

N20

** 2024年8月改訂（第2版）

* 2024年2月改訂（第1版）

貯 法：室温保存

** 有効期間：60箇月

日本標準商品分類番号

873954

承認番号 21900AMX01385000

販売開始 1988年11月

線維素溶解酵素剤

ウロキナーゼ

生物由来製品
処方箋医薬品^注

ウロナーゼ冠動注用12万単位

URONASE for Intracoronary Injection 120,000 units

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。] [11.1.1 参照]
- 2.2 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）[出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。] [11.1.1 参照]
- 2.3 頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、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。] [11.1.1 参照]
- 2.4 出血性素因のある患者 [出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。] [11.1.1 参照]
- 2.5 重篤な高血圧症患者 [出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。] [11.1.1 参照]
- 2.6 デフィプロチドナトリウムを投与中の患者 [8.2、8.3、10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

(1バイアル中)

| 有効成分 | 日局 ウロキナーゼ (ヒト尿由来) | 120,000単位 |
|------|----------------------|-----------|
| 添加剤 | 精製ゼラチン (ブタ皮由来) | 30mg |
| | 乳糖水和物 (ウシ乳由来) | 5mg |
| | 塩化ナトリウム | 25.2mg |
| | 無水リン酸一水素ナトリウム | 8.518mg |
| | 結晶リン酸二水素ナトリウム | 14.041mg |

3.2 製剤の性状

| | |
|------|------------------------------|
| 性状 | 白色の凍結乾燥製剤 |
| pH | 6.0～7.0 ^{注)} |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液に対する比） ^{注)} |

注) 1バイアルを20mLの日局 生理食塩液に溶解した場合

4. 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）

6. 用法及び用量

本剤1バイアルを20mLの日本薬局方 生理食塩液又は日本薬局方 ブドウ糖注射液に溶解（6,000単位/mL）し、通常、ウロキナーゼとして480,000～960,000単位を24,000単位/4mL/分で冠動脈内に注入する。
なお、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤による治療は適切な救急体制のもと、血行動態等を十分観察しながら行うこと。
- 8.2 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。[2.6、8.3、10.1 参照]
- 8.3 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。[2.6、8.2、10.1 参照]
- 8.4 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。[9.1.3、10.2、11.1.1 参照]
- 8.5 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、観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.6 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。[9.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血を惹起するおそれのある以下の患者

[11.1.1 参照]

- ・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）
- ・外傷後、日の浅い患者（10日以内）
- ・脳血管障害の既往歴のある患者
- ・消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者
- ・活動性結核のある患者
- ・月経期間中又は分娩・流産後、日の浅い患者（10日以内）
- ・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

9.1.2 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。

9.1.3 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

[8.4、10.2 参照]

9.1.4 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

9.1.5 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

[8.6 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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。

9.5 妊婦

妊娠早期又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

出血の危険性が高まるおそれがある。[11.1.1 参照]

9.8.1 75歳以上の高齢者

他の血栓溶解剤において、特に脳出血の危険性が高まるとの報告がある。[11.1.1 参照]

10. 相互作用

10.1 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 [2.6、8.2、8.3 参照] | 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。 |

10.2 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 ワルファリンカリウム 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製剤等 [8.4、9.1.3 参照] | 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。 |

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な出血（0.2%未満）、出血性ショック（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。また、出血の増大に伴い出血性ショックに至ることがある。[2.1-2.5、8.4、9.1.1、9.8、9.8.1 参照]

11.1.2 心破裂（頻度不明）

11.1.3 ショック（頻度不明）

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。

11.1.4 重篤な不整脈（頻度不明）

心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.5 参照]

11.2 その他の副作用

| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|------|----------------------|--------------|
| 過敏症 | | 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・ALT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 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

溶解後は速やかに使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

¹²⁵I標識ウロキナーゼをビーグル犬の冠状動脈内に投与した結果、放射活性の血漿中半減期は、第1相6.8分、第2相4.4時間であった¹⁾。

16.5 排泄

¹²⁵I標識ウロキナーゼをビーグル犬の冠状動脈内に投与した結果、放射活性の大部分は尿中に排泄された¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内64施設において発症後6時間以内の急性心筋梗塞患者234例^{注)}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において、ウロキナーゼ96万単位を1回24万単位ずつ4回に分けて冠状動脈内に繰り返し注入した。有効性解析対象例数210例において、ウロキナーゼ投与群の有用率は64.5%（69/107例）であり、プラセボ投与群の8.7%（9/103例）に比し有意に優れていた（ $P<0.01$ ）。

本剤投与群の副作用発現頻度は、2.5%（3/121例^{注)}）であった。副作用は、嘔気1.7%（2/121例）、消化管出血0.8%（1/121例）であった²⁾。

17.1.2 国内一般臨床試験

急性心筋梗塞患者329例^{注)}を対象として、ウロキナーゼ96万単位を1回24万単位ずつ4回に分けて冠状動脈内に繰り返し注入した。有効性解析対象例数301例において、ウロキナーゼ投与により、完全閉塞群では79.0%（166/210例）の再開通率が、また狭窄群では72.5%（66/91例）の改善率が得られ、更に心電図所見、胸痛等の臨床所見においても改善が認められた。

また、慢性期（約1ヵ月後）の心機能検査において、急性期に再開通させた群では閉塞群に比し左室駆出率及び心筋局所壁運動の改善が認められた。

副作用発現頻度は、4.9%（16/329例^{注)}）であった。主な副作用は、血尿1.5%（5/329例）、嘔吐及び歯肉出血各0.9%（3/329例）であった^{3,4)}。

注) 発症から投与までの時間が6時間を超えた症例等を含む。

18. 薬効薬理

18.1 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。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。プラスミノゲンとフィブリノーゲンは血中に共存し、血液が凝固してフィブリンができる際にプラスミノゲンはフィブリン塊中に取り込まれる。ウロキナーゼは、このプラスミノゲンに作用して、プラスミンに転化し血栓を溶解する。フィブリン塊中で生成されたプラスミンは抗プラスミンの作用を受けない⁵⁾。

18.2 冠状動脈内血栓溶解作用

実験的に冠状動脈内血栓を作製したイヌにおいて、ウロキナーゼ500単位/kg/min（ヒト<体重50kg>に換算すると25,000単位/minに相当）を20分間冠状動脈内に投与し、6例中5例に完全溶解が、1例に部分溶解が認められた。また、再開通群は閉塞放置群に比べ梗塞範囲が有意に縮小していた⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウロキナーゼ (Urokinase)

分子量：約54,000

性状：無色澄明の液である。

22. 包装

バイアル：10本

23. 主要文献

- 1) 石黒淳三 他：日薬理誌. 1986；88 (3)：215-222
- 2) 河合忠一 他：医薬のあゆみ. 1986；137 (2)：159-173
- 3) 神原啓文 他：基礎と臨床. 1985；19 (13)：6569-6580
- 4) 神原啓文 他：Pharma Medica. 1986；4 (2)：153-164
- 5) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021. C-834-840
- 6) 梶原長雄 他：診断と治療. 1981；69 (3)：420-428

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地