<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>

副作用発現状況

	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
調査症例数	536 例	2,043 例	2,579 例
副作用発現症例数	72 例	180 例	252 例
副作用発現件数	85 件	227 件	312 件
副作用発現症例率	13.43%	8.81%	9.77%

副作用の種類別一覧

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	6 (1.12)	5 (0.24)	11 (0.43)
発疹	5 (0.93)	5 (0.24)	10 (0.39)
蕁麻疹	1 (0.19)	-	1 (0.04)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.19)	3 (0.15)	4 (0.16)
頭痛	1 (0.19)	3 (0.15)	4 (0.16)
精神障害	-	1 (0.05)	1 (0.04)
精神症状	-	1 (0.05)	1 (0.04)
消化管障害	5 (0.93)	2 (0.10)	7 (0.27)
食欲不振	3 (0.56)	1 (0.05)	4 (0.16)
嘔吐	2 (0.37)	-	2 (0.08)
嘔気	1 (0.19)	-	1 (0.04)
腹部膨満感	1 (0.19)	-	1 (0.04)
腸管麻痺	1 (0.19)	-	1 (0.04)
下痢	-	1 (0.05)	1 (0.04)

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

※承認時以降の調査 1988年1月20日～1994年1月19日
キサンボン注射用 (凍結乾燥製剤) 再審査終了時
キッセイ薬品工業株式会社・小野薬品工業株式会社 集計

<脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善>

副作用発現状況

	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
調査症例数	370 例	6,481 例	6,851 例
副作用発現症例数	28 例	271 例	299 例
副作用発現件数	33 件	355 件	388 件
副作用発現症例率	7.57 %	4.18 %	4.36 %

副作用の種類別一覧

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	7 (1.89)	16 (0.25)	23 (0.34)
発疹	2 (0.54)	7 (0.11)	9 (0.13)
蕁麻疹	-	2 (0.03)	2 (0.03)
皮疹	1 (0.27)	3 (0.05)	4 (0.06)
薬疹	2 (0.54)	2 (0.03)	4 (0.06)
発赤	1 (0.27)	-	1 (0.01)
中毒疹	-	1 (0.02)	1 (0.01)
膨疹	1 (0.27)	-	1 (0.01)
顔面紅斑	-	1 (0.02)	1 (0.01)
筋・骨格系障害	-	1 (0.02)	1 (0.01)
関節炎	-	1 (0.02)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.27)	4 (0.06)	5 (0.07)
頭痛	1 (0.27)	3 (0.05)	4 (0.06)
ふらつき	-	1 (0.02)	1 (0.01)
発声困難	-	1 (0.02)	1 (0.01)
視覚障害	1 (0.27)	-	1 (0.01)
視力低下	1 (0.27)	-	1 (0.01)
消化管障害	4 (1.08)	8 (0.12)	12 (0.18)
食欲不振	-	1 (0.02)	1 (0.01)
嘔吐	1 (0.27)	1 (0.02)	2 (0.03)
嘔気	2 (0.54)	4 (0.06)	6 (0.09)
悪心	-	2 (0.03)	2 (0.03)
腹痛	-	1 (0.02)	1 (0.01)
下痢	1 (0.27)	-	1 (0.01)
口内炎	1 (0.27)	-	1 (0.01)
胃潰瘍	1 (0.27)	-	1 (0.01)
胃部不快感	-	1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	6 (1.62)	140 (2.16)	146 (2.13)
肝機能異常	6 (1.62)	17 (0.26)	23 (0.34)
肝機能検査異常	-	4 (0.06)	4 (0.06)
肝機能障害	-	60 (0.93)	60 (0.88)
肝機能低下	-	1 (0.02)	1 (0.01)
肝障害	-	17 (0.26)	17 (0.25)
AST (GOT) 上昇	-	26 (0.40)	26 (0.38)
ALT (GPT) 上昇	-	17 (0.26)	17 (0.25)
γ-GTP 上昇	-	7 (0.11)	7 (0.10)
トランスアミナーゼ上昇	-	3 (0.05)	3 (0.04)
総ビリルビン上昇	-	3 (0.05)	3 (0.04)

代謝・栄養障害	-	27 (0.42)	27 (0.39)
LDH上昇	-	8 (0.12)	8 (0.12)
アルカリフォスファターゼ上昇	-	9 (0.14)	9 (0.13)
低ナトリウム血症	-	5 (0.08)	5 (0.07)
血清脂質増加	-	2 (0.03)	2 (0.03)
中性脂肪増加	-	2 (0.03)	2 (0.03)
低蛋白血症	-	4 (0.06)	4 (0.06)
高カリウム血症	-	1 (0.02)	1 (0.01)
低カリウム血症	-	1 (0.02)	1 (0.01)
低クロール血症	-	1 (0.02)	1 (0.01)
低アルブミン血症	-	1 (0.02)	1 (0.01)
心・血管障害 (一般)	2 (0.54)	-	2 (0.03)
血圧下降	2 (0.54)	-	2 (0.03)
心拍数・心リズム障害	1 (0.27)	-	1 (0.01)
発作性心房細動	1 (0.27)	-	1 (0.01)
血管 (心臓外) 障害	-	1 (0.02)	1 (0.01)
脳梗塞	-	1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球障害	1 (0.27)	10 (0.15)	11 (0.16)
貧血	1 (0.27)	10 (0.15)	11 (0.16)
白血球・網内系障害	-	5 (0.08)	5 (0.07)
白血球減少 (症)	-	5 (0.08)	5 (0.07)
血小板・出血凝血障害	6 (1.62)	75 (1.16)	81 (1.18)
硬膜下血腫	-	1 (0.02)	1 (0.01)
脳出血	1 (0.27)	7 (0.11)	8 (0.12)
出血性梗塞	2 (0.54)	22 (0.34)	24 (0.35)
網膜出血	1 (0.27)	-	1 (0.01)
結膜出血	-	4 (0.06)	4 (0.06)
皮下出血	1 (0.27)	5 (0.08)	6 (0.09)
皮下出血斑	-	1 (0.02)	1 (0.01)
鼻出血	-	3 (0.05)	3 (0.04)
消化管出血	-	6 (0.09)	6 (0.09)
胃出血	-	1 (0.02)	1 (0.01)
吐血	-	1 (0.02)	1 (0.01)
血痰	-	1 (0.02)	1 (0.01)
血尿	-	10 (0.15)	10 (0.15)
性器出血	-	1 (0.02)	1 (0.01)
出血傾向	1 (0.27)	4 (0.06)	5 (0.07)
出血時間延長	-	5 (0.08)	5 (0.07)
血液凝固異常	-	1 (0.02)	1 (0.01)
PT延長	-	1 (0.02)	1 (0.01)
潜血反応陽性	-	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板増多 (症)	-	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板減少 (症)	-	3 (0.05)	3 (0.04)
泌尿器系障害	2 (0.54)	19 (0.29)	21 (0.31)
BUN上昇	-	13 (0.20)	13 (0.19)
血中クレアチニン上昇	-	2 (0.03)	2 (0.03)
腎機能異常	-	4 (0.06)	4 (0.06)
蛋白尿	-	1 (0.02)	1 (0.01)
尿異常	1 (0.27)	-	1 (0.01)
頻尿	1 (0.27)	-	1 (0.01)
一般的全身障害	-	12 (0.19)	12 (0.18)
発熱	-	6 (0.09)	6 (0.09)
悪寒	-	3 (0.05)	3 (0.04)
胸苦しさ	-	1 (0.02)	1 (0.01)
戦慄	-	1 (0.02)	1 (0.01)
CRP陽性	-	1 (0.02)	1 (0.01)
顔面潮紅	-	2 (0.03)	2 (0.03)
適用部位障害	-	2 (0.03)	2 (0.03)
注射部疼痛	-	2 (0.03)	2 (0.03)
注射部血管痛	-	1 (0.02)	1 (0.01)
注射部腫脹	-	1 (0.02)	1 (0.01)
注射部発赤	-	1 (0.02)	1 (0.01)

※承認時以降の調査 1992年1月21日～1996年1月20日
キサンボン注射用 (凍結乾燥製剤) 再審査終了時
キッセイ薬品工業株式会社・小野薬品工業株式会社 集計

(3) 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>

		承認時以降の 調査症例数	副作用例数 (%)
		2,043	180 (8.81)
年齢	20歳未満	3	0 (0.00)
	20歳～30歳未満	21	4 (19.05)
	30歳～40歳未満	123	10 (8.13)
	40歳～50歳未満	497	46 (9.26)
	50歳～60歳未満	593	51 (8.60)
	60歳～70歳未満	531	51 (9.60)
	70歳～80歳未満	241	17 (7.05)
	80歳以上	31	1 (3.23)
不明・未記載		3	0 (0.00)
投与前重症度	軽症	595	48 (8.07)
	中等症	973	92 (9.46)
	重症	454	37 (8.15)
	不明・未記載	21	3 (14.29)
1日投与量 (最大)	～40mg	62	10 (16.13)
	40mg超～60mg	119	8 (6.72)
	60mg超～80mg	1,830	158 (8.63)
	80mg超～	31	4 (12.90)
	不明・未記載	1	0 (0.00)
合併症	無	1,401	101 (7.21)
	有	607	78 (12.85)
	不明・未記載	35	1 (2.86)
	肝臓病	67	17 (25.37)
	腎臓病	20	1 (5.00)
	循環器疾患	397	44 (11.08)
併用薬	血液疾患	24	4 (16.67)
	無	151	3 (1.99)
	有	1,880	177 (9.41)
	不明・未記載	12	0 (0.00)

<脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善>

		承認時以降の 調査症例数	副作用例数 (%)
		6,481	271 (4.18)
年齢	30歳未満	15	1 (6.67)
	30歳～40歳未満	43	2 (4.65)
	40歳～50歳未満	266	11 (4.14)
	50歳～60歳未満	889	40 (4.50)
	60歳～70歳未満	1,991	74 (3.72)
	70歳～80歳未満	2,177	101 (4.64)
	80歳以上	1,084	42 (3.87)
	不明・未記載	16	0 (0.00)
投与前重症度	軽症	2,808	111 (3.95)
	中等症	2,949	112 (3.80)
	重症	668	47 (7.04)
	不明・未記載	56	1 (1.79)
1日平均 投与量	80mg未満	152	8 (5.26)
	80mg	838	38 (4.53)
	80mg超～160mg未満	562	37 (6.58)
	160mg	4,914	188 (3.83)
	160mg超	12	0 (0.00)
	不明・未記載	3	0 (0.00)
発作日から 投与開始日 までの日数	0日	2,548	111 (4.36)
	1日	1,656	70 (4.23)
	2日	817	30 (3.67)
	3日	471	17 (3.61)
	4日	291	15 (5.15)
	5日	154	6 (3.90)
	6日	90	7 (7.78)
	7日以上	398	15 (3.77)
	不明・未記載	56	0 (0.00)
合併症	無	1,616	62 (3.84)
	有	4,858	209 (4.30)
	不明・未記載	7	0 (0.00)
	循環器	3,823	158 (4.13)
	高血圧	3,306	139 (4.20)
	虚血性心疾患	624	23 (3.69)
	その他	345	14 (4.06)
	高脂血症	821	40 (4.87)
	糖尿病	1,203	41 (3.41)
	肝臓病	295	23 (7.80)
	腎臓病	164	7 (4.27)
併用薬	無	786	6 (0.76)
	有	5,692	265 (4.66)
	不明・未記載	3	0 (0.00)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤は動物実験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。また、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。

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まわ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。]

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

調製時：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こと。

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. 一般薬理

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^{22~25)}。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (LD₅₀, mg/kg)²⁴⁾

投与経路	動物種	マウス		ラット		イヌ	
	性	♂	♀	♂	♀	♂	♀
静脈内		1,940	1,580	1,150	1,300	733	-
皮下		2,450	2,100	2,300	2,250	-	-
経口		3,800	3,600	5,900	5,700	-	-

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

ア) 亜急性毒性

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は、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た²⁷⁾。

イヌに 12.5, 50 及び 200mg/kg を 3 か月間静脈内投与した試験では、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た²⁸⁾。

以上よりラットでの無作用量は 125mg/kg、イヌでの無作用量は 12.5mg/kg と推察された。

イ) 慢性毒性

ラットに 5, 25, 125 及び 500mg/kg を 6 か月間静脈内投与した試験では、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た。これらの所見はいずれも休薬により回復している。以上よりラットでの無作用量は 125mg/kg と推察された²⁹⁾。

イヌに 10, 30 及び 100mg/kg を 6 か月間静脈内投与した試験では、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 投与群で軟便、嘔吐が観察された。これらの所見はいずれも休薬により回復している。以上よりイヌでの無作用量は 10mg/kg と推察された³⁰⁾。

(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の結果では，本剤による雌雄の生殖能力，催奇形作用，生後発育等への影響は認められなかった^{31～34)}。

(4) その他の特殊毒性

ア) 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なかった。

イ) 変異原性試験

復帰変異原性試験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なかった。

ウ) 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，オザゲレルナトリウムの0.02～0.2%液の刺激性はほとんどなく，2%液で軽度認められた。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（外装容器に表示）
2. 貯法・保存条件	遮光，室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品 取扱い上の注意：XIII. 備考「キサンボン S 注射液の操作方法」参照
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	キサンボン S 注射液 20mg：10 プラスチックアンプル， 50 プラスチックアンプル キサンボン S 注射液 40mg：10 プラスチックアンプル， 50 プラスチックアンプル
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：＜液剤化製剤＞ カタクロット注射液 20mg・40mg（丸石製薬株式会社） ＜凍結乾燥製剤＞ キサンボン注射用 20mg・40mg（キッセイ薬品工業株式会社） 注射用カタクロット 20mg・40mg（丸石製薬株式会社） 同 効 薬：(1) クモ膜下出血術後の適応のあるもの ファスジル塩酸塩水和物 (2) 脳血栓症急性期の適応のあるもの ウロキナーゼ，アルガトロバン，エダラボン
7. 国際誕生年月日	1988年1月20日
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	キサンボン S 注射液 20mg 製造承認年月日：2005年2月24日 承認番号：21700AMZ00177000 キサンボン S 注射液 40mg 製造承認年月日：2005年2月24日 承認番号：21700AMZ00178000
9. 薬価基準収載年月日	キサンボン S 注射液 20mg：2005年7月8日 キサンボン S 注射液 40mg：2005年7月8日

10. 効能・効果追加, 用法・
用量変更追加等の年月日
及びその内容

キサシボン注射用 (凍結乾燥製剤)
効能・効果追加年月日: 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: 通常成人に, オザゲ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。

11. 再審査結果, 再評価結果
公表年月日及びその内容

キサシボン注射用 (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。

12. 再審査期間

キサシボン注射用 (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年間 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年間 1992年1月21日～1996年1月20日 (再審査終了)

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載
医薬品コード

キサシボン S 注射液 20mg : 3999411H2038
キサシボン S 注射液 40mg : 3999411H3034

15. 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
キサシ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) 鈴木重晴ほか：医学のあゆみ,138(6/7),455-469,1986. ID：03355
- 2) 大友英一ほか：臨床医薬,7(2),353-388,1991. ID：03387
- 3) 福島雅夫ほか：薬理と治療,14(3),1373-1403,1986. ID：03345
- 4) 鈴木重晴ほか：薬理と治療,14(3),1405-1417,1986. ID：03349
- 5) 中川福夫ほか：キッセイ薬品工業資料. ID：03351
- 6) 敷波 晃ほか：脳卒中,7(3),200-209,1985. ID：03352
- 7) 河野輝昭ほか：新薬と臨床,35(5),762-774,1986. ID：03354
- 8) 大友英一ほか：臨床医薬,7(2),299-320,1991. ID：03385
- 9) 大友英一ほか：臨床医薬,7(2),321-351,1991. ID：03386
- 10) Hiraku S.et al.：Jpn.J.Pharmacol.,41(3),393-401,1986. ID：03333
- 11) Naito J.et al.：Eur.J.Pharmacol.,91(1),41-48,1983. ID：05848
- 12) 目時弘文ほか：薬理と治療,19(2),547-555,1991. ID：03384
- 13) 町井浩司ほか：基礎と臨床,25(1),183-191,1991. ID：03380
- 14) 小松英忠ほか：基礎と臨床,20(5),2923-2928,1986. ID：03336
- 15) 小原克之ほか：脈管学,28(7),447-455,1988. ID：03342
- 16) 大杉繁昭：日本外科宝函,55(2),297-305,1986. ID：03328
- 17) Komatsu H.et al.：Jpn.J.Pharmacol.,41(3),381-391,1986. ID：03329
- 18) 石川敏三ほか：基礎と臨床,25(1),201-211,1991. ID：03382
- 19) 二瓶忠精ほか：Geriat.Med.,24(4),463-471,1986. ID：03348
- 20) 佐渡島省三ほか：脳卒中,11(4),373-380,1989. ID：03383
- 21) 西山雅彦ほか：医薬品研究,17(4),835-858,1986. ID：03343
- 22) 浜野修一郎ほか：応用薬理,31(3),527-534,1986. ID：03337
- 23) 浜野修一郎ほか：応用薬理,31(3),535-543,1986. ID：03338
- 24) 柴田邦治ほか：応用薬理,31(3),545-558,1986. ID：03339
- 25) 柴田邦治ほか：応用薬理,31(3),559-565,1986. ID：03340
- 26) 西垣敏明ほか：基礎と臨床,20(5),2671-2679,1986. ID：03306
- 27) 西垣敏明ほか：基礎と臨床,20(5),2681-2705,1986. ID：03308
- 28) 伊佐治正幸ほか：基礎と臨床,20(5),2741-2793,1986. ID：03309
- 29) 加島正明ほか：基礎と臨床,20(5),2707-2739,1986. ID：03311
- 30) 伊佐治正幸ほか：基礎と臨床,20(5),2794-2858,1986. ID：03312
- 31) 中城巳佐男ほか：基礎と臨床,20(5),2859-2871,1986. ID：03313
- 32) 大場光文ほか：基礎と臨床,20(5),2873-2889,1986. ID：03316
- 33) 小沢重成ほか：基礎と臨床,20(5),2891-2909,1986. ID：03319
- 34) 有賀光久ほか：基礎と臨床,20(5),2911-2922,1986. ID：03322

2. その他の参考文献

- 参考 1) 唐澤 淳ほか：脳卒中,6(1),126-128,1984. ID：50816
- 参考 2) 高野健太郎ほか：臨床神経学,29(11),1370-1376,1989. ID：50813
- 参考 3) 山口修平ほか：日本臨床,51(増),806-811,1993. ID：50815

ID：文献参照番号

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

国名	韓国
会社名	JW Pharmaceutical Corporation
販売名	XanbonS Injection
剤形・規格	注射液, 1 アンプル 40mg
発売年	2013 年
効能・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
用法・用量	<p><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></p> <p>1) 通常成人に、オザゲレルナトリウムとして1日量 80 mg 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。</p> <p>2) 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。</p> <p><脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善></p> <p>通常成人に、オザゲ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、症状により適宜増減する。</p>

キサンボン S 注射液配合変化試験

<キサンボン S 注射液と輸液の配合変化>

配合方法：キサンボン S 注射液 80mg (10mL) を各輸液に配合する。

試験条件：配合後は室温 (20℃～27℃)・室内光下にて保管し、配合直後、6 時間、24 時間後に外観変化、pH、残存率を測定する。

分類	配合輸液 (メーカー)	配合輸液量	時間			
			項目	0 時間	6 時間	24 時間
糖 類 剤	大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液) (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	7.77	7.62	7.62
			残存率 (%)	100	100	101
	マルトス輸液 10% (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	7.49	7.25	7.07
			残存率 (%)	100	99	100
	20% マンニトール注射液 「YD」 (陽進堂)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	7.65	7.63	6.87
			残存率 (%)	100	100	99
	グリセオール注 (中外)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	6.79	6.71	6.63
			残存率 (%)	100	98	101
	低分子デキストラン糖注 (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	7.39	7.66	7.42
			残存率 (%)	100	98	101
	キリット注 5% (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	7.66	7.54	7.43
			残存率 (%)	100	100	99
血 液 代 用 剤	アクチット注 (興和-興和創薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.50	5.49	5.47
			残存率 (%)	100	98	99
	EL-3 号輸液 (味の素)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.68	5.68	5.66
			残存率 (%)	100	100	100
	ヴィーン D 注 (興和-興和創薬)	200mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.66	5.63	5.66
			残存率 (%)	100	100	99
		500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.33	5.31	5.28
			残存率 (%)	100	100	100
	ヴィーン F 注 (興和-興和創薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	7.27	7.16	7.16
			残存率 (%)	100	100	99
	ヴィーン 3G 注 (興和-興和創薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.30	5.32	5.36
			残存率 (%)	100	98	97
大塚生食注 (生理食塩液) (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	7.54	7.40	7.35	
		残存率 (%)	100	100	100	
サリンヘス輸液 6% (フルゼニウス カービ)	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	7.43	7.30	7.24	
		残存率 (%)	100	100	100	
ソリタ-T3 号輸液 (味の素)	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	5.73	5.73	5.72	
		残存率 (%)	100	99	99	
ソリタ-T3 号 G 輸液 (味の素)	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	5.59	5.57	5.55	
		残存率 (%)	100	100	100	

-: 変化なし

分類	配合輸液 (メーカー)	配合輸液量	時間			
			項目	0 時間	6 時間	24 時間
血液代用剤	ソリタックス-H 輸液 (味の素)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.90	5.90	5.87
			残存率 (%)	100	100	100
	低分子デキストラン L 注 (大塚工場-大塚製薬)	250mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	6.63	6.70	6.69
			残存率 (%)	100	101	102
		500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	6.18	6.19	6.12
			残存率 (%)	100	100	99
	トリフリード (大塚工場-大塚製薬)	200mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.11	5.11	5.05
			残存率 (%)	100	100	100
		500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.98	4.97	4.91
			残存率 (%)	100	100	99
	フィジオ 70 (大塚工場-大塚製薬)	250mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.12	5.11	5.11
			残存率 (%)	100	100	99
		500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.08	4.98	4.98
			残存率 (%)	100	100	101
	フィジオゾール・3号 (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.76	4.75	4.75
			残存率 (%)	100	99	99
フルクトラクト注 (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	5.01	4.98	4.93	
		残存率 (%)	100	100	99	
ヘスパンダー輸液 (フルゼニウス カービ)	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	6.99	6.93	6.85	
		残存率 (%)	100	100	100	
ポタコール R (大塚工場-大塚製薬)	250mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	5.26	5.25	5.24	
		残存率 (%)	100	98	100	
	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	5.04	5.04	5.04	
		残存率 (%)	100	99	99	
ラクテック G 注 (大塚工場-大塚製薬)	250mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	7.67	7.68	7.65	
		残存率 (%)	100	100	100	
	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	7.56	7.53	7.55	
		残存率 (%)	100	99	100	
リングル液「オーツカ」 (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	7.59	7.61	7.50	
		残存率 (%)	100	99	100	
蛋白アミノ酸製剤(高カロリー輸液含む)	アミカリック輸液 (テルモ-田辺三菱)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.41	5.39	5.38
			残存率 (%)	100	101	100
	アミノトリパ2号輸液 (大塚工場-大塚製薬)	900mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.46	5.40	5.47
			残存率 (%)	100	99	99
	アミノフリード輸液 (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	6.62	6.59	6.53
			残存率 (%)	100	100	99
	アミノレバン点滴静注 (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	5.80	5.83	5.85
			残存率 (%)	100	98	98

-: 変化なし

分類	配合輸液 (メーカー)	配合輸液量	時間			
			項目	0 時間	6 時間	24 時間
蛋白アミノ酸製剤 (高カロリー輸液含む)	アミパレン輸液 (大塚工場-大塚製薬)	400mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	7.05	7.06	6.95
			残存率 (%)	100	100	98
	トリパレン 2 号輸液 (大塚工場-大塚製薬)	600mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.60	4.59	4.52
			残存率 (%)	100	100	99
	ハイカリック液-2 号 (テルモ)	700mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.36	4.36	4.39
			残存率 (%)	100	99	98
	ハイカリック RF 輸液 (テルモ)	250mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.62	4.67	4.79
			残存率 (%)	100	97	99
		500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.54	4.55	4.48
			残存率 (%)	100	97	97
	ピーエヌツイン-2 号輸液 (味の素)	1,100mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.99	4.95	5.04
			残存率 (%)	100	99	98
	プラスアミノ輸液 (大塚工場-大塚製薬)	500mL	外観	無色澄明	-	-
			pH	4.45	4.47	4.48
			残存率 (%)	100	100	100
フルカリック輸液 2 号 (テルモ-田辺三菱)	1,003mL	外観	黄色澄明	-	-	
		pH	5.23	5.18	5.25	
		残存率 (%)	100	101	98	
ユニカリック N 輸液 (テルモ-田辺三菱)	1,000mL	外観	無色澄明	-	-	
		pH	4.26	4.29	4.28	
		残存率 (%)	100	100	99	

-: 変化なし

<キサンプン S 注射液と他の注射剤の配合変化>

配合方法：キサンプン S 注射液 80mg (10mL) と他剤を生理食塩液に配合する。他剤は生理食塩液または注射用水で溶解する。ただし、他剤が液剤の場合はそのまま配合し、他剤に溶解液がある場合は、溶解液で溶解する。

試験条件：配合後は室温 (14℃～29℃)・室内光下にて保管し、配合直後、6 時間、24 時間後に外観変化、pH、残存率を測定する。

分類	製品名 (メーカー)	注射剤配合量	生理食塩液量	時間			
				項目	0 時間	6 時間	24 時間
抗 生 剤	注射用ピクシリン (2g) (明治製菓)	4g	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	9.16	8.77	8.52
				残存率 (%)	100	101	99
	チエナム点滴静注用 0.5g (万有)	2g	400mL ^{注1)}	外観	淡黄色澄明	-	黄色澄明
				pH	7.52	7.27	6.58
				残存率 (%)	100	101	100
	メロペン点滴用バイアル 0.5g (大日本住友)	2g	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.93	7.89	7.83
				残存率 (%)	100	101	100
	セファメジン α 注射用 2g (アステラス)	5g	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	6.92	6.82	6.67
				残存率 (%)	100	100	100
	ファーストシン静注用 1g (武田)	4g	40mL	外観	淡黄色澄明	-	-
				pH	8.08	7.81	7.62
				残存率 (%)	100	99	100
	フルマリン静注用 1g (塩野義)	4g	200mL	外観	微黄色澄明	-	-
				pH	7.13	6.20	6.04
				残存率 (%)	100	97	84
	ユナシン -S 静注用 1.5g (ファイザー)	6g	200mL	外観	淡黄色澄明	-	-
				pH	8.80	8.51	8.38
残存率 (%)				100	99	99	
スルペラゾン静注用 1g [バイアル] (ファイザー)	4g	200mL	外観	淡黄色澄明	-	黄色澄明	
			pH	7.21	6.97	6.58	
			残存率 (%)	100	101	99	
ミノマイシン点滴静注用 100mg (ファイザー-武田)	200mg	200mL	外観	黄色澄明	-	-	
			pH	4.25	4.28	4.28	
			残存率 (%)	100	98	100	
ダラシン S 注射液 600mg (ファイザー)	2,400mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	6.41	6.45	6.68	
			残存率 (%)	100	99	99	
塩酸バンコマイシン点滴 静注用 0.5g (塩野義)	2g	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	6.38	6.35	6.36	
			残存率 (%)	100	99	100	
ハベカシン注射液 100mg (明治製菓)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	6.98	6.95	6.96	
			残存率 (%)	100	100	100	
バクタミン注 (中外)	1,000mg	200mL	外観	無色澄明	結晶析出		
			pH	9.57			
			残存率 (%)	100			
真 菌 症 治 療 剤	ジフルカン静注液 200mg (ファイザー)	400mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.95	7.88	7.91
				残存率 (%)	100	100	101
	ファンガード点滴用 75mg (アステラス)	150mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.61	7.55	7.70
				残存率 (%)	100	100	100

- : 変化なし \ : 試験せず

注1：チエナム 0.5g 当たり 100mL で溶解するとの記載があるため。

分類	製 品 名 (メーカー)	注射剤配合量	生理食塩液量	時間				
				項目	0 時間	6 時間	24 時間	
真菌症治療剤	ファンギゾン注射用 50mg (ブリistol・マイヤーズ)	50mg	200mL	外観	黄色澄明	-	-	
				pH	7.83	7.81	7.54	
				残存率 (%)	100	99	98	
	プロジフ静注液 400 (ファイザー)	800mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	8.13	8.16	8.18	
				残存率 (%)	100	100	100	
ビタミン剤	アリナミン F100 注 (武田)	100mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	6.15	6.15	6.12	
				残存率 (%)	100	100	99	
	ネオラミン・スリーピー液 (静注用) (日本化薬)	1vial	200mL	外観	淡紅色澄明	-	-	
				pH	5.09	5.11	5.20	
				残存率 (%)	100	99	98	
	ネオラミン・マルチ V 注射用 (日本化薬)	1vial	200mL	外観	黄色澄明	-	-	
				pH	5.84	5.85	5.74	
				残存率 (%)	100	99	99	
	パントシン注 10% (第一三共)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	7.13	7.05	7.12	
				残存率 (%)	100	100	99	
	ビタシミン注射液 500mg (武田)	2,000mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	7.15	6.98	6.75	
				残存率 (%)	100	100	100	
	ビタメジン静注用 (第一三共)	1vial	200mL	外観	淡赤色澄明	-	-	
				pH	5.52	5.43	5.43	
				残存率 (%)	100	100	99	
	フラビタン注射液 20mg (トーアエイヨー-アステラス)	40mg	200mL	外観	黄色澄明	-	-	
				pH	7.48	7.42	7.43	
				残存率 (%)	100	99	98	
	メチコバル注射液 500 μ g (エーザイ)	500 μ g	200mL	外観	淡赤色澄明	-	-	
				pH	7.51	7.36	7.25	
				残存率 (%)	100	101	100	
消化管薬剤	アルタット注 75 (あすか-武田)	150mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	7.06	6.96	6.91	
				残存率 (%)	100	101	100	
	ザンタック注射液 100mg (グラクソ・スミスクライン)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	7.18	7.16	7.18	
				残存率 (%)	100	101	101	
	オメプラール注用 20 (アストラゼネカ)	40mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	9.46	9.40	9.24	
				残存率 (%)	100	100	99	
	セロトーン静注液 10mg (日本たばこ-鳥居)	20mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	7.77	7.75	7.70	
				残存率 (%)	100	100	100	
	プリンペラン注射液 10mg (アステラス)	20mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	7.31	7.34	7.28	
				残存率 (%)	100	101	99	
	アデラビン 9 号注 2mL (三和化学)	20mg	200mL	外観	黄色澄明	-	-	
				pH	7.81	7.77	7.62	
				残存率 (%)	100	97	95	
	強力ネオミノファーゲンシー 静注 20mL (ミノファーゲン-エーザイ)	5vial (グリチルリチン 酸として 200mg)	200mL	外観	無色澄明	-	-	
				pH	6.87	6.82	6.84	
				残存率 (%)	100	97	98	
	ホルモン剤 副腎皮質	ソル・コーテフ静注用 1000mg (ファイザー)	1,000mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
					pH	7.52	7.49	7.28
					残存率 (%)	100	101	99

-: 変化なし

分類	製品名 (メーカー)	注射剤配合量	生理食塩液量	時間			
				項目	0 時間	6 時間	24 時間
副腎皮質ホルモン剤	デカドロン注射液 (万有)	20mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.96	7.88	7.78
				残存率 (%)	100	101	101
	水溶性プレドニン 50mg (塩野義)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	6.98	6.98	6.99
				残存率 (%)	100	100	101
	リンデロン注 100mg (2%) (塩野義)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.90	7.90	7.78
				残存率 (%)	100	99	100
(ヘパリン製剤)	ノボ・ヘパリン注 1 万単位 /10mL (持田)	30,000U	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.88	7.84	7.74
				残存率 (%)	100	99	99
	フラグミン 静注 5000 単位 /5mL (ファイザー-キッセイ)	5,000IU	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.99	7.99	7.89
				残存率 (%)	100	99	98
	ローヘパ注 500 (味の素)	5,000IU	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.73	7.78	7.68
				残存率 (%)	100	101	99
止血剤	アドナ注 (静注用) 100mg (田辺三菱-田辺)	100mg	200mL	外観	赤黄色澄明	-	-
				pH	6.69	6.66	6.95
				残存率 (%)	100	98	98
	トランサミン注 10% (第一三共)	2,500mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
pH				7.84	7.77	7.72	
残存率 (%)				100	100	100	
酵素製剤	ウロナーゼ静注用 6 万単位 (持田)	60,000U	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.34	7.22	7.24
				残存率 (%)	100	100	100
	注射用エフオーワイ 500 (小野)	2,000mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.35	5.87	4.78
				残存率 (%)	100	100	100
グルトバ注 2400 万 (田辺三菱)	2,400 万 IU	200mL	外観	白濁			
			pH				
			残存率 (%)				
強心剤	イノバン注 200mg (協和発酵キリン)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.05	7.09	7.11
				残存率 (%)	100	99	99
	カタボン Hi 注 600mg (興和-興和テバ)	600mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	6.48	6.46	6.35
				残存率 (%)	100	102	101
	ドブトレックス注射液 100mg (塩野義)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.34	7.31	7.27
				残存率 (%)	100	100	100
	プロタノール L 注 1mg (興和-興和創薬)	1mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.38	7.40	7.38
				残存率 (%)	100	99	99
循環器用剤	ノバスタン HI 注 10mg/2mL (田辺三菱)	60mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.85	7.89	7.71
				残存率 (%)	100	100	99
	ラジカット注 30mg (田辺三菱)	60mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	6.05	6.00	5.97
				残存率 (%)	100	99	99
	エコナール点滴静注液 5mg (田辺三菱)	30mg	200mL	外観	無色澄明 ^{注2)}	-	-
				pH	7.16	7.08	7.08
				残存率 (%)	100	100	100

- : 変化なし \ : 試験せず

注2 : 混合時に白濁が僅かに生じたが、軽く振り混ぜると無色澄明となった。

分類	製 品 名 (メーカー)	注射剤配合量	生理食塩液量	時間			
				項目	0 時間	6 時間	24 時間
循環器用剤	エリル点滴静注液 30mg (旭化成)	90mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.63	7.61	7.29
				残存率 (%)	100	100	99
	ニコリン H 注射液 1g (武田)	1g	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.60	7.56	7.41
				残存率 (%)	100	100	99
	ペルサンチン静注 10mg (ペーリンガーインゲルハイム)	30mg	200mL	外観	黄白濁		
				pH			
				残存率 (%)			
	ペルジピン注射液 25mg (アステラス)	48mg	200mL	外観	白濁		
				pH			
				残存率 (%)			
	ヘルベッサー注射用 250 (田辺三菱)	250mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.28	7.24	7.21
				残存率 (%)	100	101	101
	注射用ルシドロール 250mg (共和)	750mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	6.19	4.38	3.84
				残存率 (%)	100	99	100
その他の薬剤	カルチコール注射液 8.5 % 5mL (大日本住友)	2g	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.68	7.53	7.55
				残存率 (%)	100	101	101
	シグマート注 48mg (中外)	144mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.70	7.75	7.58
				残存率 (%)	100	100	101
	ソルコセリル注 2mL (東菱-大鵬)	4mL	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.84	7.80	7.77
				残存率 (%)	100	100	99
	タチオン注射用 200mg (アステラス)	200mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	7.20	7.33	7.31
				残存率 (%)	100	101	101
	トリノシン S 注射液 20mg (トーアエイヨー-アステラス)	80mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	8.83	8.81	8.78
				残存率 (%)	100	100	100
	ネオフィリン注 250mg (エーザイ)	500mg	200mL	外観	無色澄明	-	-
				pH	9.09	9.05	9.02
				残存率 (%)	100	100	101
ヒューマリン R 注 100 単位/mL (イーライリリー)	100U	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	7.87	7.69	7.76	
			残存率 (%)	100	101	101	
ヒルトニン 2mg 注射液 (武田)	2mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	7.87	7.76	7.66	
			残存率 (%)	100	100	100	
注射用プロスタンディン 20 (小野)	120 μg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	7.63	7.58	7.51	
			残存率 (%)	100	100	100	
ラシックス注 20mg (サノフィ・アベンティス)	20mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	7.95	7.90	7.80	
			残存率 (%)	100	100	100	
ラシックス注 100mg (サノフィ・アベンティス)	1,000mg	200mL	外観	無色澄明	-	-	
			pH	8.89	8.83	8.82	
			残存率 (%)	100	99	99	

- : 変化なし \ : 試験せず

<キサンプン S 注射液とカルシウムの濃度の関係>

配合方法：精製水を用いてキサンプン S 注射液と塩化カルシウムまたはグルコン酸カルシウムをそれぞれ下記の濃度になるように配合する。

配合直後から 4, 8, 24 時間後の外観変化を観察する。

試験条件：配合後は室温 (20℃)・室内光下にて保管し、配合直後、4 時間、8 時間、24 時間後に外観変化を測定する。

塩化カルシウムでの試験結果

キサンプン S 注射液 (mg/mL)	塩化カルシウム (mg/mL)	Ca ²⁺ (mEq/mL)	0 時間	4 時間	8 時間	24 時間
0.16 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 500mL の配合に相当)	0.1	0.0018	-	-	-	-
	0.2	0.0036	-	-	-	-
	0.3	0.0054	-	-	-	-
	0.4	0.0072	-	-	-	-
0.4 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 200mL の配合に相当)	0.1	0.0018	-	-	-	-
	0.2	0.0036	-	-	-	-
	0.3	0.0054	-	-	-	-
	0.4	0.0072	-	-	-	-
0.8 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 100mL の配合に相当)	0.1	0.0018	-	-	-	-
	0.2	0.0036	-	±	+	+
	0.3	0.0054	-	+	+	+
	0.4	0.0072	-	+	+	+
1.6 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 50mL の配合に相当)	0.1	0.0018	-	+	+	+
	0.2	0.0036	±	+	+	+
	0.3	0.0054	±	+	+	+
	0.4	0.0072	+	+	+	+

+: 結晶析出 ±: ごくわずかに結晶浮遊 -: 無色澄明

グルコン酸カルシウムでの試験結果

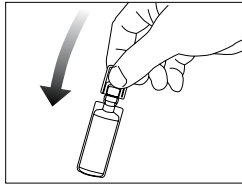
キサンプン S 注射液 (mg/mL)	グルコン酸カルシウム (mg/mL)	Ca ²⁺ (mEq/mL)	0 時間	4 時間	8 時間	24 時間
0.16 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 500mL の配合に相当)	2.4	0.0107	-	-	-	-
	2.8	0.0125	-	-	-	-
0.27 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 300mL の配合に相当)	2.4	0.0107	-	-	-	-
	2.8	0.0125	-	-	-	-
0.32 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 250mL の配合に相当)	2.4	0.0107	-	-	-	-
	2.8	0.0125	-	-	-	±
0.4 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 200mL の配合に相当)	2.0	0.0089	-	-	-	-
	2.4	0.0107	-	-	-	±
	2.8	0.0125	-	±	+	+
0.8 (キサンプン S 注射液 80mg/ 輸液 100mL の配合に相当)	0.4	0.0018	-	-	-	-
	0.8	0.0036	-	-	+	+
	1.2	0.0054	-	+	+	+
	2.4	0.0107	-	+	+	+
	2.8	0.0125	-	+	+	+

+: 結晶析出 ±: ごくわずかに結晶浮遊 -: 無色澄明

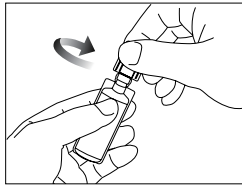
XIII. 備考

その他の関連資料

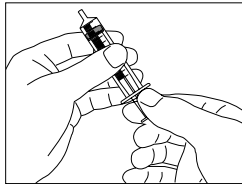
<キサボン S 注射液の操作方法>



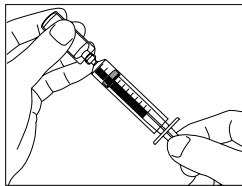
① アンプルを振り、首の部分に溜まっている液体を落とします。



② 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。



③ 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。



④ 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、内容液を抜き取ります。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。

