

5-HT₂ブロッカー

日本薬局方 サルボグレラート塩酸塩錠

アンブラーグ[®]錠 50mg**アンブラーグ[®]錠 100mg**

日本薬局方 サルボグレラート塩酸塩細粒

アンブラーグ[®]細粒 10%**ANPLAG[®] Tablets, Fine granules**

貯 法：室温保存

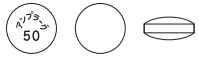

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

	錠50mg	錠100mg	細粒10%
承認番号	20500AMZ00340	20500AMZ00341	21100AMZ00174
薬価収載	1993年 8 月	1993年 8 月	1999年 5 月
販売開始	1993年10月	1993年10月	1999年 5 月
国際誕生	1993年 7 月		
再審査結果	2002年 8 月		

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (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, 咯血, 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)

【組成・性状】

	錠50mg	錠100mg
有効成分 (1錠中)	日局 サルボグレラート塩酸塩 50mg	日局 サルボグレラート塩酸塩 100mg
添加物	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	
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) 厚さ(mm) 重量(mg) 6.6 3.0 90	直径(mm) 厚さ(mm) 重量(mg) 7.7 4.1 178

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

【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】

サルボ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。

【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) 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。〕

2. 重要な基本的注意

本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。

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)		

4. 副作用

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)

(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, γ -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。

(2) 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 ^{注1)}		発疹, 発赤	丘疹, そう痒	紅斑, 蕁麻疹
肝臓 ^{注2)}		肝機能障害 (ビリルビン, AST(GOT), ALT(GPT), Al-P, γ -GTP, LDHの上昇等)		
出血傾向 ^{注2)}		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。

5. 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。〕

6. 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。〕

7. 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。)

8. 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。〕

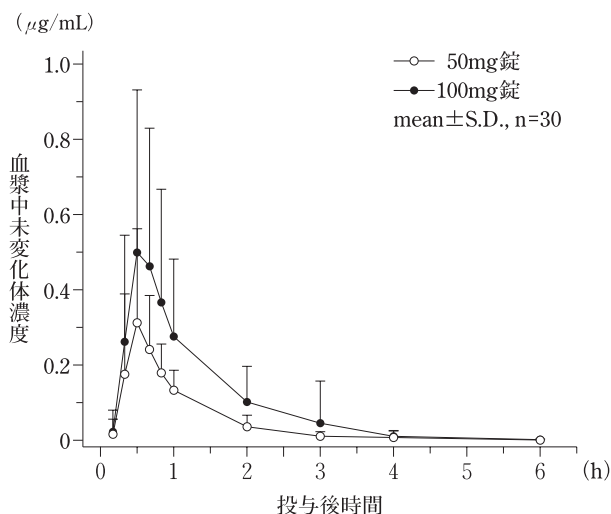
(2)服用時(細粒剤):

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。〔長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある。〕

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

健康成人男子(n=30)にアンブラーグ錠の50mg及び100mgを絶食時単回経口投与したとき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。



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

(Mean ± S.D., n=30)

2. 代謝・排泄²⁾

健康成人に本剤を100mg単回経口投与したとき、投与後24時間までに未変化体は尿及び糞中に認められなかった。また、尿中及び糞中への合計排泄率はそれぞれ44.5%及び4.2%であった。

〈参考〉動物における吸収・分布・代謝・排泄³⁾

ラットに¹⁴C-サルポグレラート塩酸塩を経口投与したとき、大部分の組織中放射能濃度は15～30分で最高値に達し、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。各組織からの消失は速やかであった。投与後96時間までに尿中に30～40%、糞中に60～70%排泄された。

3. 代謝酵素

本剤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。

【臨床成績】^{4～10)}

慢性動脈閉塞症194例を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)において、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の改善が認められ、有用度は下表のとおりである。

対象疾患名	有用以上	やや有用以上
慢性動脈閉塞症	125例/194例(64.4%)	170例/194例(87.6%)

【薬効薬理】

1. 作用機序^{11~14)}

本剤は血小板及び血管平滑筋における5-HT₂(セロトニン)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。

2. 血小板凝集抑制作用

(1)健康成人及び慢性動脈閉塞症患者において、セロトニンとコラーゲン同時添加による血小板凝集を抑制する(*ex vivo*試験)^{4,15)}。

(2)*In vitro*の試験においてコラーゲンによる血小板凝集及びADP又はアドレナリンによる血小板の二次凝集を抑制する¹¹⁾。

また、コラーゲンによる血小板凝集はセロトニンにより増強されるが、この増強された血小板凝集を抑制する¹¹⁾。

3. 抗血栓作用

(1)末梢動脈閉塞症モデル(ラウリン酸注入によるラット末梢動脈閉塞)における病変の進展を抑制する¹⁶⁾。

(2)動脈血栓モデル(血管内皮損傷によるマウス動脈血栓、ポリエチレンチューブ置換ラット動脈血栓)における血栓の形成を抑制する¹⁷⁾。

4. 血管収縮抑制作用¹²⁾

ラットの血管平滑筋を用いた *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する。

また、血小板凝集に伴い血管平滑筋が収縮するが、この収縮を抑制する。

5. 微小循環改善作用

慢性動脈閉塞症患者の経皮的組織酸素分圧及び皮膚表面温度を上昇させる¹⁸⁾。

側副血行路循環障害モデル(ラット)における循環障害を改善する¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

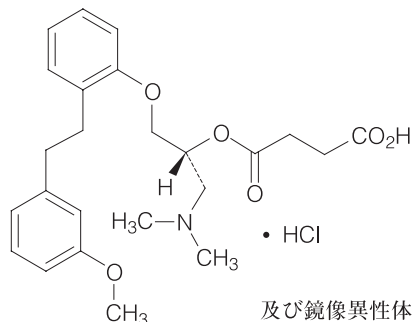
一般名：サルボグレラート塩酸塩, Sarpogrelate Hydrochloride (JAN)

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

分子式：C₂₄H₃₁NO₆·HCl

分子量：465.97

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

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。

水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

結晶多形が認められる。

**【包装】

アンプラー錠50mg：100錠(10錠×10)、
500錠(バラ)

アンプラー錠100mg：100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)、
500錠(バラ)

アンプラー錠細粒10%：1g×90包

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1)田辺三菱製薬(株)：アンプラー錠50mg、100mgの薬物動態に関わる資料(社内資料)
- 2)小松貞子 他：薬物動態 1991；6(3)：353-375
- 3)小松貞子 他：薬物動態 1991；6(3)：377-398
- 4)山口 寛 他：臨床医薬 1991；7(6)：1235-1241
- 5)古川欽一 他：臨床医薬 1991；7(6)：1193-1204
- 6)古川欽一 他：臨床医薬 1991；7(6)：1205-1226
- 7)古川欽一 他：臨床医薬 1991；7(8)：1747-1770
- 8)山口 寛 他：臨床医薬 1991；7(8)：1771-1782
- 9)星野俊一 他：薬理と治療 1998；26(1)：47-59
- 10)江里健輔 他：薬理と治療 1998；26(1)：61-74
- 11)原 啓人 他：Thromb. Haemostas. 1991；65(4)：415-420
- 12)原 啓人 他：薬理と治療 1991；19(S)：611-618
- 13)土橋洋史 他：J. Pharmacobio-Dyn. 1991；14：461-466
- 14)丸山恵子 他：J. Pharmacobio-Dyn. 1991；14：177-181
- 15)磯貝行秀 他：臨床医薬 1991；7(6)：1227-1233
- 16)原 啓人 他：Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1991；41(6)：616-620
- 17)原 啓人 他：Thromb. Haemostas. 1991；66(4)：484-488
- 18)伊藤勝朗 他：臨床医薬 1991；7(6)：1243-1251
- 19)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(社内資料)

2. 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。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

電話 0120-753-280



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10

