

# 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

# ウロナーゼ静注用24万単位

## URONASE 240,000 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	製造販売承認年月日：2007年 9月10日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：1989年 6月 2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・ FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2011年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 ..... 5
  - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 ..... 5
  - (3) 酸価、ヨウ素価等 ..... 5
  - (4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量 ..... 5
  - (2) 添加物 ..... 5
  - (3) 添付溶解液の組成及び容量 ..... 5
3. 注射剤の調製法 ..... 5

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 用法及び用量 ..... 8
3. 臨床成績 ..... 8
  - (1) 臨床効果 ..... 8
  - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 ..... 8
  - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 ..... 8
  - (4) 検証的試験 ..... 8
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 ..... 8
    - 2) 比較試験 ..... 9
    - 3) 安全性試験 ..... 9
    - 4) 患者・病態別試験 ..... 9
  - (5) 治療的使用 ..... 9
    - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 ..... 9
    - 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 ..... 9

## 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 ..... 10
2. 薬理作用 ..... 10
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 10
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 10

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 11
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 11
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 11
  - (3) 通常用量での血中濃度 ..... 11
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 ..... 11
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 11
  - (1) 吸収速度定数 ..... 11
  - (2) バイオアベイラビリティ ..... 11

(3) 消失速度定数	11
(4) クリアランス	11
(5) 分布容積	11
(6) 血漿蛋白結合率	11
3. 吸 収	11
4. 分 布	11
(1) 血液-脳関門通過性	11
(2) 胎児への移行性	11
(3) 乳汁中への移行性	12
(4) 髄液への移行性	12
(5) その他の組織への移行性	12
5. 代 謝	12
(1) 代謝部位及び代謝経路	12
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排 泄	13
(1) 排泄部位	13
(2) 排泄率	13
(3) 排泄速度	13
7. 透析等による除去率	13
(1) 腹膜透析	13
(2) 血液透析	13
(3) 直接血液灌流	13

## 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	14
2. 禁忌内容とその理由	14
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14
5. 慎重投与内容とその理由	14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	16
(1) 併用禁忌とその理由	16
(2) 併用注意とその理由	16
8. 副作用	16
(1) 副作用の概要	16
1) 重大な副作用と初期症状	16
2) その他の副作用	16
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	17
(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	18
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	18
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19

13. 過量投与	19
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)	19
15. その他の注意	19
16. その他	19

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	20
2. 毒 性	20
(1) 単回投与毒性試験	20
(2) 反復投与毒性試験	20
(3) 生殖発生毒性試験	20
(4) その他の特殊毒性	21

## 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	22
2. 貯法・保存条件	22
3. 薬剤取扱い上の注意点	22
4. 承認条件	22
5. 包 装	22
6. 同一成分・同効薬	22
7. 国際誕生年月日	22
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
9. 薬価基準収載年月日	22
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	22
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
12. 再審査期間	22
13. 長期投与の可否	22
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	22
15. 保険給付上の注意	22

## XI. 文 献

1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況	24
------------	----

## XIII. 備 考

その他の関連資料	25
----------	----

# I 概要に関する項目

## 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きた。

現在ウロキナーゼ製剤は、脳血栓症、末梢動・静脈閉塞症に対し、経静脈的療法の有用性が確認され、6万単位製剤が臨床に使用されている。また急性心筋梗塞に対して、血栓により閉塞した冠状動脈内へカテーテルを挿入しヒト尿由来ウロキナーゼを直接血栓に触れさせ、血栓を溶解し途絶した血流の再開通をもたらすPTCR療法(Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization; 経皮経管的冠動脈再開通術)が行われ、その有用性が確認され、12万単位製剤が使用されている。

一方、急性心筋梗塞に対して、発症早期に簡便かつ速やかに施行可能な経静脈的療法が望まれており、今回客観的な評価方法に基づき冠動脈造影を用いた用量比較試験、及びプラセボを対照薬とした二重盲検試験等が実施され、ヒト尿由来ウロキナーゼによる経静脈的療法の有用性が確認された。

その結果、「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)」における高単位規格のウロナーゼ静注用24万単位が承認されるに至った。

## 2. 製品の特徴及び有用性

本剤はヒト尿中のプラスミノゲンアクチベーター(ウロキナーゼ)を持田製薬が独自に開発した方法により抽出し、高度に精製し製剤化したものである。ウロキナーゼの作用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ことにある。以上の薬理作用を基盤として、現在ウロキナーゼ6万単位製剤が脳血栓症及び末梢動・静脈閉塞症を、またPTCR用ウロキナーゼ12万単位製剤が「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)」をそれぞれ適応として承認されている。

ウロナーゼ静注用24万単位においては、冠動脈造影を用いた用量比較試験及びプラセボを対照薬とした二重盲検試験が実施されている。

冠動脈造影を用いた用量比較試験において、96万単位投与群は48万単位投与群に比し、再開通率が有意に高く、血行の程度の改善率も有意に優れていた。また全般改善度、有用度においても96万単位投与群が有意に優れていた。さらに急性期再開通群は、非再開通群に比し、心電図所見におけるST上昇の偏位の投与前後の変動は有意に改善し、胸痛の消失時間、心筋逸脱酵素の最高値到達時間は有意に短縮し、また死亡率及び投与後合併症の発現頻度は有意に少なかった。すなわち早期に再開通させることが心筋虚血状態を改善し、良好な予後につながる事が裏付けられた。

一方、二重盲検試験において、投与後7日前後の改善度において96万単位投与群、48万単位投与群及びプラセボ群の3群間に差のある傾向が認め

られ、さらに心筋虚血状態を示す各パラメータにおいて96万単位投与群が最も良好な結果を示したことからあらためて96万単位の有効性が確認され、「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）」に対する静注用凍結乾燥製剤として承認された。

なお、総症例1,877例中、62例（3.3%）に副作用が認められている。その主なものはカテーテル挿入部の出血、血尿等の出血（1.8%）、心室性期外収縮等の不整脈（0.9%）等であった。（再審査終了時）

重大な副作用として脳出血、消化管出血等の重篤な出血、心破裂、ショックが起こることがある。また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。

## II 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和 名

ウロナーゼ静注用24万単位

(2) 洋 名

URONASE 240,000 units for I.V.Inj.

(3) 名称の由来

### 2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

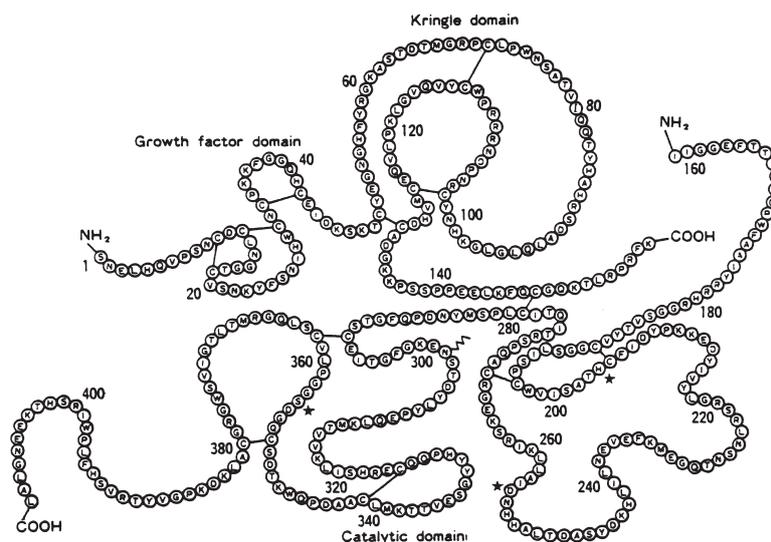
ウロキナーゼ (JAN)

(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54,000

### 5. 化学名(命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略 号：UK

治験番号：UK-HE

### 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	なし
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な液で、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

本剤は白色の注射用凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に24万単位の日局 ウロキナーゼを含有する。本剤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

本剤96万単位 (4バイアル) を日局 生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液に溶解した時のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

浸透圧比 (生理食塩液に対する比)

濃 度 \ 溶解液	日局 生理食塩液	日局 5%ブドウ糖注射液
96万単位/50mL	約 2	約 2
96万単位/100mL	約 1	約 1
96万単位/200mL	約 1	約 1

pHは上記条件で6.0～7.0である。

(3) 酸価、ヨウ素価等

(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	240,000単位	ヒト尿由来
添 加 物	精製ゼラチン	50mg	ブタ皮由来
	乳糖水和物	5mg	ウシ乳由来
	塩化ナトリウム	56.102mg	
	無水リン酸一水素ナトリウム	15.282mg	
	結晶リン酸二水素ナトリウム	20.648mg	

(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4バイアル (960,000単位) を日局 生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液50～200mL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

長期保存試験

室温保存において45ヵ月間安定であった。

6. 溶解後の安定性

保存温度	濃度	溶解液	残存率 (%)			
			直後	24時間	48時間	72時間
5℃	96万単位/ 50mL	生理食塩液	100.0	97.8	95.8	95.7
		5%ブドウ糖注射液	100.0	96.2	93.5	93.9
	96万単位/100mL	生理食塩液	100.0	109.4	100.3	92.6
		5%ブドウ糖注射液	100.0	105.3	95.6	95.3
	96万単位/200mL	生理食塩液	100.0	100.6	106.3	92.0
		5%ブドウ糖注射液	100.0	109.5	98.6	91.5
室温	96万単位/ 50mL	生理食塩液	100.0	93.0	91.8	97.9
		5%ブドウ糖注射液	100.0	97.6	91.8	92.7
	96万単位/100mL	生理食塩液	100.0	106.0	96.7	97.9
		5%ブドウ糖注射液	100.0	96.8	91.9	102.1
	96万単位/200mL	生理食塩液	100.0	107.7	97.8	109.0
		5%ブドウ糖注射液	100.0	97.8	100.4	91.1
25℃	96万単位/ 50mL	生理食塩液	100.0	93.0	100.6	95.0
		5%ブドウ糖注射液	100.0	96.2	90.2	93.1
	96万単位/100mL	生理食塩液	100.0	95.0	99.7	92.8
		5%ブドウ糖注射液	100.0	90.0	91.5	93.8
	96万単位/200mL	生理食塩液	100.0	100.8	98.3	90.6
		5%ブドウ糖注射液	100.0	90.1	95.5	99.8

保存温度	濃度	溶解液	残存率 (%)			
			直後	3時間	6時間	24時間
37℃	96万単位/ 50mL	生理食塩液	100.0	105.3	105.0	90.7
		5%ブドウ糖注射液	100.0	101.5	97.6	92.5
	96万単位/100mL	生理食塩液	100.0	98.2	105.8	91.4
		5%ブドウ糖注射液	100.0	100.2	98.2	92.1
	96万単位/200mL	生理食塩液	100.0	107.1	109.2	95.6
		5%ブドウ糖注射液	100.0	103.0	107.9	82.2

注) 本試験は溶解後の定量値の推移を検討しており、溶解による微生物汚染に対する影響は検討しておりません。

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24万単位 (Lot No. 9F001)

一般名又は成分 単位/容量	投与 法	規 格 pH域	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	0.5h	1h	3h	0	0.5h	1h	3h	
日局 ウロキナーゼ 240,000単位/V 生理食塩液 20mL	静	6.0~7.0	(A) 10mL	1.36	5.17	—	—	—	—	—	—	—	—	約1	
			(B) 10mL	12.49	5.96	—	—	—	—	—	—	—	—		

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

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

「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

なし

# 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分間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。

## 3. 臨床成績

### （1）臨床効果

1. 全国22施設において冠動脈造影により完全閉塞の確認された患者を対象として実施された用量比較試験の結果、ウロキナーゼ投与による再開通率は96万単位投与群で50.0%（13/26）であり、48万単位投与群の13.6%（3/22）に比し有意に優れていた（Fisher： $p < 0.05$ ）。

また、急性期に再開通させた群では非開通群に比し胸痛・胸部絞扼感の消失時間、CK（CPK）等の逸脱酵素の最高値到達時間が有意に短かった（U-test： $p < 0.05$ ）<sup>1)</sup>。

2. 全国88施設において発症後6時間以内の急性心筋梗塞患者を対象として実施されたプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、全般改善率（改善以上）は96万単位投与群55.4%（31/56）、48万単位投与群42.9%（24/56）及びプラセボ投与群34.5%（19/55）であった<sup>2)</sup>。

### （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

##### 用量比較試験<sup>1)</sup>

冠動脈造影により完全閉塞の確認された発症後6時間以内の急性心筋梗塞患者をウロキナーゼ96万単位（H群）、48万単位（L群）、2群に分け、いずれかを静脈内に30分かけて投与した。ウロキナーゼ投与による再開通率はH群で50.0%（13/26）であり、L群の13.6%（3/22）に比し有意に優れていた（Fisher： $p < 0.05$ ）。また、急性期に再開通させた群では非開通群に比し胸痛・胸部絞扼感の消失時間、CK（CPK）等の逸脱酵素の最高値到達時間が有意に短かった（U-test： $p < 0.05$ ）。安全度はH群、L群間で有意差を認めなかった（U-test：N.S.）。有用度は投与開始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： $p < 0.01$ ）。

[廣澤弘七郎 他：臨床と研究 63(11), 258～270(1986)]

(5) 治療的使用

2) 比較試験

プラセボを対照とした二重盲検比較試験<sup>2)</sup>

発症後6時間以内の急性心筋梗塞患者を対象として実施されたプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。全般改善率(改善以上)は96万単位投与群(H群) 55.4% (31/56)、48万単位投与群(L群) 42.9% (24/56) 及びプラセボ投与群(P群) 34.5% (19/55) であった。安全度は投与後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(U-test : N.S.)。有用度は投与後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(U-test : N.S.)。

[廣澤弘七郎 他：臨床と研究 63(11), 271~286(1986)]

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

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：1989年2月～1992年9月までの約3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244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、244例のうち後療法としてPTCR又はPTCAが施行されていない症例221例を対象とした。安全性評価対象症例は、244例(除外症例なし)とした。

② 調査結果

有効性：総合改善度は改善以上の改善率は63.55% (136/214) であった。また、投与5～9日後、25～31日後の改善率はそれぞれ62.59% (92/147)、75.75% (99/131) であった。

安全性：244例中5例(2.05%)に副作用が認められた。その内訳は出血関連の副作用4例、心室性期外収縮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<sup>3~5)</sup>。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<sup>6~11)</sup>。

# 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

該当資料なし

参考：ヒトに<sup>125</sup>I標識ウロキナーゼを静脈内注射したときの血漿放射能の半減期は2～7分及び17～33分の2相性を示して速やかに消失する<sup>12, 13</sup>。

(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

参考：<sup>125</sup>I標識ウロキナーゼ (<sup>125</sup>I-UK) をラットに静脈内投与した結果、放射活性の血漿中半減期は、第1相約6分、第2相約4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<sup>14, 15</sup>。

<sup>125</sup>I-ウロキナーゼ血漿中半減期(ラット)

投与群	放射活性	
	第1相	第2相
ラット(雄) 2万単位/kg静脈内単回投与	5.7分	4.3時間
ラット(雌) 2万単位/kg静脈内単回投与	6.2分	4.0時間
ラット(雄) 5,000単位/kg静脈内単回投与	5.8分	3.9時間
ラット(雄) 2万単位/kg静脈内連続投与	—	3.6時間

## 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	<p>該当資料なし</p> <p>参考：<sup>125</sup>Iで標識したウロキナーゼ (<sup>125</sup>I-UK) をラットの静脈内に投与したところ、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、また、連続投与による影響もほとんど認められなかった<sup>14,15)</sup>。胎児への移行はほとんど認められなかった<sup>16)</sup>。</p>
<b>5.代謝</b>	
(1)代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし</p> <p>参考：ラットに<sup>125</sup>I-UK20,000単位/kg静注投与後0～6時間と6～24時間のプール尿中には、ウロキナーゼ酵素活性、免疫活性は認められず、また、HPLC分析の結果、低分子画分にのみ放射活性が認められた。</p> <p>以上のHPLC分析結果と、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の減少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。ただし、ヒトでは血中におけるヒトウロキナーゼインヒビターは少ないため、酵素活性の低下は緩やかであると推定され、ウロキナーゼが代謝低分子化されるのに伴い、ウロキナーゼ酵素活性も低下していくものと考えられる<sup>14,15)</sup>。</p>
(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

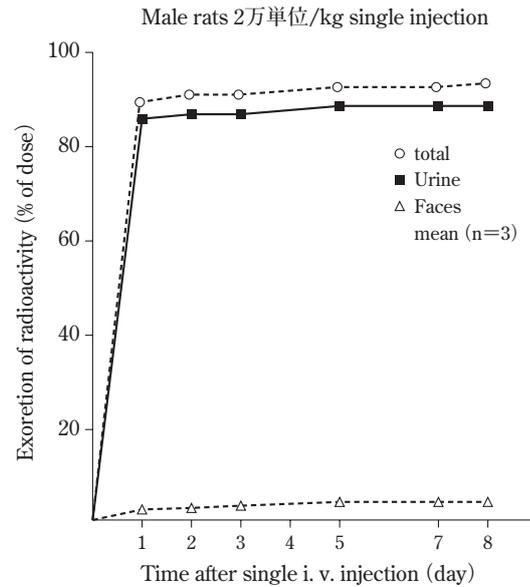
(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

参考：ラットにおける排泄経路は主として尿中であり、 $^{125}\text{I}$ -UK20,000単位/kg静脈内投与時の尿中排泄率は8日間で89%、糞中排泄率は4%であった。また、雌雄の性差は認められず、投与量による差、種差及び連続投与の影響もほとんどないものと思われた<sup>14, 15)</sup>。



$^{125}\text{I}$ -UK2万単位/kg (雄) 投与群における累積排泄率

(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

(3) 直接血液灌流

# 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

なし

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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カ月以内)
  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。]

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

なし

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

#### (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。

### 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)高齢者、特に75歳以上の患者(「VIII. 6. 重要な基本的注意」の項(4)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(「VIII. 7. 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
  - (13)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(「VIII. 6. 重要な基本的注意」の項(7)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増大するので、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。
- (7)本剤は安定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、アナフィラキシー様症状（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

### (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1,877例中、62例(3.3%)に副作用が認められている。その主なものはカテーテル挿入部の出血、血尿等の出血(1.8%)、心室性期外収縮等の不整脈(0.9%)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) **脳出血(頻度不明)、消化管出血(頻度不明)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)**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)**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) 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

#### (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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症			発疹、蕁麻疹等 <sup>注)</sup>
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 H1.2.28 ～ H4.9.19	計
調査症例数	374例	1,503例	1,877例
副作用発現症例数	32例	30例	62例
副作用発現件数	43件	34件	77件
副作用発現症例率	8.56%	2.05%	3.30%

●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 H1.2.28 ～ H4.9.19	計
消化管障害	2例(0.53)	1例(0.07)	3例(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例(1.60)		6例(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例(2.14)	9例(0.60)	17例(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例(0.53)		2例(0.11)
貧血	2 (0.53)		2 (0.11)

副作用の種類	承認時 迄の 治験成績	使用成績調査 H1.2.28 ～ H4.9.19	計
血小板・出血凝血障害	18例(4.81)	17例(1.13)	35例(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)
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例(0.27)		1例(0.05)
尿量増加	1 (0.27)		1 (0.05)
一般的全身障害	1例(0.27)		1例(0.05)
胸痛増強	1 (0.27)		1 (0.05)
肝臓・胆管系障害		1例(0.07)	1例(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例(0.20)	3例(0.16)
心破裂		3 (0.20)	3 (0.16)

(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（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意」の項(4)参照）。

## 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。〕

#11.小児等への投与	<p>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(使用経験がない)。</p>
12.臨床検査結果に及ぼす影響	<p>心筋梗塞の急性期には、心筋壊死によって白血球増加、血清酵素特にAST (GOT)、ALT (GPT)、LDH等の上昇、重症ショックや乏尿に伴う尿素窒素上昇、血清クレアチニン上昇等の種々の変化が認められることから、各種の臨床検査値の変化とウロキナーゼとの関連を評価することは極めて困難であった。</p>
13.過量投与	<p>該当資料なし</p>
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 溶解後は速やかに使用すること。</p>
15.その他の注意	<p>なし</p>
16.その他	<p>なし</p>

# Ⅸ 非臨床試験に関する項目

## 1. 一般薬理

ウロキナーゼの冠状動脈内投与の麻酔開胸犬の循環器系に及ぼす影響及びモルモット摘出心臓への影響について検討した。

麻酔開胸犬において、ウロキナーゼの線維素溶解作用により開胸手術からの出血に基づくと考えられる心機能の低下が観察されたが、200万単位/kg（臨床常用量の約100倍相当）を最高投与量としたウロキナーゼの循環器系への直接作用はほとんどないと思われた。

このことは、モルモット摘出心臓において、ウロキナーゼ（1万～100万単位/heart）が心収縮力、心拍数及び冠灌流量に対して影響を及ぼさなかったことから支持された。

以上の結果より、ウロキナーゼの冠状動脈内投与による循環器系への直接的な影響はほとんどないことが確認された。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub>値 (×10<sup>4</sup>単位/kg)<sup>17,18)</sup>

動物(性)	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	—
イヌ(♂、♀)	>200	—	—	—	>200*
サル(♂、♀)	>200	—	—	—	—

\*：♂のみ

いずれの動物種及び投与経路においてもウロキナーゼ投与による中毒症状は認められなかった。

### (2) 反復投与毒性試験

ラットに30日間連日静脈内投与したところ、最大無影響量は20万単位/kg/dayと推定された。60万単位/kg/dayによっても総蛋白質の増加とALP活性の低下が認められたのみで、明らかな毒性変化はなかった<sup>19)</sup>。また、ビーグル犬に最高100万単位を連日静脈内投与したところ、20万単位/kg/day以上の投与群で、投与7日目以後、異種蛋白であるヒト尿由来ウロキナーゼ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<sup>20)</sup>。しかし、カニクイザルに20万単位/kg/dayを28日間連日静脈内投与してもアナフィラキシー症状は認められず、ウロキナーゼの薬理作用に起因する線溶活性亢進に伴う変化が主で、その他には明らかな毒性変化はなかった<sup>21)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>22)</sup>

雌雄ラットの交配前及び交配期間中、さらに雌ラットには妊娠初期にかけてウロキナーゼを200万単位/kgまで尾静脈内投与したところ、死亡発現及び症状変化は認められず、体重推移も順調であった。また、交配前の雌ラットの性周期及び雌雄ラットの生殖機能への影響の他、胚・胎児の致死、催奇形性あるいは発育遅延作用も認められなかった。

2) 器官形成期投与試験<sup>23)</sup>

ラット胎児の器官形成期に相当する妊娠7日から妊娠17日の11日間ウロキナーゼを200万単位/kgまで尾静脈内投与したところ、死亡発現及び症状変化は認められず、体重推移も順調であった。また、妊娠期間、分娩及び哺育への影響は認められなかった。胎児致死性、催奇形性、発育遅延作用及び出生児の生後発育、機能発達に対する影響の他、生殖機能、胎児 (F<sub>2</sub>) への影響も認められなかった。

ウサギ胎仔の器官形成期に相当する妊娠6日から妊娠18日の13日間ウロキナーゼを耳介静脈内投与したところ、20万単位/kg以上の投与量では子宮内の血液貯留による膣からの出血の他、20万単位/kg投与では1例の死亡、60万単位/kg投与では流産も認められ、また、20万単位/kg以上では母動物の体重も減少傾向を示し、生存胎児数の著しい減少が認められた。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。

3) 器官形成期単回投与試験<sup>24)</sup>

ウサギの妊娠11、13、15、17又は19日のいずれかの日にウロキナーゼ60万単位/kgを耳介静脈内に単回投与したところ、妊娠13、15、17日の各投与群で母動物の膣からの出血又は子宮腔内の血液貯留及び一過性の体重減少が認められ、また、生存胎児数の著しい減少が13、15及び17日の各投与群で認められ、特に妊娠15日目が最も感受性が高かった。しかし、奇形発生率の増加は認められず、奇形発生による生存胎児数の減少は含まれていないものと考えられた。従って、生存胎児数の減少は母動物の胎盤からの出血に伴う二次的変化と推察され、本剤による生存胎児の発育抑制、催奇形性は認められなかった。

4) 周産期及び授乳期投与試験<sup>25)</sup>

ラット周産期及び授乳期にウロキナーゼを200万単位/kgまで尾静脈内投与したところ、死亡発現及び症状変化は認められず、体重推移も順調であった。また、妊娠期間、分娩及び哺育への影響は認められなかった。出生児の生後発育、機能発達に対する影響の他、生殖機能、胎児 (F<sub>2</sub>) への影響も認められなかった。

(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224～805万単位を投与し、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<sup>26)</sup>。

## 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、処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注) 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	240,000単位：1バイアル
6. 同一成分・同効薬	(1)同一成分：ウロキナーゼ24万-Wf、ウロキナーゼ注「フジ」24万 (2)同効薬：アルテプララーゼ、モンテプララーゼ、パミテプララーゼ
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10日 承認番号：21900AMX01386000
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：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：1989年2月28日～1993年9月8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	3954400D6058
15. 保険給付上の注意	該当しない

## 1. 引用文献

- 1) 廣澤弘七郎 他：臨床と研究 63(11), 258~270(1986)
- 2) 廣澤弘七郎 他：臨床と研究 63(11), 271~286(1986)
- 3) 村地孝 他編：“蛋白分解酵素と生体制御” p30~32(東京大学出版社)1973
- 4) 鈴木友二：医用酵素 1(1), 85~87(1974)
- 5) Robbins, K. C. et al. : J. Biol. Chem. 242(10), 2333~2342(1967)
- 6) 梶江勇 他：医用酵素 1(1), 39~44(1974)
- 7) 柴忠明 他：医用酵素 1(3), 56~59(1975)
- 8) 松田保 他：医用酵素 1(1), 68~74(1974)
- 9) 松岡松三 他：医用酵素 1(3), 60~64(1975)
- 10) 風間睦美 他：医用酵素 1(4), 22~33(1975)
- 11) 柴忠明 他：医用酵素 1(4), 81~85(1975)
- 12) 上野達雄 他：医用酵素 1(4), 86~91(1975)
- 13) 上野達雄 他：医用酵素 1(5), 57~61(1975)
- 14) 野上俊彦 他：医学と薬学 15(3), 877~898(1986)
- 15) 野上俊彦 他：医学と薬学 15(3), 899~905(1986)
- 16) 野上俊彦 他：医学と薬学 15(3), 907~912(1986)
- 17) 高橋順一 他：医学と薬学 15(3), 835~847(1986)
- 18) 高橋順一 他：医学と薬学 15(3), 849~858(1986)
- 19) 高橋順一 他：医学と薬学 15(3), 859~876(1986)
- 20) 社内資料：イヌにおける亜急性毒性試験
- 21) 社内資料：サルにおける亜急性毒性試験
- 22) 社内資料：ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験
- 23) 社内資料：ラット胎仔の器官形成期投与試験
- 24) 社内資料：ウサギ胎仔の器官形成期投与試験
- 25) 社内資料：ラットにおける周産期および授乳期投与試験
- 26) Genton, E. et al. : J. Lab. Clin. Med. 75(4), 619~621(1970)

## 2. その他の参考文献

## 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

<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 0120-189-522 03-5229-3906

FAX 03-5229-3955