

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(1998年9月)に準拠して作成

線維素溶解酵素剤

生物由来製品、処方箋医薬品

ウロナーゼ 静注用6万単位

URONASE 60,000 units for I.V. Inj.

(ウロキナーゼ・注射用凍結乾燥製剤)

剤 形	注射用凍結乾燥製剤
規 格 ・ 含 量	1バイアル中、日局 ウロキナーゼ60,000単位
一 般 名	和 名：ウロキナーゼ (JAN) 洋 名：Urokinase (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年 9月27日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 販売開始年月日：1985年12月17日 (旧販売名)
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電 話 番 号 ・ F A X 番 号	TEL — — FAX — —

本IFは2019年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
 - (1) 和名 2
 - (2) 洋名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
 - (1) 和名(命名法) 2
 - (2) 洋名(命名法) 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 3
4. 有効成分の確認試験法 3
5. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 4
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 4
 - (3) 酸価、ヨウ素価等 4
 - (4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 4
2. 製剤の組成 4
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量 4
 - (2) 添加物 4
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量 4
3. 注射剤の調製法 4

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 5
6. 溶解後の安定性 5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 5
8. 電解質の濃度 5
9. 混入する可能性のある夾雑物 5
10. 生物学的試験法 5
11. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
12. 製剤中の有効成分の定量法 5
13. 力価 5
14. 容器の材質 5
15. その他 5

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 6
2. 用法及び用量 6
3. 臨床成績 6
 - (1) 臨床効果 6
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 6
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 6
 - (4) 検証的試験 6
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 6
 - 2) 比較試験 6
 - 3) 安全性試験 7
 - 4) 患者・病態別試験 7
 - (5) 治療的使用 7
 - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 7
 - 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 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 9
2. 薬理作用 9
 - (1) 作用部位・作用機序 9
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 10
 - (1) 治療上有効な血中濃度 10
 - (2) 最高血中濃度到達時間 10
 - (3) 通常用量での血中濃度 10
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 10
2. 薬物速度論的パラメータ 10
 - (1) 吸収速度定数 10
 - (2) バイオアベイラビリティ 10

(3) 消失速度定数	10
(4) クリアランス	10
(5) 分布容積	10
(6) 血漿蛋白結合率	10
3. 吸 収	10
4. 分 布	10
(1) 血液-脳関門通過性	10
(2) 胎児への移行性	10
(3) 乳汁中への移行性	10
(4) 髄液への移行性	10
(5) その他の組織への移行性	11
5. 代 謝	11
(1) 代謝部位及び代謝経路	11
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	11
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11
6. 排 泄	11
(1) 排泄部位	11
(2) 排泄率	11
(3) 排泄速度	11
7. 透析等による除去率	11
(1) 腹膜透析	11
(2) 血液透析	11
(3) 直接血液灌流	11

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	12
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	12
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	12
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	12
5. 慎重投与内容とその理由	12
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	13
(1) 併用禁忌とその理由	13
(2) 併用注意とその理由	14
8. 副作用	14
(1) 副作用の概要	14
1) 重大な副作用と初期症状	14
2) その他の副作用	14
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	15
(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	16
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16
9. 高齢者への投与	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
11. 小児等への投与	16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16

13. 過量投与	16
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)	16
15. その他の注意	16
16. その他	16

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	17
2. 毒 性	17
(1) 単回投与毒性試験	17
(2) 反復投与毒性試験	17
(3) 生殖発生毒性試験	17
(4) その他の特殊毒性	17

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	18
2. 貯法・保存条件	18
3. 薬剤取扱い上の注意点	18
4. 承認条件	18
5. 包 装	18
6. 同一成分・同効薬	18
7. 国際誕生年月日	18
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
9. 薬価基準収載年月日	18
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	18
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
12. 再審査期間	18
13. 長期投与の可否	18
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	18
15. 保険給付上の注意	18

XI. 文 献

1. 引用文献	19
2. その他の参考文献	19

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	20
------------	----

XIII. 備 考

その他の関連資料	21
----------	----

1. 開発の経緯

Macfarlaneら（1947年）はヒトの尿中にフィブリンを分解する物質が存在することを発見した。その後、この物質がプラスミノゲンを活性化する一種のアクチベーターであることが明らかとなり、Sobelらによって“ウロキナーゼ”と名付けられた。このヒト由来のウロキナーゼは細菌由来のストレプトキナーゼと異なり抗原性がなく、1956年のStorm以来、種々の血栓・塞栓症の治療に供されている。

米国においてAbbott社の組織培養ウロキナーゼであるAbbokinase[®]が1984年1月に冠動脈血栓症に対するPTCR療法への新適応を取得し、現在臨床使用されている。しかし、尿由来のウロキナーゼ製剤で注射剤として海外で発売されている製品はない。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 極めて高い純度

当社の方法によって精製されたウロナーゼは、発熱性物質はもちろん、その他尿中に存在する種々の蛋白分解酵素、血液凝固促進物質などの不純物をほとんど含まず、かつ比活性も高い製品である¹⁾。

2. 国際的に信頼できる力価測定を行っている。

3. 高い安定性・・・輸液を混合しても長時間力価の低下をきたさない。

4. 副作用

総症例10,568例中、63例（0.6%）に副作用が認められている。その主なものは出血性脳梗塞、消化管出血等の出血（0.4%）、発疹等の過敏症状（0.07%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常（0.06%）等であった。（再審査終了時）

重大な副作用として出血性脳梗塞、脳出血、消化管出血等の重篤な出血があらわれることがある。またショックを起こすことがあるので観察を十分に行う。

II 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ウロナーゼ静注用6万単位

(2) 洋 名

URONASE 60,000 units for I.V.Inj.

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

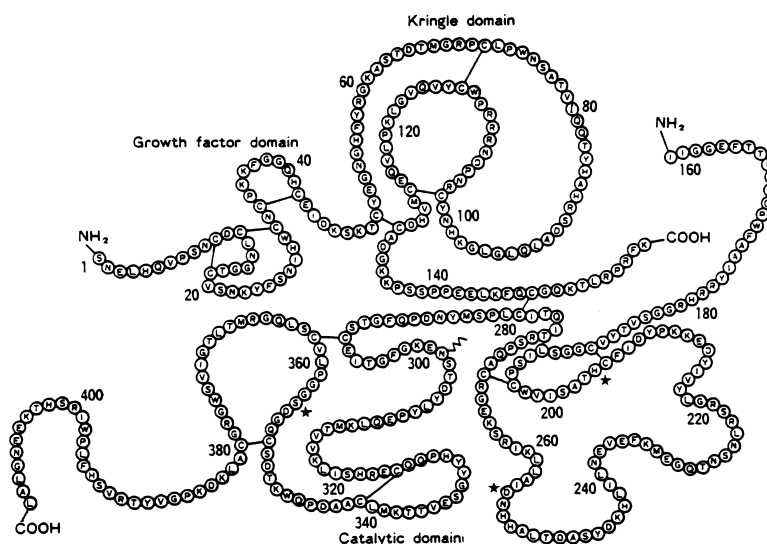
ウロキナーゼ (JAN)

(2) 洋 名(命名法)

Urokinase (JAN、INN)

3. 構造式又は示性式

ヒトの尿から分離精製して得た糖蛋白質



ウロキナーゼの一次構造 (2本鎖UK)

4. 分子式及び分子量

分子量：約54,000²⁾

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略 号：UK
治験番号：UK-6

7. CAS登録番号

9039-53-6

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	精製ウロキナーゼ液は無色澄明の液で、pHは5.5～7.5である。
(2) 溶解性	該当しない
(3) 吸湿性	該当しない
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	該当しない
(5) 酸塩基解離定数	該当しない
(6) 分配係数	該当しない
(7) その他の主な示性値	等電点：9.70
3. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
4. 有効成分の確認試験法	日局「ウロキナーゼ」の確認試験法による。
5. 有効成分の定量法	日局「ウロキナーゼ」の定量法による。

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

本品は白色の注射用凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に60,000単位の日局 ウロキナーゼを含有する。本品を生理食塩液に溶かすとき、無色透明な液となる。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

本品1バイアルを10mLの日局 生理食塩液に溶解した時のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH：6.0～7.0

浸透圧比：約1 (生理食塩液に対する比)

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

本剤は1バイアル中に下記成分を含む。

(2) 添加物

成分		含量	備考
有効成分	日局 ウロキナーゼ	60,000単位	ヒト尿由来
添加物	精製ゼラチン	30mg	ブタ皮由来
	塩化ナトリウム	16.8mg	
	無水リン酸一水素ナトリウム	5.678mg	
	結晶リン酸二水素ナトリウム	9.361mg	

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤1バイアル (60,000単位) を10mLの日本薬局方 生理食塩液又は日本薬局方 ブドウ糖注射液に用時溶解 (6,000単位/mL) する。

溶解後は速やかに使用すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

①長期保存試験

室温保存において42ヵ月間安定であった。

②苛酷試験

散光下保存において12ヵ月間安定であった。

③加速試験

40℃の高温保存において6ヵ月間安定であった。

6. 溶解後の安定性

1バイアルを10mLの日局 生理食塩液に溶解し、冷蔵庫保存 (72時間)、25℃保存 (72時間)、37℃保存 (12時間) の安定性を検討したところ、外観、pH、残存率いずれも安定であったが、25℃保存、37℃保存では力価の低下傾向が認められた。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

○pH変動試験値

試料：ウロナーゼ静注用6万単位

一般名又は成分 単位/容量	投与 法	規 格 pH 域	試料 pH	1/10N HCl (A) 1/10N NaOH (B) (mL)	最終pH 又は 変化点pH	移動 指数	変 化 所 見	希釈試験								浸透 圧比		
								20mL				500mL						
								0	30	1h	3h	0	30	1h	3h			
日局 ウロキナーゼ 60,000単位/瓶 生理食塩液 10mL	静	6.0~7.0	6.54	(A) 10mL	1.35	5.19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	約1
				(B) 10mL	12.45	5.91	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

8. 電解質の濃度

該当しない

9. 混入する可能性のある
夾雑物

該当しない

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の
確認試験法

「Ⅲ. 4. 有効成分の確認試験法」に準ずる。

12. 製剤中の有効成分の
定量法

「Ⅲ. 5. 有効成分の定量法」に準ずる。

13. 力 価

該当しない

14. 容器の材質

無色透明のガラス

15. その他

該当資料なし

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

次の血栓・閉塞性疾患の治療

- 脳血栓症（発症後5日以内で、コンピューター断層撮影において出血の認められないもの）
- 末梢動・静脈閉塞症（発症後10日以内）

2. 用法及び用量

本剤を10mLの日本薬局方生理食塩液に用時溶解し、静脈内に注射する。
なお、日本薬局方生理食塩液又は日本薬局方ブドウ糖注射液に混じて点滴注射することが望ましい。

血栓・閉塞性疾患

- 脳血栓症：1日1回60,000単位を約7日間投与する。
- 末梢動・静脈閉塞症：初期1日量60,000～240,000単位、以後は漸減し約7日間投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

●脳血栓症

全国126施設において実施されたプラセボを対照とした二重盲検比較試験における有用率（有用以上）はウロキナーゼ投与群36.7%（62/169）、プラセボ投与群21.0%（38/181）であり、本剤の有用性が確認された³⁾。

●末梢動・静脈閉塞症

ヘパリンを対照薬とした比較対照試験において、本剤の有効性及び安全性が優れていることが確認された⁴⁾。

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 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

脳血栓症³⁾

脳血栓症に対するウロキナーゼの有効性を検討するために、プラセボ群を対照とした二重盲検群間試験を実施した。

1日1回1バイアルを電解質補液200mLに溶解し、全量を1時間以内で点滴静注し、7日間連続投与した。

対象は原則として発症後5日以内の出血のない中等度以上の脳血栓症例359例（ウロキナーゼ群（U群）173例、コントロール群（P群）186例）とした。全般改善度は改善以上でU群38%（65/169例）、P群23%（41/181例）であり、U群はP群に比し有意に優れていた（U-test、 χ^2 -test： $p < 0.01$ ）。有用

度は、有用以上でU群37% (62/169例)、P群21% (38/181例) でありU群はP群に比し有意に優れていた (U-test、 χ^2 -test : $p < 0.01$)。

副作用はU群1.8% (3/169例)、P群3.3%に認められたが両群に差はなかった。U群での副作用の内訳は、出血性梗塞 (1例)、血尿 (1例)、発熱 (1例) であった。臨床検査値異常はU群3.0%、P群2.2%に認められたがいずれも軽度であった。

以上、ウロキナーゼは脳血栓症の急性期に用いて十分効果が認められ、有用な薬剤である。

[大友英一 他：臨床評価 13(3), 711-751(1985)]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

末梢動・静脈閉塞症⁴⁾

急性動脈血栓症、動脈塞栓症、急性静脈血栓症、慢性動脈閉塞症の急性悪化と診断され、血液凝固異常がなく、また、重篤な他疾患の合併のない症例96例 (ウロキナーゼ群 (UK群) 66例、ヘパリン群 (HP群) 30例) を対象に有効性、安全性を検討した。

UK群は60,000単位を1日1～数回点滴静注又は静注した。HP群は従来の投与法に従い点滴静注又は静注した。

末梢動脈閉塞症についてはUK群の有効率は、全身状態71.9%、血管系81.3%、神経系71.0%、軟部58.6%であり、HP群 (それぞれ21.4%、28.6%、35.7%、7.1%) よりも高い有効率を示した。

末梢静脈閉塞症についてはUK群の有効率は、四肢周径77.4%、自覚症状79.4%、他覚症状79.4%であり、HP群 (それぞれ50.0%、68.8%、60.0%) と有意差は認められなかったが、いずれの評価項目においてもUK群の有効率が優れていた。

血管造影所見、臨床所見、各背景因子、副作用などすべての要因を加味して、アナログスケール総合判定を行った。

UK群のアナログスケール上の平均点は49.1であるのに対し、HP群の平均点は5.8であり、両群間に有意差が認められた (t-test : $p = 0.000003$)。

[三島好雄 他：循環器科 7(5), 418-426(1980)]

(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》

① 調査方法

調査実施期間：1985年11月～1989年11月までの約4年間にわたって実施した。

調査対象：使用成績調査により全国から収集された調査症例は1,181例 (脳血栓症839例、末梢動静脈閉塞症342例) であった。有効性評価対象症例は、1,181例のうち1,033例 (脳血栓症830例、末梢動静脈閉塞症203例) を対象とした。安全性評価対象症例は、1,181例 (除外症例なし) とした。

②調査結果

有効性：脳血栓症に対する有効率（改善以上）は67.3%（553/822）、末梢動静脈閉塞症に対しては73.4%（146/199）であった。

安全性：1,181例中6例（0.5%）に副作用が認められた。その内訳は出血性脳梗塞3例、消化管出血1例、頭痛1例、気分不良1例であった。

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

プラスミン、組織培養ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ウロキナーゼはプラスミノゲンをプラスミンに変換し、形成されたプラスミンにより血栓を溶解する。

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1. ウロキナーゼはプラスミノゲン分子中のアルギニン-バリン結合を加水分解して直接プラスミンを生成する^{5~7)}。生成したプラスミンはフィブリンを分解することにより血栓及び塞栓を溶解する^{8~13)}。
2. ウロキナーゼで活性化されたプラスミンはフィブリンに強い親和性を持ち、フィブリンを分解する作用は強いが、フィブリノーゲンをはじめとする凝固因子に対する作用は弱い^{10~13)}。

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	該当資料なし
(3) 通常用量での血中濃度	<p>1. ラットに静注した結果、投与後急速に減少して7.5分後には37%となり、以後緩やかに減少し、4時間後9.5%となった。血中放射能の70%が血清中に存在した。又、点滴静注時には、直後に34.6%の最高値を示し、4時間後には7.3%となった¹⁴⁾。</p> <p>2. イヌに静注した結果、投与後速やかに減少して10分後には47%になった。100単位/kgと500単位/kg投与群の間で血中放射能の推移の差はなかった¹⁴⁾。</p> <p>3. 患者に¹²⁵I標識ウロキナーゼを静脈内投与したときの放射活性の血漿中半減期は2~7分及び17~33分であり、二相性を示して速やかに消失した^{15,16)}。</p>
(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	該当資料なし
(1) 吸収速度定数	
(2) バイオアベイラビリティ	
(3) 消失速度定数	
(4) クリアランス	
(5) 分布容積	
(6) 血漿蛋白結合率	
3. 吸 収	該当資料なし
4. 分 布	
(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
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし
(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	ラット及びイヌに ¹³¹ I標識ウロキナーゼを静脈内投与したときの臓器内分布は肝及び腎に高く、投与後15分で最高値を示した。また、投与した放射活性の大部分は尿中に排泄された ¹⁴⁾ 。
5. 代謝	該当資料なし
(1) 代謝部位及び代謝経路 (2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種 (3) 初回通過効果の有無及びその割合 (4) 代謝物の活性の有無及び比率 (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	該当資料なし
(1) 排泄部位 (2) 排泄率 (3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし
(1) 腹膜透析 (2) 血液透析 (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

重篤な出血性脳梗塞の発現が報告されている。出血性脳梗塞を起こしやすい脳塞栓の患者に投与することのないよう、脳血栓の患者であることを十分確認すること。

#2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 止血処置が困難な患者：頭蓋内出血、喀血、後腹膜出血等 [出血が助長されることがある。]
2. 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は損傷を受けた患者(2ヵ月以内) [出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。]
3. 動脈瘤のある患者 [出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。]
4. 重篤な意識障害を伴う患者 [脳内出血を発症している可能性が高い。]
5. 脳塞栓又はその疑いのある患者 [出血性脳梗塞を起こすことがある。]
6. デフィブロチドナトリウムを投与中の患者(「相互作用」の項(1)参照)

【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)】

心房細動のある患者(うち特に僧帽弁狭窄症患者)、感染性心内膜炎の患者、陳旧性心筋梗塞の患者、人工弁使用患者 [これらの患者では、脳塞栓である可能性が高い。また、脳塞栓を惹起するおそれがある。]

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

設定されていない

4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

設定されていない

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：手術等外科的処置時(肝、腎生検等を含む)、糖尿病性出血性網膜症等の出血性眼疾患、消化管出血、尿路出血、流早産、分娩直後、月経期間中等 [出血を助長し、止血が困難になるおそれがある。]
- (2) 出血の可能性のある患者：消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、重症高血圧症、活動性結核、頭蓋内出血の既往等 [出血を惹起するおそれがある。]
- (3) 治療困難な凝固能低下状態の患者：凝固因子欠乏症、血小板減少症等 [出血を惹起するおそれがある。]
- (4) 血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は他の血栓溶解剤を投与している患者(「相互作用」の項(2)参照)

- (5) 重篤な肝障害、腎障害のある患者 [代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 本剤又は組織培養ウロキナーゼに対して過敏症の既往歴のある患者
- (8) ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項(5)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**
- (1) 本剤の投与により**出血性脳梗塞**があらわれることがあるので、発症の状況、臨床症状等の観察を十分に行うほか、コンピューター断層撮影（CT）や核磁気共鳴画像（MRI）検査を行い、脳塞栓又はその疑いのある患者及び出血の危険性のある場合には投与しないこと。
 - (2) デフィプロチドナトリウム投与後24時間以内は本剤を投与しないことが望ましい。
 - (3) 本剤投与後24時間以内はデフィプロチドナトリウムを投与しないこと。
 - (4) 本剤の投与並びに本剤と血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は他の血栓溶解剤との併用により出血の危険性が増大するので、あらかじめ出血の有無を十分確認するとともに血液凝固能（出血時間、プロトロンビン時間等）等の血液検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。
脳内出血が疑われる場合には、直ちに投与を中止すること。
脳内出血の有無については、コンピューター断層撮影により確認することが原則であるが、やむを得ない理由によりコンピューター断層撮影によることができない場合には髄液検査と臨床症状の観察により出血部位がないと判定できる場合にのみ本剤を投与すること。
 - (5) 本剤は賦形剤として精製ゼラチンを含有している。ゼラチン含有製剤の投与により、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、投与後は観察を十分に行うこと。

#7. 相互作用
(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝類洞閉塞症候群治療剤 デフィプロチドナトリウム デファイテリオ静注	出血の危険性が増大するおそれがある。	デフィプロチドナトリウムが本剤の抗血栓作用を増強すると考えられる。

(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
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン ワルファリン アルガトロバン水和物 等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等 血栓溶解剤 t-PA製剤 ナサルプララーゼ 等	出血の危険性が増大するので、血液凝固能(出血時間、プロトロンビン時間等)等の血液検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。	血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤あるいは血栓溶解剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。
アプロチニン製剤	ウロキナーゼの線維素溶解作用を減弱するおそれがある。	アプロチニンはプラスミノゲンアクチベーターやプラスミン活性を抑制する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例10,568例中、63例(0.6%)に副作用が認められている。その主なものは出血性脳梗塞、消化管出血等の出血(0.4%)、発疹等の過敏症状(0.07%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常(0.06%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

1) 出血性脳梗塞(0.1~5%未満)、脳出血(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)等の重篤な出血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。

また、t-PA製剤において、出血の増大に伴い出血性ショックに至ることが報告されているので注意すること。

2) ショック(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、胸内苦悶、脈拍の異常、発汗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。

2) その他の副作用

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	蕁麻疹等
出血傾向	血尿、歯肉出血等	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振	
その他	発熱、悪寒、頭痛	倦怠感

注) 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。

(2) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常
一覧

●副作用発現状況

時 期	承認時 迄の 治験成績	使用成績調査 S60.11.5 ～ H 1.11.4	計
調査症例数	564例	10,004例	10,568例
副作用発現症例数	14例	49例	63例
副作用発現件数	15件	58件	73件
副作用発現症例率	2.48%	0.49%	0.60%

●種類別副作用発現件数

()内：%

副作用の種類	承認時 迄の 治験成績	使用成績調査 S60.11.5 ～ H 1.11.4	計
皮膚・皮膚附属器障害	1例(0.18)	6例(0.06)	7例(0.07)
発疹	1 (0.18)	3 (0.03)	4 (0.04)
薬疹		3 (0.03)	3 (0.03)
消化管障害		4例(0.04)	4例(0.04)
悪心		1 (0.01)	1 (0.01)
嘔気		1 (0.01)	1 (0.01)
嘔吐		1 (0.01)	1 (0.01)
食欲(思)不振		3 (0.03)	3 (0.03)
肝臓・胆管系障害	1例(0.18)	5例(0.05)	6例(0.06)
肝障害	1 (0.18)	2 (0.02)	3 (0.03)
肝機能悪化		1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害		1 (0.01)	1 (0.01)
AST (GOT) 上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
ALT (GPT) 上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
血管(心臓外)障害		1例(0.01)	1例(0.01)
脳梗塞		1 (0.01)	1 (0.01)
血小板・出血凝血障害	8例(1.42)	30例(0.30)	38例(0.36)
消化管出血	1 (0.18)	5 (0.05)	6 (0.06)
血尿	1 (0.18)	2 (0.02)	3 (0.03)
歯肉出血	1 (0.18)	2 (0.02)	3 (0.03)
子宮出血	1 (0.18)		1 (0.01)
出血		2 (0.02)	2 (0.02)
出血性脳梗塞	4 (0.71)	18 (0.18)	22 (0.21)
脳出血		3 (0.03)	3 (0.03)
鼻出血		2 (0.02)	2 (0.02)
一般の全身障害	4例(0.71)	5例(0.05)	9例(0.09)
頭痛		2 (0.02)	2 (0.02)
悪寒	1 (0.18)		1 (0.01)
発熱	4 (0.71)	1 (0.01)	5 (0.05)
戦慄		1 (0.01)	1 (0.01)
気分不良		1 (0.01)	1 (0.01)

(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	該当資料なし
(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	該当資料なし
9. 高齢者への投与	高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>妊娠早期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にのみ投与すること。</p> <p>[動物実験(ウサギ)で胎児死亡が報告されている。また、本剤の線維素溶解作用からみて、胎盤早期剥離が起こる可能性が考えられる。]</p>
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(使用経験が少ない)。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>(1) ユーグロブリン溶解時間の短縮</p> <p>(2) セリアルトロンビン時間の延長</p> <p>(3) FDP(フィブリン分解産物)の検出</p> <p>(4) 呼吸、血圧及び心電図への影響を検討した結果、対照としての生食水と同じ反応を示し、UKによる影響は特に認められていない。</p>
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)	<p>調製時</p> <p>溶解後は速やかに使用すること。</p>
15. その他の注意	設定されていない
16. その他	該当資料なし

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

雄マウス及び雄ラットにウロキナーゼ100万単位/kgを静脈内投与しても死亡するものはなく、体重増加も対照群と同等の推移を示した¹⁷⁾。

(2) 反復投与毒性試験

雄ラットにウロキナーゼ1万～10万単位/kgを連日4週間腹腔内投与しても死亡するものはなく、一般状態、血液・尿検査、器官重量及び病理組織学的検索等に異常は認められなかった¹⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

催奇形性：マウス及びラットに妊娠7日目よりウロキナーゼ1万～10万単位/kgを連日7日間腹腔内投与しても、胎児及び育成児に催奇形作用は認められず、また母獣にも異常は認められなかった¹⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

抗原性：6例の患者に8～60時間にわたりウロキナーゼ224万～805万単位を投与し、その2～4週間後に皮膚反応をはじめとする各種の免疫反応で検討したが、いずれも陰性であった¹⁹⁾。

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：3.5年(安定性試験結果に基づく)
2.貯法・保存条件	室温保存
3.薬剤取扱い上の注意点	溶解後は速やかに使用すること。 規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
4.承認条件	該当しない
5.包装	60,000単位：10バイアル
6.同一成分・同効薬	(1)同一成分：ウロキナーゼ6万-Wf、ウロキナーゼ注「フジ」60,000 (2)同効薬：ヘパリン、ワーファリン、デキストラン硫酸、組織培養ウロキナーゼ
7.国際誕生年月日	該当しない
8.製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認：2007年9月27日 承認番号：21900AMX01599000
9.薬価基準収載年月日	2007年12月21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	該当しない
11.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：1991年12月12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。
12.再審査期間	4年間：1985年11月5日～1989年11月4日
13.長期投与の可否	本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3954400D4080
15.保険給付上の注意	該当しない

1. 引用文献

- 1) 西崎笹夫 他：医薬品研究 **5** (3), 295-308 (1974)
- 2) Lesuk, A. et al. : Science **147** (3600), 880-882 (1965)
- 3) 大友英一 他：臨床評価 **13** (3), 711-751 (1985)
- 4) 三島好雄 他：循環器科 **7** (5), 418-426 (1980)
- 5) 村地 孝 他編：蛋白分解酵素と生体制御, 30-32, 東京大学出版会 (1973)
- 6) 鈴木友二：医用酵素 **1** (1), 85-87 (1974)
- 7) Robbins, K. C. et al. : J. Biol. Chem. **242** (10), 2333-2342 (1967)
- 8) 梶江 勇 他：医用酵素 **1** (1), 39-44 (1974)
- 9) 柴 忠明 他：医用酵素 **1** (3), 56-59 (1975)
- 10) 松田 保 他：医用酵素 **1** (1), 68-74 (1974)
- 11) 松岡松三 他：医用酵素 **1** (3), 60-64 (1975)
- 12) 風間睦美 他：医用酵素 **1** (4), 22-33 (1975)
- 13) 柴 忠明 他：医用酵素 **1** (4), 81-85 (1975)
- 14) Tajima, H. et al. : Chem. Pharm. Bull. **22** (4), 727-735 (1974)
- 15) 上野達雄 他：医用酵素 **1** (4), 86-91 (1975)
- 16) 上野達雄 他：医用酵素 **1** (5), 57-61 (1975)
- 17) 伊藤千尋 他：応用薬理 **8** (7), 967-979 (1974)
- 18) 阿久津健 他：応用薬理 **8** (7), 981-989 (1974)
- 19) Genton, E. et al. : J. Lab. Clin. Med. **75** (4), 619-621 (1970)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

XII 備考

その他の関連資料

該当資料なし

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515

TEL 03-5229-3906 0120-189-522

FAX 03-5229-3955