

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

## 5-HT<sub>2</sub>ブロッカー

日本薬局方 サルポグレラート塩酸塩錠

**アンプラーグ<sup>®</sup>錠 50mg**

**アンプラーグ<sup>®</sup>錠 100mg**

日本薬局方 サルポグレラート塩酸塩細粒

**アンプラーグ<sup>®</sup>細粒 10%**

**ANPLAG<sup>®</sup> Tablets, Fine granules**

剤形	フィルムコーティング錠，細粒	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	錠 50mg：1錠 中日局 サルポグレラート塩酸塩 50mg 含有 錠 100mg：1錠 中日局 サルポグレラート塩酸塩 100mg 含有 細粒 10%：1g 中日局 サルポグレラート塩酸塩 100mg 含有	
一般名	和名：サルポグレラート塩酸塩 洋名：Sarpogrelate Hydrochloride	
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	錠 50mg	製造販売承認年月日：1993年7月2日 薬価基準収載年月日：1993年8月27日 発売年月日：1993年10月7日
	錠 100mg	製造販売承認年月日：1993年7月2日 薬価基準収載年月日：1993年8月27日 発売年月日：1993年10月7日
	細粒 10%	製造販売承認年月日：1999年3月4日 薬価基準収載年月日：1999年5月14日 発売年月日：1999年5月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土，日，祝日，会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>	

本IFは2020年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	21
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	25
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	25
5. 化学名（命名法）	8	5. 代謝	26
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	8	6. 排泄	27
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	27
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	27
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	28
3. 有効成分の確認試験法	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	28
4. 有効成分の定量法	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
1. 剤形	12	5. 慎重投与内容とその理由	28
2. 製剤の組成	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	13	7. 相互作用	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	8. 副作用	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	14	9. 高齢者への投与	33
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	34
7. 溶出性	14	11. 小児等への投与	34
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	14. 適用上の注意	34
11. 力価	16	15. その他の注意	35
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	16. その他	35
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16	IX. 非臨床試験に関する項目	36
14. その他	16	1. 薬理試験	36
V. 治療に関する項目	17	2. 毒性試験	36
1. 効能又は効果	17		
2. 用法及び用量	17		
3. 臨床成績	17		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	38
1. 規制区分.....	38
2. 有効期間又は使用期限.....	38
3. 貯法・保存条件.....	38
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	38
5. 承認条件等.....	38
6. 包装.....	38
7. 容器の材質.....	38
8. 同一成分・同効薬.....	39
9. 国際誕生年月日.....	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	39
11. 薬価基準収載年月日.....	39
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容.....	39
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	39
14. 再審査期間.....	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	39
16. 各種コード.....	40
17. 保険給付上の注意.....	40
<b>X I. 文献</b> .....	41
1. 引用文献.....	41
2. その他の参考文献.....	42
<b>X II. 参考資料</b> .....	43
1. 主な外国での発売状況.....	43
2. 海外における臨床支援情報.....	43
<b>X III. 備考</b> .....	44
その他の関連資料.....	44

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

アンプラグは、三菱化学（株）（現：田辺三菱製薬（株））により 1981 年に合成され、非臨床試験、臨床試験を経て 1993 年慢性動脈閉塞症に関し製造が承認された日本初の 5-HT<sub>2</sub> レセプターに対する選択的拮抗薬である。

セロトニン（5-HT）は種々の作用を有しているが、血液・循環系においては、血管内皮障害部位に粘着・凝集した血小板から放出され、血小板膜上及び血管平滑筋細胞膜上の 5-HT<sub>2</sub> レセプターを介して、障害部位における血小板の凝集を増強し、また障害部位の血管を収縮させ、更に血管平滑筋を増殖させて、末梢循環不全を招来する。特に動脈硬化等の病態においては、セロトニンに対する血小板及び血管平滑筋の感受性が亢進していることが知られている。

このようなセロトニンの病態における役割から、5-HT<sub>2</sub> レセプターの拮抗薬は従来の薬剤とは全く異なった機序で末梢循環障害の治療に寄与することが期待される。

アンプラグは、選択的 5-HT<sub>2</sub> ブロッカーとしては最初に開発されたものであり、血小板凝集とりわけセロトニンにより増強される血小板凝集の抑制作用、血管収縮抑制作用等を有し、慢性動脈閉塞症モデルをはじめとする種々の血栓モデルに有効性を示す。

臨床的には、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善に対して有用性が認められている。

なお、本剤の対象疾患である慢性動脈閉塞症は比較的高齢者が多いため、高齢者や嚥下困難な患者にも服用しやすいように小型錠を開発し、2007 年 8 月に承認を取得し発売に至った。また、調剤過誤や患者自身による服用ミスが防止されることを期待して、2010 年に錠剤へ製品名を表示し、識別性を向上させた印刷錠に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) セロトニンにより増強される血小板凝集を抑制する。(in vitro)
- (2) セロトニンによる血管収縮を抑制する。(in vitro)
- (3) 低下した側副血行の血流量を増加させ、末梢循環障害を改善する。(ラット)
- (4) 慢性動脈閉塞症の潰瘍、疼痛、冷感等を改善する。
- (5) 高齢者も服用しやすいように錠剤を小型化し、錠剤本体に製品名を表示して識別性を向上させた。
- (6) 総症例数 4,807 例中 107 例（2.23%）151 件の副作用が報告されている。(再審査終了時)  
なお、重大な副作用として脳出血、消化管出血、血小板減少、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症が報告されている。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名：

アンプラーグ錠 50mg  
 アンプラーグ錠 100mg  
 アンプラーグ細粒 10%

## (2) 洋名：

ANPLAG Tablets 50mg  
 ANPLAG Tablets 100mg  
 ANPLAG Fine granules 10%

## (3) 名称の由来：

抗 (Anti) 血栓 (Plug) より「アンプラーグ」とした。

## 2. 一般名

## (1) 和名 (命名法)：

サルポグレラート塩酸塩 (JAN)

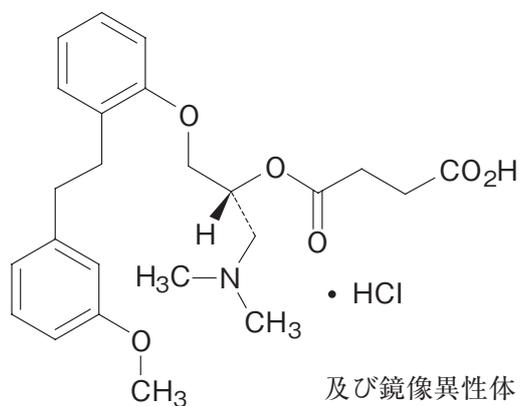
## (2) 洋名 (命名法)：

Sarpogrelate Hydrochloride (JAN)  
 Sarpogrelate (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<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>・HCl

分子量：465.97

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名 (命名法)

(2*RS*)-1-Dimethylamino-3-{2-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenoxy}propan-2-yl hydrogen succinate monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

MCI-9042 (治験番号)

### 7. CAS 登録番号

125926-17-2 (free base)

135159-51-2 (Sarpogrelate Hydrochloride)

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

## (2) 溶解性：

水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

0.01mol/L 塩酸試液に溶ける。

## (3) 吸湿性：

本品を相対湿度約 43%，64%，79%及び 93%の一定湿度に保った容器中に 9 ヶ月保存し、その間の重量変化と水分量をカールフィッシャー法で測定した結果、いずれの条件でも吸湿性は認められなかった。

## (4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

該当資料なし

## (5) 酸塩基解離定数：

$pK_{a1}$ ：3.74（カルボン酸の解離定数）

$pK_{a2}$ ：8.45（アミノ基の解離定数）

## (6) 分配係数：

該当資料なし（水-オクタノール系の分配係数に関するデータがない。）

<参考>各種 pH の緩衝液とクロロホルムとの分配率

サルボグレラート塩酸塩の各種 pH の緩衝液とクロロホルムとの分配率を測定した結果、pH2 では水層に、pH4～10 ではクロロホルム層に分配した。

緩衝液の pH	2.00	4.00	6.00	7.00	8.00	9.00	10.00
分配率= クロロホルム/緩衝液	25/75	96/4	98/2	98/2	98/2	93/7	75/25

## (7) その他の主な示性値：

紫外吸収（UV）スペクトル：比吸光度  $E_{1cm}^{1\%}(271.9nm) = 79.45$

（メタノール溶液）

水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH*1		ポリエチレン袋 (二重) + スチール缶	4 年	変化なし
加速試験	40℃, 75%RH*1		ポリエチレン袋 (二重) + スチール缶	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験*2	温度	45℃, 暗所*2	無色ガラス瓶 (気密)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃, 75%RH 暗所*2	無色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化なし
		40℃, 75%RH*3	ガラスシャーレ (開放)	6 ヶ月	変化なし
	光	室温, 白色蛍光灯 (2,000lx)*2	シャーレ (開放)	28 日	変化なし
		D65 ランプ (1,000lx)*3	ガラスシャーレ (開放)	141 万 lx・h	変化なし
		室温, 近紫外線蛍光灯*2	シャーレ (開放)	3 日	変化なし

\*1. 試験項目：性状，確認試験，水分，含量，類縁物質，結晶形

\*2. 試験項目：性状，pH，確認試験，融点，純度試験，乾燥減量，粉末 X 線回折，含量

\*3. 試験項目：性状，粉末 X 線回折，類縁物質

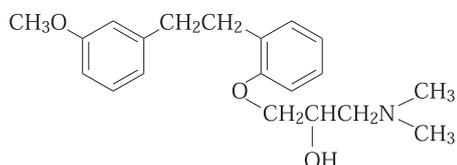
#### <水溶液状態での安定性>

水溶液状態において，低温より高温で，酸性条件下よりアルカリ性条件下で分解は速く，また光により分解物の生成が認められた。

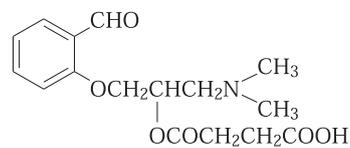
試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
水溶液中	40℃	アンプル	6 日	含量が経時的に変化し，6 日目の残存率は約 80%であった。
	80℃	アンプル	3 時間	含量が経時的に変化し，3 時間目の残存率は約 82%であった。
	40℃, pH2	アンプル	7 日	含量が経時的に変化し，7 日目の残存率は約 78%であった。
	40℃, pH6	アンプル	12 時間	含量が経時的に変化し，12 時間目の残存率は約 76%であった。
	40℃, pH10	サンプル瓶	30 分	含量が経時的に変化し，30 分目の残存率は約 73%であった。
	室温, 白色蛍光灯	アンプル	10 日	含量が経時的に変化し，10 日目の残存率は約 83%であった。

試験項目：性状，pH，純度試験，含量

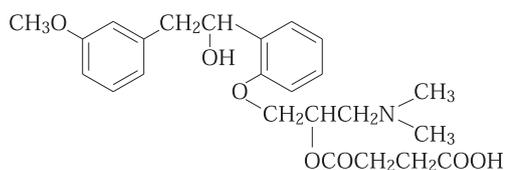
なお、前記試験において水溶液中にアルカリ条件下で生じた分解物は下の分解物 I である。また光により生じた分解物は分解物 II, III, IV の 3 種と考えられている。



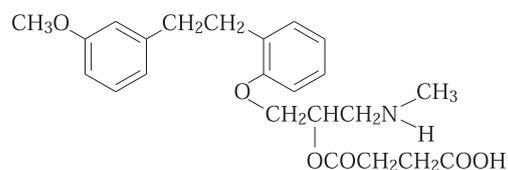
分解物 I (主要代謝物 M-1)  
(±)-3-dimethylamino-1-[*o*-(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]-2-propanol



分解物 II  
(±)-3-dimethylamino-1-(*o*-formylphenoxy)-2-propyl hydrogen succinate



分解物 III  
(±)-3-dimethylamino-1-[*o*-[2-(*m*-methoxyphenyl)-1-hydroxyethyl]-2-propyl hydrogen succinate



分解物 IV  
(±)-1-[*o*-[2-(*m*-methoxyphenyl)phenoxy]-3-methylamino-2-propyl hydrogen succinate

### 3. 有効成分の確認試験法

日局「サルポグレラート塩酸塩」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応

### 4. 有効成分の定量法

日局「サルポグレラート塩酸塩」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液 (3→1000)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：272nm)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

##### 1) アンブラーグ錠

	錠 50mg			錠 100mg		
有効成分 (1錠中)	日局 サルポグレラート塩酸塩 50mg			日局 サルポグレラート塩酸塩 100mg		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠			白色・フィルムコーティング錠		
外形						
規格	直径(mm) 6.6	厚さ(mm) 3.0	重量(mg) 90	直径(mm) 7.7	厚さ(mm) 4.1	重量(mg) 178

##### 2) アンブラーグ細粒

	細粒 10%
有効成分 (1g中)	日局 サルポグレラート塩酸塩 100mg
性状・剤形	白色・細粒

#### (2) 製剤の物性 :

アンブラーグ錠

硬度

錠 50mg : 30N

錠 100mg : 40N

#### (3) 識別コード :

該当しない

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

錠 50mg : 1錠中 日局 サルポグレラート塩酸塩 50mg 含有

錠 100mg : 1錠中 日局 サルポグレラート塩酸塩 100mg 含有

細粒 10% : 1g中 日局 サルポグレラート塩酸塩 100mg 含有

## (2) 添加物：

錠 50mg	セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、クエン酸水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク
錠 100mg	
細粒 10%	白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸水和物、ヒプロメロース、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、トリアセチン、タルク、ステアリン酸カルシウム、サッカリンナトリウム水和物

## (3) その他：

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

< 錠 50mg, 錠 100mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験*1	40℃, 75%RH		PTP +アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	分解物が経時的に増加した（規格内）が、その他の試験項目は変化なし。
			ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	分解物が経時的に増加した（規格内）が、その他の試験項目は変化なし。
苛酷試験*2	温度	45℃, 暗所	PTP +アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	3 ヶ月	分解物の生成が認められた（規格内）が、その他の試験項目は変化なし。
			アルミニウム缶 (乾燥剤入り)	3 ヶ月	分解物の生成が認められた（規格内）が、その他の試験項目は変化なし。
	湿度	25℃, 75%RH, 暗所	シャーレ（開放）	6 ヶ月	分解物の生成が認められた（規格内）が、その他の試験項目は変化なし。
	光	室温, 白色蛍光灯	シャーレ（開放）	28 日	分解物の生成が認められた（規格内）が、その他の試験項目は変化なし。

苛酷試験は、従前剤形の試験結果である。

\*1. 試験項目：性状、純度試験、硬度、吸湿量、溶出試験、含量

\*2. 試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、乾燥減量、硬度、質量偏差試験、溶出試験、純度試験、含量

#### IV. 製剤に関する項目

<細粒 10%>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH, 暗所		アルミニウム ポリエチレン袋	3年	分解物が経時的に増加し(規格内)含量のわずかな低下を認めたが, その他の試験項目は変化なし。
加速試験*2	40℃, 75%RH, 暗所		アルミニウム ポリエチレン袋	6ヵ月	分解物が経時的に増加した(規格内)が, その他の試験項目は変化なし。
苛酷試験*2	温度	60℃, 暗所	シャーレ(開放)	3ヵ月	外観が1ヵ月目に淡黄色に変化し, 3ヵ月目には黄褐色を示した。分解物が経時的に増加し, 3ヵ月目には13.1%まで増加し, 含量の低下も認めた。
	湿度	40℃, 75%RH, 暗所	シャーレ(開放)	7日	3日目から表面部分にブロッキングを認めた。分解物が経時的に増加し, 7日目には40.6%まで増加し, 含量の低下も認めた。
	光	25℃, 白色蛍光灯 (2,000lx)	シャーレ(開放)	4週	4週目に分解物をわずかに認めたが, その他の試験項目は変化なし。
		25℃, 近紫外蛍光灯	シャーレ(開放)	3日	変化なし

\*1. 試験項目: 性状, 確認試験, 乾燥減量, 質量偏差試験, 粒度試験, 溶出試験, 純度試験, 含量

\*2. 試験項目: 性状, 確認試験, 乾燥減量, 粒度試験, 溶出試験, 純度試験, 含量

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

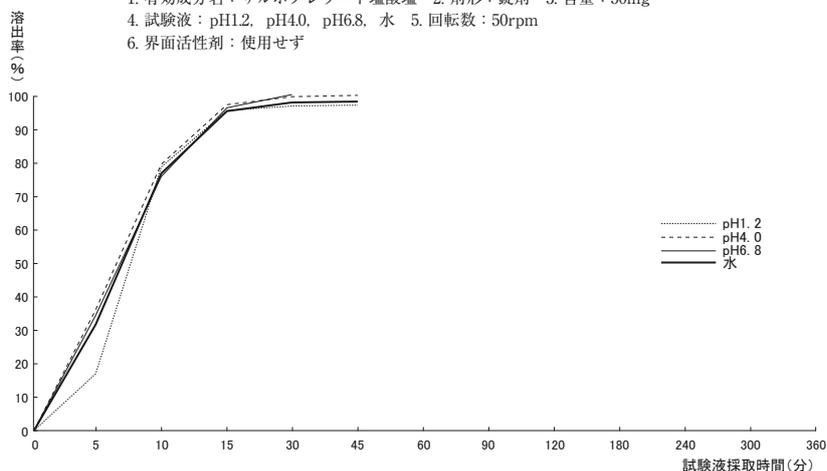
#### 7. 溶出性

<錠>

日局「サルボグレラート塩酸塩錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

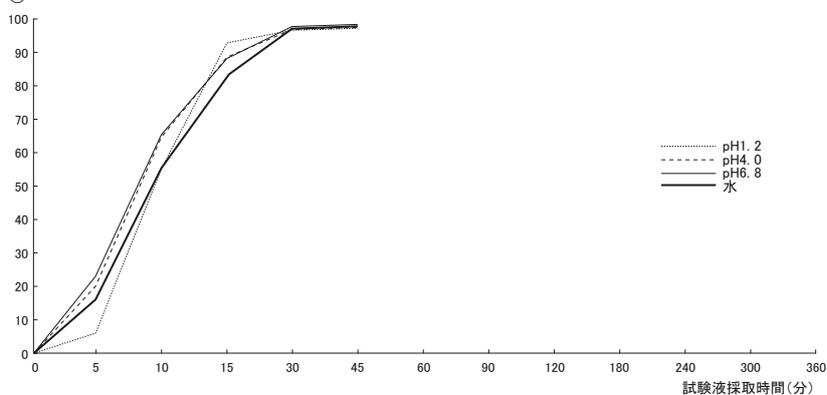
#### アンプラーグ錠 50mg<sup>a)</sup>

- 有効成分名: サルボグレラート塩酸塩 2. 剤形: 錠剤 3. 含量: 50mg
- 試験液: pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数: 50rpm
- 界面活性剤: 使用せず



アンブラーグ錠 100mg<sup>a)</sup>

1. 有効成分名：サルボグレラート塩酸塩 2. 剤形：錠剤 3. 含量：100mg  
 4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm  
 6. 界面活性剤：使用せず

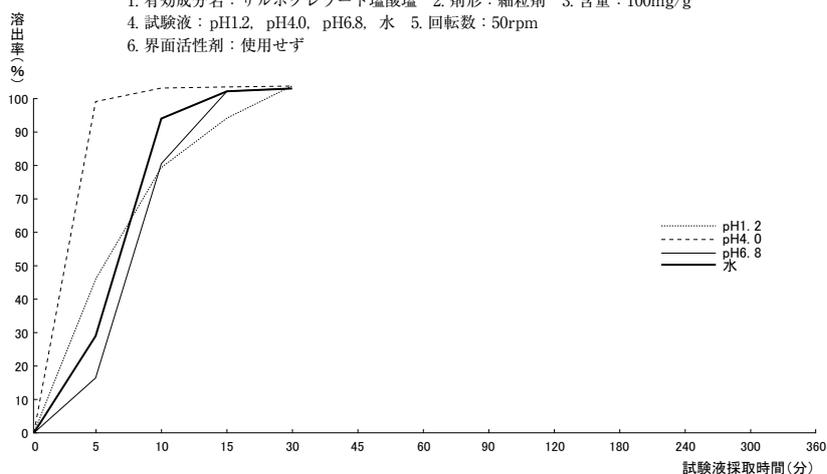


## &lt;細粒&gt;

日局「サルボグレラート塩酸塩細粒」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85%以上である。

アンブラーグ細粒 10%<sup>b)</sup>

1. 有効成分名：サルボグレラート塩酸塩 2. 剤形：細粒剤 3. 含量：100mg/g  
 4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm  
 6. 界面活性剤：使用せず



## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

## &lt;錠&gt;

日局「サルボグレラート塩酸塩錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

## &lt;細粒&gt;

日局「サルボグレラート塩酸塩細粒」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

<錠>

日局「サルボグレレート塩酸塩錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液（1→1000）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272nm）

<細粒>

日局「サルボグレレート塩酸塩細粒」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液（1→1000）

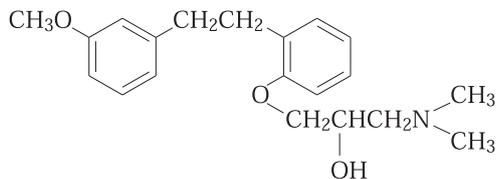
検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272nm）

##### 11. 力価

該当しない

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

錠剤及び細粒剤の各種条件下における安定性試験（IV.4.「製剤の各種条件下における安定性」参照）において、分解物 I の生成が認められている。



分解物 I（主要代謝物 M-1）

(±)-3-dimethylamino-1-[*o*-(*m*-methoxy-phenethyl)phenoxy]-2-propanol

##### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

##### 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善

## 2. 用法及び用量

サルポグレラート塩酸塩として、通常成人1回100mgを1日3回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

## 3. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果<sup>1~7)</sup>：

血管造影あるいは無侵襲診断法により血管の閉塞部位が確認された慢性動脈閉塞症患者を対象とし、6週間の投与を行った臨床試験（二重盲検比較試験を含む）において、194例の末梢循環不全に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状に対する効果、全般改善度及び有用度は以下のとおりであった。

評価項目	症状別効果及び全般改善度（例）					合計 (例)	改善率% 改善以上
	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化		
潰瘍	54	46	29	20	17	166	60.2
安静時疼痛	34	44	31	39	4	152	51.3
冷感	12	25	21	70	1	129	28.7
全般改善度	52	64	30	35	13	194	59.8

	極めて 有用	有用	やや 有用	無用	有害	合計 (例)	有用度% 有用以上
有用度	58	67	45	19	5	194	64.4

1) 山口 寛 他：臨床医薬 1991；7（6）：1235-1241

2) 古川欽一 他：臨床医薬 1991；7（6）：1193-1204

3) 古川欽一 他：臨床医薬 1991；7（6）：1205-1226

4) 古川欽一 他：臨床医薬 1991；7（8）：1747-1770

5) 山口 寛 他：臨床医薬 1991；7（8）：1771-1782

6) 星野俊一 他：薬理と治療 1998；26（1）：47-59

7) 江里健輔 他：薬理と治療 1998；26（1）：61-74

(3) 臨床薬理試験<sup>8)</sup>：

健康成人男子を対象として、本剤 25, 50, 100, 200, 400mg をそれぞれ 6 例に単回投与した試験において、臨床的に問題となる自他覚所見は認められなかった。

健康成人男子を対象として、本剤 1 回 100mg 又は 200mg の 1 日 3 回 5 日間をそれぞれ 6 例に反復投与した試験において、1 回 100mg 投与群の 6 例中 1 例に軽度の全身倦怠感、1 回 200mg 投与群の 6 例中 1 例に腹部膨満感が認められた。

## V. 治療に関する項目

単回投与、反復投与のいずれの群においても、血圧、心拍数、呼吸数、体温に影響は認められず、臨床検査値にも異常変動は認められなかった。

8) 磯貝行秀 他：臨床医薬 1991；7（6）：1177-1192

注) 本剤の慢性動脈閉塞症に対して承認されている用法・用量は、「通常成人 1 回 100mg，1 日 3 回」である。

### (4) 探索的試験<sup>3)</sup>：

慢性動脈閉塞症患者 140 例を対象に、封筒法により、150mg/日（L 群）、300mg/日（M 群）及び 450mg/日（H 群）の 3 群に分け、各群とも 3 用量を各用量を 1 日 3 回に分けて、6 週間投与した。改善以上の改善率は L 群 45%、M 群 65% 及び H 群 69% であり、H 群は L 群より改善率が高い傾向にあった。副作用及び臨床検査値異常変動は、どちらも高用量になるほど「やや安全性に問題あり」と判定された症例が多かった。有用度は有用以上で L 群 52%、M 群 74% 及び H 群 69% で、M 群と H 群の有用率はほぼ同程度であり、L 群の有用率を約 20% 上回っていた。

以上より、慢性動脈閉塞症に対する本剤の至適用量は 300mg/日と判断された。

3) 古川欽一 他：臨床医薬 1991；7（6）：1205-1226

注) 本剤の慢性動脈閉塞症に対して承認されている用法・用量は、「通常成人 1 回 100mg，1 日 3 回」である。

### (5) 検証的試験：

#### 1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

#### 2) 比較試験<sup>4)</sup>：

慢性動脈閉塞症患者 161 例を対象に、本剤又はチクロピジン塩酸塩を 6 週間投与し、両剤の有用性を比較検討した結果、本剤の有用性が認められた。

4) 古川欽一 他：臨床医薬 1991；7（8）：1747-1770

#### 3) 安全性試験<sup>5)</sup>：

慢性動脈閉塞症患者に本剤を 300mg/日（分 3）、原則として 6 ヶ月以上投与して安全性を検討した。本剤投与 24 例中、試験開始後 4 週目に、頭痛により投与を中止した 1 例を長期投与対象外とした。他の 23 例中、6 ヶ月以上投与された症例は 21 例であった。改善度は改善以上 52%、有用度は有用以上 78% であった。副作用は 24 例中 2 例（一過性の顔面のほてり 1 例、頭痛 1 例）に発現した。臨床検査値異常では、白血球上昇（7,500→8,900）、 $\gamma$ -GTP 上昇（43→63）が各 1 例に認められた。

なお、間歇跛行の認められた 7 例のうち、5 例で跛行距離が改善した。跛行距離の平均値は投与前 629m、投与終了時 1214m で、投与後有意に延長した。

5) 山口 寛 他：臨床医薬 1991；7（8）：1771-1782

#### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

## (6) 治療的使用：

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

■使用成績調査<sup>9)</sup>

アンプラーグ錠 50mg 及び錠 100mg について、1993 年 10 月 7 日から 1996 年 12 月 31 日まで承認効能である慢性動脈閉塞症患者を対象とした使用成績調査を実施した。有効性解析対象症例は 4,071 例で、潰瘍の改善度及び肉芽の改善度に加え、感染、疼痛、冷感、間歇性跛行の改善度を総合的に評価し、6 段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）で評価した結果、著明改善及び改善を合わせた改善率は 51.1% (2,081/4,071 例) であった。

安全性解析対象症例 4,494 例における副作用発現率は 2.00% (90/4,494 例) で、主な副作用は嘔気 9 件 (0.20%)、胸やけ 9 件 (0.20%)、ALT(GPT)上昇 8 件 (0.18%)、腹痛 7 件 (0.16%)、発赤 7 件 (0.16%) であった。

9) 三菱ウェルファーマ (株)：新薬と臨牀 2004；53 (11)：1295-1326

■特定使用成績調査<sup>10)</sup>

## ① 高血圧を合併した慢性動脈閉塞症患者に対する有用性の検討

閉塞性動脈硬化症は高血圧を高頻度に合併することが報告されていることから、高血圧を合併する慢性動脈閉塞症患者を対象として、アンプラーグ錠 50mg、錠 100mg 及び細粒 10% の安全性及び有効性を検討する目的で、2001 年 1 月から 2002 年 3 月まで特定使用成績調査を実施した。

有効性解析対象症例は 522 例で、6 段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）の全般改善度で評価した結果、著明改善及び改善を合わせた改善率は 57.9% (302/522 例) であった。また、臨床症状（冷感、しびれ感、間歇性跛行、安静時疼痛、潰瘍）及び足関節上腕血圧比 (ABPI) を有意に改善した。

血圧・脈拍数に対する影響を投与前後で対比が可能であった 367 例で投与 24 週後に調査した結果、収縮期・拡張期血圧及び脈拍数の有意な低下が認められた。本剤投与による降圧効果への影響を検討するため、「本剤投与開始前からすでに降圧薬が使用された群」と「本剤と同時にし投与開始以降に降圧薬を使用された群」に分けて解析した結果、「本剤と同時にし投与開始以降に降圧薬を使用された群」において、降圧の程度が大きかった。

安全性解析対象症例 540 例における副作用発現率は 3.89% (21/540 例) で、主な副作用は LDH 上昇、高トリグリセライド血症等の代謝・栄養障害 7 件 (1.30%)、血圧上昇、高血圧悪化等の心・血管障害（一般）5 件 (0.93%)、 $\gamma$ -GTP 上昇、AST(GOT)上昇等の肝臓・胆管系障害 5 件 (0.93%) であった。

10) 三菱ウェルファーマ (株)：新薬と臨牀 2006；55 (3)：454-468

## ② 日本語版歩行障害質問票を用いた間歇性跛行患者に対する有用性の検討

日本語版歩行障害質問票 (Walking Impairment Questionnaire：WIQ) を用いた慢性動脈閉塞症の間歇性跛行患者に対するアンプラーグの有用性を検討する目的で、2005 年 5 月から 2006 年 11 月まで特定使用成績調査を実施した。

full analysis set (FAS) 解析を行った 419 例 (74.2±9.3 歳) では WIQ の全項目に有意な上昇 (平均追跡期間 27.7±10.1 週) がみられ、痛みのスコアは 49.6±26.5 →64.0±25.0、歩行距離のスコアは 30.6±29.7→42.9±33.7、歩行スピードのスコ

## V. 治療に関する項目

---

アは  $28.4 \pm 24.7 \rightarrow 39.0 \pm 29.3$ , 階段を上がる能力のスコアは  $34.8 \pm 30.8 \rightarrow 46.7 \pm 35.3$  と有意に上昇した (いずれも  $p < 0.0001$ )。

per-protocol set (PPS) 解析を行った 354 例 (平均追跡期間  $30.5 \pm 8.1$  週) でも FAS と同様の反応が認められ, 各スコアは  $49.4 \pm 26.2 \rightarrow 64.3 \pm 24.3$ ,  $28.9 \pm 28.0 \rightarrow 41.8 \pm 33.0$ ,  $28.1 \pm 24.4 \rightarrow 39.1 \pm 29.5$ ,  $33.7 \pm 30.2 \rightarrow 46.8 \pm 35.4$  と有意に上昇した (いずれも  $p < 0.0001$ )。また, 安静時の足関節上腕血圧比 (ABI) が  $0.81 \pm 0.22 \rightarrow 0.86 \pm 0.23$  と有意に上昇 ( $p < 0.0001$ ) したが, 足関節上腕血圧比には有意な変化は認められなかった。

安全性解析対象症例 559 例中, 副作用は 27 例 (4.83%) に認められ, 主な副作用は腹部不快感や便秘などの胃腸障害 (10 例, 1.79%), 発疹などの皮膚・付属器障害 (8 例, 1.43%) であった。重篤な副作用としては, くも膜下出血 1 件 (80 代女性) が報告された。その他出血関連の副作用は 3 例報告されたが, いずれも重篤ではなかった。

11) Matsuo, H. et al. : Ann. Vasc. Dis. 2008 ; 1 (2) : 102-110

### 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

チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、リマプロストアルファデクス、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム

## 2. 薬理作用

## (1) 作用部位・作用機序：

作用部位：血小板，血管平滑筋の 5-HT<sub>2</sub>（セロトニン）レセプター

作用機序：本剤は，血小板及び血管平滑筋における 5-HT<sub>2</sub> レセプターに対する特異的な拮抗作用を示す。その結果，抗血小板作用及び血管収縮抑制作用を示す<sup>12~15)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

## 1) 動物実験の結果

(1) 血小板凝集抑制作用<sup>12)</sup>

本剤は各種動物の血小板を用いた *in vitro* の試験において，コラーゲンによる血小板凝集，ADP 又はアドレナリンによる血小板の二次凝集を抑制し，コラーゲンによるヒト血小板凝集の IC<sub>50</sub> 値は 4.5μmol/L であった。

本剤は，セロトニンとコラーゲンの共存下での血小板凝集に対してはより強力な阻害を示し，ヒト血小板凝集に対する IC<sub>50</sub> 値は 0.1μmol/L であった。

また，ウサギ血小板において，本剤は，コラーゲンによる血小板凝集を阻害する濃度で，血小板凝集に伴うセロトニンの放出反応を抑制した。

(2) 抗血栓作用<sup>16, 17)</sup>

ラウリン酸注入によるラット末梢動脈閉塞症モデルに対し，本剤は 10mg/kg の経口投与から壊死の進展を有意に抑制したが，チクロピジン塩酸塩は 100mg/kg の経口投与で有意な抑制効果を示した<sup>16)</sup>。

電気刺激によるマウスの腸間膜動脈血栓モデルにおいて本剤は 12.5mg/kg の経口投与から有意な閉塞開始時間の延長作用が認められたが，チクロピジン塩酸塩は 100mg/kg 以上の経口投与で延長作用を示した。50%延長する投与量はそれぞれ 23mg/kg, 120mg/kg であった<sup>17)</sup>。

ラットの頸動脈の一部をポリエチレンチューブで置換し，3 日後のチューブ内血栓形成を指標に検討したところ，本剤の ED<sub>50</sub> は 18mg/kg，チクロピジン塩酸塩は 150mg/kg であった<sup>17)</sup>。

(3) 血管収縮抑制作用<sup>12, 13)</sup>

ラット尾動脈の血管平滑筋標本を用いた *in vitro* の試験において，セロトニンによる血管平滑筋の収縮を抑制し，その Ki 値は 0.018μmol/L であった。ラット胃底平滑筋に対する作用は弱く (Ki 値 0.69μmol/L)，5-HT<sub>2</sub> 受容体に対する選択性が示された<sup>12)</sup>。

また血小板凝集に伴い，血小板から血管収縮物質が放出され血管平滑筋が収縮するが，この収縮を抑制し，その IC<sub>50</sub> 値は 0.13μmol/L であった<sup>13)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (4) 微小循環改善作用<sup>18)</sup>

右側大腿動脈を結紮し、4～6週経過させて側副血行路を発達させたラットにおいて、本剤は、経口投与によりセロトニンによる側副血行路循環障害を改善し、そのED<sub>50</sub>値は18mg/kgであった。

## 2) ヒトにおける試験結果

### (1) 血小板凝集抑制作用 (*ex vivo*)<sup>1, 19)</sup>

健康成人男子6例に本剤100mgを単回投与し、経時的にセロトニンとコラーゲン同時添加により誘発される血小板凝集率を測定したところ、凝集抑制作用は投与1.5時間後に最大となり、その作用は4～6時間持続した。12時間後では凝集能は回復傾向を示した<sup>19)</sup>。

慢性動脈閉塞症患者において、本剤を1回100mg、1日3回毎食後経口投与し、経時的にセロトニンとコラーゲン同時添加により誘発される血小板凝集率を測定したところ、投与開始日の投与1.5時間後に凝集率は有意に抑制され、その効果は4週間の投与期間中持続した<sup>1)</sup>。

### (2) 赤血球に対する作用<sup>1)</sup>

閉塞性動脈硬化症患者6例に本剤75～300mg/日(分3)を4週間投与し、Reidの変法で赤血球のろ過速度を測定したところ、投与開始日よりろ過速度は有意に上昇した。

### (3) 末梢循環改善作用<sup>20)</sup>

慢性動脈閉塞症患者18例に本剤300mg/日(分3)を2週間投与し、下肢の皮膚温度と経皮的組織酸素分圧を測定した。患肢の皮膚温度と経皮的組織酸素分圧は有意に上昇したが、健肢では有意のな上昇は認められなかった。

### (4) 潰瘍の推移<sup>4)</sup>

四肢に虚血性潰瘍を認め、閉塞部位が確認された慢性動脈閉塞症患者70例において、本剤300mg/日(分3)を6週間投与したところ、潰瘍の大きさは、本剤投与2週目より有意に縮小した。

## (3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1) 治療上有効な血中濃度：

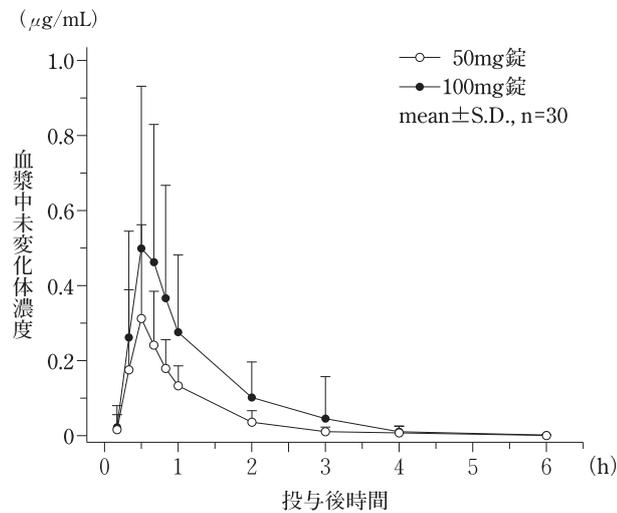
該当資料なし

## (2) 最高血中濃度到達時間：

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

健康成人男子 (n=30) に新処方 (小型) 錠の 50mg 及び 100mg を絶食時単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータは次のとおりである<sup>21)</sup>。



	錠 50mg	錠 100mg
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.3636±0.2488	0.7218±0.4041
t <sub>max</sub> (h)	0.689±0.321	0.889±0.651
t <sub>1/2</sub> (h)	0.753±0.149	0.753±0.169
AUC <sub>0→∞</sub> (μg·h/mL)	0.2908±0.1199	0.5958±0.2665

(Mean±S.D., n=30)

## &lt;参考&gt;

(旧処方錠 100mg1錠単回経口投与)<sup>19)</sup>

健康成人 6 名に対し、食後に錠 100mg を単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.92 時間で最高値に達し、その値は 0.535±0.096 μg/mL であり、生物学的半減期は約 0.69 時間であった。

VII. 薬物動態に関する項目

	未変化体	M-1
Cmax( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.535 $\pm$ 0.096	0.036 $\pm$ 0.010
tmax(h)	0.92 $\pm$ 0.59	1.08 $\pm$ 0.59
t <sub>1/2</sub> (h)	0.69 $\pm$ 0.14	2.65 $\pm$ 0.59
AUC <sub>0<math>\rightarrow</math><math>\infty</math></sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	0.575 $\pm$ 0.191	0.123 $\pm$ 0.041

(Mean $\pm$ S.D., n=6)

(細粒 10%1g 単回経口投与)<sup>22)</sup>

健康成人 24 名に、細粒 10%1g 及び錠 100mg1 錠を 2 剤 $\times$ 2 期のクロスオーバー法により投与して測定した単回経口投与時の体内動態パラメータは次のとおりであった。分散分析で比較した結果、Cmax, AUC 及び MRT (平均滞留時間) のいずれも製剤間に有意差は認められなかった。

	Cmax( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	MRT(h)
細粒 10% 1g	0.67 $\pm$ 0.30	0.55 $\pm$ 0.23	0.88 $\pm$ 0.20
錠 100mg 1 錠	0.76 $\pm$ 0.42	0.60 $\pm$ 0.32	0.90 $\pm$ 0.31

(Mean $\pm$ S.D., n=24)

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

錠 50mg : 0.9609 $\pm$ 0.2219/h<sup>21)</sup>

錠 100mg : 0.9667 $\pm$ 0.2179/h<sup>21)</sup>

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<sup>23)</sup> :

ヒト血清 : 95%以上

3. 吸収<sup>24)</sup>

健康成人における経口吸収率は尿、糞中への未変化体及び代謝物の排泄率より 50%以上と推定される。

## 4. 分布

## (1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

雄ラットに <sup>14</sup>C-サルポグレラート塩酸塩 20mg/kg を単回投与したとき、脳組織内放射能濃度は投与 30 分後でピークを示した。このときの脳組織内濃度は、血漿中濃度の 1/20 以下であり、薬物の脳組織内への移行はわずかであった<sup>25)</sup>。

## (2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

妊娠 19 日目のラットに <sup>14</sup>C-サルポグレラート塩酸塩 20mg/kg を単回経口投与したとき、胎児全身中濃度及び胎盤中放射能濃度は投与後 30 分でピークを示した。このときの全身中及び胎盤中の濃度は母獣中血漿中の濃度のそれぞれ約 1/4 及び 1/36 と低値であり、胎児への薬物の移行は血液-胎盤関門により阻害されるものと推察された。

投与 24 時間後には胎盤及び胎児中放射能濃度は、母獣血漿中濃度と同様に減少した<sup>26)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

分娩後 7 日目のラットに <sup>14</sup>C-サルポグレラート塩酸塩 20mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後徐々に増加し、投与後 8 時間で最高濃度 (1.32µg/mL) を示した<sup>26)</sup>。

## (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>ラットにおける組織内分布の概略

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-サルポグレラート塩酸塩 20mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の組織中放射能濃度は投与後 15 分から 30 分に最高値に達し、肝臓、腎臓及び肺に血漿中より高い放射能の分布が認められた。他の脳組織内放射能濃度は血漿中濃度と同等かもしくは低値であった<sup>25)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

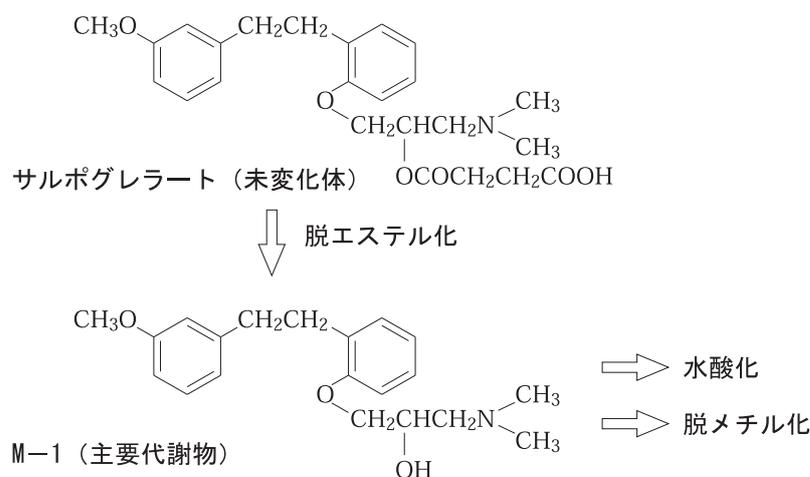
雄ラットに1日1回20mg/kgを21日間反復経口投与したとき、21日目の投与後30分の組織内放射能濃度で血漿中濃度より高い値を示したのは肝臓及び腎臓であり、その他の組織中濃度は血漿中濃度と同等かもしくは低値であった<sup>27)</sup>。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>24)</sup>：

代謝部位：主な代謝部位は肝臓と推定される。

代謝経路：サルボグレラート塩酸塩はヒトにおいて主にコハク酸エステルの脱エステル化(M-1)とそれに続く芳香環の水酸化、脱メチル化等により代謝される。



#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

サルボグレラート塩酸塩は脱エステル化された後、代謝物は複数のチトクローム P450 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) で代謝される。(in vitro)

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>13, 15, 27)</sup>：

主要代謝物 M-1 の活性は、未変化体の約 10 倍であった。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ<sup>19)</sup>：

(主要代謝物 M-1 の薬物動態パラメータ)

健康成人 6 名に錠 100mg を単回経口投与した時、血漿中の M-1 (主要代謝物) 濃度推移より求めた薬物動態パラメータは、次のとおりであった。

C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.036±0.010
t <sub>max</sub> (h)	1.08±0.59
t <sub>1/2</sub> (h)	2.65±0.59
AUC <sub>0→∞</sub> (μg・h/mL)	0.123±0.041

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>24)</sup> :

尿及び糞中

(2) 排泄率<sup>24)</sup> :

健康成人 6 名に錠 100mg を単回経口投与した時の投与後 24 時間までの尿中には大部分が抱合型代謝物として排泄され、合計排泄率は 44.5%、糞中の合計排泄率は 4.2%であった。

## (3) 排泄速度 :

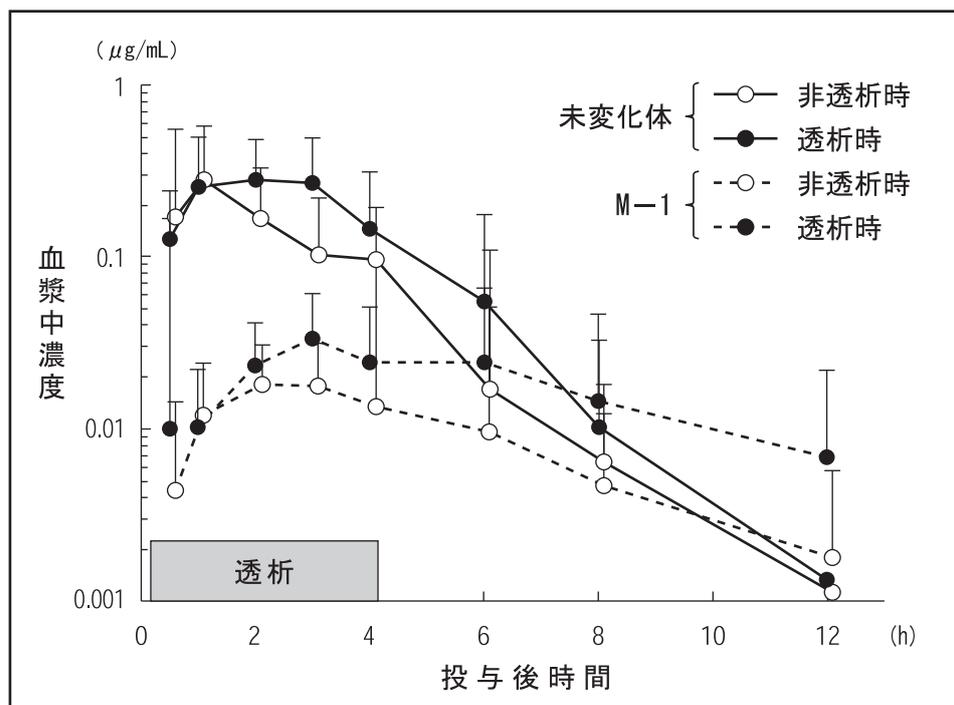
該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

血液透析<sup>29)</sup> : 維持透析患者 12 例に対し、透析日、非透析日にそれぞれ錠 100mg を経口単回投与し、経時的に血漿中の未変化体及び主要代謝物 M-1 の濃度を測定した。また、透析日にはダイアライザーの前後で採血し、薬剤の透析クリアランスを算出した。非透析日の未変化体と M-1 の最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) はそれぞれ  $0.44 \pm 0.38 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.028 \pm 0.005 \mu\text{g/mL}$ 、半減期 ( $t_{1/2}$ ) は  $0.9 \pm 0.3\text{h}$ 、 $1.5 \pm 0.4\text{h}$ であった。t<sub>max</sub>は未変化体が  $2.2 \pm 1.3\text{h}$ 、M-1 が  $2.5 \pm 2.2\text{h}$ であり、健康人での報告に比べて遅延がみられた。未変化体と M-1 の透析クリアランスはそれぞれ  $0.84\text{mL/min}$ 、 $-2.54\text{mL/min}$ であり、透析性はほとんどないと考えられた。



## 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（現段階では定められていない）

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

(1) 出血している患者（血友病，毛細血管脆弱症，消化管潰瘍，尿路出血，喀血，硝子体出血等）〔出血を更に増強する可能性がある。〕

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

<解説>

(1) 出血している患者では，本剤の作用により止血困難が予想されるため，類薬の記載を参考に設定した。

(2) 動物実験（ラット）の器官形成期投与試験において，胚胎児死亡率増加及び新生児生存率低下が報告されていることから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

(1) 月経期間中の患者〔出血を増強するおそれがある。〕

(2) 出血傾向並びにその素因のある患者〔出血傾向を増強するおそれがある。〕

(3) 抗凝固剤（ワルファリン等）あるいは血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン，チクロピジン塩酸塩，シロスタゾール等）を投与中の患者〔出血傾向を増強するおそれがある。〕

(4) 重篤な腎障害のある患者〔排泄に影響するおそれがある。〕

<解説>

(1) 月経期間中の出血を考慮し，類薬の記載を参考に設定した。

(2) 出血傾向並びにその素因のある患者では，本剤の作用により出血傾向が増強される可能性があるため，類薬の記載を参考に設定した。

(3) 動物実験（ラット）においてワルファリンとの相加効果がみられており，血小板機能を抑制する薬剤との併用により出血傾向が増強される可能性があるため，類薬の記載を参考に設定した。

(4) 本剤は腎排泄が認められることから，腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。

<解説>

類薬の「使用上の注意」を参考に記載した。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

## (2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤（ワルファリン等）	出血傾向を増強するおそれがある。	相互に作用を増強する。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 （アスピリン、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール等）		

<解説>

## ① 抗凝固剤

本剤は血小板凝集抑制作用があるため、ワルファリン等の抗凝固剤との併用により、相対的に出血傾向が増強されるおそれがある。

併用する場合は出血の有無を十分確認し、血液凝固能検査等出血管理を行いながら、本剤を減量するなど慎重に投与すること。出血が認められた場合には、本剤を中止するなど適切な処置を行うこと。

## ② 血小板凝集抑制作用を有する薬剤

本剤は血小板凝集抑制作用があるため、アスピリン、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血傾向が増強されるおそれがある。

併用する場合は出血の有無を十分確認し、血液凝固能検査等出血管理を行いながら、本剤を減量するなど慎重に投与すること。出血が認められた場合には、本剤を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要：

総症例数 4,807 例中 107 例（2.23%）151 件の副作用が報告されている。主な副作用は嘔気 12 件（0.25%）、胸やけ 10 件（0.21%）、腹痛 9 件（0.19%）等であった。（再審査終了時）

<解説>

錠剤の製造承認時（1993年7月）までの慢性動脈閉塞症患者を対象とした臨床試験において、268例中14例20件、細粒剤の製造承認時（1999年3月）までの臨床試験において45例中3例3件に副作用が認められた。市販後の1993年10月から1996年12月にかけて

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ての使用成績調査において 4,494 例中 90 例 128 件に副作用が認められた。これらを集計、記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用	
1) 脳出血，消化管出血（いずれも 0.1%未満）：	脳出血，吐血や下血等の消化管出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
2) 血小板減少（頻度不明）：	血小板減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
3) 肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）：	AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P， $\gamma$ -GTP，LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
4) 無顆粒球症（頻度不明）：	無顆粒球症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤投与との関連性が否定できない「脳出血，消化管出血」「血小板減少」「肝機能障害，黄疸」「無顆粒球症」の症例が報告されている。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹，発赤	丘疹，そう痒	紅斑，蕁麻疹
肝臓 <sup>注2)</sup>	肝機能障害 (ビリルビン，AST(GOT)， ALT(GPT)，Al-P， $\gamma$ -GTP，LDH の上昇等)		
出血傾向 <sup>注2)</sup>	出血（鼻出血，皮下出血等）		
消化器	嘔気，胸やけ，腹痛，便秘	異物感（食道），食欲不振， 腹部膨満感，下痢	嘔吐，口内炎
循環器	心悸亢進	息切れ，胸痛，ほてり	
精神神経系	頭痛	眠気，味覚異常，めまい	
腎臓	蛋白尿，尿潜血，BUN 上 昇，クレアチニン上昇		
血液	貧血	血小板減少	白血球減少
その他	血清中性脂肪の上昇，血清 コレステロールの上昇，血 清アルブミンの減少， 尿糖，尿沈渣	体重の増加，浮腫，倦怠 感，血清カルシウムの減少	しびれ感，発熱，咽頭 痛，咽頭不快感，咽頭灼 熱感

注 1) このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

注 2) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

項目別副作用発現頻度

市販後\*： 1993年10月7日～1996年12月31日

	承認時			市販後*	合計
	錠剤	細粒剤	小計	錠剤	
調査症例数	268	45	313	4,494	4,807
副作用発現症例数	14	3	17	90	107
副作用発現件数	20	3	23	128	151
副作用発現症例率	5.22%	6.67%	5.43%	2.00%	2.23%

器官別大分類	例数表示（発現率）
副作用名	件数表示（発現率）

	承認時			市販後*	合計
	錠剤	細粒剤	小計	錠剤	
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	2 (0.64)			7 (0.16)	9 (0.19)
そう痒感	0	0	0	2 (0.04)	2 (0.04)
発疹	2	0	2 (0.64)	5 (0.11)	7 (0.15)
出血斑[皮下]	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	1 (0.32)			8 (0.18)	9 (0.19)
下肢知覚異常	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	1	0	1 (0.32)	5 (0.11)	6 (0.12)
めまい	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
立ちくらみ	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ふらふら(感)	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>自律神経系障害</b>	0			1 (0.02)	1 (0.02)
発汗	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>その他の特殊器官障害</b>	1 (0.32)			0	1 (0.02)
異味症	1	0	1 (0.32)	0	1 (0.02)
<b>精神障害</b>	0			2 (0.04)	2 (0.04)
眠気	0	0	0	2 (0.04)	2 (0.04)
<b>消化管障害</b>	8 (2.56)			31 (0.69)	39 (0.81)
胃炎[糜爛性]	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔吐	3	0	3 (0.96)	9 (0.20)	12 (0.25)
下痢	0	1	1 (0.32)	3 (0.07)	4 (0.08)
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	1	0	1 (0.32)	9 (0.20)	10 (0.21)
食思不振	0	0	0	3 (0.07)	3 (0.06)
食欲減退	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
異物感	1	0	1 (0.32)	0	1 (0.02)
腹痛	1	1	2 (0.64)	7 (0.16)	9 (0.19)
胃不快感	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
腹部膨満	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	1	0	1 (0.32)	4 (0.09)	5 (0.10)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	1 (0.32)			16 (0.36)	17 (0.35)
黄疸	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能障害	0	0	0	5 (0.11)	5 (0.10)
AST(GOT)上昇	1	0	1 (0.32)	5 (0.11)	6 (0.12)
ALT(GPT)上昇	1	0	1 (0.32)	8 (0.18)	9 (0.19)
ビリルビン値上昇	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
γ-GTP 上昇	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>代謝・栄養障害</b>	0			6 (0.13)	6 (0.12)
Al-P 上昇	0	0	0	2 (0.04)	2 (0.04)
LDH 上昇	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
カリウム上昇[血清]	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血清コレステロール上昇	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時			市販後*	合計
	錠剤	細粒剤	小計	錠剤	
血清クロール上昇	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
トリグリセライド上昇	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
内分泌障害			0	1 (0.02)	1 (0.02)
脱毛(症)	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心・血管障害(一般)			1 (0.32)	0	1 (0.02)
両手のむくみ	1	0	1 (0.32)	0	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害			2 (0.64)	5 (0.11)	7 (0.15)
動悸・息切れ	1	1	2 (0.64)	0	2 (0.04)
心悸亢進	0	0	0	5 (0.11)	5 (0.10)
血管(心臓外)障害			1 (0.32)	7 (0.16)	8 (0.17)
発赤	1	0	1 (0.32)	7 (0.16)	8 (0.17)
赤血球障害			0	4 (0.09)	4 (0.08)
正球性貧血	0	0	0	2 (0.04)	2 (0.04)
貧血	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害			1 (0.32)	11 (0.24)	12 (0.25)
消化管出血	1	0	1 (0.32)	0	1 (0.02)
血尿	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
出血	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
出血傾向	0	0	0	2 (0.04)	2 (0.04)
吐血	0	0	0	2 (0.04)	2 (0.04)
出血[脳]	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
出血[網膜]	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
出血[皮下]	0	0	0	2 (0.04)	2 (0.04)
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
結膜出血	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害			0	3 (0.07)	3 (0.06)
尿検査異常	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
BUN 上昇	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害			3 (0.96)	6 (0.13)	9 (0.19)
胸痛	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部絞扼感	1	0	1 (0.32)	0	1 (0.02)
胸部不快感	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
体重増加	1	0	1 (0.32)	0	1 (0.02)
倦怠(感) [全身]	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
顔のほてり	1	0	1 (0.32)	2 (0.04)	3 (0.06)
四肢熱感	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
下肢脱力感	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)

社内集計

臨床検査値異常（錠剤及び細粒剤の承認時）

件数(%)

検査項目	異常変動件数（錠）		異常変動件数（細粒）		異常変動件数（合計）			
	上昇	下降	上昇	下降	上昇	下降		
血液学的検査	赤血球数		1/276(0.4)		1/42(2.4)	2/318(0.6)		
	ヘモグロビン	1/276(0.4)	1/276(0.4)	0/42 (0)		1/318(0.3)	1/318(0.3)	
	ヘマトクリット		1/276(0.4)		1/42(2.4)		2/318(0.6)	
	白血球数	3/275(1.1)		1/42(2.4)		4/317(1.3)		
	白血球分画	好中球	1/53(1.9)	1/53(1.9)			1/53(1.9)	1/53(1.9)
		好酸球	0/49(0)				0/49(0)	
		好塩基球	0/46(0)				0/46(0)	
		リンパ球	1/54(1.9)	1/54(1.9)			1/54(1.9)	1/54(1.9)
		単球		1/53(1.9)				1/53(1.9)
	血小板数	0/270(0)			1/42(2.4)		1/312(0.3)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

検査項目		異常変動件数（錠）		異常変動件数（細粒）		異常変動件数（合計）		
		上昇	下降	上昇	下降	上昇	下降	
血液学的検査	凝固系	出血時間	0/52 (0)				0/52(0)	
		フィブリノゲン量	4/182(2.2)	1/182(0.5)	2/30(6.6)		6/212(2.8)	1/212(0.5)
		PT	2/193(1.0)		1/34(2.9)	1/34(2.9)	3/227(1.3)	1/227(0.4)
		APTT	3/174(1.7)		0/33(0)		3/207(1.4)	
血液生化学的検査	肝機能	AST(GOT)	5/276(1.8)		0/41(0)		5/317(1.6)	
		ALT(GPT)	8/276(2.9)		0/41(0)		8/317(2.5)	
		Al-P	4/266(1.5)		1/36(2.8)		5/302(1.7)	
		γ-GTP	8/265(3.0)		2/36(5.6)		10/301(3.3)	
		総ビリルビン	1/270(0.4)		0/41(0)		1/311(0.3)	
		総タンパク	0/264(0)		0/40(0)		0/304(0)	
	腎機能	アルブミン		2/210(1.0)	0/38(0)			2/248(0.8)
		A/G 比	0/90 (0)				0/90 (0)	
		BUN	2/253(0.8)		1/41(2.4)		3/294(1.0)	
		クレアチニン	2/256(0.8)		1/41(2.4)		3/297(1.0)	
		総コレステロール	1/256(0.4)	1/256(0.4)	1/39(2.6)		2/295(0.7)	1/295(0.3)
		脂質	HDL	0/15(0)				0/15(0)
トリグリセライド	8/205(3.9)			2/37(5.4)		10/242(4.1)		
電解質	Na	0/253(0)		0/40(0)		0/293(0)		
	K		1/253(0.4)	1/40(2.5)		1/293(0.3)	1/293(0.3)	
	Cl	0/251(0)		0/40(0)		0/291(0)		
	Ca		1/180(0.6)	0/25(0)			1/205(0.5)	
尿検査	糖	2/234(0.9)		0/35(0)		2/269(0.7)		
	蛋白	2/234(0.9)		0/35(0)		2/269(0.7)		
	潜血	5/227(2.2)		1/35(2.9)		6/262(2.3)		
	沈渣	3/208(1.4)		0/31(0)		3/239(1.3)		

社内集計

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用<抜粋>				
種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹，発赤	丘疹，そう痒	紅斑，蕁麻疹

注1) このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では低用量（例えば 150mg/日）より投与を開始するなど，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では腎，肝等の生理機能が低下していることが多く，高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

<解説>

一般に高齢者では腎，肝等の生理機能が低下していることが多く，高い血中濃度が持続するおそれがある。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で胎児死亡率増加及び新生児生存率低下が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

#### <解説>

- (1) 動物実験（ラット）で胎児死亡率増加及び新生児生存率低下が報告されている。
- (2) 動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

### 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

#### <解説>

承認時までの臨床試験において，小児を対象とした臨床試験は実施されておらず，使用経験がなく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. 適用上の注意

#### (1) 薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### (2) 服用時（細粒剤）：

開封後，速やかに服用するよう指導すること。〔長時間の放置により，固まるおそれがある。〕

また，服用にあたっては直ちに飲み下すよう注意させること。〔長く口の中に含むと舌に苦味が残ることがある。〕

#### <解説>

- (1) PTP シートの誤飲により，鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されており，誤飲を防止するため，平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に準拠して設定した。
- (2) 開封後，長時間放置すると細粒剤が固まるおそれがある。また，長く口の中に含むと舌に苦味が残ることがある。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>30)</sup>：

経口投与量は、30～300mg/kg、静脈内投与量は3～30mg/kgとした。

1) 中枢神経系に対する作用

30mg/kg以上（経口投与）で睡眠時間の軽度延長（マウス）、酢酸ライジング法における鎮痛作用（マウス）が認められた。

10mg/kg以上（静脈内投与）で脳波上の軽微な覚醒波の出現（ネコ）が認められた。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

30mg/kg以上（経口投与）で心拍数の軽度な減少（ラット）が認められ、10mg/kg以上（静脈内投与）で血圧下降（イヌ）が認められた。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>31)</sup>：

(LD<sub>50</sub> : mg/kg)

投与経路	経口		腹腔内		静脈内	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
動物種						
マウス (ddy系)	2,840	2,550	65	70	> 45	> 45
ラット (Wistar系)	5,470	4,400	108	135	> 45	> 45
イヌ (Beagle)	> 3,000	> 3,000	—	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験：

ラット及びイヌに10～640mg/kg/日の用量で13週間経口投与した試験における無影響量はラットでは40mg/kg、イヌでは10mg/kgであった。

ラット（5～320mg/kg/日）、イヌ（5～320mg/kg/日）の52週間、サル（20～160mg/kg/日）で26週間の経口投与試験における無影響量は、ラットでは5mg/kg、イヌ及びサルでは20mg/kgであった<sup>32)</sup>。

(3) 生殖発生毒性試験：

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験（20, 80, 320mg/kg 経口）において、交尾行動や受精能及び胎児の発育に影響は認められなかった<sup>33)</sup>。

ラットの器官形成期投与試験（40, 160, 640mg/kg 経口）において、160mg/kg以上で胚胎児死亡率増加が認められたが、催奇形性は認められなかった<sup>34)</sup>。

また、ラットの周産期及び授乳期投与試験（25, 80, 240mg/kg 経口）において、80mg/kg以上で新生児生存率の低下が認められた<sup>35)</sup>。

(4) その他の特殊毒性：

カニクイザルを用いた身体依存性試験及び精神依存性試験において、身体依存性、精神依存性は認められなかった。

抗原性試験（モルモット，マウス），変異原性試験，癌原性試験（マウス，ラット）においてもすべて陰性を示し，異常所見は認められなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

- (3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

アンプル剤錠 50mg：100錠（10錠×10）

500錠（バラ）

アンプル剤錠 100mg：100錠（10錠×10）

500錠（10錠×50）

500錠（バラ）

アンプル剤細粒 10%：1g×90包

### 7. 容器の材質

<錠>

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔），乾燥剤＋アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装（錠 50mg）：ポリエチレン容器，乾燥剤，金属キャップ＋紙箱

バラ包装（錠 100mg）：ポリエチレン容器，乾燥剤，ポリプロピレンキャップ＋紙箱

<細粒>

分包：アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム袋+ポリプロピレン袋+紙箱

#### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

サルポグレラート塩酸塩錠

同効薬：

チクロピジン塩酸塩，シロスタゾール，リマプロストアルファデクス，イコサペント酸エチル，ベラプロストナトリウム

#### 9. 国際誕生年月日

1993年7月2日

#### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アンブラーグ錠 50mg	1993年7月2日	20500AMZ00340000
アンブラーグ錠 100mg	1993年7月2日	20500AMZ00341000
アンブラーグ細粒 10%	1999年3月4日	21100AMZ00174000

#### 11. 薬価基準収載年月日

錠 50mg : 1993年8月27日

錠 100mg : 1993年8月27日

細粒 : 1999年5月14日

#### 12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

#### 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2002年8月8日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの結果を得た。

#### 14. 再審査期間

1993年7月2日～1999年7月1日（終了）

#### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

---

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アンブラーグ錠 50mg	108185503	3399006F1026	613390026
アンブラーグ錠 100mg	108186203	3399006F2022	613390027
アンブラーグ細粒 10%	108184803	3399006C1020	610432021

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 山口 寛 他：臨床医薬 1991 ; 7 (6) : 1235-1241
- 2) 古川欽一 他：臨床医薬 1991 ; 7 (6) : 1193-1204
- 3) 古川欽一 他：臨床医薬 1991 ; 7 (6) : 1205-1226
- 4) 古川欽一 他：臨床医薬 1991 ; 7 (8) : 1747-1770
- 5) 山口 寛 他：臨床医薬 1991 ; 7 (8) : 1771-1782
- 6) 星野俊一 他：薬理と治療 1998 ; 26 (1) : 47-59
- 7) 江里健輔 他：薬理と治療 1998 ; 26 (1) : 61-74
- 8) 磯貝行秀 他：臨床医薬 1991 ; 7 (6) : 1177-1192
- 9) 三菱ウェルファーマ (株) : 新薬と臨牀 2004 ; 53 (11) : 1295-1326
- 10) 三菱ウェルファーマ (株) : 新薬と臨牀 2006 ; 55 (3) : 454-468
- 11) Matsuo, H. et al. : Ann. Vasc. Dis. 2008 ; 1 (2) : 102-110
- 12) 原 啓人 他 : Thromb. Haemost. 1991 ; 65 (4) : 415-420
- 13) 原 啓人 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 611-618
- 14) 土橋洋史 他 : J. Pharmacobio-Dyn. 1991 ; 14 : 461-466
- 15) 丸山恵子 他 : J. Pharmacobio-Dyn. 1991 ; 14 : 177-181
- 16) 原 啓人 他 : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1991 ; 41 (6) : 616-620
- 17) 原 啓人 他 : Thromb. Haemost. 1991 ; 66 (4) : 484-488
- 18) 田辺三菱製薬 (株) : サルボグレラート塩酸塩の薬効薬理に関わる資料  
(セロトニンによるラット下肢循環障害に対する塩酸サルボグレラートの効果) (社内資料)
- 19) 磯貝行秀 他 : 臨床医薬 1991 ; 7 (6) : 1227-1233
- 20) 伊藤勝朗 他 : 臨床医薬 1991 ; 7 (6) : 1243-1251
- 21) 田辺三菱製薬 (株) : アンプラーグ錠 50mg, 100mg の薬物動態に関わる資料 (MCI-9042  
錠の生物学的同等性試験) (社内資料)
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : 塩酸サルボグレラート製剤の生物学的同等性試験  
-100mg 錠と 10%細粒剤の比較- (社内資料)
- 23) 丹羽卓朗 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 749-756
- 24) 小松貞子 他 : 薬物動態 1991 ; 6 (3) : 353-375
- 25) 小松貞子 他 : 薬物動態 1991 ; 6 (3) : 377-398
- 26) 小松貞子 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 741-748
- 27) 小松貞子 他 : 薬物動態 1991 ; 6 (3) : 399-414
- 28) 島田浩志 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 599-603
- 29) 稲荷場ひろみ 他 : 透析会誌 1996 ; 29 (9) : 1263-1268
- 30) 堀井大治郎 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 629-665
- 31) 永田良一 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 667-672
- 32) 鈴木明夫 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 673-706
- 33) 田中栄治 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 707-716
- 34) 平井出良彦 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 717-729
- 35) 平井出良彦 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (S) : 731-740

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集（オレンジブック），薬事日報社  
2007；28：156-157
- b) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集（オレンジブック），薬事日報社  
2008；29：147-147

## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

中国と韓国で発売している（2021年3月現在）。

## 1) 中国での発売状況

販売名：安步乐克®（ANPLAG®）

会社名：天津田辺製薬有限公司

（Tianjin Tanabe Seiyaku Co., Ltd.）

発売年：1998年

剤型：錠剤

含量：100mg/錠

効能・効果：慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善

用法・用量：サルポグレラート塩酸塩として，通常成人1回100mgを1日3回食後経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。

## 2) 韓国での発売状況

販売名：안플라그정（ANPLAG®）

会社名：柳韓洋行（Yuhan Corporation）

発売年：2000年

剤型：錠剤

含量：100mg/錠，50mg/錠

効能・効果：慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症，糖尿病性末梢血管病症等）に伴う潰瘍，疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善

用法・用量：サルポグレラート塩酸塩として，通常成人1回100mgを1日3回食後経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。

※なお，本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，韓国における承認状況とは異なる。

効能・効果：慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善

用法・用量：サルポグレラート塩酸塩として，通常成人1回100mgを1日3回食後経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし