

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
処方せん医薬品

ウロキナーゼ[®] 静注用 24万単位「ベネシス」 Urokinase i.v. 240000 units-BENESIS

| | |
|--------------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤 |
| 規格・含量 | 1 瓶中 日局 ウロキナーゼ 240,000 単位 |
| 一般名 | 和名：ウロキナーゼ 洋名：Urokinase |
| 製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日 | 承認年月日：2009年7月1日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1989年6月2日 |
| 開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名 | 販売：田辺三菱製薬株式会社 製造販売元：株式会社ベネシス |
| 担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号 | TEL. FAX. |

本 IF は 2009 年 10 月改訂の添付文書に基づき作成した。

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 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 | 15. その他 | 9 |
| 1. 開発の経緯 | | 1 |
| 2. 製品の特徴及び有用性 | | 2 |
| II. 名称に関する項目 | V. 治療に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 1. 効能又は効果 | 10 |
| 2. 一般名 | 2. 用法及び用量 | 10 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3. 臨床成績 | 10 |
| 4. 分子式及び分子量 | | |
| 5. 化学名(命名法) | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 16 |
| 7. CAS 登録番号 | 2. 薬理作用 | 16 |
| III. 有効成分に関する項目 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 有効成分の規制区分 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 17 |
| 2. 物理化学的性質 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 17 |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3. 吸収 | 17 |
| 4. 有効成分の確認試験法 | 4. 分布 | 18 |
| 5. 有効成分の定量法 | 5. 代謝 | 18 |
| | 6. 排泄 | 19 |
| | 7. 透析等による除去率 | 19 |
| IV. 製剤に関する項目 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | |
| 1. 剤形 | 1. 警告内容とその理由 | 20 |
| 2. 製剤の組成 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 20 |
| 3. 注射剤の調製法 | 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 20 |
| 6. 溶解後の安定性 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 21 |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 7. 相互作用 | 23 |
| 8. 電解質の濃度 | 8. 副作用 | 24 |
| 9. 混入する可能性のある夾雑物 | 9. 高齢者への投与 | 28 |
| 10. 生物学的試験法 | 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | 28 |
| 11. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 11. 小児等への投与 | 28 |
| 12. 製剤中の有効成分の定量法 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 28 |
| 13. 力価 | | |
| 14. 容器の材質 | | |

| | |
|---------------------------------------|----|
| 13. 過量投与 | 28 |
| 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) | 29 |
| 15. その他の注意 | 29 |
| 16. その他 | 29 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 一般薬理 | 30 |
| 2. 毒性 | 30 |

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 | 31 |
| 2. 貯法・保存条件 | 31 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点 | 31 |
| 4. 承認条件 | 31 |
| 5. 包装 | 31 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 7. 国際誕生年月日 | 31 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| 9. 薬価基準収載年月日 | 32 |
| 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 | 32 |
| 11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 32 |
| 12. 再審査期間 | 32 |
| 13. 長期投与の可否 | 32 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 32 |
| 15. 保険給付上の注意 | 32 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 33 |
| 2. その他の参考文献 | 33 |

XII. 参考資料

| | |
|------------|----|
| 主な外国での発売状況 | 34 |
|------------|----|

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 35 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1947年 Macfarlane 及び Pilling によりフィブリンを分解する物質がヒトの尿中に存在することが発見された¹⁾。その後、Williams (1951年)の研究により本物質がヒトの腎尿細管から作られるプラスミノゲン活性化酵素(Plasminogen activator)であることが明らかにされ、1952年 Sobel らにより"Urokinase"と命名された。1966年 White により、ウロキナーゼは低分子型(分子量約 31,000)と高分子型(分子量約 54,000)の2種類が存在することがつきとめられた²⁾。

ウロキナーゼは、1956年に Storm が血栓の溶解に適用して以来、種々の血栓・塞栓症の治療に用いられてきた。

我国では、当社が1960年頃よりウロキナーゼ製剤の研究開発に着手し、世界に先駆けて医薬品としての工業化に成功し、1965年8月承認を取得し発売して以来、脳血栓、末梢動・静脈閉塞症等の血栓・閉塞性疾患に広く使用され、ウロキナーゼによる線溶療法の有用性が確立された。

一方、米国において1970年代後半から急性心筋梗塞に対するPTCR療法(閉塞冠動脈内にカテーテルを挿入し、直接血栓溶解剤を注入し血栓を溶解させる方法：Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization, 経皮経管的冠動脈再開通)が研究され、1984年に血栓溶解剤のPTCR療法について新適応が承認された。我国では1988年9月にPTCR用としてウロキナーゼ12万単位製剤が承認された。

急性心筋梗塞においては初期治療が予後に及ぼす影響が大きく迅速に対応する必要があるが、救急医療の場でPTCR療法を施行することが容易でない場合があることから、急性心筋梗塞に対するウロキナーゼ静注療法が検討された。静注療法については、PTCR療法において報告された再開通率及び副作用発現率等を基に、ウロキナーゼの臨床試験における1回投与量を96万単位及び48万単位に設定し、これに対照薬(プラセボ)を加えた3群による用量比較二重盲検比較試験、並びにウロキナーゼによる血栓溶解効果をより客観的に評価するため冠動脈造影法を用いた96万単位及び48万単位の2群による用量比較試験を実施した。その結果、急性心筋梗塞症に対するウロキナーゼ96万単位静注療法は発症早期に再開通させることの有用性が認められ、1989年2月に本剤(ウロキナーゼ24万単位製剤)が承認された。

本剤は再審査のための使用成績調査を1989年7月～1992年6月にかけて実施し、1992年12月再審査申請を行った。その結果、1993年9月に「効能・効果」、「用法・用量」は承認事項のとおり変更はない旨の再審査結果が通知された。その後、1999年12月販売名変更に伴う再承認を取得し現在に至っている。

2. 製品の特徴及び有用性

1. ヒト尿由来の高分子ウロキナーゼ(分子量：約 54,000)を主成分としている。
2. 60℃, 10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜(平均孔径：15nm)による過処理を施している。
3. 総症例数 1,877 例中 62 例(3.30%) 77 件の副作用が報告されている。
主な副作用は, カテーテル挿入部の出血 18 件(0.96%), 血尿 5 件(0.27%), 不整脈 5 件(0.27%)等であった。(再審査終了時。再審査対象 7 品目の合算)
重大な副作用として, 脳出血, 消化管出血, 心破裂, ショック, 不整脈があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ウロキナーゼ静注用 24 万単位「ベネシス」

(2) 洋名：

Urokinase I.V.240000units-BENESIS

(3) 名称の由来：

一般名ウロキナーゼに由来。

尿中(Urine)に含まれる酵素(kinase)の意味。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ウロキナーゼ(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

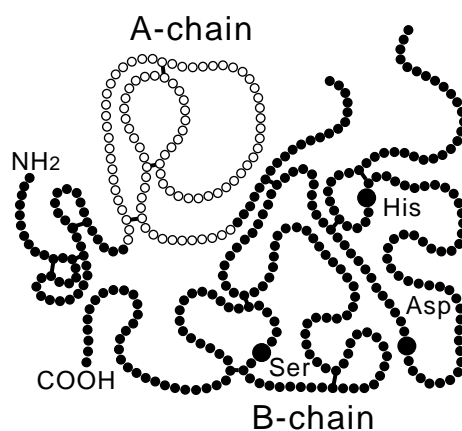
Urokinase (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式

該当資料なし

<参考>

ウロキナーゼ(分子量約 54,000)は、411 個のアミノ酸残基からなる酵素たん白で、N 末端側の A 鎖と C 末端側の B 鎖とが 1 本のジスルフィド結合(S-S 結合)により結ばれている。ウロキナーゼの分子構造を以下に示す³⁾。



4. 分子式及び分子量

分子量：約 54,000

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

plasminogen activator

urokinase type plasminogen activator

double-chain urokinase-type plasminogen activator

cellular plasminogen activator

一般に UK 又は uPA と略される。

EC 3.4.99.26

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：

無色澄明の液である。

(2) 溶解性：

該当資料なし

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

沈降定数($S_{20.0}$)：3.27

pH：5.5～7.5

等電点(pI)：8.6, 8.9

至適 pH：8.8

易動度：2.2

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (280nm)：13.0～13.6²⁾

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 :

区別 : 注射剤(用時溶解して用いる凍結乾燥製剤)

規格 : 1 瓶中 日局 ウロキナーゼ 240,000 単位を含有(ガラス瓶入り)

性状 : 白色の凍結乾燥製剤である。1 瓶に生理食塩液 10mL を加えて溶かすとき, 無色澄明な液となる。

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

| | |
|-------|----------------------|
| pH* | 5.5 ~ 7.5 |
| 浸透圧比* | 約 1 ~ 2 (生理食塩液に対する比) |

※本剤 1 瓶を生理食塩液 10mL に溶かした水溶液

(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, 新鮮な人尿から抽出, 分離, 精製したウロキナーゼ製剤で, 下記の成分を含有する。

| | | |
|----------------|---|------------|
| 有効成分 〔1 瓶中〕 | 日局 ウロキナーゼ | 240,000 単位 |
| 添加物 〔1 瓶中〕 | 人血清アルブミン | 20mg |
| | クエン酸ナトリウム水和物 | 32mg |
| | リン酸水素ナトリウム水和物 | 10.4mg |
| | リン酸二水素ナトリウム | 26.6mg |
| 備考 | ウロキナーゼは, ヒト尿に由来する。 人血清アルブミンは, ヒト血液に由来する。 | |

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(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

- ・ 通常, 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溶解する。
- ・ 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

本剤 3 ロットについて, 下記の保存条件, 試験項目で安定性試験を行った。

| | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|-------------------|--------|--|-------------------------------------|
| 長期保存試験 | 室温保存 (1 ~ 30℃) | 無色ガラス瓶 | 48 カ月 (0,1,3,6,12,18, 24,30,36,42, 48 カ月) | すべての試験項目*1の規格に適合し, 経時的な変化は認められなかった。 |

*1 試験項目：性状, 確認試験, pH 試験, 血液凝固性物質試験, 血液型物質試験, 乾燥減量試験, 発熱性物質試験, 無菌試験, 安全性試験 (異常毒性否定試験), ヒスタミン試験, 分子量試験, 不溶性異物検査, 定量。
確認試験, 血液凝固性物質試験, 血液型物質試験, 分子量試験, 発熱性物質試験, 無菌試験, 安全性試験, ヒスタミン試験は, 保存 6 カ月目及び 48 カ月目に実施。

6. 溶解後の安定性

本剤を日本薬局方生理食塩液 10mL で溶解し, 25℃, 24 時間保存した結果は下表のとおりであった。

(1 ロットの試験結果)

| 試験項目 | 規格 | 保存期間 | |
|------|-----------|--------|--------|
| | | 0 hr | 24 hr |
| 性状 | 無色澄明な液 | 無色澄明な液 | 無色澄明な液 |
| pH | 5.5 ~ 7.5 | 6.3 | 6.3 |
| 定量 | 90 ~ 110% | 96% | 96% |

(注意) 溶解後は速やかに使用すること。

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

- ・ 本剤を使用する場合, 総合アミノ酸注射剤との混合や多くの薬剤を配合した場合, ウロキナーゼの力価が経時的に低下することから好ましくない⁴⁾(「適用上の注意及び薬剤交付時の注意」の項参照)。
- ・ ヘパリンナトリウムを同時に混合する必要がある場合は, 液性を pH5.0 よりアルカリ性側で, ヘパリンカルシウムの場合は, pH5.0 ~ 7.0 の範囲で使用 (「適用上の注意及び薬剤交付時の注意」の項参照)。
- ・ ウロキナーゼはガラス容器や輸液セット等に吸着されることがあるが, アルブミン添加ウロキナーゼはマンニトール添加ウロキナーゼに比し吸着は少ないことが報告されている⁵⁾。

・ pH 変動試験値：

| | 規格 pH | 試料 pH | 1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B) | 最終 pH | 移動指数 |
|--------------------------------|-----------|-------|---|-------|------|
| ウロキナーゼ 24 万単位/ブドウ糖 100mL | 5.5 ~ 7.5 | 6.55 | (A) 10.0 | 1.45 | 5.10 |
| | | | (B) 10.0 | 11.68 | 5.13 |

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 混入する可能性のある夾雑物

なし

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

日局「ウロキナーゼ」の確認試験法による。

12. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ウロキナーゼ」の定量法で定める吸光度測定法による。

13. 力価

本剤の力価は、ウロキナーゼ標準品を基準とし、プラスミノゲンアクチベーターとしての活性を表示している。

14. 容器の材質

バイアル：無色透明の硬質ガラス(日局 一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合)

ゴム栓：塩素化ブチル系ラバー(日局 一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合)

アルミキャップ部：アルミ

キャップ：ポリプロピレン

15. その他

本剤は、ヒト尿を原料としていることから生物由来原料基準(平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号)に沿い、次に示すウイルスに対する必要な安全対策を講じている。

| 項目 | 安全対策 |
|-------------------|--|
| 原料段階でのチェック | 製造用原料である日局ウロキナーゼ入荷時に、HBs 抗原, 抗 HCV 抗体, 抗 HIV-1 抗体, 抗 HIV-2 抗体についてスクリーニングを実施し、全ての項目について陰性を確認したものを原料に用いている。 |
| 製造工程でのウイルス不活化・除去 | 60℃, 10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜(平均孔径: 15nm)によるろ過処理を実施し、我が国及び欧州連合(EU)のガイドラインに準拠したウイルスプロセスバリデーション試験を実施し、ウイルス不活化・除去能を確認している。また、製造工程で用いているカラム処理についても、ウイルスプロセスバリデーション試験により、ウイルス不活化・除去能を確認している。 |
| 最終製剤での核酸増幅検査(NAT) | 最終製剤において HIV-1, HCV, HBV, HAV に対する NAT を実施し、陰性であることを確認している。 |

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後 6 時間以内)

2. 用法及び用量

通常, ウロキナーゼとして 960,000 単位(4 バイアル)を日本薬局方生理食塩液又は日本薬局方ブドウ糖注射液 50 ~ 200mL に溶解し, 約 30 分で静脈内に投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は発症から 6 時間以内に投与を開始すること。

<解説>

急性心筋梗塞において生じた梗塞巣は冠動脈の閉塞発症後約 4 ~ 6 時間で完成するといわれており, 血栓溶解剤による再灌流療法は, 発症後 6 時間以内に施行することが基本とされている。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果 :

- 1) 全国88施設において, ウロキナーゼ96万単位投与(H群), ウロキナーゼ48万単位投与(L群)及びプラセボ投与(P群: 対照)の3群比較で実施された二重盲検比較試験において, 全般改善度(改善以上)で, H群55.4% (31/56), L群42.9% (24/56)及びP群で34.5% (19/55)の改善率が得られた。また, 有用度(有用以上)では, H群46.4% (26/56), L群39.3% (22/56)及びP群で34.5% (19/55)であった⁶⁾。
- 2) 全国 22 施設において, 亜硝酸製剤投与後の冠動脈造影(CAG)にて完全閉塞の確認された患者を対象とした封筒法(Well controlled randomized study)によるウロキナーゼ 96 万単位投与(H 群)とウロキナーゼ 48 万単位投与(L 群)の比較試験において, 全般改善度(改善以上)で H 群 42.3% (11/26), L 群 4.5% (1/22)の改善率が得られ, H 群は L 群に比し有意に優れていた。また, 有用度(有用以上)では, H 群 46.2% (12/26), L 群 9.1% (2/22)で, H 群は L 群に比し有意に優れていた⁷⁾。

(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：

| | |
|--------|---|
| 目的 | 急性心筋梗塞に対するウロキナーゼ静脈法の有用性の検討 |
| 対象 | 発症から 6 時間以内の急性心筋梗塞で亜硝酸剤投与後の冠動脈造影検査(CAG)により完全閉塞の確認された患者 58 名を対象とした。 ただし、ニトログリセリン又は硝酸イソソルビドの冠動脈内投与により再開通が認められた患者、出血性潰瘍又は出血性素因のある患者、入室の時点で乳頭筋断裂、心室中隔穿孔、心原性ショックなど重篤な合併症を有する患者、妊婦又は妊娠している可能性のある患者、その他医師が不適當と判断した患者などは予め対象より除外した。 |
| 試験方法 | 多施設用量比較試験(封筒法による well controlled randomized study) |
| 試験実施期間 | 1983 年 10 月～ 1984 年 9 月 |
| 投与方法 | 封筒を開封しその指示用量に従い、ウロキナーゼ 48 万単位(L 群)又は 96 万単位(H 群)を静脈内に 30 分かけて投与した。 |
| 評価基準 | 下記項目に関して評価した。血行の程度は投与開始後 60 分に、他の項目は投与開始後 60 分と投与 28 日前後の 2 回評価を行った。 1. 再開通率(CAG 所見)：責任冠動脈の狭窄度が 100% (完全閉塞)でなくなったものを再開通とした。 2. 血行の程度：CAG 所見により血行の程度を投与前と比較し、「著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化」の 5 段階で評価した。 3. 全般改善度：再開通の有無, 狭窄度の変化, 血行の程度ならびに側副血行路の状態, 臨床所見を総合的に考慮して、「著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化」の 5 段階で評価した。 4. 安全度：副作用の内容及びその程度を考慮して、「全く安全, 安全性に大きな問題なし, 安全性に問題あり, 安全性に極めて問題あり」の 4 段階で評価した。 5. 有用度：全般改善度に安全度を加味し、「極めて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 有用性なし」の 5 段階で評価した。 |

| | |
|------|---|
| 試験結果 | <p>解析対象症例 58 例(H 群 32 例, L 群 26 例)のうち安全度, 副作用のみを集計対象とした 10 例を除き, 全てのデータを解析対象とする完全症例 48 例(H 群 26 例,L 群 22 例)の試験結果は以下のとおりであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 再開通率：投与 60 分後の再開通率は, H 群 50%, L 群 13.6%であり, H 群が有意に高かった(Fisher,P < 0.05)。 2. 血行の程度の改善度：投与開始 60 分後の血行の程度の改善度(改善以上)は, H 群 42.3%, L 群 9.1%であり, H 群が有意に優れていた(Fisher,P < 0.05)。 3. 全般改善度：投与開始 60 分後の全般改善度(改善以上)は, H 群 42.3%, L 群 4.5%であり, H 群が有意に優れていた(Fisher, P < 0.01)。 4. 安全度：H 群, L 群間で有意差を認めなかった。 5. 有用度：投与開始 60 分後の有用率(有用以上)は, H 群 46.2%, L 群 9.1%であり, H 群が有意に優れていた(Fisher, P < 0.01)。 |
|------|---|

7) 廣澤弘七郎 他：臨床と研究 1986 ; 63(11) : 3736-3748

※本剤の承認された用法・用量は, 通常 96 万単位である。

| | |
|--------|---|
| 目的 | 急性心筋梗塞に対するウロキナーゼ静注法の有用性の検討 |
| 対象 | 発症 6 時間以内の急性心筋梗塞患者を対象とした。 ただし、出血性潰瘍又は出血傾向のある患者、心原性ショックなどの重篤な合併症を有する患者、妊婦又は妊娠している可能性のある患者、その他医師が不相当と判断した患者などは予め対象より除外した。 |
| 試験方法 | 多施設二重盲検試験 |
| 試験実施期間 | 1983 年 8 月～1984 年 12 月 |
| 投与方法 | ウロキナーゼ 96 万単位 (H 群), 48 万単位+プラセボ (L 群), プラセボ群 (P 群) のいずれかを静脈内に 30 分かけて投与した。 |
| 評価基準 | 下記の項目について投与後 7 日前後 (5～9 日) と 28 日前後 (25～31 日) に評価を行った。 1. 全般改善度：自覚症状, 他覚的所見, 及び検査所見を総合的に考慮し, 「著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化」の 5 段階で評価した。 2. 安全度：副作用の内容及びその程度を考慮し, 「全く安全, 安全性に大きな問題なし, 安全性に問題あり, 安全性に極めて問題あり」の 4 段階で評価した。 3. 有用度：全般改善度に安全度を加味し, 「極めて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 有用性なし」の 5 段階で評価した。 |
| 試験結果 | 解析対象症例 206 例 (H 群 70 例, L 群 66 例, P 群 70 例) のうち安全度, 副作用のみを集計対象とした除外症例 39 例を除いた完全症例 167 例 (H 群 56 例, L 群 56 例, P 群 55 例) の試験結果は以下のとおりであった。 1. 全般改善度：投与後 7 日前後の改善率 (改善以上) は, H 群 55.4%, L 群 42.9%, P 群 34.5% であり 3 群間に差のある傾向が認められた。2 群比較において, H 群は P 群に比し有意に優れ (U-test, $P < 0.05$), また, 改善率において H 群は P 群に比し有意に高かった (Fisher, $P < 0.05$)。 2. 安全度：投与後 7 日前後の安全度評価で「安全性に問題あり」と評価された症例は H 群 3 例 (4.3%), L 群 1 例 (1.5%), P 群 1 例 (1.4%) にみられたが, 3 群間に有意差は認められなかった。 3. 有用度：投与後 7 日前後における有用率 (有用以上) は, H 群 46.4% (26/56 例), L 群 39.3% (22/56 例), P 群 34.5% (19/55 例) であり H 群が最も高い有用率を示したものの有意差は認められなかった。 |

6) 廣澤弘七郎 他：臨床と研究 1986 ; 63(11) : 3749-3764

※本剤の承認された用法・用量は, 通常 96 万単位である。

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・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

《使用成績調査》

① 調査方法

○ 調査実施期間：1989年7月～1992年6月までの約3年間にわたって実施。

○ 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285例であった。

有効性評価対象症例は、本剤の静注療法における有効性を適正に評価するため、285例のうち後療法としてPTCR又はPTCAが施行された30例を除く255例とした。

安全性評価対象症例は、285例(除外症例なし)とした。

○ 有効性の評価方法：

主治医が判定した総合改善度及び初回投与終了時、7日前後、28日前後での評価時期別改善度により評価した。総合改善度及び評価時期別改善度の判定方法は次のとおり。

【総合改善度】

初回投与終了時から最終観察日までを通じて、自覚所見・他覚所見・臨床検査所見、心電図所見、冠動脈造影(CAG)所見等より総合的に勘案して「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」「判定不能」の6段階で判定。

【評価時期別改善度】

初回投与終了時、7日前後(5～9日後)、28日前後(25～31日後)の各時期に、自覚所見・他覚所見・臨床検査所見、心電図所見、冠動脈造影(CAG)所見等より総合的に勘案して「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」「判定不能」の6段階で判定。

○ 重点調査項目：出血傾向(本剤の薬理作用及びこれまでのウロキナーゼ製剤の副作用発現状況を勘案し重点調査事項とした)

② 調査結果

《有効性》

有効性評価対象症例255例における総合改善度、評価時期別改善度は次のとおりであった。

表 総合改善度

| | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 判定不能 | 不明・未記載 | 合計 |
|---------|-------|-------|-------|-------|--------|------|--------|-----|
| 症例数 | 35 | 129 | 59 | 14 | 5 | 13 | 0 | 255 |
| 累積比率(%) | 14.46 | 67.77 | 92.15 | 97.93 | 100.00 | — | — | — |

表 評価時期別改善度

| 評価時期 | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 判定不能 | 不明・未記載 | 合計 |
|------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|--------|---------|----------|
| 投与終了時 (累積 比率(%)) | 14 (5.07) | 107 (43.84) | 90 (76.45) | 58 (97.46) | 7 (100.00) | 9 — | 0 — | 285 — |
| 7日前後 (累積 比率(%)) | 31 (13.66) | 127 (69.60) | 48 (90.75) | 19 (99.12) | 2 (100.00) | 2 — | 26 — | 255 — |
| 28日前後 (累積 比率(%)) | 31 (16.15) | 110 (73.44) | 30 (89.06) | 20 (99.48) | 1 (100.00) | 1 — | 62 — | 255 — |

《安全性》

○使用成績調査における副作用発現状況

使用成績調査症例 285 例における副作用発現症例は 9 例(11 件), 副作用発現症例率は 3.16% (9/285 例)であった。

器官分類別の発現状況は,血小板・出血凝血障害が 5 例 6 件と過半数を占め,症状としては血尿 2 件,心筋内出血 2 件,カテーテル挿入部の出血 2 件であった。他の器官分類では,心拍数・心リズム障害として心室性不整脈 2 件,肝臓・胆管系障害として AST(GOT), ALT(GPT)の上昇 1 件,心筋・心内膜・心膜・弁膜障害として心破裂が 1 件認められた。

○再開通に伴う不整脈

使用成績調査症例 285 例において主治医が再開通に伴うものと判定した不整脈の発現症例は 27 例であり,その発現率は 9.64% (27/280 例; 不明・未記載 5 例を除く)であった。

再開通に伴う不整脈の殆どは抗不整脈剤の投与,除細動等の処置により又は経過観察により速やかに軽快,回復していた。

○出血性の副作用発現状況

出血性の副作用発現症例は 5 例 6 件であり,副作用発現症例率は 1.75% (5/285 例)であった。これら副作用は,血尿,カテーテル挿入部の出血,心筋内出血であり,いずれも重篤なものはなく適切な処置又は経過観察により軽快,回復している。

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

組織プラスミノゲンアクチベータ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：血栓

作用機序：

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^{8~10}。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^{11~16}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

・ in vitro の実験：^{17, 18)}

須山らは Chandler's loop 法により形成させた血栓の試験管内での溶解試験で約 150 単位/mL の UK は血栓の 50%を溶解することを、加来らは、試験管内で形成させた血栓の溶解試験で 120 ~ 180 単位/mL の UK が血栓の 35 ~ 45%を溶解することを報告した。一方、須山らは、より生理的条件に近いと考えられる循環法又は Chandler's loop 法では、約 9 ~ 18 単位/mL の UK が血栓の約 50%を溶解することを認めた。

・ in vivo の実験：¹⁹⁾

青木らは、脳梗塞症患者 1 症例に対して UK12 万単位を投与したところ、 α_2 PI 活性は投与前 1800 単位に対し、投与直後は 1250 単位と 31%低下し、UK24 万単位を投与した 1 症例では、投与前 1400 単位に対し、投与直後には 500 単位と 64%の低下を認めた。

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(本剤は静注用製剤である)
- (3) 通常用量での血中濃度：
該当資料なし
- (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

- (1) 吸収速度定数：
該当しない(本剤は静注用製剤である)
- (2) バイオアベイラビリティ：
該当しない(本剤は静注用製剤である)
- (3) 消失速度定数：
該当資料なし
<参考> ²⁰⁾
¹²⁵I で標識したウロキナーゼをラットの静脈内投与後の放射活性の血漿
中半減期は第1相 5.7分, 第2相 4.3時間であり, 投与量による差, 雌雄の
性差はほとんど認められなかった。
- (4) クリアランス：
該当資料なし
- (5) 分布容積：
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸収

該当しない(本剤は静注用製剤である)

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

<参考>

妊娠後期にあたる妊娠 18 日目のラットに ^{125}I で標識したウロキナーゼ (UK) 20,000IU/kg を尾静脈内に投与し UK の胎児移行性について検討した。放射活性としては最高時で全投与量の 1.49% が胎児に移行したが, 10%TCA (トリクロロ酢酸)沈殿法による分析の結果, 胎児へ移行した放射活性のほとんどは遊離 ^{125}I であり, UK の胎児移行は殆ど認められなかった²¹⁾。

(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：

該当資料なし

<参考> ^{20, 22)}

ラットにおける組織内濃度は腎及び肝が高く, 消失も血漿に比べ遅かった。他の組織内濃度の推移は血漿中濃度の推移とほぼ同様であった。投与量による差, 雌雄の性差は認められず, 連続投与による影響もほとんど認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考> ²⁰⁾

^{125}I 標識ウロキナーゼをラット(雄)に 20,000 単位/kg 投与し, 投与後 6 時間までの血漿について HPLC 分析(ゲル濾過分析)した結果及び放射活性の体内分布で肝, 腎に放射活性が集まり, 経時的に放射活性濃度が血漿中より肝, 腎の方が高くなること, 皮膚での放射活性濃度がやや遅いことを併せて考えると, ラット体内に投与されたウロキナーゼは血中のインヒビターと結合して急速に酵素活性を失った後, 肝又は腎で代謝, 低分子化され腎より尿中に排泄されると考えられる。

(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 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(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

(1) 排泄部位 :

該当資料なし

<参考>

ラット及びビーグル犬における排泄経路は主に尿中であった^{20, 23)}。

(2) 排泄率 :

該当資料なし

<参考>^{20, 23)}

¹²⁵I ウロキナーゼ 20,000 単位/kg 静脈内投与時のラット尿中排泄率は 8 日間で 89%, 糞中排泄率は 4%であった。ビーグル犬に ¹²⁵I ウロキナーゼを 60,000 単位/50kg 静脈内投与後, 12 日間で投与量の 94%以上が尿・糞中に排泄された。このうち尿中へは 86%以上が排泄された。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

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(原則禁忌を含む)

- (1) 出血している患者：消化管出血, 尿路出血, 後腹膜出血, 頭蓋内出血, 喀血
〔出血を助長し, 止血が困難になるおそれがある。〕
- (2) 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は障害を受けた患者(2 ヶ月以内)
- (3) 頭蓋内腫瘍, 動静脈奇形, 動脈瘤のある患者
- (4) 出血性素因のある患者
- (5) 重篤な高血圧症患者
〔(2)～(5)：出血を惹起し, 止血が困難になるおそれがある。〕

<解説>

- (1) 血栓溶解療法では出血の危険性が増大する。出血している患者は, 本剤の投与により出血が助長されることがあり, 出血を惹起した場合, 止血が困難になるおそれがある。
- (2)～(5) 血栓溶解療法により, 出血を助長し止血が困難になるおそれがある。特に脳出血などの致命的な合併症を起こす可能性が高いこれらの患者に対しては本剤の投与は避けるべきである。

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

「V.治療に関する項目」の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 高齢者, 特に 75 歳以上の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 大手術, 臓器生検, 血管穿刺(動注療法, 動脈穿刺等)後, 日の浅い患者(10 日以内)
- (3) 外傷後, 日の浅い患者(10 日以内)
- (4) 脳血管障害の既往歴のある患者
- (5) 消化管潰瘍, 消化管の憩室炎, 大腸炎のある患者
- (6) 活動性結核のある患者
- (7) 月経期間中又は分娩・流早産後, 日の浅い患者(10 日以内)
- (8) 糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者

〔(2)～(8)：出血を惹起するおそれがある。〕

- (9) 左心房内血栓の疑いのある患者(心房細動を伴う僧帽弁狭窄症患者等)、
亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者〔脳塞栓を惹起するお
それがある。〕
- (10) 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。〕
- (11) 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」の項参照)
- (12) 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

<解説>

- (1) 高齢者は、血管が脆く破綻を生じ易いこと、また潜在的に腎機能など生理機
能が低下しており、本剤による出血傾向が発現し易い。t-PA 製剤において
75 歳以上の高齢者では出血傾向を来す頻度が高い傾向があることから t-
PA 製剤に準じた記載としている。
- (2)～(8)：血栓溶解剤は、投与により出血傾向が発現することが欠点である。出
血の可能性のある患者、治療困難な凝固能低下状態の患者においては、本剤
投与により出血を起こすおそれがある。
- (9) 心房細動を伴う僧帽弁狭窄症患者、感染性心内膜炎などの患者では、左心房
内血栓がある可能性が高く、本剤の投与により塞栓症(特に脳塞栓)の発現を
惹起する危険性がある。また、心膜炎の患者では心嚢液貯留を起こしやすく、
本剤の投与により心嚢液貯留の発現を助長する可能性がある。
本剤の投与に際しては、心房内の血栓の有無と心内膜及び弁膜の状態ならび
に心嚢液貯留などを確認する必要がある。
- (10) 重篤な肝障害、腎障害のある患者では代謝排泄機能の低下により、本剤の作
用が増強し出血を来す可能性が高くなる。
- (11) 本剤の投与により出血の危険性が増大するので、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、他の血栓溶解剤との併用にあたっ
ては十分注意すること(「相互作用」の項参照)。
- (12) 本剤はたん白製剤であり、再投与により過敏反応を起こす可能性が否定でき
ない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は次の場合にのみ投与すること。
 - 1) PTCR が実施できない施設で行う場合
 - 2) PTCR 実施までに時間を要する場合
 - 3) カテーテル挿入が困難な患者の場合
 - 4) その他 PTCR の実施により危険性を伴うと判断される場合
- (2) 本剤は、冠動脈造影により血栓を確認した後、投与を開始することが望ま
しいが、冠動脈造影の実施が困難な場合は、強い胸痛を伴い心電図上明ら

かな ST の上昇が認められ、かつ、冠血管拡張剤投与によっても胸痛が緩解しない患者に対して投与すること。

- (3) 本剤の投与は CCU 又はこれに準ずる設備を有する施設において実施し、継続して心電図のモニタリングなど患者の状態の観察を十分に行い、望ましくない変化があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- (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增大するので、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。なお、出血症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
また、他の血栓溶解剤において、75 歳以上の高齢者では特に**脳出血**の危険性が高まるとの報告があるので、投与に際しては十分注意すること。
- (5) 冠状動脈内血栓の溶解にて血流が再開通することにより、**不整脈**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直ちに適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の投与開始後に**心破裂**が起こることがあるので十分に注意すること。

<解説>

- (1) 急性心筋梗塞の PTCR 療法は手技が高度で冠動脈造影実施のための熟練したスタッフと装置を必要とするが、急性心筋梗塞は初期治療が予後に及ぼす影響が大きく迅速に対応することが必要である。救急医療の場で、PTCR を施行することが容易でないことから、本剤の実際の適応をふまえて設定している。
- (2) 本剤の効果と危険性を考慮した場合、急性心筋梗塞の診断が確定した後に投与する必要がある。急性心筋梗塞の診断は自覚症状(胸痛、呼吸困難、悪心・嘔吐、動悸、血圧低下など)、心電図所見(ST 波の上昇、T 波の増高など)があるが、胸痛及び心電図では診断が困難な場合があり、鑑別すべき疾患としては狭心症、急性心膜炎、急性心筋炎、急性大動脈解離、肺塞栓症等の他の循環器疾患である可能性も考えられるので慎重に診断する必要がある。
- (3) 急性心筋梗塞では、心房細動、房室ブロックなどの不整脈、心ポンプ失調(心不全、心原性ショック)、心破裂などの重篤な合併症が出現することがあるため、心電図のモニタリング、バイタルサイン(血圧、意識障害、呼吸困難等)など患者の状態を十分観察必要がある。急性心筋梗塞の重篤性を考慮し、CCU (Coronary Care Unit ; 冠疾患集中治療室)など診断及び治療に十分な設備を有する施設で本剤を使用すること。
- (4) 本剤の投与により出血の危険性が增大するので、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、他の血栓溶解剤との併用にあたってはあらかじめ出血の有無を十分確認するとともに、使用中は血液凝固能等の血液検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。また、t-PA 製剤において75 歳以上の高齢者で脳出血の危険性が高まることが報告^{a)}されているので十分に注意すること。

- (5) 心筋梗塞の発症早期に閉塞冠動脈を再開通することにより、不整脈、血圧低下などの再灌流障害が起こることがあるといわれている。
- (6) 急性心筋梗塞における血栓溶解療法と心破裂との関連性は明らかにされるに至っていないが、血栓溶解剤投与が急性期における心破裂を助長している可能性を示唆する報告^りがあることから設定している。急性心筋梗塞における心破裂の発現頻度は文献により異なるが、約4～11%と報告されており^り、一般的に心破裂のリスクファクターとして、高齢者(女性)、梗塞後高血圧の持続などがあげられている^り。

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：

| 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。 | 本剤の作用と抗凝血作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が増大するおそれがある。 |
| 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, 塩酸チクロピジン等) | | 本剤の作用と血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が増大するおそれがある。 |
| 血栓溶解剤 (t-PA 製剤, ナサルプラゼ等) | | 両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が増大するおそれがある。 |
| 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。 |

<解説>

(1) 血液凝固阻止作用を有する薬剤

本剤の線維素溶解作用と抗凝血作用を有する薬剤の相加作用により出血傾向が強まるおそれがある^り。アルガトロバンとの併用ではウサギの内頸動脈に実験的に作成した血栓に対する溶解作用が増強されたとする報告がある^り。

(2) 血小板凝集抑制作用を有する薬剤

本剤は線維素溶解作用があるため、アスピリン、ジピリダモール、塩酸チクロピジンなどの血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、相加的に出血傾向が増大するおそれがある^り。

(3) 血栓溶解剤

両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が増大するおそれがある⁶⁾。

(4) アプロチニン製剤

ウロキナーゼはプラスミノーゲンをプラスミンに転化し、生成したプラスミンがフィブリンを分解する。一方、アプロチニンは *in vitro* でプラスミン活性化因子やプラスミンの作用を阻害することが報告されている。このように相互に拮抗作用を示すことから併用により本剤の線維素溶解作用が減弱するおそれがある⁶⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 1,877 例中 62 例(3.30%) 77 件の副作用が報告されている。主な副作用は、カテーテル挿入部の出血 18 件(0.96%)、血尿 5 件(0.27%)、不整脈 5 件(0.27%)等であった。(再審査終了時。再審査対象 7 品目の合算)

1) 重大な副作用と初期症状：

- 1) 脳出血, 消化管出血(いずれも頻度不明)：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) 心破裂(0.1～5%未満)：心破裂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。
- 3) ショック(頻度不明)：ショック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。
- 4) 不整脈：t-PA 製剤において、重篤な不整脈(心室細動, 心室頻拍等)があらわれることが報告されているので、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。

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)} | | | 発疹, 蕁麻疹等 |
| 出血傾向 | 血尿, 歯肉出血, カテーテル挿入部の出血等 | | |
| 肝臓 | | AST(GOT), ALT(GPT)の上昇等 | |
| 消化器 | 嘔気・嘔吐 | | 食欲不振 |
| その他 | 不整脈, 血圧低下 | | 発熱, 悪寒, 頭痛, 倦怠感 |

注) このような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：

| 対象 \ 時期 | 承認時までの状況 | 使用成績調査※ | 計 |
|------------|------------|----------|----------|
| 調査症例数 | 374 | 1,503 | 1,877 |
| 副作用発現症例数 | 32 | 30 | 62 |
| 副作用発現件数 | 43 | 34 | 77 |
| 副作用発現症例率 | 8.56% | 2.00% | 3.30% |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数(%) | | |
| 消化管障害 | 2(0.53) | 1(0.07) | 3(0.16) |
| 嘔吐 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 嘔気 | 2(0.53) | 1(0.07) | 3(0.16) |
| 心・血管障害 | 6(1.60) | — | 6(0.32) |
| 低血圧 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 血圧低下 | 4(1.07) | — | 4(0.21) |
| ST上昇 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 心拍数・心リズム障害 | 8(2.14) | 9(0.60) | 17(0.91) |
| 不整脈 | 1(0.27) | 4(0.27) | 5(0.27) |
| 心室性不整脈 | — | 2(0.13) | 2(0.11) |
| 心房細動 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 心室細動 | 2(0.53) | — | 2(0.11) |
| 心室性頻拍 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 房室ブロック | 2(0.53) | 1(0.07) | 3(0.16) |
| 心室性期外収縮 | 1(0.27) | 3(0.20) | 4(0.21) |
| 洞停止 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 赤血球障害 | 2(0.53) | — | 2(0.11) |
| 貧血 | 2(0.53) | — | 2(0.11) |
| 血小板・出血凝血障害 | 18(4.81) | 17(1.13) | 35(1.86) |
| 歯肉出血 | 1(0.27) | 2(0.13) | 3(0.16) |
| 口腔内出血 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 血尿 | 2(0.53) | 3(0.20) | 5(0.27) |
| 鼻出血 | 1(0.27) | — | 1(0.05) |

| 対象 | 時期 | 承認時までの状況 | 使用成績調査※ | 計 |
|----------------|----|----------|---------|----------|
| 眼底出血 | | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| カテーテル挿入部の出血 | | 13(3.48) | 5(0.33) | 18(0.96) |
| 血腫 | | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 出血性梗塞(冠動脈) | | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 血性胸水 | | 1(0.27) | 1(0.07) | 2(0.11) |
| FDP 上昇 | | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 吐血 | | — | 2(0.13) | 2(0.11) |
| 喀血 | | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 心筋内出血 | | — | 2(0.13) | 2(0.11) |
| 泌尿器系障害 | | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 尿量増加 | | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 一般的全身障害 | | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 胸痛増強 | | 1(0.27) | — | 1(0.05) |
| 肝臓・胆管系障害 | | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| AST(GOT)上昇 | | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| ALT(GPT)上昇 | | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 心筋・心内膜・心膜・弁膜障害 | | — | 3(0.20) | 3(0.16) |
| 心破裂 | | — | 3(0.20) | 3(0.16) |

※使用成績調査の累計(1989年2月28日～1992年9月19日)。再審査対象7品目の合算。

(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 :

使用成績調査で収集した 285 例の患者背景因子別副作用発現症例率は以下のとおり。

| 患者背景因子 | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 症例率(%) |
|--------------------|----------------|-----|--------------|-----------------|
| 使用理由 | 急性心筋梗塞 | 285 | 9 | 3.16 |
| | その他 | 0 | 0 | — |
| 性別 | 男 | 218 | 7 | 3.21 |
| | 女 | 67 | 2 | 2.99 |
| | (妊婦) | 0 | 0 | — |
| 年齢 | ～ 49 歳 | 28 | 2 | 7.14 |
| | 50 ～ 59 歳 | 67 | 2 | 2.99 |
| | 60 ～ 69 歳 | 83 | 3 | 3.61 |
| | 70 ～ 79 歳 | 77 | 1 | 1.30 |
| | 80 歳～ | 30 | 1 | 3.33 |
| 発症～投与開始までの時間 | ～ 6 時間以内 | 230 | 5 | 2.17 |
| | 6 時間超～ 12 時間以内 | 18 | 1 | 5.56 |
| | 12 時間超～ | 35 | 3 | 8.57 |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | — |
| 重症度 (Killip 分類) | I | 167 | 3 | 1.80 |
| | II | 77 | 4 | 5.19 |
| | III | 21 | 1 | 4.76 |
| | IV | 18 | 0 | — |
| | 不明・未記載 | 2 | 1 | 50.00 |

| 患者背景因子 | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 症例率(%) | |
|-------------|-------------|-------------|--------------|-----------------|------|
| 総投与量 | ～ 47 万単位 | 24 | 0 | — | |
| | 48 万単位 | 18 | 0 | — | |
| | 49 ～ 95 万単位 | 16 | 0 | — | |
| | 96 万単位 | 221 | 9 | 4.07 | |
| | 97 万単位～ | 6 | 0 | — | |
| 年齢別 総投与量 | 75 歳未満 | ～ 47 万単位 | 17 | 0 | — |
| | | 48 万単位 | 13 | 0 | — |
| | | 49 ～ 95 万単位 | 15 | 0 | — |
| | | 96 万単位 | 165 | 8 | 4.85 |
| | | 97 万単位～ | 5 | 0 | — |
| | 75 歳以上 | ～ 47 万単位 | 7 | 0 | — |
| | | 48 万単位 | 5 | 0 | — |
| | | 49 ～ 95 万単位 | 1 | 0 | — |
| | | 96 万単位 | 56 | 1 | 1.79 |
| | | 97 万単位～ | 1 | 0 | — |
| 使用期間 | 1 日 | 271 | 9 | 3.32 | |
| | 2 日 | 9 | 0 | — | |
| | 3 日～ | 5 | 0 | — | |
| 併用薬剤 | 無 | 23 | 1 | 4.35 | |
| | 有※ | 262 | 8 | 3.05 | |
| | (血液凝固阻止剤) | 181 | 3 | 1.66 | |
| | (血管拡張剤) | 195 | 6 | 3.08 | |
| | (強心剤) | 51 | 1 | 1.96 | |
| | (抗不整脈剤) | 27 | 1 | 3.70 | |
| (その他) | 149 | 6 | 4.03 | | |
| 合併症 | 無 | 108 | 0 | — | |
| | 有※ | 169 | 9 | 5.33 | |
| | (高血圧) | 77 | 3 | 3.90 | |
| | (肝疾患) | 1 | 0 | — | |
| | (心疾患) | 30 | 1 | 3.33 | |
| | (腎疾患) | 3 | 0 | — | |
| | (消化器疾患) | 3 | 0 | — | |
| | (糖尿病) | 51 | 6 | 11.76 | |
| | (その他) | 56 | 4 | 7.14 | |
| 不明・未記載 | 8 | 0 | — | | |
| アレルギー歴 | 無 | 277 | 9 | 3.25 | |
| | 有 | 6 | 0 | — | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | — | |
| 併用療法 | 無 | 235 | 9 | 3.83 | |
| | 有※ | 50 | 0 | — | |
| | (PTCR) | 21 | 0 | — | |
| | (PTCA) | 17 | 0 | — | |
| | (その他) | 25 | 0 | — | |

※ 重複集計

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- ・ 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には慎重に投与すること。

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
（「重要な基本的注意」の項参照）

<解説>

海外における血栓溶解療法（ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ製剤などを使用）において、高齢者で出血の頻度が高い傾向が報告³⁾されており、また、一般に高齢者では動脈硬化等により血管壁が健康成人に比べ脆くなっており出血の危険性が高まるおそれがあることをふまえ設定している。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〔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。〕

<解説>

ウサギの器官形成期に本剤 60,000 ～ 600,000 単位/kg/day を静脈内投与した試験及び 600,000 単位/kg を単回投与した試験において、母獣の胎盤からの出血に伴う二次的变化と推察される胎児死亡例の増加が報告されている。また、妊娠初期（18 週以内）の胎児の子宮への固定は線維素が担っていることから、この期間の血栓溶解剤投与は胎盤早期剥離を起こす可能性が考えられる。

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>

本剤は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立していないことから設定している。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

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：

- (1) 溶解後は速やかに使用すること。
- (2) 本剤にヘパリンナトリウムを同時混合する場合は、液の pH を 5.0 よりアルカリ性側で使用すること。また、ヘパリンカルシウムを同時混合する場合は、液の pH を 5.0 ～ 7.0 の範囲内で使用すること。(本剤中には添加物として人血清アルブミンが加えられており、pH5.0 より酸性側ではアルブミン-ヘパリン結合物の沈殿を生成する場合があります、また、pH7.0 よりアルカリ性側でヘパリンカルシウムを配合するとリン酸カルシウムの沈殿を生成する場合があります。

<解説>

- (1) 本剤は酵素製剤であることを考慮し設定している(IV.製剤に関する項目「6. 溶解後の安定性」の項参照)。
- (2) pH5 以下の酸性側ではヘパリンナトリウム又はヘパリンカルシウム中の硫酸エステル(エステル硫酸基)とウロキナーゼ中の添加物アルブミンが結合し複合体を形成し沈殿を生じる場合がある。また、pH7 以上のアルカリ側ではヘパリンカルシウム中のカルシウムとウロキナーゼ添加物中のリン酸とが反応し不溶性のリン酸カルシウムの沈殿を生じる場合があることから設定している。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

イヌ及びモルモットを用いた実験により、ウロキナーゼの冠動脈内投与による循環器系への直接的影響はほとんどないことを確認している。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

〔急性毒性試験〕^{24, 25)}

LD₅₀ 値(×10⁴/kg)

| 動物種 | 投与経路 | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | 静脈 | 皮下 | 経口 | 尾動脈 | 冠動脈 |
| マウス | > 600 | > 600 | > 600 | > 600 | — |
| ラット | > 600 | > 600 | > 600 | > 600 | |
| ビーグル犬 | > 200 | — | — | — | > 200* |

*雄のみ

〔亜急性毒性〕²⁶⁾

ラット 30 日間静脈内投与における最大無影響量は 200,000 単位/kg/day であった。また、ビーグル犬静脈内投与においては、200,000 単位/kg/day 以上の投与群(雄)で、投与 7 日目以後ヒト尿由来ウロキナーゼが異種たん白であることに起因すると考えられるアナフィラキシー症状が認められた。しかし、カニクイザル 28 日間静脈内投与試験においては 200,000 単位/kg/day 投与によってもアナフィラキシー症状は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験：

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験：

ラットの妊娠前・妊娠初期、器官形成期及び周産期・授乳期に 200,000 ～ 2,000,000 単位/kg/day を静脈内投与した試験において、胎児毒性及び催奇形性は認められず、また、生殖機能並びに次世代・次々世代に及ぼす影響も認められなかった。また、ウサギの器官形成期に 60,000 ～ 600,000 単位/kg を静脈内投与した試験及び 600,000 単位/kg を単回投与した試験において、母獣の胎盤からの出血に伴う二次的変化と推察される胎児死亡例の増加が認められた。しかし、生存胎児の発育抑制、催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

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6ヵ月(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。

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ウロキナーゼ静注用 24万単位「ベネシス」 1瓶

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ウロナーゼ静注用 24万単位(持田)

ウロキナーゼ注「フジ」24万(わかもと＝アステラス)

同効薬：

アルテプラザーゼ(遺伝子組換え)

モンテプラザーゼ(遺伝子組換え)

パミテプラザーゼ(遺伝子組換え)

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

承認年月日：2009年7月1日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22100AMX01664000

注)旧販売名：ウロキナーゼ 24万-Wf 承認年月日：1999年12月24日

9. 薬価基準収載年月日

ウロキナーゼ静注用 24 万単位「ベネシス」 1 瓶

2009 年 9 月 25 日(変更銘柄名での収載日)

旧販売名：ウロキナーゼ 24 万-Wf

薬価基準収載日：2002 年 7 月 5 日

経過措置期間終了日：2010 年 6 月(予定)

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]

再審査結果通知年月日：1993 年 9 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。

12. 再審査期間

4 年間(1988 年 9 月 20 日～1992 年 9 月 19 日)(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

3954400D6066

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2006 ; C-569-C-575
- 2) White, W. F. et al. : *Biochemistry* 1966 ; 5(7) : 2160-2169
- 3) Stepanova, V. V. et al. : *Biochemistry* 2002 ; 67(1) : 109-118
- 4) 北村満保 他 : *病院薬学* 1976 ; 2(2) : 91-96
- 5) 北村満保 他 : *病院薬学* 1977 ; 3(3) : 157-165
- 6) 廣澤弘七郎 他 : *臨床と研究* 1986 ; 63(11) : 3749-3764
- 7) 廣澤弘七郎 他 : *臨床と研究* 1986 ; 63(11) : 3736-3748
- 8) 村地 孝 他編 : *蛋白分解酵素と生体制御*, 東京大学出版会 1973 : 30-32
- 9) 鈴木 友二 他 : *医用酵素* 1974 ; 1(1) : 85-87
- 10) Robbins, K. C. et al. : *J. Biol. Chem.* 1967 ; 242(10) : 2333-2342
- 11) 梶江 勇 他 : *医用酵素* 1974 ; 1(1) : 39-44
- 12) 柴 忠明 他 : *医用酵素* 1975 ; 1(3) : 56-59
- 13) 松田 保 他 : *医用酵素* 1974 ; 1(1) : 68-74
- 14) 松岡松三 他 : *医用酵素* 1975 ; 1(3) : 60-64
- 15) 風間睦美 他 : *医用酵素* 1975 ; 1(4) : 476-487
- 16) 柴 忠明 他 : *医用酵素* 1975 ; 1(4) : 81-85
- 17) 須山忠和 他 : *Medical Postgraduates* 1968 ; 6(4) : 135-139
- 18) 加来信雄 他 : *血管と脈管* 1974 ; 5(6) : 495-504
- 19) 青木延雄 他 : *日本医師会雑誌* 1979 ; 81(9) : 1083-1119
- 20) 野上俊彦 他 : *医学と薬学* 1986 ; 15(3) : 877-898
- 21) 野上俊彦 他 : *医学と薬学* 1986 ; 15(3) : 907-912
- 22) 野上俊彦 他 : *医学と薬学* 1986 ; 15(3) : 899-905
- 23) 三宅正一 他 : *基礎と臨床* 1985 ; 19(10) : 5080-5088
- 24) 高橋順一 他 : *医学と薬学* 1986 ; 15(3) : 835-847
- 25) 高橋順一 他 : *医学と薬学* 1986 ; 15(3) : 849-858
- 26) 高橋順一 他 : *医学と薬学* 1986 ; 15(3) : 859-876

2. その他の参考文献

- a) 厚生省 : *医薬品副作用情報* No.116 1992 ; 2-6,10-11
- b) 川上佳秀 他 : *呼吸と循環* 1989 ; 37(10) : 1109-1112
- c) 樋口治之 他 : *心臓* 1989 ; 21(11) : 1326-1330
- d) 南野隆三 他 : *内科* 1990 ; 65(2) : 232-236
- e) 仲川義人 編 : *医薬品相互作用* 第 2 版, 医薬ジャーナル 1998 ; 490,726,728,738,772,842
- f) Tamao, Y. et al. : *Thrombosis and Haemostasis* 1986 ; 56(1) : 28-34
- g) 小栗 隆 他 : *愛知医科大学医学雑誌* 1973 ; 1(3) : 174-178
- h) Anderson, J. F. et al. : *Am. J. Cardiol.* 1991 ; 68 : 166-170

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

本剤は外国では発売していない。

XⅢ. 備考

その他の関連資料