

線維素溶解酵素剤

生物由来製品、処方箋医薬品^注

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)

貯法：室温保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注)注意 一医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX01386000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1989年6月
再審査結果	1993年9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：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ヵ月以内)
3. 頭蓋内腫瘍、動脈奇形、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。]

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1バイアル中に下記成分を含む。

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	

2. 製剤の性状

本剤は白色の注射用凍結乾燥製剤で、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	日局
	生理食塩液	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。

【効能・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)

【用法・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。

【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) 高齢者、特に75歳以上の患者(「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
- (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(「重要な基本的注意」の項(7)参照)

2. 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。

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
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。

4. 副作用

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

- 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

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 ^{注)}
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。

5. 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(4)参照)。

6. 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。]

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(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

調製時
溶解後は速やかに使用すること。

【薬物動態】

血中半減期・排泄(参考)

¹²⁵I標識ウロキナーゼ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6分、第2相4時間であった。また、投与した放射活性の大部分は尿中に排泄された¹⁾。

【臨床成績】

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(p<0.05)²⁾。
- 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(p<0.05)²⁾。

- 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³⁾。

【薬効薬理】

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⁴⁻⁶⁾。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⁷⁻¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ウロキナーゼ(Urokinase)

分子量：約54,000

性状：精製ウロキナーゼ液は無色透明の液で、pHは5.5～7.5である。

【包装】

240,000単位：1バイアル

【主要文献】

- 1) 野上俊彦 他：医学と薬学 15(3), 877(1986)
- 2) 廣澤弘七郎 他：臨床と研究 63(11), 258(1986)
- 3) 廣澤弘七郎 他：臨床と研究 63(11), 271(1986)
- 4) 村地 孝 他編：蛋白分解酵素と生体制御, 30, 東京大学出版会(1973)
- 5) 鈴木友二：医用酵素 1(1), 85(1974)
- 6) Robbins, K. C. et al. : J. Biol. Chem. 242(10), 2333(1967)
- 7) 梶江 勇 他：医用酵素 1(1), 39(1974)
- 8) 柴 忠明 他：医用酵素 1(3), 56(1975)
- 9) 松田 保 他：医用酵素 1(1), 68(1974)
- 10) 松岡松三 他：医用酵素 1(3), 60(1975)
- 11) 風間睦美 他：医用酵素 1(4), 22(1975)
- 12) 柴 忠明 他：医用酵素 1(4), 81(1975)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 <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

製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地