

トロンボキサン合成酵素阻害剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

日本薬局方 注射用オザグレルナトリウム  
注射用カタクロット<sup>®</sup>20mg  
注射用カタクロット<sup>®</sup>40mg

日本標準商品分類番号 87219

	カタクロット20mg	カタクロット40mg
承認番号	21300AMZ00828	21400AMZ00076
薬価収載	2002年7月	2002年7月
販売開始	2002年8月	2002年8月
再審査結果	1998年3月(注射用カタクロット)	
効能追加	1992年1月(注射用カタクロット)	

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示(3年)

《GATACLOT<sup>®</sup>》

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

〔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) 脳塞栓症の患者〔脳塞栓症の患者は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

〔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)〕

- (1) 脳塞栓症のおそれのある患者：心房細動、心筋梗塞、心臓弁膜疾患、感染性心内膜炎及び瞬時完成型の神経症状を呈する患者〔脳塞栓症の患者は出血性脳梗塞が発現しやすい。〕
- (2) 重篤な意識障害を伴う大便秘の患者〔大便秘の患者は出血性脳梗塞が発現しやすい。〕

〔組成・性状〕

販売名	注射用カタクロット20mg	注射用カタクロット40mg
成分	オザグレルナトリウム	
含量	20mg	40mg
添加物	pH調節剤	
剤形	注射剤(バイアル)	
pH	7.7~8.7 (本品1バイアルに注射用水2mLを加えて溶かした液)	7.7~8.7 (本品1バイアルに注射用水4mLを加えて溶かした液)
浸透圧比	0.2~0.3 (本品1バイアルに注射用水2mLを加えて溶かした液)	0.2~0.3 (本品1バイアルに注射用水4mLを加えて溶かした液)
性状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品	

〔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〕

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

〔使用上の注意〕

1. 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〕

2. 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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

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

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉

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

(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〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(1.7%)、消化管出血(0.5%)、皮下出血(0.8%)、血尿(頻度不明\*)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。〔血小板凝集能を抑制するため〕

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(0.5%)、消化管出血(0.1%)、皮下出血(0.1%)、血尿(0.1%)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。〔血小板凝集能を抑制するため〕

\*\*2) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明\*)を起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(急性腎不全等)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。

(2) その他の副作用

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

※：頻度不明は自発報告による。

注1)：発現した場合には投与を中止すること。

注2)：発現した場合には減量又は投与を中止すること。

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 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。

8. 適用上の注意

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

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 健康成人

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

投与量 (μg/kg/分)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T1/2 (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

平均値±標準偏差

(2) 脳血栓症患者

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

2. 代謝・排泄

健康成人に1又は15μg/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、オザゲレルナトリウムはアシル鎖のα位のオレフィンの還元反応及びβ酸化により代謝され、投与終了後24時間までにほとんどが尿中に排泄される。<sup>1)</sup>

〔臨床成績〕

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

- 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。<sup>3)</sup>
- 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。<sup>3)</sup>
- 二重盲検比較試験を含む臨床試験において有効率は66.5%(161/242例)である。<sup>4)</sup>

2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善

- 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。<sup>5)</sup>
- 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。<sup>5)</sup>
- 二重盲検比較試験を含む臨床試験において全般改善度は49.4%(120/243例)である。<sup>6)</sup>

## 〔薬効薬理〕

### 1. 作用機序

本剤はトロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサンA<sub>2</sub>の産生を抑制し、プロスタサイクリンの産生を促進して、両者のバランス異常を改善するとともに血小板凝集抑制作用を示す。さらに、脳血管攣縮及び脳血流量の低下を抑制し、脳の微小循環障害やエネルギー代謝異常を改善して、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状を改善すること並びに脳血栓症急性期に伴う運動障害を改善する。

### 2. 薬理作用

#### (1) トロンボキサンA<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)、プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) の産生に対する作用

- 健康成人に静脈内持続投与(1 µg/kg/分、3時間)すると、TXA<sub>2</sub>の産生が著明に抑制され、PGI<sub>2</sub>の産生促進傾向が認められる。<sup>1)</sup>
- 脳血栓症患者に静脈内持続投与(80mg、2時間)すると、TXA<sub>2</sub>の産生が著明に抑制され、PGI<sub>2</sub>の産生促進が認められる。<sup>2)</sup>
- ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、再開通後の血漿中PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>濃度比の低下を改善する。<sup>7)</sup>

#### (2) アラキドン酸代謝酵素に対する作用

ウサギ及びヒト血小板のTXA<sub>2</sub>合成酵素に対し強い阻害作用を示す(*in vitro*)。<sup>8,9)</sup> 一方、シクロオキシゲナーゼ、PGI<sub>2</sub>合成酵素、PGE<sub>2</sub>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*)。<sup>8)</sup>

#### (3) 血小板凝集に対する作用

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

#### (4) サイクリックAMP産生に対する作用

10<sup>-4</sup>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、血小板中サイクリックAMPが増加する(*in vitro*)。<sup>10)</sup>

#### (5) 脳血管攣縮及び脳血流量に対する作用

- 脳血栓症患者に静脈内投与すると、白質脳血流量が増加する。<sup>11)</sup>
- 自家血を大槽内に注入したイヌのクモ膜下出血モデルに静脈内持続投与又は大槽内に直接注入すると、脳底動脈の攣縮及び脳血流量の低下を著明に抑制する。<sup>12,13)</sup>
- 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、局所脳血流量の低下を抑制する。<sup>14)</sup>
- ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、脳軟膜動脈を拡張する。<sup>15)</sup>

#### (6) 血栓形成に対する作用

ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、血栓形成を抑制する。<sup>15)</sup>

#### (7) 脳梗塞形成に対する作用

- アラキドン酸を持続注入したウサギの脳梗塞モデルに静脈内へ前処置(0.3、1mg/kg)すると、脳梗塞巣の形成を著明に抑制する。<sup>8)</sup>
- ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、脳梗塞巣の形成を抑制する。<sup>7)</sup>

#### (8) 脳エネルギー代謝に対する作用

- 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、局所脳ブドウ糖代謝の低下を抑制する。<sup>14)</sup>
- 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前に静脈内投与(5、30mg/kg)すると、脳内ATPの減少及び乳酸の増加を抑制する。<sup>16)</sup>

#### (9) 運動機能障害に対する作用

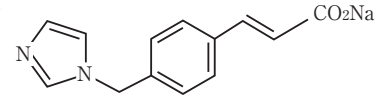
ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、運動機能障害を改善する。<sup>7)</sup>

### 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：オザグレルナトリウム (Ozagrel Sodium)

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

構造式：



分子式：C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>

分子量：250.23

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：約300℃

分配係数：0.188 (pH4.4、n-オクタノール/緩衝液)

0.085 (pH7.3、n-オクタノール/緩衝液)

0.038 (pH8.9、n-オクタノール/緩衝液)

### 〔包装〕

注射用カタクロット 20mg：10バイアル、50バイアル

注射用カタクロット 40mg：10バイアル、50バイアル

### 〔主要文献〕

- 福島雅夫ほか：薬理と治療，**14**：1373, 1986
- 目時弘文ほか：薬理と治療，**19**：547, 1991
- 佐野圭司ほか：医学のあゆみ，**138**：455, 1986
- 小野薬品工業：〈クモ膜下出血術後〉臨床成績集計(社内資料)
- 大友英一ほか：臨床医薬，**7**：353, 1991
- 小野薬品工業：〈脳血栓症急性期〉臨床成績集計(社内資料)
- 町井浩司ほか：基礎と臨床，**25**：183, 1991
- 平工誠治ほか：Jpn. J. Pharmacol., **41**：393, 1986
- 内藤 惇ほか：Eur. J. Pharmacol., **91**：41, 1983
- 小松英忠ほか：基礎と臨床，**20**：2923, 1986
- 二瓶忠精ほか：Geriat. Med., **24**：463, 1986
- 大杉繁昭：日本外科宝函，**55**：297, 1986
- 小松英忠ほか：Jpn. J. Pharmacol., **41**：381, 1986
- 石川敏三ほか：基礎と臨床，**25**：201, 1991
- 小原克之ほか：脈管学，**28**：447, 1988
- 佐渡島省三ほか：脳卒中，**11**：373, 1989

### 〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

\* 小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

### 〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号