

## 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 2013 に準拠して作成



剤 形	注射剤 (バイアル)
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	クリアクター静注用 40万:1バイアル中 40万国際単位含有 クリアクター静注用 80万:1バイアル中 80万国際単位含有
一般名	和名: モンテプラーゼ (遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Monteplase (genetical recombination) (JAN)
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: 2008年3月14日 薬価基準収載年月日: 2008年6月20日 発売年月日: 1998年6月15日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2019年9月改訂(第11版)の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うもの

とする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 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) ステム…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名 (命名法)…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4
7. C A S 登録番号…………… 4

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 7
  - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 7
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 7
  - (2) 添加物…………… 7
  - (3) 電解質の濃度…………… 7
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
  - (5) その他…………… 7
3. 注射剤の調製法…………… 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

6. 溶解後の安定性…………… 9
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 9
8. 生物学的試験法…………… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
11. 力価…………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 10
14. その他…………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 13
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 13
  - (2) 臨床効果…………… 14
  - (3) 臨床薬理試験…………… 14
  - (4) 探索的試験…………… 15
  - (5) 検証的試験…………… 15
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 15
    - 2) 比較試験…………… 16
    - 3) 安全性試験…………… 16
    - 4) 患者・病態別試験…………… 16
  - (6) 治療的使用…………… 16
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 16
    - 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…………… 19

## 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…………… 20
2. 薬理作用…………… 20
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 20
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 20
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 27

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 28
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 28
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 28
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 28
  - (4) 中毒域…………… 29
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 29
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 29
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 29



(1) 解析方法	29
(2) 吸収速度定数	29
(3) バイオアベイラビリティ	29
(4) 消失速度定数	29
(5) クリアランス	30
(6) 分布容積	30
(7) 血漿蛋白結合率	30
3. 吸収	30
4. 分布	31
(1) 血液-脳関門通過性	31
(2) 血液-胎盤関門通過性	31
(3) 乳汁への移行性	31
(4) 髄液への移行性	31
(5) その他の組織への移行性	31
5. 代謝	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	32
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	33
6. 排泄	33
(1) 排泄部位及び経路	33
(2) 排泄率	34
(3) 排泄速度	34
7. トランスポーターに関する情報	34
8. 透析等による除去率	34

## 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	35
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	35
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	35
5. 慎重投与内容とその理由	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	37
7. 相互作用	39
(1) 併用禁忌とその理由	39
(2) 併用注意とその理由	39
8. 副作用	40
(1) 副作用の概要	40
(2) 重大な副作用と初期症状	40
(3) その他の副作用	41
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	42

(5) 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	46
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	46
9. 高齢者への投与	47
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	47
11. 小児等への投与	47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
13. 過量投与	47
14. 適用上の注意	47
15. その他の注意	47
16. その他	47

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	48
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	48
(2) 副次的薬理試験	48
(3) 安全性薬理試験	48
(4) その他の薬理試験	48
2. 毒性試験	48
(1) 単回投与毒性試験	48
(2) 反復投与毒性試験	49
(3) 生殖発生毒性試験	49
(4) その他の特殊毒性	49

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	50
2. 有効期間又は使用期限	50
3. 貯法・保存条件	50
4. 薬剤取扱い上の注意点	50
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	50
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	50
(3) 調剤時の留意点について	50
5. 承認条件等	50
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	50
9. 国際誕生年月日	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
14. 再審査期間	51
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51

---

16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	53
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	54
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	55
〈別表〉	56

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1983年から弊社では遺伝子組換えによるヒト組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)の研究を開始した。1986年からは生物学的半減期が長く、単回静脈内投与が可能なt-PA誘導体の研究に着手し、遺伝子組換え技術を応用してt-PAのアミノ酸配列の部分的欠失及び置換、糖鎖の欠失等を行い20種以上の開発候補品を作成した。これらのスクリーニングにおいて、フィブリン結合性を有し、血栓溶解作用と作用の持続を示すこと、また、遺伝学的にヒトに近いチンパンジーにおいて抗体産生が認められないなどの特徴を有するものを探索した。その結果、1988年にスクリーニング目標に合致する「t-PAのN末端から84番目のアミノ酸残基のシステインをセリンに置換したモンテプラーゼ(遺伝子組換え)」を選択し、開発を進めた。

1989年から治験薬E6010として臨床第I相試験を開始し、その後、急性心筋梗塞を対象に本剤の単回静注による臨床第II相及び第III相試験を行った。その結果、冠動脈血栓の溶解について有用性が確認され、1998年4月に承認され、同年6月より発売した。

急性肺塞栓症を対象に本剤の単回静注による臨床第II相試験を1995年から開始した。急性肺塞栓症は我が国では対象となる患者数が少ないため、希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)として1998年に指定を受けた。1999年から臨床第III相試験を実施し、肺動脈血栓の溶解について有用性が確認され、2005年7月に急性肺塞栓症に対する効能・効果が追加された。

なお、「クリアクター注40万、注80万、注160万」は医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、「クリアクター静注用40万、静注用80万、静注用160万」として2008年3月に製造販売が承認され、現在に至っている。なお、静注用160万は2018年4月に販売中止した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、以下の特徴を有する。

#### (1) 薬理試験から

- 1) 本薬は、t-PAと同様にフィブリン結合性を有し、フィブリンによりプラスミノゲン活性化作用の増強を受ける。
- 2) 本薬投与時の血漿中 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターはt-PAに比較して大きく減少し、本剤が循環血液中においてもプラスミノゲンを活性化し、血栓溶解に一部寄与する可能性が示唆された。
- 3) イヌ冠動脈内銅線コイル留置血栓モデルにおいて、本薬は急速静注で用量に依存した血栓溶解作用を示し、閉塞冠動脈を再開通した。
- 4) イヌ冠動脈内銅線コイル留置血栓モデルにおいて、本薬の閉塞冠動脈再開通によって左室機能は速やかに回復した。
- 5) ラットに $^{125}\text{I}$ -標識血栓を注入した肺塞栓症モデルにおいて、頸静脈から血栓注入後に本薬を急速静注した結果、血栓溶解効果を示した。
- 6) マウスに組織因子を投与して作成した肺塞栓症モデルにおいて、組織因子投与3分後に本薬を急速静注した結果、本薬は致死抑制効果を示した。

(「VI.-2. 薬理作用」の項(2)参照)

#### (2) 体内動態試験から

健康成人に本剤73.8万IU(IU:国際単位)を単回静注(3分間)した時の血漿中濃度をELISA法及びフィブリンプレート法により測定した。ELISA法では、クリアランスは平均 $0.35\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であり、半減期( $\alpha$ 相)は平均23.66分であった。フィブリンプレート法では、クリアランスは平均 $1.41\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であり、半減期は平均29.43分であった。(「VII.-1. 血中濃度の推移・測定法」の項(3)参照)

## I. 概要に関する項目

---

### (3) 臨床試験成績から

#### 〈急性心筋梗塞〉

- 1) 本剤 27,500IU/kg の単回静注（約 2 分間）により、投与後早期に高い梗塞責任冠動脈の再開通が得られた。（「V.-3. 臨床成績」の項（2）参照）
- 2) 本剤 27,500IU/kg の単回静注（約 2 分間）により、急性期に比較して投与 4 週間後で心筋血流が有意に増加し、左心機能も有意に改善した。（「VI.-2. 薬理作用」の項（2）の 7）参照）

#### 〈急性肺塞栓症〉

- 1) 本剤 13,750IU/kg 又は 27,500IU/kg の単回静注（約 2 分間）により、投与開始 60 分後の肺血栓（血流）改善度は用量増加とともに高まった。（「V.-3. 臨床成績」の項（2）参照）
- 2) 本剤 27,500IU/kg の単回静注（約 2 分間）により、投与開始 60 分後の肺血栓（血流）改善度はプラセボ投与と比し有意に高かった。また、投与開始 60 分後の平均肺動脈圧は投与前と比し有意に低下した。（「V.-3. 臨床成績」の項（5）の 1）の②参照）



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

クリアクター<sup>®</sup> 静注用 40万

クリアクター<sup>®</sup> 静注用 80万

#### (2) 洋名

Cleactor<sup>®</sup> for Intravenous Injection 400,000

Cleactor<sup>®</sup> for Intravenous Injection 800,000

#### (3) 名称の由来

血栓で詰まった血管内をきれいにする「clean」とその担い手「actor」を合わせて、クリアクター「Cleactor」と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

モンテプラーゼ (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

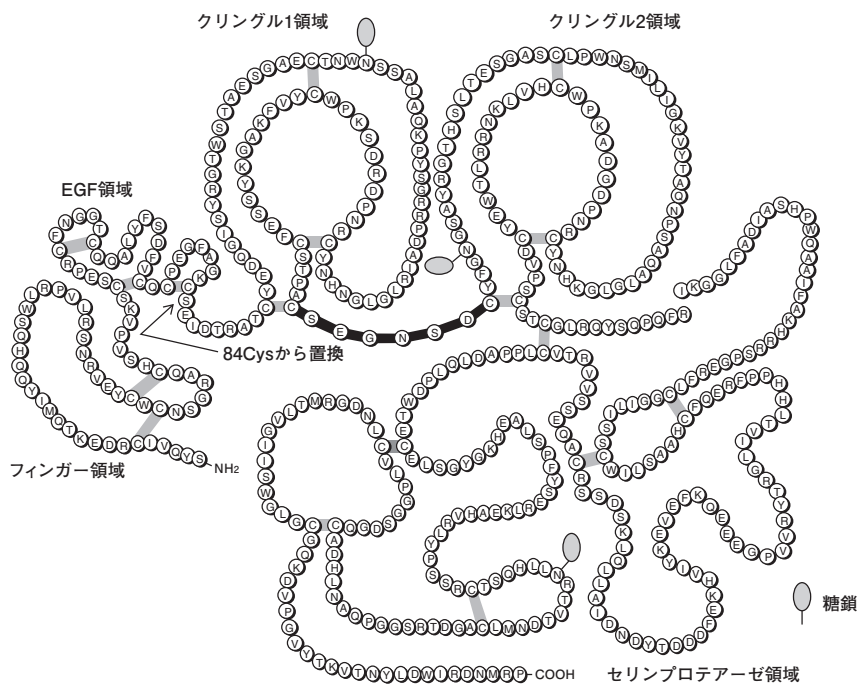
Monteplase (genetical recombination) (JAN)

Monteplase (INN)

#### (3) ステム

組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) : -teplase

### 3. 構造式又は示性式



モンテプラーゼ (遺伝子組換え)

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 4. 分子式及び分子量

分子量：約 68,000

### 5. 化学名 (命名法)

[本質]

ヒト melanoma 細胞より得られた mRNA をもとにクローン化されたヒト組織プラスミノゲン活性化因子遺伝子のシステイン 84 をコードする塩基配列をセリンをコードする塩基配列に改変したヒト組織プラスミノゲン活性化因子誘導体遺伝子よりベビーハムスター腎細胞で産生されるアミノ酸 527 残基 (C<sub>2569</sub>H<sub>3896</sub>N<sub>746</sub>O<sub>783</sub>S<sub>39</sub>; 分子量：59,010.33) 及び 530 残基 (C<sub>2580</sub>H<sub>3916</sub>N<sub>752</sub>O<sub>786</sub>S<sub>39</sub>; 分子量：59,294.64) からなる糖蛋白質

(分子量：約 68,000；二本鎖型 80% 以上；527 残基のもの約 80%)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E6010

### 7. CAS 登録番号

156616-23-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は無色澄明な液で、においはない。(クリアクター原液)

##### (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

###### 1. 吸光度

###### 1) 吸収スペクトル

$\lambda_{\max}$  : 278nm

###### 2) 比吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (278nm) : 13.1

###### 3) モル吸光係数

$\epsilon_{\max}$  : 91700

###### 2. 等電点

pH 5.5~7.5

###### 3. pH

4.2~4.8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

クリアクター原液について、長期保存試験（-20℃、42 カ月）を実施したが、いずれの項目にも変化を認めず安定であった。また温度苛酷試験（30℃、3 カ月）で 45～49%の力価の低下が認められた。光苛酷試験（1,000 lx、4℃、3 カ月）では 49～51%の力価の低下が認められた。

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果	
苛 酷	温度	30℃・遮光	3 カ月	ポリエチレン瓶・密栓	性 確 認 試 験 状 況 純 度 試 験 力 価	力価が 45～49%低下し、わずかに凝集体が認められた。その他の測定項目については変化は認められなかった。
	光	1,000 lx 4℃	3 カ月 (総照度 216 万 lx・hr)	石英管・密栓		力価が 49～51%低下し、わずかに凝集体が認められた。その他の測定項目については変化は認められなかった。
		遮光・4℃	3 カ月	ポリエチレン瓶・密栓		いずれの測定項目も変化を認めなかった。
長期保存	-20℃、遮光	42 カ月	ポリエチレン瓶・密栓		いずれの測定項目においても変化を認めず安定であった。	

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 分子量（SDS-PAGE 法）

ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動により泳動後、クマシーブリリアントブルーで染色し、染色バンドの位置を分子量マーカーと比較する。

##### (2) 二重免疫拡散法

モンテプララーゼ（遺伝子組換え）とそのウサギ抗モンテプララーゼ抗体との間で起こる特異的な抗原抗体反応により生じる沈降線を確認する。

#### 4. 有効成分の定量法

##### (1) 蛋白質量（紫外可視吸光度測定法）

波長 278nm における吸光度を測定し、蛋白質量を算定する。

##### (2) 比活性（フィブリン塊溶解時間測定法）

フィブリノゲン溶液にモンテプララーゼ（遺伝子組換え）を加える。続いて、プラスミノゲン及びトロンピンを加え、生成したフィブリン塊の溶解時間を測定する。標準品を用いて測定した濃度と溶解時間の関係式から算出した試料の力価を蛋白質量で除し、蛋白質当たりの力価（比活性）を求める。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

クリアクター静注用 40 万・80 万は、1 バイアル中にモンテプラゼ（遺伝子組換え）をそれぞれ 40 万 IU、80 万 IU 含有する白色の凍結乾燥物で、用時溶解して用いる注射用製剤である。

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重及び安定な pH 域等

本品を日本薬局方生理食塩液に溶かした溶液（80,000IU/mL）の pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH：4.8～5.4

浸透圧比：1.4～1.5（生理食塩液に対する比）

#### (3) 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

		クリアクター 静注用 40 万	クリアクター 静注用 80 万
有効成分	モンテプラゼ （遺伝子組換え）	40 万 IU	80 万 IU
添加物	L-アスパラギン酸	17.6mg	35.2mg
	L-アルギニン	19.2mg	38.4mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	
	D-マンニトール	76.8mg	153.6mg

(IU：国際単位)

本剤は製造工程でベビーハムスターの腎臓由来の遺伝子組換え細胞、ウシ胎児血清、ウシ血清より製するプラスミン、ブタ膵臓より製するトリプシン、マウス腹水より製する抗モンテプラゼモノクローナル抗体、ウサギ血清より製する抗不純蛋白質抗体を使用している。

#### (2) 添加物

上記「(1) 有効成分（活性成分）の含量」参照

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない



## IV. 製剤に関する項目

### 3. 注射剤の調製法

モンテプラゼ（遺伝子組換え）80,000IUあたり、日本薬局方生理食塩液1mLを加えて溶解する。また、本剤の溶解には日本薬局方生理食塩液のみを用い、他剤との配合は避けること。

クリアクター静注用には以下のように日本薬局方生理食塩液の必要量をゆっくり加えて溶解する。

製品名	日本薬局方生理食塩液の必要量
クリアクター静注用 40万	5mL/1バイアル
クリアクター静注用 80万	10mL/1バイアル

### 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

クリアクター静注用 40万

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25℃	ガラスバイアル+ UV吸収剤入りフィルム +紙箱	36ヵ月	性状 溶状 pH 水分 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
加速		40℃/75%RH	ガラスバイアル+ UV吸収剤入りフィルム +紙箱	6ヵ月	性状 溶状 pH 水分 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
開封後	光	総照度 120万 lx・hr及び 総近紫外放射 エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup>	ガラスバイアル+ UV吸収剤入りフィルム	-	性状 溶状 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
苛酷	温度	60℃	ガラスバイアル+ UV吸収剤入りフィルム +紙箱	3ヵ月	性状 溶状 pH 水分 含量	1ヵ月で含量規格値外、その他の項目においては変化なし。
	温度 湿度	40℃/90%RH	ガラスバイアル+ UV吸収剤入りフィルム +紙箱	6ヵ月		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。

## IV. 製剤に関する項目

クリアクター静注用 80 万

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存	25℃	ガラスバイアル+ UV吸収剤入りフィルム +紙箱	36 カ月	性状 溶状 pH 水分 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
加速	40℃ /75%RH	ガラスバイアル+ UV吸収剤入りフィルム +紙箱	6 カ月	性状 溶状 pH 水分 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
開封後	光	総照度 120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射 エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup>	—	性状 溶状 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。

### 6. 溶解後の安定性

クリアクター静注用 160 万<sup>注)</sup> 1 バイアルに日本薬局方生理食塩液（大塚生食注）20mLを加えて溶解し、25℃にて 24 時間保存した。

注) クリアクター静注用 160 万は 2018 年 4 月に販売中止した。

試料	試験項目	溶解直後	6 時間後	24 時間後
1	溶状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.25	5.25	5.25
	含量 (%)	99.1	94.2	98.5
2	溶状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.15	5.12	5.10
	含量 (%)	92.9	102.1	95.7

含量は溶解液中での対表示活性で示した。

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との配合変化は、「XIII. 備考」の〈別表〉に示した。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

#### 1. 免疫学的試験法（二重免疫拡散法）

「Ⅲ.-3. 有効成分の確認試験法」の項参照

#### 2. 糖の呈色反応（レゾルシン-塩酸法）

モンテプララーゼ（遺伝子組換え）は糖蛋白質のため、レゾルシンと反応して褐色を呈する。

#### 3. フィブリン塊の溶解

原薬の純度試験法（フィブリン塊溶解時間測定法）に準じて試験を行い、フィブリン塊が溶解することを確認する。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

原薬の純度試験法（フィブリン塊溶解時間測定法）に準じて試験を行う。

### 11. 力価

モンテプラゼ（遺伝子組換え）の力価は、t-PA測定濃度 100～700IU/mLの範囲でt-PA国際標準品とモンテプラゼの用量・反応曲線が平行となる条件でフィブリン塊溶解時間を測定する場合、本品 1mgは 12.5 万 IUに相当する。

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

組換え細胞由来蛋白質及び核酸、ウシ胎児血清由来蛋白質、ウシ血清由来蛋白質、ブタ由来トリプシン、マウス及びウサギIgG抗体

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 承認を受けた効能又は効果

- ・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）
- ・不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

#### (2) 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 急性肺塞栓症の診断は肺動脈造影などにより、血栓、塞栓あるいは血流の障害を確認すること。実施が困難な場合は、臨床症状から不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症が強く疑われ、かつ、低酸素血症、右心負荷の増大などの検査所見を確認した患者に対して投与すること。
2. 急性肺塞栓症においては、ヘパリン投与などによる抗凝固療法を基礎治療として行うこと。

#### (解説)

1. 本剤投与により主に出血性副作用が起こることがあり、重大な副作用も起こりうる。そのため、急性肺塞栓症への本剤投与は確実な診断のもとに行うことが必要である。診断には肺動脈造影などの画像診断が望まれるが、困難な場合も想定されるので、その場合の診断方法を記載した。なお、急性肺塞栓症に対する効能又は効果は、2004年11月にCirc. J., Vol. 68(S-4), p. 1079-1134 (2004)において発表された「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン」の内容を考慮している。すなわち、推奨基準Class I（検査・治療が有効、有用であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している）として「急性肺血栓塞栓症の急性期で、ショックや血圧低下が遷延する血行動態が不安定な例には、血栓溶解療法を施行する」とされている。
2. 上記ガイドラインでは急性期におけるヘパリンによる抗凝固療法が基本であると記載されており、このことを考慮した。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 承認を受けた用法及び用量

- ・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）  
通常、成人には体重kgあたりモンテプラゼ（遺伝子組換え）として27,500IUを静脈内投与する。
- ・不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解  
通常、成人には体重kgあたりモンテプラゼ（遺伝子組換え）として13,750～27,500IUを静脈内投与する。なお、1回最大投与量は27,500IU/kgまでとすること。

投与に際しては、1mLあたり80,000IUとなるように日本薬局方生理食塩液で溶解し、1分間あたり約10mL（800,000IU）の注入速度で投与する。なお、本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。

#### (2) 用法・用量に関連する使用上の注意

急性肺塞栓症患者に投与する場合、本剤の出血に関する有害事象の発現は用量依存的であるので、危険性と有益性の両面から慎重に投与量を決定すること。慎重投与に該当する患者など、出血の危険性が高い患者へ本剤を投与する場合には、低用量（13,750IU/kg）の投与を考慮すること。

#### (解説)

急性肺塞栓症は術後の発症が多いとされ、慎重投与にある「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）」に該当する患者への投与も想定される。急性肺塞栓症に対する臨床試験では投与開始60分後の有効性は、27,500IU/kgが13,750IU/kgに比して優れる可能性はあるが、投与開始24～48時間の有効性には明らかな差を認めていない。また、出血性副作用は27,500IU/kgが13,750IU/kgよりも高まる可能性がある。以上のことから出血の危険性の高い患者へ本剤を投与する場合の注意喚起として記載した。

## V. 治療に関する項目

〈参考〉

### クリアクター静注用の体重別投与量

#### ■ 13,750IU/kg 静脈内投与時

体重 (kg)	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入時間の目安 (秒)	体重 (kg)	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入時間の目安 (秒)
30	41.25	5.2	30~45	66	90.75	11.3	60~75
31	42.63	5.3		67	92.13	11.5	
32	44.00	5.5		68	93.50	11.7	
33	45.38	5.7		69	94.88	11.9	
34	46.75	5.8		70	96.25	12.0	
35	48.13	6.0		71	97.63	12.2	
36	49.50	6.2		72	99.00	12.4	
37	50.88	6.4		73	100.38	12.5	
38	52.25	6.5		74	101.75	12.7	
39	53.63	6.7		75	103.13	12.9	
40	55.00	6.9		76	104.50	13.1	
41	56.38	7.0		77	105.88	13.2	
42	57.75	7.2		78	107.25	13.4	
43	59.13	7.4		79	108.63	13.6	
44	60.50	7.6		80	110.00	13.8	
45	61.88	7.7		81	111.38	13.9	
46	63.25	7.9		82	112.75	14.1	
47	64.63	8.1	83	114.13	14.3		
48	66.00	8.3	84	115.50	14.4		
49	67.38	8.4	85	116.88	14.6		
50	68.75	8.6	86	118.25	14.8		
51	70.13	8.8	87	119.63	15.0		
52	71.50	8.9	88	121.00	15.1		
53	72.88	9.1	89	122.38	15.3		
54	74.25	9.3	90	123.75	15.5		
55	75.63	9.5	91	125.13	15.6		
56	77.00	9.6	92	126.50	15.8		
57	78.38	9.8	93	127.88	16.0		
58	79.75	10.0	94	129.25	16.2		
59	81.13	10.1	95	130.63	16.3		
60	82.50	10.3	96	132.00	16.5		
61	83.88	10.5	97	133.38	16.7		
62	85.25	10.7	98	134.75	16.8		
63	86.63	10.8	99	136.13	17.0		
64	88.00	11.0	100	137.50	17.2		
65	89.38	11.2				90~105	



## V. 治療に関する項目

### ■ 27,500IU/kg 静脈内投与時

体重 (kg)	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入時間の目安 (秒)	体重 (kg)	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入時間の目安 (秒)
30	82.50	10.3	60~90	66	181.50	22.7	120~150
31	85.25	10.7		67	184.25	23.0	
32	88.00	11.0		68	187.00	23.4	
33	90.75	11.3		69	189.75	23.7	
34	93.50	11.7		70	192.50	24.1	
35	96.25	12.0		71	195.25	24.4	
36	99.00	12.4		72	198.00	24.8	
37	101.75	12.7		73	200.75	25.1	
38	104.50	13.1		74	203.50	25.4	
39	107.25	13.4		75	206.25	25.8	
40	110.00	13.8		76	209.00	26.1	
41	112.75	14.1		77	211.75	26.5	
42	115.50	14.4		78	214.50	26.8	
43	118.25	14.8		79	217.25	27.2	
44	121.00	15.1		80	220.00	27.5	
45	123.75	15.5	81	222.75	27.8		
46	126.50	15.8	82	225.50	28.2		
47	129.25	16.2	83	228.25	28.5		
48	132.00	16.5	84	231.00	28.9		
49	134.75	16.8	85	233.75	29.2		
50	137.50	17.2	86	236.50	29.6		
51	140.25	17.5	87	239.25	29.9		
52	143.00	17.9	88	242.00	30.3		
53	145.75	18.2	89	244.75	30.6		
54	148.50	18.6	90	247.50	30.9		
55	151.25	18.9	91	250.25	31.3		
56	154.00	19.3	92	253.00	31.6		
57	156.75	19.6	93	255.75	32.0		
58	159.50	19.9	94	258.50	32.3		
59	162.25	20.3	95	261.25	32.7		
60	165.00	20.6	96	264.00	33.0		
61	167.75	21.0	97	266.75	33.3		
62	170.50	21.3	98	269.50	33.7		
63	173.25	21.7	99	272.25	34.0		
64	176.00	22.0	100	275.00	34.4		
65	178.75	22.3					

### (3) 希釈又は溶解方法

製品名	日本薬局方生理食塩液の必要量
クリアクター静注用 40万	5mL/1バイアル
クリアクター静注用 80万	10mL/1バイアル

投与に際しては、1mLあたり 80,000IUとなるように日本薬局方生理食塩液で溶解し、1分間あたり約 10mL (800,000IU) の注入速度で投与する。なお、本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

- 1) 急性心筋梗塞を対象とした用量設定試験及び二重盲検比較試験において、本剤を単回静注（約2分間）で27,500IU/kg投与した成績は以下の通りである。 (①②)  
 なお、対象は発症から本剤投与までの時間が6時間以内の急性心筋梗塞で、硝酸薬の冠動脈内投与後も責任冠動脈の完全閉塞が確認された患者である。

用量設定試験（二重盲検比較）

再開通率 (TIMI grade 2 以上 <sup>注)</sup> )		全般改善率 (改善以上)
30分	60分	
52.9% (27/51)	78.4% (40/51)	78.4% (40/51)

二重盲検比較試験

再開通率 (TIMI grade 2 以上 <sup>注)</sup> )				全般改善率 (改善以上)
15分	30分	45分	60分	
36.5% (35/96)	61.9% (60/97)	73.7% (70/95)	79.4% (77/97)	79.2% (76/96)

注) TIMI gradeは冠動脈造影による責任冠動脈の再開通の指標。各gradeは以下の通りでTIMI grade 2以上にはTIMI grade 2およびTIMI grade 3が該当。

TIMI grade 0：完全閉塞。

TIMI grade 1：造影剤が狭窄部を通過するが、末梢へ到達しない。

TIMI grade 2：造影剤は末梢に到達するが、造影遅延がある。

TIMI grade 3：末梢まで正常に造影される。

- 2) 急性肺塞栓症を対象とした用量設定試験及び二重盲検比較試験において、本剤を単回静注（約2分間）で13,750IU/kg又は27,500IU/kgを投与した成績は以下のとおりである。 (③④)  
 なお、対象は発症から本剤投与までの時間が5日以内の急性肺塞栓症で、肺動脈造影において陰影欠損又は血流途絶が確認された患者である。

臨床試験		肺血栓(血流)改善率 <sup>注)</sup> (改善以上)	
		60分	24~48時間
用量設定試験	13,750IU/kg	50.0% (7/14)	80.0% (12/15)
	27,500IU/kg	93.3% (14/15)	100.0% (15/15)
二重盲検比較試験	27,500IU/kg	84.6% (11/13)	

注) 肺動脈造影所見に基づくもの。肺血栓(血流)改善率(改善以上)は目安として、区域枝以上の血流の改善又は血栓の肉眼的な縮小が認められたもの。

### (3) 臨床薬理試験

健康成人男子36名を対象に、本剤を30,750IU(0.25mg)~738,000IU(6.0mg)の用量範囲で3分間単回静注した。738,000IU投与時に1例で薬剤関連性不明の軽度から中等度の頭痛が認められたが、その他には安全性上問題となる異常や変動は認められなかった。 (⑤)

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験

#### 1) 急性心筋梗塞

急性心筋梗塞患者 104 例を対象に、本剤を 20,875IU (0.167mg)/kg<sup>注)</sup> (I 群) 又は 41,625IU (0.333mg)/kg<sup>注)</sup> (II 群) のいずれかで単回静注 (2~3 分間) した。その結果、投与開始 60 分後で責任冠動脈の再開通が、I 群 73.3% (33/45 例)、II 群 84.3% (43/51 例) に認められた。全般改善度は「改善」以上で I 群 68.9% (31/45 例)、II 群 78.4% (40/51 例) であった。副作用は 20.1% (21/104 例) に認められ、そのうち 18 例は出血に関するものであった。概括安全度においては穿刺部出血で輸血を要した I 群 1 例が「安全性に問題あり」、心破裂で死亡した I 群 1 例が「判定不能」とされ、その他は「安全」「ほぼ安全」と評価された。以上から 20,875IU/kg<sup>注)</sup>~41,625IU/kg<sup>注)</sup> の範囲で高い再開通率が得られるものと考えられた。ただし、出血の副作用には十分な配慮が必要と考えられた。 (6)

注) 承認用量は急性心筋梗塞に対しては 27,500IU/kg、急性肺塞栓症に対しては 13,750~27,500IU/kg である。

#### 2) 急性肺塞栓症

急性肺塞栓症患者 37 例を対象に、有効性及び安全性を検討するオープン試験を実施した。本剤 13,750IU/kg<sup>注)</sup> (L 群) 又は 27,500IU/kg (H 群) を、それぞれ約 2 分間で単回静注した。その結果、有効性解析対象例における肺血栓 (血流) 改善度の改善率は、投与開始 60 分後で L 群 50.0% (7/14 例)、H 群 93.3% (14/15 例) であり、投与開始 24~48 時間後で L 群 80.0% (12/15 例)、H 群 100.0% (15/15 例) であった。安全性解析対象例において、本剤と因果関係が否定できない随伴症状の発現率は、L 群 29.4% (5/17 例)、H 群 41.2% (7/17 例) であり、すべて出血性であった。また、出血の程度はいずれも軽度又は中等度であった。概括安全度において「安全性に問題あり」と判定された 2 例 (L 群 1 例、H 群 1 例) は、中等度の穿刺部出血が認められ、このうち 1 例は輸血が行われた。死亡は、安全性解析除外の症例も含めて 4 例に認められたが、いずれも本剤との因果関係は「なし」と判定された。これらから、急性肺塞栓症に対して早期の血栓溶解効果を得るための本剤の臨床推奨用量は 27,500IU/kg と判断された。ただし、高齢者や術後例など出血の危険性が高い場合で本剤投与が必要な場合には、低用量 13,750IU/kg を考慮すべきであると考えられた。 (3)

注) 承認用量は急性心筋梗塞に対しては 27,500IU/kg、急性肺塞栓症に対しては 13,750~27,500IU/kg である。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### ① 急性心筋梗塞

急性心筋梗塞患者 193 例を対象に、二重盲検 3 群間比較試験にて本剤の至適用量を検討した。用量は L 群 15,000IU (0.12mg)/kg<sup>注)</sup>、M 群 27,500IU (0.22mg)/kg、H 群 40,000IU (0.32mg)/kg<sup>注)</sup> の 3 用量とし、2 分間で単回静注した。その結果、投与開始 60 分後の責任冠動脈の再開通率は L 群 66.1% (39/59 例)、M 群 78.4% (40/51 例)、H 群 71.6% (48/67 例) であり、M 群が最も高く、全般改善度でも M 群は最も優れていた。副作用発現率は L 群 7.8% (5/64 例)、M 群 15.5% (9/58 例)、L 群 20.6% (14/68 例) で、3 群間に有意差はなかったが、用量増加に伴って高くなった。出血の副作用として脳出血が 3 例に認められ、M 群 1 例が「安全性に極めて問題あり」、H 群 2 例はそれぞれ「安全性に問題あり」及び「安全性に極めて問題あり」と評価された。概括安全度で「安全」と「ほぼ安全」を合わせた安全率は 3 群間に有意差を認めなかった。有用度では M 群が最も優れていた。

以上から 27,500IU/kg 群が有効性、安全性及び有用性から至適用量であると判断された。 (1)

注) 承認用量は急性心筋梗塞に対しては 27,500IU/kg、急性肺塞栓症に対しては 13,750~27,500IU/kg である。

## V. 治療に関する項目

### ② 急性肺塞栓症

急性肺塞栓症患者 33 例を対象に、本剤 27,500IU/kg 単回静注の有効性及び安全性を検討した。有効性については、プラセボを対照とした無作為並行群間二重盲検比較法により検討した。被験者の安全性確保と被験者の不利益を最小限にするために、投与開始 60 分後の肺血管造影の終了後に、第一薬として実薬を投与した被験者には第二薬にプラセボを（実薬先行群）、第一薬としてプラセボを投与した被験者には第二薬に実薬を（プラセボ先行群）投与した。従って、安全性解析対象例は全て本剤投与群として解析を行った。本剤の有効性は、主評価項目である「投与開始 60 分後における肺血栓（血流）改善度」で「著明改善」と「改善」を合わせた改善率は、実薬先行群で 84.6%（11/13 例）であり、プラセボ先行群の 5.9%（1/17 例）と比較して有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Fisher の直接確率法）。また、実薬先行群 13 例では、平均肺動脈圧は有意な低下を認め、プラセボ先行群の低下量と比較して有意差が認められた。概括安全度における「安全」と「ほぼ安全」を合わせた安全率は 93.5%（29/31 例）であった。「安全性に問題あり」と判定された 2 症例のうち 1 例は、重度の穿刺部出血に対して輸血と血腫除去及び止血術が行われ、残りの 1 例は呼吸困難を伴う中等度の血圧低下に対して昇圧剤が使用された。いずれの症例も治験薬との因果関係は「関係が疑われる」と判定された。死亡は 33 例中 3 例に認められ、いずれも本剤との因果関係は「関係なし」と判定された。（④）

### 2) 比較試験

#### 急性心筋梗塞

急性心筋梗塞患者 211 例を対象に、本剤の単回投与の有用性を検討する目的で、多施設二重盲検比較試験を実施した。CAG（冠動脈造影）所見による投与 30 分後および 60 分後の冠動脈改善度 TIMI grade2 以上の「改善」以上の改善率は、それぞれ 61.9%（60/97 例）および 79.4%（77/97 例）であり、全般改善率は 79.2%（76/96 例）であった。概括安全度における「安全」と「ほぼ安全」をあわせた安全率は 97.1%（100/103 例）であった。「安全性に問題あり」と判定された本剤投与群の 3 例は、副作用としてそれぞれ穿刺部出血、心破裂、吐血を認めた症例であった。「安全性に極めて問題あり」と評価された症例はなかった。（②）

### 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

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

#### ①急性心筋梗塞患者に対する使用成績調査

急性心筋梗塞患者にて本剤の出血の副作用、未知の副作用、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因等を検討すること等を目的として、2,823 例を収集した。安全性集計対象 2,791 例での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は 7.5%（208/2,791 例）であり、承認時までの副作用（臨床検査値異常を除く）より高い傾向は認められなかった。主な副作用は、胃腸障害 1.9%（53 例、内訳：胃腸出血及び吐血各 12 件、歯肉出血 11 件、口腔内出血 7 件等）、全身障害及び投与局所様態 1.8%（49 例、内訳：血管穿刺部位出血 41 件、胸痛 7 件等）、血液及びリンパ系障害 1.5%（42 例、内訳：貧血 42 件）、臨床検査 1.2%（34 例、内訳：血小板数減少 13 件、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン量減少及び赤血球数減少各 11 件、血中尿素増加 6 件等）、心臓障害 0.9%（24 例、内訳：心筋断裂 16 件等）、神経系障害 0.5%（15 例、内訳：脳出血 11 件等）等であった。（「Ⅷ.-8.



## V. 治療に関する項目

副作用の項（4）参照）

有効性は、自覚症状、CAG所見（TIMI分類）等の所見を担当医師が総合的に判断し「改善、不変、悪化、判定不能」の4区分で評価した。有効性集計対象2,195例での「改善」症例の割合（以下、「改善率」）は60.7%（1,332/2,195例）（判定不能症例207例を含む）であった。また、「不変」又は「悪化」症例の割合（以下、「無効率」）は29.9%（656/2,195例）であった。承認時までの臨床試験における有効例（「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」のうち、「著明改善」及び「改善」と判定された症例）の割合は70.4%（193/274例）であり、使用成績調査における改善率67.0%（1,332/1,988例：承認時までは判定不能例がなかったため、判定不能例を分母から除き算出）の方が低かった。これは、使用成績調査においては重症度の高い症例が多く、改善率に影響した可能性が考えられた。

高齢者（65歳以上）の副作用発現率は10.5%（141/1,341例）であり、「64歳以下」の4.6%（67/1,449例）に比べ有意に高かった。出血性副作用も、高齢になるほど発現率が有意に高かった。合併症又は既往歴として腎疾患を有する患者118例の副作用発現率は14.4%（17/118例）と、腎疾患「無」の患者の7.1%（191/2,673例）に比べて有意に高かった。合併症又は既往歴として肝疾患を有する患者49例の副作用発現率は8.2%（4/49例）であり、肝疾患「無」の患者の7.4%（204/2,742例）との間に有意差は認められなかった。

なお、高齢者、合併症又は既往歴として腎障害を有する患者、肝障害を有する患者において、無効率への影響は認められなかった。

### ②急性心筋梗塞患者における長期予後の追跡調査

急性心筋梗塞における使用成績調査の対象となった症例の追跡調査により、最長発症12カ月後までの長期予後に影響を及ぼす因子を抽出する目的で、特別調査を実施した。1,323例を収集し、1,060例を長期予後集計対象、そのうち、879例を追跡調査集計対象とした。

使用成績調査の観察期間終了後に発現した特別調査における副作用は、血管偽動脈瘤1例1件であった。

投与30日未満（短期予後）の死亡率は8.0%（70/879例）であった。投与30日後の死亡率のカプランマイヤー推定値は6.9%であった。平成12～13年時点の日本における院内死亡率8.3～12.3%（*Ther. Res.*, 21, 2385-2391（2000）、*Ther. Res.*, 22, 2272-2275（2001））とほぼ同等の短期予後であると考えられた。投与30日後の生存症例の、投与12カ月未満の長期予後における死亡率は11.0%（97/879例）であった。投与30日後の生存症例における12カ月後の推定死亡率は3.1%であったが、生存退院した症例の1年死亡率6.2%（*Am.Heart J.*, 113, 891-897（1987））と比較し、特に高い死亡率でないと考えられた。

Cox回帰分析による多変量解析の結果、死亡に影響する要因として、高齢、前壁梗塞の合併、本剤投与後の低いTIMI分類、心原性ショックの合併及び来院時の高度なKillip分類が考えられた。

また、心事故及びその他の血管事故の発現に影響を及ぼす要因として、高齢、前壁梗塞の合併及び心不全の合併が考えられた。なお、本調査において認められた心事故の発現率（累積）は24.6%（216/879例）で、心事故にその他の血管事故も合わせた発現率は30.7%（270/879例）であった。心事故（心不全、重篤な不整脈、心破裂・心嚢液貯留、狭心症及び梗塞の再発）の各事象に影響を及ぼす要因としては、心原性ショックの合併及びTIMI分類がすべての事象の発現に影響する要因と考えられた。

心原性ショックを合併する患者では、心破裂・心嚢液貯留の発現のリスク比が5.478と最も高く、心不全、重篤な不整脈、狭心症及び梗塞の再発の発現のリスク比が4倍以上であった。

副作用が予後に与える影響について、致死的で重大な副作用である脳出血及び心破裂がみられた患者の予後を検討した。副作用として脳出血を発現し、死亡に至った症例は1例であり、脳出血発現から25日後に心不全により死亡した。副作用として心破裂又は心嚢液貯留を発現した症例は



## V. 治療に関する項目

12例であり、発現時期はすべて本剤投与後5日以内（急性心筋梗塞急性期）であった。このうち、8例が心破裂により死亡した。急性心筋梗塞の急性期特有の心事故であると考えられたものの、心破裂が予後に影響した可能性は否定できないと考えられた。

### ③急性肺塞栓症に対する特定使用成績調査（全例調査）

不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症の患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報を検出又は確認することを目的として、3,365例を収集した。再投与例（急性肺塞栓症の再発に対して初回投与後24時間超30日以内に本剤の再投与が行われた23例）を除く安全性集計対象3,124例での副作用発現率は23.1%（722/3,124例）であり、急性肺塞栓症の承認時までの副作用発現率41.5%（27/65例）より低い結果であった。主な副作用は、一般・全身障害及び投与部位の状態7.0%（218例、内訳：血管穿刺部位出血171件、血管穿刺部位血腫29件等）、胃腸障害3.4%（107例、内訳：腹腔内出血19件、胃腸出血18件、歯肉出血、口腔内出血各13件、上部消化管出血12件、後腹膜出血11件等）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害2.7%（85例、内訳：鼻出血、肺塞栓症各22件、喀血15件、血胸12件等）、傷害、中毒及び処置合併症2.7%（84例、内訳：処置後出血30件、皮下血腫22件、創傷出血12件等）、肝胆道系障害2.0%（63例、内訳：肝機能異常49件、肝障害12件等）、臨床検査2.0%（61例、内訳：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加19件、血小板数減少14件、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン量減少、赤血球数減少各13件等）、血液及びリンパ系障害1.9%（60例、内訳：貧血53件等）、血管障害1.7%（53例、内訳：出血26件、血腫17件、出血性ショック12件）、神経系障害1.5%（46例、内訳：脳出血27件等）、皮膚及び皮下組織障害1.2%（38例、内訳：皮下出血37件等）等であった。（「Ⅷ.-8. 副作用の項（4）参照）

有効性は、肺血栓（血流）評価（画像所見）を「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の6区分、臨床効果（自覚症状、他覚所見、肺血栓〔血流〕評価の改善度を総合的に判断）を「改善、不変、悪化、判定不能」の4区分で担当医師が評価し、肺血栓（血流）評価の「著明改善、改善、やや改善」、臨床効果の「改善」を有効と判定した（いずれも「判定不能」は有効率の算出から除外した）。再投与例を除く有効性集計対象2,364例において、肺血栓（血流）評価が実施された1,600例の有効率は93.6%（1,498/1,600例）、臨床効果の評価が実施された2,219例の有効率は92.3%（2,048/2,219例）であった。

高齢者（65歳以上）の副作用発現率は23.1%（401/1,733例）であり、「64歳以下」の副作用発現率23.1%（321/1,390例）との比較で有意差は認められなかったが、出血性副作用の発現率は高齢者の方が有意に高かった。合併症として肝疾患（臨床検査値異常を含む）を有する患者608例の副作用発現率は27.5%（167/608例）と、肝疾患「無」の患者の22.4%（546/2,439例）に比べて有意に高く、出血性副作用の発現率も高かった。合併症として腎疾患（臨床検査値異常を含む）を有する患者618例の副作用発現率は23.9%（148/618例）であり、腎疾患「無」の患者の23.2%（566/2,435例）との間に有意差は認められなかった。妊産婦22例の副作用発現率は72.7%（16/22例）であり、女性のうち妊産婦でない患者の23.6%（425/1,801例）に比べ有意に高く、出血性副作用の発現率も高かった。

肝疾患を有する患者の臨床効果の有効率89.3%（392/439例）は、肝疾患「無」の患者の93.2%（1,614/1,732例）に比べて有意に低かった。また、腎疾患を有する患者の有効率88.0%（374/425例）は、腎疾患「無」の患者の93.5%（1,634/1,748例）に比べて有意に低かった。ただし、肺血栓（血流）評価の有効率は、いずれも有効率への影響は認められなかった。なお、高齢者は有効率に影響を及ぼさなかった。妊産婦、小児については、集積された症例数が少なかつたため、有効率への影響は検討できなかった。

## V. 治療に関する項目

---

### 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

#### ① 急性肺塞栓症に対する全例調査

急性肺塞栓症の効能・効果追加時（2005年7月）に次の承認条件が付された。

「急性肺塞栓症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とした安全性及び有効性に関する調査を実施し、集積された結果を定期的に報告すること。」

これに基づき、以下の三期に分け、全例調査を実施した。

第一期：2005年8月5日～2008年3月31日

第二期：2008年4月1日～2011年3月31日

第三期：2011年4月1日～2014年6月30日

#### ② 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症に対する薬物動態の検討

本試験は急性肺塞栓症の承認前の当局交渉のなかで実施の必要性を指摘された。

不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における承認用量（13,750～27,500IU/kg）での薬物動態情報を収集するため、患者5例に対し、13,750～21,622IU/kgを単回静注し、血漿中モンテプラゼ抗原濃度及び活性濃度の推移及び血液凝固線溶系パラメータの推移情報を収集した。

本試験で実施された急性肺塞栓症の全5症例の血漿中モンテプラゼ抗原濃度及び活性濃度の解析から得た薬物動態情報は、これまで実施した健康成人での薬物動態パラメータと、ほぼ同様であった。

また、血液凝固線溶系のいずれのパラメータも、血漿中モンテプラゼ抗原濃度及び活性濃度推移に伴い本剤の薬理作用を反映する動きがみられた。

なお、安全性に関しては全例（5例10件）に副作用が認められたが、いずれも添付文書の使用上の注意に記載されている出血もしくは本剤による出血傾向という既知の事象であり、いずれも非重篤であった。

(7)

## 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

ウロキナーゼ

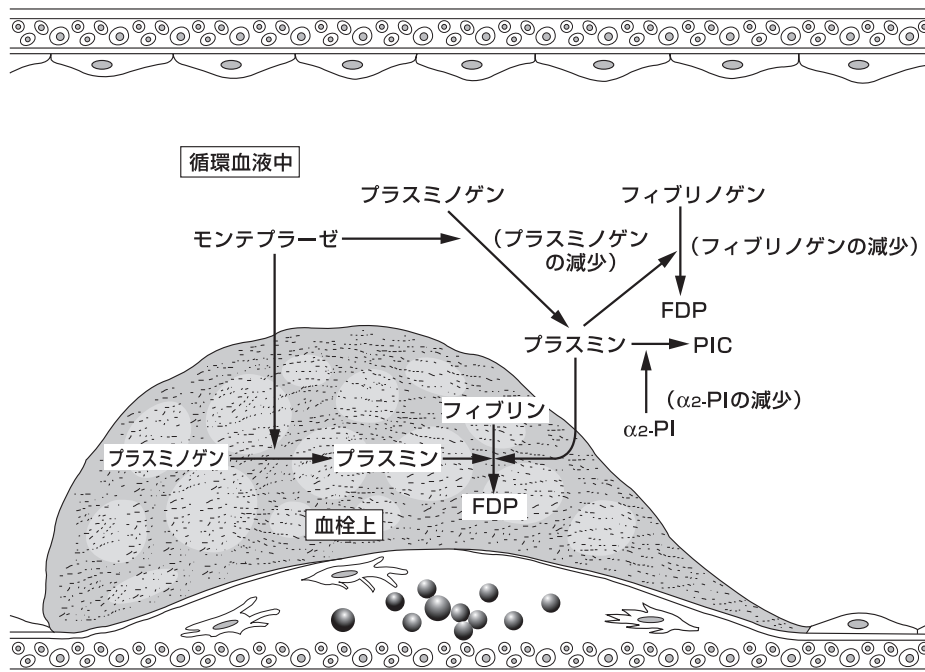
アルテプラナーゼ（遺伝子組換え） — t-PA

以下VI.～IX.の項では、モンテプラナーゼ（遺伝子組換え）をモンテプラナーゼ、アルテプラナーゼ（遺伝子組換え）をアルテプラナーゼと略記する。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

モンテプラナーゼはt-PAと同様にフィブリン結合性を有し、フィブリンによりプラスミノゲン活性化作用が増強されるため、血栓部分でプラスミンを産生し血栓を溶解する。また、モンテプラナーゼは血中の $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターを一部低下させるが、これは循環血液中でプラスミノゲンが一部活性化されていることを示す。



FDP : フィブリン及びフィブリノゲンのプラスミンによる分解生成物

$\alpha_2$ -PI :  $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター

PIC :  $\alpha_2$ -PI・プラスミン複合体

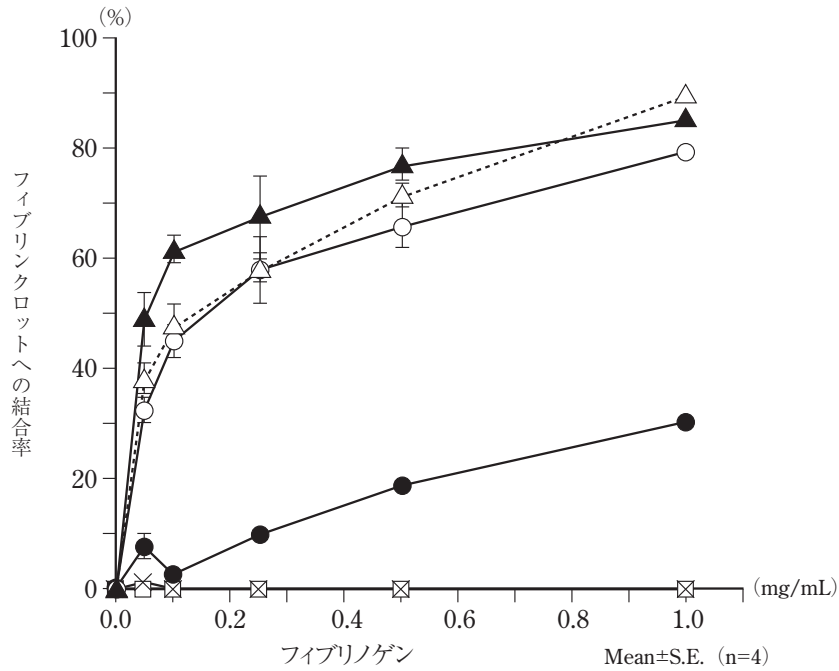
モンテプラナーゼの血栓溶解作用の機序

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) フィブリンに対する結合性 (*in vitro*)

フィブリンクロットへの結合性比較試験において、モンテプラナーゼ及びt-PAはフィブリノゲン濃度の増加と共にフィブリンクロットの結合率は上昇し、フィブリノゲン濃度 1mg/mLではモンテプラナーゼで 30%、EtPA<sup>注)</sup>で 79%、アルテプラナーゼで 85%、チソキナーゼで 90%であった。モンテプラナーゼの結合性はチソキナーゼやアルテプラナーゼの約 1/3 であった。一方、ウロキナーゼはフィブリンクロットに全く結合性を示さなかった。 (8)

## VI. 薬効薬理に関する項目



モンテプララーゼ、EtPA、アルテプララーゼ、チソキナーゼ  
及びウロキナーゼのフィブリンクロットへの結合

●：モンテプララーゼ、○：EtPA、▲：アルテプララーゼ、△：チソキナーゼ  
□：ウロキナーゼ(アルブミン不含有)、×：ウロキナーゼ(アルブミン含有)

方法：モンテプララーゼ、EtPA、アルテプララーゼ、チソキナーゼ又はウロキナーゼ(最終濃度各500ng/mL)とフィブリンゲン(最終濃度0.05~1mg/mL)を混合し、これにトロンビンを添加してフィブリンクロットを形成させた。遠心分離して上清中のフィブリン非結合薬物の抗原量を測定し、フィブリンクロットへの結合率を算出した。

注) EtPA：弊社が遺伝子組換えによって作製したヒト melanoma 細胞由来のt-PA

### 2) フィブリンによるプラスミノゲン活性化能の増強 (*in vitro*)

Desafib<sup>®</sup>(可溶性フィブリン)非存在下においてモンテプララーゼ及びアルテプララーゼのプラスミノゲン活性は微弱であったが、Desafib<sup>®</sup>の存在により著しく増強された。Desafib<sup>®</sup>添加後の値は、非添加時に比してモンテプララーゼで14.9倍及びアルテプララーゼで122.9倍高くなった。一方、ウロキナーゼはそれ自身高いプラスミノゲン活性化能を示すが、Desafib<sup>®</sup>の添加により増強されなかった。(9)

フィブリン依存性のプラスミノゲン活性化の増強度の比較

薬物	Desafib <sup>®</sup>	プラスミノゲン活性化能 ( $\Delta A_{405nm}/40min$ )	活性増強度 (倍)
モンテプララーゼ	非添加	0.031 ± 0.001	1.0
	添加	0.461 ± 0.013	14.9
アルテプララーゼ	非添加	0.009 ± 0.001	1.0
	添加	1.106 ± 0.027	122.9
ウロキナーゼ	非添加	0.472 ± 0.010	1.0
	添加	0.396 ± 0.009	0.8

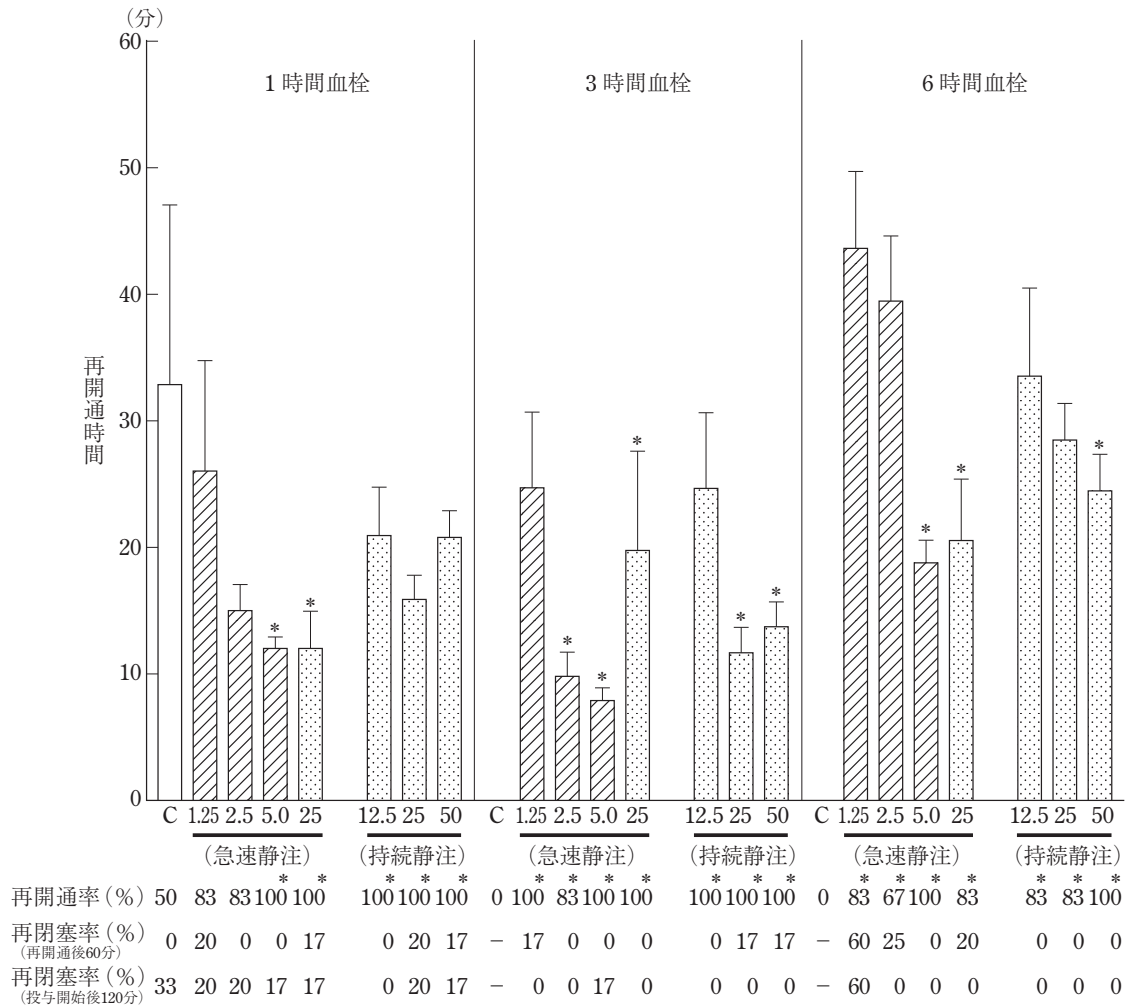
Mean ± S.D. (n=3)

方法：40分間反応後、405nmにおける吸光度の変化量からDesafib<sup>®</sup>非添加時あるいは添加時のプラスミノゲンの活性化能を調べた。活性増強度は非添加時を1.0として求めた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 血栓溶解作用

- ① イヌ冠動脈内銅線コイル留置血栓モデルにおいて、本薬は急速静注で用量に依存した血栓溶解作用を示し、閉塞冠動脈を再開通させた。(10)



#### 1、3及び6時間血栓モデルにおけるモンテプララーゼ及びチソキナーゼ投与による血栓溶解作用

再開通時間は再開通例のMean±S.E.で表す。□：コントロール（プラセボ溶液）、▨：モンテプララーゼ急速静注、▩：チソキナーゼ急速静注および1時間持続静注、投与量は万IU/kgで示す。

再開通率（%）は再開通例数/6×100で表す。

再閉塞率（%）は再閉塞例数/再開通例数×100で表す。再閉塞は再開通例の再開通後60分および薬物投与開始後120分の時点で確認した。1時間血栓のチソキナーゼの25万IU/kg持続静注は1例が薬物投与後30分で心室細動にて死亡したため再閉塞確認ができず、再閉塞率は5例で算出した。3時間血栓のモンテプララーゼの2.5万IU/kg急速静注は1例が薬物投与後120分の再閉塞確認中に心室細動にて死亡したため再閉塞確認ができず、再閉塞率は4例で算出した。

統計解析は各時間血栓ごとに行った。

再開通率、再閉塞率：χ<sup>2</sup>検定後、Dunnett型多重比較

再開通時間：Kruskal-Wallis H検定後、Dunnett型多重比較

\*：p<0.05（コントロールとの比較）

方法：麻酔下、イヌの左冠動脈前下行枝に銅線コイル（長さ5mm）を留置することで冠閉塞を作製し、その1、3及び6時間後に再度閉塞を確認して各々1、3及び6時間血栓群とした。モンテプララーゼ、チソキナーゼの急速静注は1分間急速投与し、次いでブドウ糖液を59分間持続投与した。チソキナーゼの持続静注は投与量の10%を1分間急速投与し、次いで残りの90%を59分間持続投与した。コントロールとしてプラセボ溶液を1分間急速投与し、次いでブドウ糖液を59分間持続投与した。

再開通は投与開始後60分までの時点でTIMI grade 2以上の造影状態とした。



## VI. 薬効薬理に関する項目

- ② ブタ冠動脈電気刺激内皮傷害血栓モデルにおいて、本薬は閉塞冠動脈の再開通を示した。(①)

### モンテプラーゼ及びEtPA<sup>注)</sup>による冠動脈血栓溶解作用

薬物 (急速静注：万IU/kg)	冠動脈閉塞 に要した時間 (min)	冠動脈の再開通	
		再開通率	投薬から再開通 までの時間 (min)
コントロール (プラセボ溶液)	39±7	0/6 (0%)	
モンテプラーゼ	3.0	1/6 (17%)	10
	6.0	5/5 (100%)**	22±11
EtPA	20	1/5 (20%)	8

Mean ± S.E. (n = 5~6)

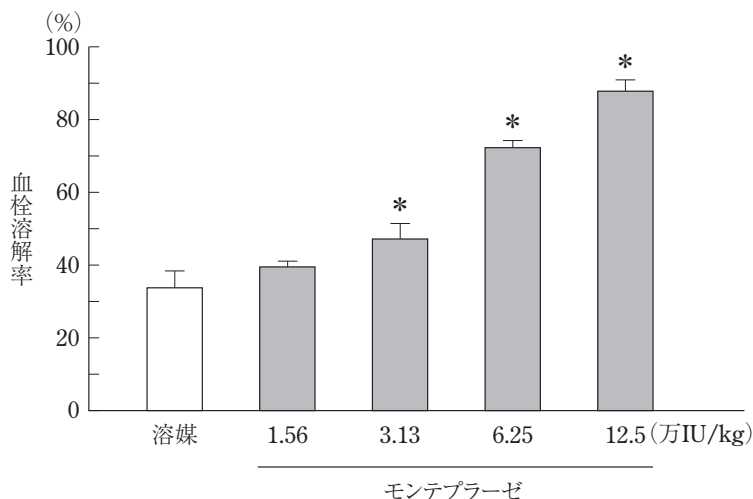
\*\*P<0.01、コントロールとの比較による有意差 (Fisherの直接確率計算法)

方法：麻酔下、開胸ブタの左冠動脈回旋枝にドップラー血流プローブを装着し、冠動脈血流速度を測定した。銀線電極の陽極部を血流プローブ上流部の動脈内壁に刺入し、通電することにより冠動脈内血栓モデルを作製した。冠動脈閉塞1時間後にヘパリンを静注し、10分後にモンテプラーゼ(3.0万IU、6.0万IU/kg)及びEtPA(20万IU/kg)を約1分かけて静脈内に急速投与した。なお、コントロールとしてプラセボ溶液を静脈内に急速投与した。投与後2時間までに、冠動脈血流速度が通電前の値以上に回復した場合を再開通と判定した。

注) EtPA：弊社が遺伝子組換えによって作製したヒト melanoma 細胞由来のt-PA

- ③ ラット肺塞栓症モデルに対する血栓溶解作用

<sup>125</sup>I-標識血栓注入モデルにおけるモンテプラーゼ 1.56、3.13、6.25 及び 12.5 万 IU/kg 群の血栓溶解率(平均)は、それぞれ 38.7、46.5、71.1 及び 86.1%であり、3.13、6.25 及び 12.5 万 IU/kg 群の各群で溶媒群(平均 33.4%)に比較して有意な血栓溶解作用を示した。



結果は mean ± S.E.M. で示す。例数は各群 10 例。

\* : p<0.05 (溶媒群との比較、Dunnett型多重比較検定)

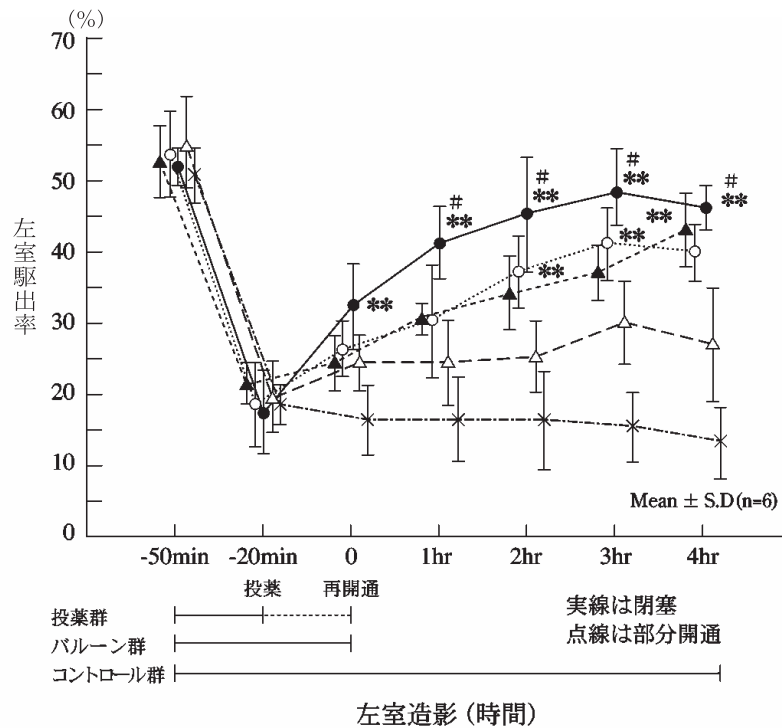
### ラット <sup>125</sup>I-標識血栓注入肺塞栓症モデルに対する血栓溶解作用

方法：麻酔したラットの頸動脈より <sup>125</sup>I-標識血栓を吸引したカテーテルを挿入し、血栓を 1mL のヘパリン-生理食塩液とともに注入し肺塞栓症モデルを作製した。血栓注入直後にモンテプラーゼ 1.56、3.13、6.25 及び 12.5 万 IU/kg 又は溶媒を大腿静脈より急速静注した (各群 10 例)。被験薬投与終了 30 分後に安楽死させて肺及び心臓を摘出し、肺及び心臓の残存放射能を測定して血栓溶解率を算出した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) 再灌流後の左室機能の回復

イヌ冠動脈内銅線コイル留置血栓モデルにおいて、本薬の閉塞冠動脈再開通によって左室機能は速やかに回復した。 (12)



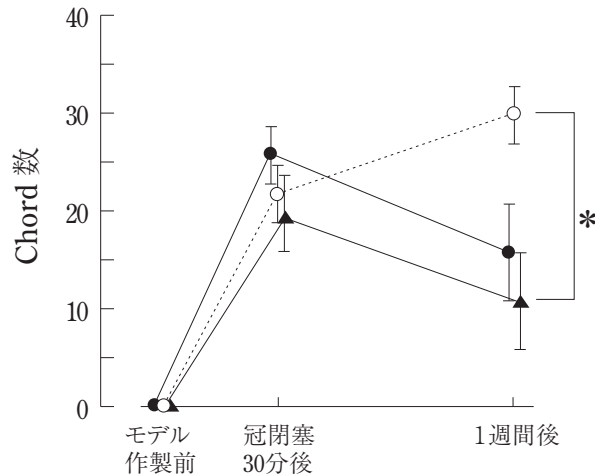
方法：麻酔下で、イヌの左冠動脈前下行枝に長さ 5mm の銅線コイルを留置して冠動脈を閉塞させた。冠閉塞前後に冠動脈造影(CAG)及び左室造影(LVG)を行い、冠閉塞確認 30 分後に被験薬を投与した。また、バルーン拡張により左冠動脈前下行枝を閉塞させた群を別途設け、バルーン閉塞群では冠閉塞 50 分後にバルーン収縮・抜去した。なお、溶媒を投与したコントロール群は銅線コイルにより閉塞したままであった。左室駆出率は拡張終期及び収縮終期のLVG像より求めた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 5) レーザー焼灼イヌ冠動脈血栓モデルにおける心機能の検討

Chord数<sup>注)</sup>は、冠閉塞30分後に0本から約20本まで増加するが、1週間後には溶媒群で $30 \pm 3$ 本、モンテプラゼ2.75万IU/kgで $16 \pm 5$ 本、同5.5万IU/kgで $11 \pm 5$ 本となりモンテプラゼ5.5万IU/kgでは溶媒群に比較して有意に改善した。(p<0.05) (13)

注) Chord数は閉塞冠動脈に支配領域の左室局所壁運動の指標として測定したもので、このChord数の増加は心機能の低下を示す。



レーザー焼灼イヌ冠動脈血栓モデルにおける溶媒群及びモンテプラゼ投与群の左室局所壁運動の回復

○：溶媒群、●：モンテプラゼ2.75万IU/kg群、▲：5.5万IU/kg群。値は-2SD(標準偏差)以下のChord数のmean±S.E.で示す。モデル作製前及び冠閉塞30分後の例数は全群各10例。1週間後の例数は溶媒群及びモンテプラゼ2.75万IU/kg群で6例、5.5万IU/kg群で8例。Dunnnett型多重比較検定

\*：p<0.05(溶媒群との比較)

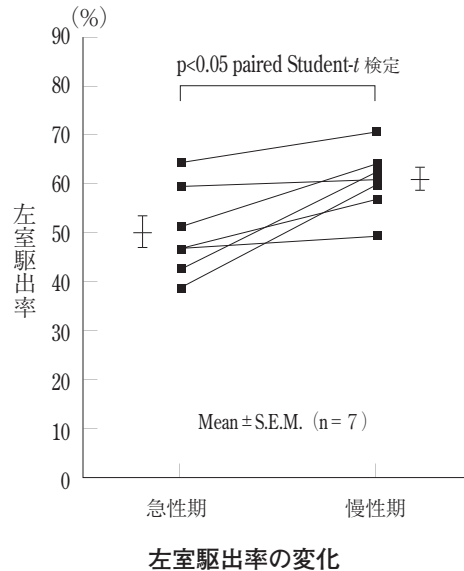
方法：麻酔下で、イヌの左冠動脈前下行枝をレーザー焼灼して狭窄を生じさせ、そこに自家血液にフィブリンを加えた混合血栓を注入して、冠動脈を閉塞させた。冠閉塞前後に冠動脈造影(CAG)及び左室造影(LVG)を行い、冠閉塞確認後、被験薬を投与した。心機能を評価するために、左室造影をモデル作製前、冠閉塞30分後及び被験薬投与1週間後の各時点で行い、左室局所壁運動を算出した。左室局所壁運動はセンターライン法に従って行いLAD支配領域に相当するChord No.12~66の-2SD以下のChord数で示した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 6) 初回前壁急性心筋梗塞患者における左心機能改善度

発症後6時間以内の初回前壁急性心筋梗塞患者7例を対象として、クリアクター静注用27,500IU/kg静注後の左心機能に対する検討を行った。

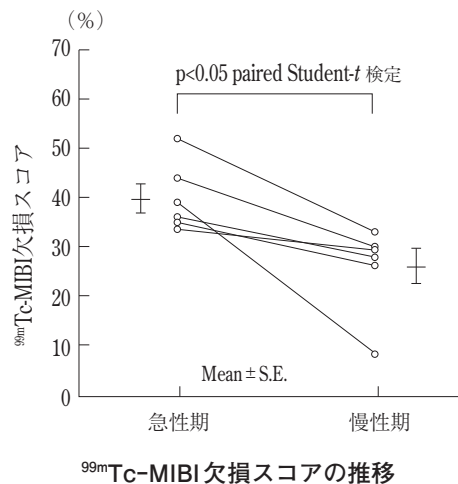
左室駆出率は急性期  $50.5 \pm 3.3\%$  から慢性期（投与4週後）  $60.9 \pm 2.5\%$  に有意に改善し、左心機能の改善が認められた。 (14)



### 7) 初回前壁急性心筋梗塞患者における心筋血流改善度

発症後6時間以内の初回前壁急性心筋梗塞患者6例を対象として、クリアクター静注用27,500IU/kg静注後の心筋血流に対する検討を行った。

欠損スコア (Defect Score) は、急性期  $40.0 \pm 2.8$  から慢性期  $26.7 \pm 3.7$  へ有意に改善し、心筋血流の改善が認められた。 (14)



### 8) 組織因子誘発マウス肺塞栓症モデルにおける致死抑制効果

組織因子投与3分後に被験薬を投与した結果、組織因子投与1時間後の生存率は、50万IU/kg (4mg/kg) 群及び100万IU/kg (8mg/kg) 群では、いずれも溶媒群 (70%) と比較して有意差は認められなかった。

組織因子投与後1~7日における溶媒群の生存率は、モンテプラゼの100万IU/kg (8mg/kg) 群では組織因子投与1、3、5及び7日後でそれぞれ78、73、73及び73%であり、溶媒群に比較して有意な致死抑制効果を示した。

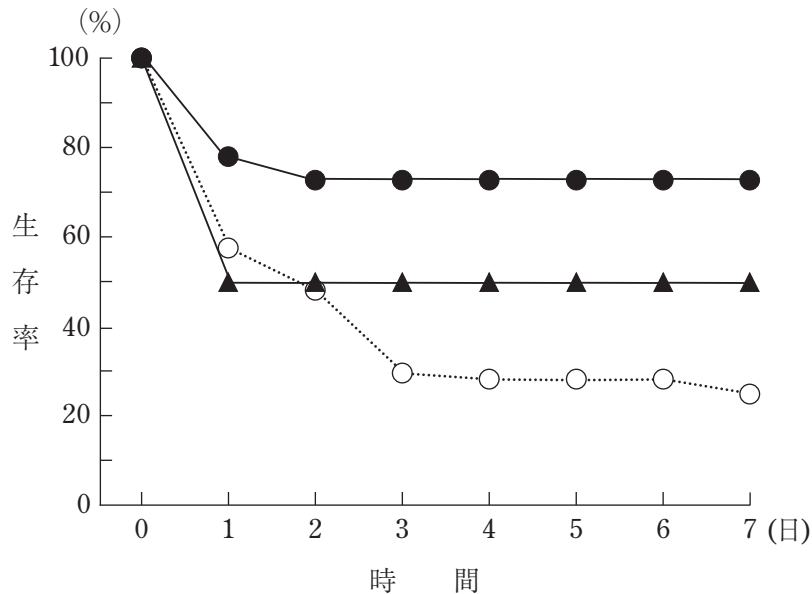
## VI. 薬効薬理に関する項目

組織因子誘発マウス肺塞栓症モデルにおける組織因子投与 1 時間後の  
モンテプラゼの致死抑制効果

被験薬	投与量	例数	生存率(%)	検定結果
	万IU/kg (mg/kg)			
溶媒		40	70	—
モンテプラゼ	50 (4)	40	50	NS
	100 (8)	40	78	NS

\* :  $p < 0.05$  (溶媒群との比較、Dunnett型多重比較検定)

NS : 有意差なし



○ : 溶媒群、▲ : モンテプラゼ 50 万 IU/kg 群、● : 100 万 IU/kg  
値は観察時点での生存率(%)を示す (各群 40 例)。Log-rank 検定後、  
Bonferroni 型多重調整を行った。

組織因子誘発マウス肺塞栓症モデルにおける投与 7 日後までの生存曲線

方法 : マウスに、組織因子 (トロンボレル<sup>®</sup>S、100mg/kg) を尾静脈より急速静注して、急性肺塞栓症モデルを作製し、その 3 分後にモンテプラゼ 50 万及び 100 万 IU/kg (4 及び 8mg/kg) 又は溶媒を急速静注した (各群 40 例)。各マウスの生死は、組織因子投与当日は組織因子投与終了 1 時間後、翌日以降は 1 日 1 回 7 日後まで、それぞれ観察を行い、観察時の生存率を算出した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

「VII.-1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

## 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

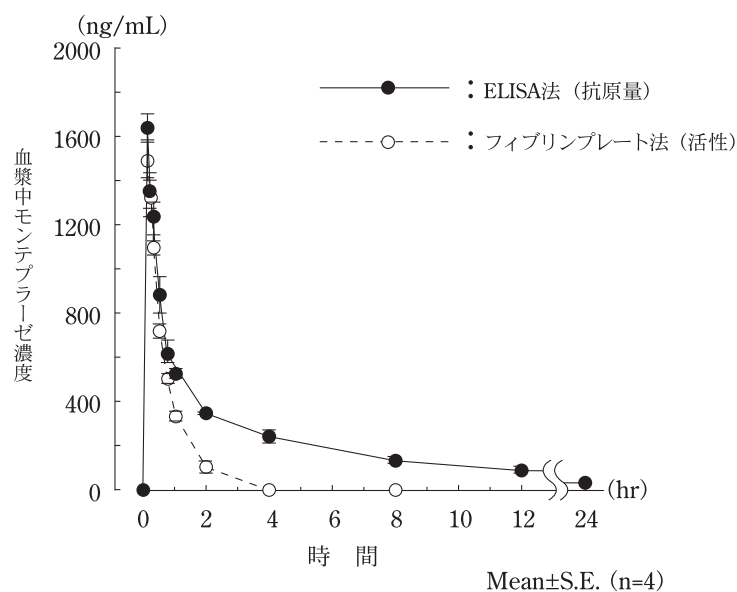
#### (2) 最高血中濃度到達時間

投与直後

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人男子

健康成人男子にモンテプラゼとして 738,000IU (6.0mg) を 3 分間で単回静脈内投与した時の血漿中モンテプラゼ濃度を ELISA 法 (抗原量) 及びフィブリンプレート法 (活性) により測定したところ、下図のように推移した。ELISA 法では、投与開始後 5 分の平均血漿中濃度は 1,643.45ng/mL で、以後、ほぼ 2 相性に消失した。消失半減期は  $\alpha$  相が 23.66 分、 $\beta$  相が 7.82 時間であった。フィブリンプレート法では、投与開始後 5 分の平均血漿中濃度は 1,492.63ng/mL で、以後、ほぼ 2 相性の消失傾向を示した。しかし、測定感度の点から  $\beta$  相は最初の 1~2 点しか測定できなかったため、1-コンパートメントモデルによる解析を行ったところ、消失半減期は 29.43 分であった。61,500~738,000IU の用量範囲内では、最高血漿中濃度、血漿中濃度-時間曲線下面積はほぼ投与量に比例して増加し、体内薬物動態に線形性が認められた。 (5)



モンテプラゼ 738,000IU (6.0mg) 単回静脈内投与時の血漿中濃度

単回静脈内投与時の血漿中モンテプラゼ 738,000IU (6.0mg) の薬物動態パラメータ (上段: ELISA 法、下段: フィブリンプレート法)

$C_{max}$ (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	CL (mL/min/kg)
		$t_{1/2}$ (min)		
1,643.45 ± 113.69	4,454.94 ± 587.05	23.66 ± 5.21	7.82 ± 0.57	0.35 ± 0.07
1,492.63 ± 165.75	1,081.53 <sup>注)</sup> ± 111.38	29.43 ± 4.58		1.41 ± 0.17

Mean ± S.D. (n=4)

注) 台形法により 0~8 時間値から算出した値であり、CL も同値を用いて算出。

##### 2) 急性心筋梗塞患者

急性心筋梗塞患者にモンテプラゼとして、本剤 27,500EU/kg を単回静脈内投与したときの血漿中モンテプラゼ濃度を測定 (ELISA 法) したところ、投与開始 5 分後に  $4,502.1 \pm 394.2$ ng/mL



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

の最高値を示した後減少し、1時間後に $2,148.8 \pm 97.6 \text{ ng/mL}$ となったが、4時間後においても $470.4 \pm 27.3 \text{ ng/mL}$ と残存していた。また、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は $11,106.2 \pm 396.8 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。健康成人における体内動態と比較して、急性心筋梗塞患者と健康成人の間で差は認められなかった。本剤の消失半減期は、 $t_{1/2\lambda 1} = 41.1$ 分、 $t_{1/2\lambda 2} = 8.3$ 時間であった。

(1EU  $\equiv$  1IU、比活性は $125,000 \text{ EU/mg}$ ) (15)

### 3) 急性肺塞栓症患者

本剤 $13,750 \sim 21,622 \text{ IU/kg}$  ( $0.11 \sim 0.18 \text{ mg/kg}$ )を単回静脈内投与した際の血漿中モンテプラゼ抗原濃度推移は2相性の消失推移を示し、2-コンパートメントモデルによる解析を行ったところ、得られた薬物動態パラメータの推定値は、 $t_{1/2\lambda 1}$ 及び $t_{1/2\lambda 2}$ がそれぞれ $26.4 \sim 33.6$ 分及び $7.27 \sim 8.95$ 時間で、CL及び $V_{\text{dss}}$ はそれぞれ $0.47 \sim 0.66 \text{ mL/min/kg}$ 及び $170.32 \sim 264.12 \text{ mL/kg}$ であった。

また、血漿中モンテプラゼ活性濃度は、投与後1相性の消失推移を示し、1-コンパートメントモデルによる解析を行ったところ、得られた薬物動態パラメータの推定値は、 $t_{1/2}$ が $32.31 \sim 38.01$ 分、CL及び $V_{\text{dss}}$ はそれぞれ $1.33 \sim 2.51 \text{ mL/min/kg}$ 及び $68.31 \sim 121.37 \text{ mL/kg}$ であった。 (7)

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ELISA法 (抗原濃度)

2-コンパートメントモデル

フィブリンプレート法、固相化抗体を利用した合成基質法 (活性濃度)

1-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

### (4) 消失速度定数

健康成人男子4名にモンテプラゼ $738,000 \text{ IU}$  ( $6.0 \text{ mg}$ ) 単回静脈内投与時

ELISA法  $\alpha$ 相： $0.029 \text{ min}^{-1}$ 、 $\beta$ 相： $0.089 \text{ hr}^{-1}$

フィブリンプレート法  $0.024 \text{ min}^{-1}$

急性心筋梗塞患者9名にモンテプラゼ $27,500 \text{ EU/kg}$  ( $0.22 \text{ mg/kg}$ ) 単回静脈内投与時

ELISA法  $\lambda_1$ 相： $0.017 \text{ min}^{-1}$ 、 $\lambda_2$ 相： $0.083 \text{ hr}^{-1}$

急性肺塞栓症患者5名にモンテプラゼ $13,750 \sim 21,622 \text{ IU/kg}$  ( $0.11 \sim 0.18 \text{ mg/kg}$ )を単回静脈内投与時

ELISA法<sup>注)</sup>  $\lambda_1$ 相： $1.242 \sim 1.585 \text{ hr}^{-1}$ 、 $\lambda_2$ 相： $0.077 \sim 0.095 \text{ hr}^{-1}$

固相化抗体を利用した合成基質法  $1.094 \sim 1.287 \text{ hr}^{-1}$

注) 2-コンパートメントモデルの当てはまりが良好でなかった1例を除き、4例で解析した。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (5) クリアランス

健康成人男子 4 名にモンテプラゼ 738,000IU (6.0mg) 単回静脈内投与時

ELISA法 0.35mL/min/kg

フィブリンプレート法 1.41mL/min/kg

急性心筋梗塞患者 9 名にモンテプラゼ 27,500EU/kg (0.22mg/kg) 単回静脈内投与時

ELISA法 0.34mL/min/kg

急性肺塞栓症患者 5 名にモンテプラゼ 13,750~21,622IU/kg (0.11~0.18mg/kg) を単回静脈内投与時

ELISA法 0.47~0.66mL/min/kg

固相化抗体を利用した合成基質法 1.33~2.51mL/min/kg

### (6) 分布容積

健康成人男子 4 名にモンテプラゼ 738,000IU (6.0mg) 単回静脈内投与時

ELISA法  $V_{dss}$  : 0.20L/kg

フィブリンプレート法  $V_d$  : 0.06L/kg

急性心筋梗塞患者 9 名にモンテプラゼ 27,500EU (0.22mg)/kg 単回静脈内投与時

ELISA法  $V_{dss}$  : 168mL/kg

急性肺塞栓症患者 5 名にモンテプラゼ 13,750~21,622IU/kg (0.11~0.18mg/kg) を単回静脈内投与時

ELISA法 170.32~264.12mL/kg

固相化抗体を利用した合成基質法 68.31~121.37mL/kg

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

〈参考〉

### (1) 単回静脈内投与

ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼ 4.4 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の血漿中 TCA<sup>注1)</sup> 沈殿画分中放射能濃度、抗原濃度及び線溶活性濃度の CL は、それぞれ 0.641、1.27 及び 10.2mL/min/kg であり、これらの値は  $^{125}\text{I}$ -EtPA<sup>注2)</sup> 投与時のそれぞれの CL 値 6.58、14.2 及び 31.3mL/min/kg と比較して、いずれの濃度においても低値であった。 (16)

注 1) TCA : トリクロロ酢酸

注 2) EtPA : 弊社が遺伝子組換えによって作製したヒト melanoma 細胞由来の t-PA

### (2) 反復静脈内投与

ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼ 4.8 万 IU/kg (0.4mg/kg) を反復静脈内投与した時の投与後 5 分の血漿中 TCA 沈殿画分中放射能濃度は各回ともほぼ一定であったが、各回投与後 24 時間の濃度は初回投与時に比べて漸増し、4 回投与以降ほぼ定常値に達し、初回投与時の 2.3~2.8 倍となった。10 回投与後 24 時間までの AUC は初回投与時の約 1.2 倍であった。また、血漿中抗原濃度は、最終投与後 24 時間値で初回投与時の約 1.3 倍であった。このことから、モンテプラゼの反復投与による血漿中濃度推移への影響は少ないと考えられた。 (17)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼ 4.68 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の、胎児 1 匹あたりの放射能の移行量は、妊娠 13 日目で投与放射能の 0.003% 以下、妊娠 19 日目で 0.5% 以下であり、また、移行した放射能の大部分は TCA 可溶性であったことから、モンテプラゼの胎盤通過性は低いと考えられた。(18)

#### (3) 乳汁への移行性

〈参考〉

哺育中ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼ 4.68 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の、乳汁中総放射能濃度は、血漿中濃度と比較して高値を示したが、乳汁中で抗モンテプラゼ抗体との反応性を認めないことから、モンテプラゼの乳汁中移行性は低いと考えられた。(18)

#### (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

〈参考〉

ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼ 5.88 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の主要組織における TCA 沈殿画分中放射能濃度は、投与後 15 分に最高値を示した。この時点の TCA 沈殿画分中放射能濃度は血漿が最も高く、次いで甲状腺、肝、脾、腎、脳下垂体及び副腎の順で高かった。以後、これらの組織の濃度は緩徐に消失した。他方  $^{125}\text{I}$ -EtPA 12.3 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の主要組織における TCA 沈殿画分中放射能濃度は、投与後 5 分に最高値を示した。この時点の TCA 沈殿画分中放射能濃度は、肝が最も高く、次いで副腎、脾、血漿、甲状腺、骨髓、腎、脳下垂体及び肺の順で高かった。以後、これらの組織の放射能濃度は  $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼ投与時と比較して速やかに減少した。

モンテプラゼと EtPA の肝への分布を比較すると、 $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼの場合、肝中 TCA 沈殿画分中放射能濃度が最高値を示す時間は、ラット及びウサギともに投与後 15 分であり、 $^{125}\text{I}$ -EtPA では投与後 5 分であった。それぞれの時点での肝への放射能の分布量 (% of dose) は、 $^{125}\text{I}$ -モンテプラゼ投与時のラットで約 19%、ウサギで約 21% であり、いずれの動物種とも  $^{125}\text{I}$ -投与時 (ラット：約 54%、ウサギ：約 72%) と比較して低かった。

以上、モンテプラゼは EtPA に比較して肝への移行が遅く、移行量も少ないことから、投与されたモンテプラゼは EtPA に比較して血漿中に多く存在し、血漿中からの消失も遅いことが示唆された。

(16)

## VII. 薬物動態に関する項目

ラット  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ又は  $^{125}\text{I}$ -EtPA 0.4mg/kg を単回静脈内投与した時の組織内TCA沈殿画分中放射能濃度

組織	TCA沈殿画分中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g or mL}$ )											
	$^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ						$^{125}\text{I}$ -EtPA					
	5分	15分	1時間	4時間	24時間	7日	5分	15分	1時間	4時間	24時間	7日
血漿	5.911	3.083	1.039	0.334	0.078	N.D.	1.073	0.252	0.054	0.021	0.047	N.D.
大脳	0.052	0.035	0.028	0.020	0.007	0.001	0.012	0.020	0.014	0.007	0.006	0.001
脳下垂体	0.638	0.830	0.318	0.040	0.061	0.050	0.284	0.148	0.041	N.D.	0.038	N.D.
眼球	0.032	0.035	0.045	0.014	0.007	0.001	0.025	0.032	0.018	0.009	0.016	0.002
リンパ節	0.080	0.116	0.163	0.048	0.027	N.D.	0.066	0.044	0.016	0.004	0.017	N.D.
顎下腺	0.069	0.059	0.052	0.023	0.022	0.001	0.024	0.054	0.024	0.015	0.014	0.018
甲状腺	0.846	2.332	68.15	337.5	502.4	98.54	0.902	8.113	107.3	321.1	305.6	88.64
胸腺	0.050	0.070	0.046	0.021	0.008	0.001	0.014	0.044	0.027	0.013	0.007	0.001
心臓	0.321	0.257	0.133	0.050	0.020	0.004	0.077	0.082	0.049	0.024	0.013	0.002
肺	0.535	0.451	0.229	0.089	0.039	0.005	0.126	0.155	0.078	0.042	0.022	0.004
肝臓	1.544	1.715	0.315	0.084	0.060	0.007	4.482	1.745	0.102	0.047	0.045	0.005
腎臓	1.161	1.118	0.519	0.145	0.063	0.011	0.468	0.365	0.120	0.063	0.037	0.006
副腎	0.983	0.828	0.209	0.041	0.027	0.004	2.615	0.685	0.053	0.008	0.019	N.D.
脾臓	0.758	1.133	0.437	0.104	0.030	0.006	1.120	0.822	0.127	0.047	0.013	0.002
膵臓	0.132	0.128	0.093	0.029	0.016	0.002	0.035	0.138	0.056	0.019	0.012	0.001
精巣	0.051	0.033	0.055	0.050	0.012	0.001	0.013	0.022	0.026	0.025	0.007	0.001
脂肪	0.020	0.011	0.007	0.002	0.003	0.001	0.004	0.003	0.002	0.001	0.003	0.001
筋肉	0.041	0.029	0.045	0.012	0.008	0.001	0.017	0.026	0.029	0.012	0.007	0.001
骨髄	0.838	0.509	0.272	0.066	0.023	0.002	0.813	0.284	0.033	0.014	0.013	0.002
胃	0.128	0.106	0.254	0.187	0.026	0.002	0.047	0.180	0.264	0.169	0.029	0.002
空腸	0.092	0.082	0.104	0.047	0.022	0.002	0.026	0.064	0.035	0.032	0.016	0.002
胃内容物	0.004	0.007	0.115	0.354	0.019	0.002	0.008	0.029	0.124	0.228	0.018	0.001
空腸内容物	0.016	0.012	0.026	0.166	0.070	0.002	0.012	0.069	0.034	0.093	0.028	0.001

表中の数値は、3例の平均値を示す。N.D.：検出せず。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

ラット及びウサギにそれぞれ  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ 4.4万IU/kg (0.4mg/kg) 及び 4.96万IU/kg (0.4mg/kg) で単回静脈内投与した時の、血漿中放射能をゲル濾過法により検討した結果、血漿中には、未変化体の他に  $\alpha_2$ -マクログロブリンとモンテプラーゼの複合体、 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターとモンテプラーゼの複合体、低分子量の代謝物あるいは遊離の  $^{125}\text{I}$ 、遊離の  $^{125}\text{I}$  が甲状腺に取り込まれ、そこで生成された  $^{125}\text{I}$ -標識の甲状腺ホルモンに由来するものと推定される計4種の複合体及び代謝物が認められた。

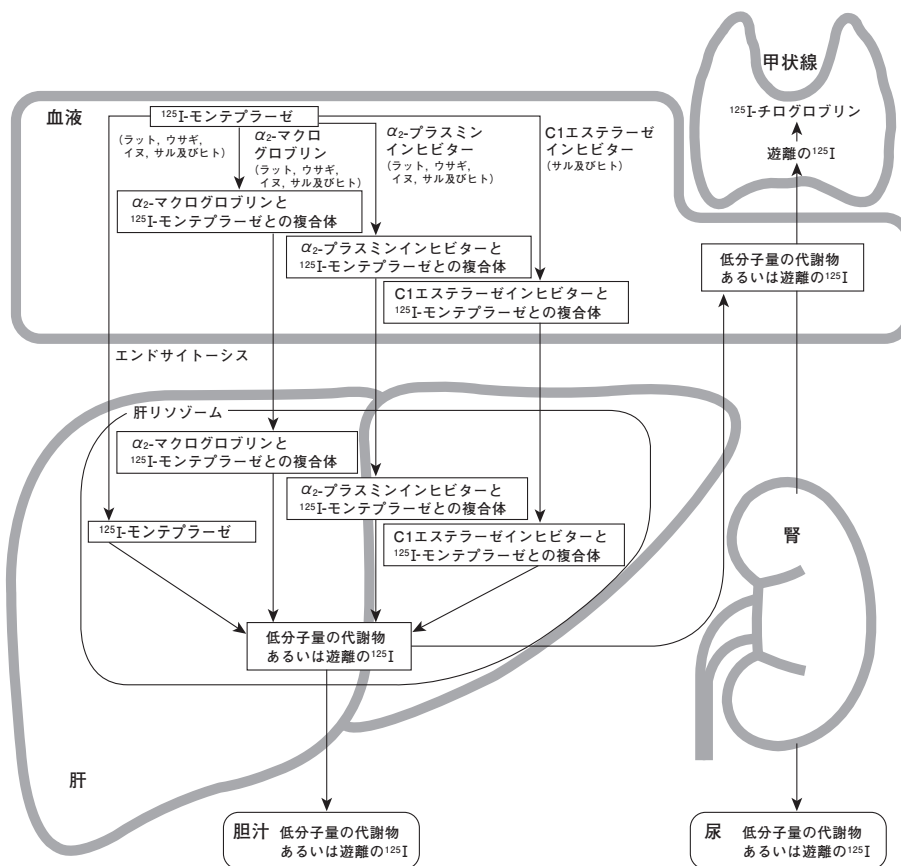
各種動物及びヒト血漿中での  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼの *in vitro* における代謝をゲル濾過法により検討した。ラット、ウサギ及びイヌの血漿では、未変化体及び先と同様の蛋白複合体2種が、一方、サル及びヒトの血漿では、その他にC1エステラーゼインヒビターとモンテプラーゼとの複合体が認められた。ラット及びウサギにそれぞれ  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ 4.68万IU/kg (0.4mg/kg) 及び 4.96万IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与後24時間の蓄積尿中放射能は、TCA可溶性であり、低分子量の代謝物あるいは遊離の  $^{125}\text{I}$  の画分に存在した。このことから、投与された  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼは体内で代謝を受け、低分子量の代謝物あるいは遊離の  $^{125}\text{I}$  として尿中に排泄されることが示唆された。

ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ 4.4万IU/kg (0.4mg/kg) を静脈内投与した時の甲状腺中放射能は、 $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼが代謝されて生じた遊離の  $^{125}\text{I}$  が甲状腺に取り込まれ、 $^{125}\text{I}$ -チログロブリンとして甲状腺に集積したと考えられる。

## VII. 薬物動態に関する項目

肝における代謝について、*in vivo* 及び *in vitro* で検討した結果、<sup>125</sup>I-モンテプラゼはエンドサイトーシス機構により肝に取り込まれ、リソゾームに集積し、リソゾームプロテアーゼにより代謝されることが示唆された。

以上、<sup>125</sup>I-モンテプラゼの生体内動態について検討した結果、主要な代謝経路は次のように推定された。



<sup>125</sup>I-モンテプラゼの生体内動態の推定概略図

### (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

該当しない

### (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) 排泄部位及び経路

健康成人男子にモンテプラゼ 492,000IU (4.0mg) を 3 分間で単回静脈内投与した時の尿中排泄を ELISA 法により検討した結果、尿中に未変化体のモンテプラゼは検出されなかった。 (5)

動物における検討では、モンテプラゼは主に肝臓で代謝を受け、低分子量となり、主に尿中から排泄されると推測される。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 排泄率

〈参考〉

ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ 4.68 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の、投与後 7 日までの放射能の累積排泄率は、尿中で投与放射エネルギーの 96.05%、糞中で 5.32%、合計 101.36%であった。反復投与時の放射能も排泄経路及び排泄率は、単回投与時と同様であった。

ウサギに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ 4.96 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の、投与後 7 日までの放射能の累積排泄率は、尿中で投与放射エネルギーの 68.44%、糞中で 30.09%、合計 98.53%であった。

ラットに  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ 4.96 万 IU/kg (0.4mg/kg) を単回静脈内投与した時の、投与後 2 日までの胆汁中への放射能の累積排泄率は 17.01%であった。

$^{125}\text{I}$ -EtPA を単回静脈内投与した時の、尿、糞及び胆汁中への放射能の排泄率は、いずれも  $^{125}\text{I}$ -モンテプラーゼ投与時と類似していた。 (16)(17)

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

本剤の投与により脳出血が発現し、死亡が認められている。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照）  
本剤の投与に際しては「禁忌」及び「使用上の注意」に留意し、適用患者の選択及び急性肺塞栓症患者に投与する場合には投与量の選択を慎重に行うこと。また、投与中及び投与後の患者の出血の有無を十分確認するとともに、血液凝固能などの血液検査・臨床症状の観察を頻回に行うこと。

（解説）

本剤の急性心筋梗塞に対する臨床試験において、脳出血が427例中4例（うち1例が承認用量の27,500IU/kg、3例が承認用量を超える用量の40,000IU/kg）に認められており、いずれも死亡に至っている。このことから、警告として特に注意を喚起した。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照）

また、「Ⅷ.-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」に記載しているように、急性肺塞栓症患者に本剤を投与する場合、危険性と有益性の両面から慎重に投与量を決定する必要があること、慎重投与に該当する患者など、出血の危険性が高い患者へ投与する場合には、低用量（13,750IU/kg）の投与を考慮する必要があるため設定した。（「Ⅷ.-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「Ⅷ.-5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

### 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、咯血

（解説）

本剤の血栓溶解作用により、出血をさらに助長し、止血が困難になるおそれがあるため、出血を合併している患者は禁忌とした。

(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

（解説）

本剤の血栓溶解作用により、出血を惹起し、止血が困難になるおそれがあるため、予後不良な重篤な出血をきたしやすい危険因子を有する患者は禁忌とした。

(6) デフィブロチドナトリウムを投与中の患者

（解説）

デフィブロチドナトリウムは、凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、本剤を含む血栓溶解剤との併用により血栓溶解剤の作用を増強し出血リスクを増大させるおそれがあるためデフィブロチドナトリウム投与中の患者への投与を禁忌と設定した。

### 3. 効能又は効果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」を参照すること。

### 4. 用法及び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」を参照すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 65歳以上の高齢者（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（3）の1）及び（5）の3）参照）

（解説）

本剤の急性心筋梗塞に対する臨床試験において、65歳を超える高齢者で脳出血が発現しており、また65歳以上の高齢者で心破裂及び心室中隔穿孔の発現頻度が高まる可能性がある。更に、65歳以上の出血を含めた副作用の発現率は、65歳未満に比較して高くなっている。これらのことから、高齢者への本剤の適用を慎重に行うよう、注意を喚起するため設定した。（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（3）の1）及び（5）の3）、「VIII.-9. 高齢者への投与」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) 月経期間中の患者  
(8) 妊婦又は分娩・流産後日の浅い患者（2週間以内）（「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）  
(9) 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

（解説）

本剤の血栓溶解作用により、出血を惹起するおそれがある。

- (10) 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）

（解説）

本剤の血栓溶解作用により、左心房内血栓由来の塞栓症、特に脳塞栓を惹起するおそれがある。

- (11) 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者

（解説）

本剤の血栓溶解作用により、亜急性細菌性心内膜炎に伴う塞栓症、特に脳塞栓を惹起するおそれがある。また、急性心膜炎に伴う心嚢液貯留を惹起するおそれがある。

- (12) 脳梗塞のある患者

（解説）

本剤の血栓溶解作用により、出血性脳梗塞を惹起するおそれがある。

- (13) 重篤な肝障害、腎障害のある患者

（解説）

これらの患者では代謝・排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。

- (14) 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及び他の血栓溶解剤を投与している患者（「VIII.-7. 相互作用」の項(2)参照）

（解説）

本剤とこれらの薬剤との相加作用により、出血傾向を増強し、重篤な出血をきたすことがある。（「VIII.-7. 相互作用」の項(2)参照）

- (15) 本剤又は蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤は蛋白製剤であることから、過敏症を起こす可能性がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は静脈内投与により使用し、点滴静注では使用しないこと。

(解説)

本剤の有効性及び安全性は単回静注（2～3分）で評価され、その他の用法（点滴静注、冠動脈内注入など）での有効性及び安全性は確立していないため設定した。

(2) 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、心電図のモニタリングや動脈血ガスなど継続して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は、適切な処置を行うこと。

(解説)

急性心筋梗塞又は急性肺塞栓症に対して、診断と治療に十分な設備を有する施設で本剤を使用されるようにするため。また、急性心筋梗塞では心電図モニタリングなどを、急性肺塞栓症では動脈血ガスなどを測定して、継続して観察する必要があることから設定した。

(3) 本剤はt-PA製剤に比較して出血の頻度が高まる可能性があり、特に本剤の投与により**脳出血等の重篤な出血**が起こることがあるので、次の点に十分注意すること。

- 1) **本剤の通常用量を超える用量及び75歳以上の高齢者**で脳出血の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。
- 2) 本剤の投与により出血が認められることがあるので、他の血栓溶解剤を投与する場合は、出血の遷延・重症化に影響を及ぼす可能性があることから、本剤投与60分後以降に開始し、その投与量をできる限り少量にとどめるなどの配慮を行うこと。また、血液凝固阻止作用を有する薬剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤は本剤投与後早期の使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などの血液検査・臨床症状の観察を頻回に行うこと。なお、またこれらの薬剤を投与する場合は、その必要性を慎重に検討するとともに、その投与時期及び投与量に十分注意すること。（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)の5）、(6)の1）及び「VIII.-7. 相互作用」の項参照）
- 3) 投与中及び投与後は患者の臨床症状の観察を十分に行い出血の早期発見に留意すること。また、血液凝固能などの血液検査を頻回に行うこと。
- 4) 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理等に十分注意すること。特に動脈穿刺を行う場合は注意深くモニターする必要がある。

(解説)

本剤の急性心筋梗塞に対する臨床試験において、出血性副作用が427例中56例に認められ、脳出血が427例中4例（うち1例が通常用量の27,500IU/kg、3例が通常用量を超える用量の40,000IU/kg）に認められている。また、急性肺塞栓症に対する臨床試験において、出血性副作用が65例中36例に認められている。これらを踏まえて設定した。

- 1) 本剤の急性心筋梗塞対象の臨床試験では65歳を超える高齢者で脳出血が発生し、通常用量を超える用量で脳出血の頻度が高まった。また、t-PA製剤では75歳以上で脳出血の頻度が高まるとの報告がある。（「VIII.-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)の3）、「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照）
- 2) 本剤と他の血栓溶解剤、血液凝固阻止作用を有する薬剤又は血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相加作用により、出血傾向を増強し、重篤な出血をきたすことがあるので、これらの薬剤の投与時期及び投与量への注意を喚起するため設定した。（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)の5）及び(6)の1）、「VIII.-7. 相互作用」の項参照）
- 3) 出血の遷延・重症化を防ぐためには出血の早期発見が重要であり、臨床症状の観察及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）や活性化（全血）凝固時間（ACT）による血液凝固能などの検査が必要なため設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 主な出血性副作用には血管穿刺部出血があり、特に動脈・静脈穿刺の方法及び穿刺後の部位の観察を含めた管理が必要であるため設定した。

(4) 本剤は蛋白製剤であり、再投与により**アナフィラキシー等の反応**が起きる可能性は否定できないので、再投与をする場合には注意して行うこと。万一、アナフィラキシー様の反応が起きた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の臨床試験及び使用成績調査においてアナフィラキシー等の反応は認められていない。しかし、本剤は蛋白製剤であり、再投与への注意を喚起するため設定した。

(5) **急性心筋梗塞患者**に投与する場合には、次の点に十分注意すること。

- 1) 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。
- 2) 冠動脈血栓の溶解にて血流が再開通することにより、**不整脈（再灌流不整脈）**があらわれることがあるので、特に**心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈**に注意して心電図のモニタリングなどの観察を十分に行い、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。
- 3) 本剤の投与開始後に**心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデに至る心嚢液貯留**が起こることがあるので、十分注意すること。特に**65歳以上の高齢者**では心破裂及び心室中隔穿孔の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性を含め本剤の適用を慎重に検討すること。
- 4) 本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。
- 5) ヘパリンは、再開塞防止の意味で本剤との併用若しくは本剤の後療法に用いる。ただし、**脳出血等の重篤な出血**を起こすことがあるので、**本剤投与後6時間以内**はヘパリンの投与をできる限り控えること。

(解説)

急性心筋梗塞に本剤を投与する場合の注意である。

- 1) 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ため設定した。
- 2) 心室細動及び心室頻拍は冠動脈閉塞が持続した場合にも発現するが、急性心筋梗塞対象の臨床試験において、再開通に伴うと考えられる不整脈（再灌流不整脈）が出現しており、特に重篤な不整脈である「心室細動及び心室頻拍が認められた」ため設定した。
- 3) 急性心筋梗塞対象の臨床試験において、心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデを伴う心嚢液貯留が認められた。また、「急性心筋梗塞対象の臨床試験において、65歳以上の高齢者又は前壁梗塞で心破裂、心室中隔穿孔及び心嚢液貯留の発生頻度が高まった」ことから、本項及び慎重投与を65歳以上として設定した。（「VIII.-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（3）の1、「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照）
- 4) 本剤の有効性及び安全性は発症6時間以内の急性心筋梗塞を対象に評価され、6時間を超えた症例における有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 5) 再開塞防止の目的で使用するヘパリンは、急性心筋梗塞対象の臨床試験で認められた脳出血4例にいずれも使用されており、本剤投与4~6時間後のヘパリン点滴静注時に脳出血が発生している。したがって、ヘパリンが出血を重篤なものとした可能性が否定できないので、ヘパリンの使用時期についての注意を喚起するため設定した。（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（6）の1、「VIII.-7. 相互作用」の項参照）  
なお、急性心筋梗塞対象の臨床試験では、冠動脈造影のためのカテーテル挿入時にヘパリン5,000単位を最初に静注し、その後は本剤投与60分後以降にヘパリンが使用されていた。ま



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

た、本剤投与後に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を追加する場合にも、ヘパリンが追加されることがあるので注意する。

- (6) 急性肺塞栓症患者に投与する場合には、次の点に十分注意すること。
- 1) 基礎治療としてヘパリンを併用する場合、出血の危険性があるため（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)の5)参照）、出血の確認とヘパリンの投与量の調整を行うこと。  
ヘパリン投与量は、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が正常値の2倍前後（1.5～2.5）になるように注意して調整すること。
  - 2) 本剤投与後に再発が起こることがあるので十分注意すること。

（解説）

急性肺塞栓症に本剤を投与する場合の注意である。

- 1) 急性肺塞栓症の基礎治療はヘパリンなどによる抗凝固療法であり、通常、本剤投与前後にヘパリンが併用される。しかし、併用により出血の危険性が高まる可能性があるため、出血の確認とヘパリン量の調整が必要である。なお、ヘパリン量のAPTTによる調整は「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン：Circ. J., Vol. 68(S-4), p. 1079-1134 (2004)」を参考とした。（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)の5)、「VIII.-7. 相互作用」の項参照）
- 2) 深部静脈などの塞栓源からの血栓遊離を本剤が促進し、再発を生じる可能性が否定できないため設定した。

## 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
デフィプロチドナトリウム (デファイテリオ)	出血の危険性が増大するおそれがある。	マウスの血栓塞栓症モデルにおいて、組換え型t-PAの抗血栓作用が増強された。

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用あるいは本剤投与後早期の使用に十分注意すること）

本剤の投与は約2～3分間で終了するが、作用は投与終了後も持続するので、他の血栓溶解剤を投与する場合は、本剤投与60分後以降に開始し、その投与量をできる限り少量にとどめるなどの配慮を行うこと。また、血栓溶解剤、血液凝固阻止作用を有する薬剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を投与する場合は、その必要性を慎重に検討するとともに、その投与時期及び投与量に十分注意すること。なお、ヘパリンの併用は、投与対象疾患ごとの「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)の5)及び(6)の1)を参考とすること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 組織プラスミノゲン アクチベーター(t-PA)、 ウロキナーゼ等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が強まるおそれがある。
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン、 低分子量ヘパリン、 ワルファリンカリウム、 アルガトロバン水和物、 Xa阻害剤、乾燥濃縮人 活性化プロテインC等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶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強まるおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、 クロピドグレル硫酸塩、 ジピリダモール、 チクロピジン塩酸塩等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶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強まるおそれがある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解

承認時までの試験では、総症例 427 例中、72 例（16.86%）の副作用が報告されている。また、427 例中、69 例（16.16%）の臨床検査値異常が報告されている。なお、78 例（18.27%）の処置を要した再灌流不整脈が報告されている。

製造販売後の調査では、総症例 2,791 例中、208 例（7.45%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。また、298 例（10.68%）の処置を要した再灌流不整脈が報告されている。（再審査終了時）

#### 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

承認時までの試験では、総症例 65 例中 27 例（41.54%）の副作用が報告されている。また、65 例中、38 例（58.46%）の臨床検査値異常が報告されている。

製造販売後の調査・試験では、総症例 3,124 例中、722 例（23.11%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。（再審査終了時）

(①②⑥⑭⑮⑳)

### (2) 重大な副作用と初期症状

1) **重篤な出血**：脳出血、消化管出血（0.1～5%未満）、肺出血（急性心筋梗塞患者：頻度不明、急性肺塞栓患者：0.1～5%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、出血の増大に伴い、輸血を要する場合や出血性ショックに至ることがあるので注意すること。

2) **心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデ**：心破裂（急性心筋梗塞患者：0.1～5%未満）、心室中隔穿孔（急性心筋梗塞患者：0.1%未満）、心タンポナーデに至る心嚢液貯留（0.1%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) **心室細動、心室頻拍**：再灌流不整脈として心室細動、心室頻拍（急性心筋梗塞患者：0.1～5%未満）等の重篤な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。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項（3）の注2）参照）

4) **ショック**：ショック症状を起こす可能性は否定できないので観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難等の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。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
血液 <sup>注1)</sup>		穿刺部出血、歯肉出血、血尿、口腔内出血、創部出血、皮下出血、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少、血小板数の減少	
循環器	不整脈 <sup>注2)</sup>	心嚢液貯留	血圧低下
呼吸器			呼吸困難
過敏症 <sup>注3)</sup>			発疹
肝臓		ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇	総ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白	
消化器			悪心、嘔吐
その他			悪寒

注1) このような症状があらわれることがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。

注2) 処置を要した再灌流不整脈種類別発現頻度（％）

調査症例数	3,218
発現例数計	376 (11.68)
発現件数計	425

心室性期外収縮	147 (4.57)
心室性頻脈	121 (3.76)
心室細動	50 (1.55)
洞性徐脈	27 (0.84)
固有心室調律徐脈	16 (0.50)
完全房室ブロック	10 (0.31)
房室ブロック	8 (0.25)
心室性不整脈	6 (0.19)
洞停止	5 (0.16)
頻脈性固有心室調律不整脈	4 (0.12)
心房細動	3 (0.09)
洞房ブロック	3 (0.09)
上室性期外収縮	3 (0.09)
上室性頻脈	2 (0.06)
心室性二段脈	2 (0.06)
上室性不整脈	1 (0.03)
第二度房室ブロック	1 (0.03)
心停止	1 (0.03)
期外収縮	1 (0.03)

注3) 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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	急性心筋梗塞				急性肺塞栓症				総計	
	承認時 迄の 調査	使用成績 調査の 累計	合計		承認時 迄の 調査	特定使用 成績調査 の累計	合計			
調査施設数	77	295	355		35	728	744			
調査症例数	427	2,791	3,218		65	3,124	3,189		6,407	
副作用等の発現症例数	72	208	280		27	722	749		1,029	
副作用等の発現件数	81	300	381		38	978	1,016		1,397	
副作用等の発現症例率 (%)	16.86	7.45	8.7		41.54	23.11	23.49		16.06	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)									
感染症および寄生虫症					—	1	1	0.03	1	0.02
* 敗血症					—	2	2	0.06	2	0.03
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)					—	2	2	0.06	2	0.03
腫瘍出血					—	2	2	0.06	2	0.03
血液およびリンパ系障害	0	42	42	1.31	—	60	60	1.88	102	1.59
貧血	0	42	42	1.31	—	53	53	1.66	95	1.48
* 播種性血管内凝固					—	3	3	0.09	3	0.05
* 無胆汁色素尿性黄疸					—	1	1	0.03	1	0.02
* 脾臓梗塞					—	1	1	0.03	1	0.02
血小板減少症					—	1	1	0.03	1	0.02
出血性貧血					—	1	1	0.03	1	0.02
出血性素因					—	2	2	0.06	2	0.03
内分泌障害					—	1	1	0.03	1	0.02
* 甲状腺機能低下症					—	1	1	0.03	1	0.02
精神障害					—	1	1	0.03	1	0.02
* 不眠症					—	1	1	0.03	1	0.02
神経系障害	4	15	19	0.59	—	46	46	1.44	65	1.01
脳幹出血					—	2	2	0.06	2	0.03
小脳出血	0	2	2	0.06	—	5	5	0.16	7	0.11
脳出血	4	11	15	0.47	—	27	27	0.85	42	0.66
* 脳梗塞					—	1	1	0.03	1	0.02
* 浮動性めまい					—	1	1	0.03	1	0.02
出血性脳梗塞	0	1	1	0.03	—	4	4	0.13	5	0.08
* 痙攣発作	0	1	1	0.03					1	0.02
くも膜下出血					—	4	4	0.13	4	0.06
頭蓋内血腫					—	1	1	0.03	1	0.02
* 低酸素性虚血性脳症					—	1	1	0.03	1	0.02
眼障害					—	5	5	0.16	5	0.08
結膜出血					—	2	2	0.06	2	0.03
* 散瞳					—	1	1	0.03	1	0.02
眼瞼出血					—	1	1	0.03	1	0.02
眼瞼血腫					—	1	1	0.03	1	0.02
心臓障害	12	24	36	1.12	—	4	4	0.13	40	0.62
心房細動	0	1	1	0.03					1	0.02
* 心停止	0	1	1	0.03					1	0.02
* 心不全	0	3	3	0.09					3	0.05
心タンポナーデ	0	1	1	0.03	—	2	2	0.06	3	0.05
心室中隔破裂	1	0	1	0.03					1	0.02
心筋断裂	5	16	21	0.65					21	0.33
乳頭筋断裂	0	1	1	0.03					1	0.02
心嚢液貯留	6	3	9	0.28	—	1	1	0.03	10	0.16
心嚢内出血					—	1	1	0.03	1	0.02
心室性期外収縮	0	1	1	0.03					1	0.02
* 心室性頻脈					—	1	1	0.03	1	0.02
血管障害	0	12	12	0.37	—	53	53	1.66	65	1.01
血腫	0	4	4	0.12	—	17	17	0.53	21	0.33
出血性ショック	0	2	2	0.06	—	12	12	0.38	14	0.22
出血	0	6	6	0.19	—	26	26	0.82	32	0.50

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	急性心筋梗塞				急性肺塞栓症				総計	
	承認時 迄の 調査	使用成績 調査の 累計	合計		承認時 迄の 調査	特定使用 成績調査 の累計	合計			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6	6	0.19	1	85	86	2.70	92	1.44
* 咳嗽					—	1	1	0.03	1	0.02
呼吸困難					1	1	2	0.06	2	0.03
鼻出血	0	3	3	0.09	—	22	22	0.69	25	0.39
喀血	0	3	3	0.09	—	15	15	0.47	18	0.28
血胸					—	12	12	0.38	12	0.19
肺胞出血					—	4	4	0.13	4	0.06
肺塞栓症					—	22	22	0.69	22	0.34
肺出血					—	8	8	0.25	8	0.12
* 肺梗塞					—	1	1	0.03	1	0.02
気道出血	0	1	1	0.03	—	1	1	0.03	2	0.03
縦隔血腫					—	2	2	0.06	2	0.03
胸部出血					—	1	1	0.03	1	0.02
胃腸障害	26	53	79	2.45	3	107	110	3.45	189	2.95
* 腹痛					—	1	1	0.03	1	0.02
* 便秘					—	1	1	0.03	1	0.02
* 下痢					—	1	1	0.03	1	0.02
出血性十二指腸潰瘍					—	1	1	0.03	1	0.02
* 胃潰瘍					—	1	1	0.03	1	0.02
胃出血	0	1	1	0.03					1	0.02
出血性胃潰瘍	0	1	1	0.03	—	4	4	0.13	5	0.08
胃腸出血	1	12	13	0.40	—	18	18	0.56	31	0.48
歯肉出血	15	11	26	0.81	3	13	16	0.50	42	0.66
吐血	3	12	15	0.47	—	3	3	0.09	18	0.28
メレナ					—	4	4	0.13	4	0.06
口腔内出血	3	7	10	0.31	1	13	14	0.44	24	0.37
悪心	3	2	5	0.16					5	0.08
食道出血					—	1	1	0.03	1	0.02
膵臓出血					—	1	1	0.03	1	0.02
後腹膜出血					—	11	11	0.34	11	0.17
上部消化管出血	0	5	5	0.16	—	12	12	0.38	17	0.27
嘔吐	1	3	4	0.12					4	0.06
口唇出血					—	1	1	0.03	1	0.02
痔出血					—	1	1	0.03	1	0.02
後腹膜血腫					—	4	4	0.13	4	0.06
腹腔内出血					—	19	19	0.60	19	0.30
肝胆道系障害	0	4	4	0.12	—	63	63	1.98	67	1.05
肝機能異常	0	4	4	0.12	—	49	49	1.54	53	0.83
肝出血					—	1	1	0.03	1	0.02
* 高ビリルビン血症					—	1	1	0.03	1	0.02
肝障害					—	12	12	0.38	12	0.19
皮膚および皮下組織障害	2	6	8	0.25	4	38	42	1.32	50	0.78
水疱性皮膚炎	1	0	1	0.03					1	0.02
皮下出血	1	7	8	0.25	4	37	41	1.29	49	0.76
発疹	0	1	1	0.03	—	1	1	0.03	2	0.03
中毒性皮疹					—	1	1	0.03	1	0.02
筋骨格系および結合組織障害					—	26	26	0.82	26	0.41
* 痛風性関節炎					—	1	1	0.03	1	0.02
出血性関節症					—	4	4	0.13	4	0.06
筋肉内出血					—	22	22	0.69	22	0.34
腎および尿路障害	7	8	15	0.47	1	29	30	0.94	45	0.70
* 急性腎前性腎不全					—	1	1	0.03	1	0.02
血尿	7	5	12	0.37	1	19	20	0.63	32	0.50
腎障害					—	2	2	0.06	2	0.03
* 腎不全					—	1	1	0.03	1	0.02
腎出血	0	1	1	0.03	—	1	1	0.03	2	0.03
* 腎梗塞					—	1	1	0.03	1	0.02
膀胱出血					—	3	3	0.09	3	0.05
尿路出血	0	1	1	0.03					1	0.02
腎機能障害	0	1	1	0.03	—	1	1	0.03	2	0.03
* 急性腎障害					—	1	1	0.03	1	0.02
妊娠、産褥および周産期の状態					—	2	2	0.06	2	0.03
* 分娩開始切迫					—	1	1	0.03	1	0.02
分娩時出血					—	1	1	0.03	1	0.02

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	急性心筋梗塞				急性肺塞栓症				総計	
	承認時 迄の 調査	使用成績 調査の 累計	合計		承認時 迄の 調査	特定使用 成績調査 の累計	合計			
生殖系および乳房障害					－	7	7	0.22	7	0.11
陰茎出血					－	1	1	0.03	1	0.02
子宮出血					－	1	1	0.03	1	0.02
骨盤血腫					－	1	1	0.03	1	0.02
性器出血					－	2	2	0.06	2	0.03
骨盤内出血					－	2	2	0.06	2	0.03
一般・全身障害および投与部位の状態	27	49	76	2.36	20	218	238	7.46	314	4.90
* 胸痛	0	7	7	0.22	－	1	1	0.03	8	0.12
注射部位出血	0	2	2	0.06					2	0.03
* 発熱					－	1	1	0.03	1	0.02
穿刺部位出血					－	12	12	0.38	12	0.19
埋込み部位出血	0	1	1	0.03					1	0.02%
血管穿刺部位出血	27	41	68	2.11	26	171	197	6.18	265	4.14
血管穿刺部位内出血					－	5	5	0.16	5	0.08
血管穿刺部位血腫					－	29	29	0.91	29	0.45
* 多臓器機能不全症候群					－	3	3	0.09	3	0.05
臨床検査	0	34	34	1.06	1	61	62	1.94	96	1.50
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	0	1	1	0.03	－	20	20	0.63	21	0.33
* アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ減少					－	1	1	0.03	1	0.02
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加					－	19	19	0.60	19	0.30
血中クレアチニン増加	0	5	5	0.16	－	2	2	0.06	7	0.11
血中乳酸脱水素酵素増加					－	2	2	0.06	2	0.03
血圧低下	0	2	2	0.06	1	3	4	0.13	6	0.09
血中尿素増加	0	6	6	0.19	－	2	2	0.06	8	0.12
心電図S T部分上昇	0	5	5	0.16					5	0.08
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加					－	2	2	0.06	2	0.03
ヘマトクリット値減少	0	11	11	0.34	－	13	13	0.41	24	0.37
ヘモグロビン量減少	0	11	11	0.34	－	13	13	0.41	24	0.37
血小板数減少	0	13	13	0.40	－	14	14	0.44	27	0.42
赤血球数減少	0	11	11	0.34	－	13	13	0.41	24	0.37
* 白血球数減少	0	1	1	0.03	－	1	1	0.03	2	0.03
* 白血球数増加					－	2	2	0.06	2	0.03
* 血小板数増加	0	1	1	0.03	－	4	4	0.13	5	0.08
トランスアミナーゼ上昇					－	2	2	0.06	2	0.03
血中アルカリホスファターゼ増加					－	4	4	0.13	4	0.06
肝酵素上昇					－	5	5	0.16	5	0.08
傷害、中毒および処置合併症	3	5	8	0.25	1	84	85	2.67	93	1.45
出血性吻合部潰瘍					－	1	1	0.03	1	0.02
硬膜外血腫					－	1	1	0.03	1	0.02
皮下血腫	0	2	2	0.06	－	22	22	0.69	24	0.37
硬膜下血腫					－	4	4	0.13	4	0.06
外傷性血腫	0	1	1	0.03	－	3	3	0.09	4	0.06
* 血管偽動脈瘤					－	1	1	0.03	1	0.02
処置後出血	0	1	1	0.03	－	30	30	0.94	31	0.48
創傷出血	3	1	4	0.12	1	12	13	0.41	17	0.27
外傷性出血					－	1	1	0.03	1	0.02
動静脈グラフト部位血腫					－	1	1	0.03	1	0.02
切開部位血腫					－	3	3	0.09	3	0.05
気管出血					－	5	5	0.16	5	0.08
処置後血腫					－	3	3	0.09	3	0.05

(再審査終了時集計 MedDRA Ver.19.0 を使用)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

分類	副作用の種類	急性心筋梗塞				急性肺塞栓症			合計
		15,000*~ 20,875*IU/kg	27,500IU/kg	34,375*~ 59,375*IU/kg	小計	13,750 IU/kg	27,500 IU/kg	小計	
出血傾向	穿刺部出血	9 (7.83)	7 (3.91)	11 (8.27)	27 (6.32)	4 (23.53)	22 (45.83)	26 (40.00)	53 (10.77)
	歯肉出血	1 (0.87)	8 (4.47)	6 (4.51)	15 (3.51)	1 (5.88)	2 (4.17)	3 (4.62)	18 (3.66)
	血尿	3 (2.61)	—	4 (3.01)	7 (1.64)	—	1 (2.08)	1 (1.54)	8 (1.63)
	脳出血	—	1 (0.56)	3 <sup>注1)</sup> (2.26)	4 (0.94)	—	—	—	4 (0.81)
	吐血	—	3 (1.68)	—	3 (0.70)	—	—	—	3 (0.61)
	口腔内出血	2 (1.74)	1 (0.56)	—	3 (0.70)	—	1 (2.08)	1 (1.54)	4 (0.81)
	創部出血	1 (0.87)	2 (1.12)	—	3 (0.70)	—	1 (2.08)	1 (1.54)	4 (0.81)
	消化管出血	—	—	1 (0.75)	1 (0.23)	—	—	—	1 (0.20)
	皮下出血	—	—	1 (0.75)	1 (0.23)	—	4 (8.33)	4 (6.15)	5 (1.02)
	小計	16 (13.91)	22 (12.29)	26 (19.55)	64 (14.99)	5 (29.41)	31 (64.58)	36 (55.38)	100 (20.33)
過敏症	発赤・水疱疹	—	—	1 (0.75)	1 (0.23)	—	—	—	1 (0.20)
	小計	—	—	1 (0.75)	1 (0.23)	—	—	—	1 (0.20)
消化器	悪心	2 (1.74)	—	—	2 (0.47)	—	—	—	2 (0.41)
	嘔気	—	—	1 (0.75)	1 (0.23)	—	—	—	1 (0.20)
	嘔吐	—	—	1 (0.75)	1 (0.23)	—	—	—	1 (0.20)
	小計	2 (1.74)	—	2 (1.50)	4 (0.94)	—	—	—	4 (0.81)
その他	心嚢液貯留	1 (0.87)	3 <sup>注2)</sup> (1.68)	2 <sup>注2)</sup> (1.50)	6 (1.41)	—	—	—	6 (1.22)
	心破裂	2 <sup>注3)</sup> (1.74)	2 <sup>注3)</sup> (1.12)	1 <sup>注3)</sup> (0.75)	5 (1.17)	—	—	—	5 (1.02)
	心室中隔穿孔	—	1 <sup>注4)</sup> (0.56)	—	1 (0.23)	—	—	—	1 (0.20)
	呼吸困難	—	—	—	—	—	1 (2.08)	1 (1.54)	1 (0.20)
	血圧低下	—	—	—	—	—	1 (2.08)	1 (1.54)	1 (0.20)
	小計	3 (2.61)	6 (3.35)	3 (2.26)	12 (2.81)	—	2 (4.17)	2 (3.08)	14 (2.85)
発現件数計	21	28	32	81	5	33	38	119	
発現例数計	17 (14.78)	27 (15.08)	28 (21.05)	72 (16.86)	5 (29.41)	22 (45.83)	27 (41.54)	99 (20.12)	
調査症例数	115	179	133	427	17	48	65	492	

(急性肺塞栓症の効能・効果追加承認時)

※承認用量は急性心筋梗塞に対しては 27,500IU/kg、急性肺塞栓症に対しては 13,750IU/kg~27,500IU/kg である。

以下の症例は担当医により「試験薬剤との因果関係なし」と判定された。

注 1) 脳出血の 3 例中 1 例

注 2) 心嚢液貯留の 27,500IU/kg 3 例中 1 例及び 34,375~59,375IU/kg 2 例中 1 例

注 3) 心破裂の 15,000~20,875IU/kg 2 例中 1 例、27,500IU/kg 2 例中 1 例及び 34,375~59,375IU/kg 1 例

注 4) 心室中隔穿孔の 1 例

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

臨床検査値の異常変動

	急性心筋梗塞	急性肺塞栓症	計
調査症例数	427	65	492
臨床検査値異常変動例数（%）	69 (16.16%)	38 (58.46%)	107 (21.75%)
臨床検査値異常変動件数	151	115	266

検査項目	急性心筋梗塞			急性肺塞栓症			計			
	変動方向	検査例数	異常件数（%）	変動方向	検査例数	異常件数（%）	変動方向	検査例数	異常件数（%）	
血液学的検査	赤血球数	↓	410	29 (7.07)	↓	63	21 (33.33)	↓	473	50 (10.57)
	白血球数	－	411	0	↓	63	1 (1.59)	↓	474	1 (0.21)
	ヘモグロビン量	↓	411	28 (6.81)	↓	63	21 (33.33)	↓	474	49 (10.34)
	ヘマトクリット値	↓	411	27 (6.57)	↓	63	20 (31.75)	↓	474	47 (9.92)
	血小板数	↓	409	4 (0.98)	↓	63	2 (3.17)	↓	472	6 (1.27)
血液生化学検査	AST(GOT)	↑	411	1 (0.24)	↑	63	9 (14.29)	↑	474	10 (2.11)
	ALT(GPT)	↑	409	6 (1.47)	↑	63	7 (11.11)	↑	472	13 (2.75)
	AI-P	↑	369	3 (0.81)	↑	54	6 (11.11)	↑	423	9 (2.13)
	総ビリルビン	－	368	0	↑	60	2 (3.33)	↑	428	2 (0.47)
	BUN	↑	390	4 (1.03)	↑	63	1 (1.59)	↑	453	5 (1.10)
	クレアチニン	↑	389	4 (1.03)	↑	63	0 (0.00)	↑	452	4 (0.88)
	LDH	↑	404	1 (0.25)	↑	63	6 (9.52)	↑	467	7 (1.50)
総コレステロール	－	334	0	↓	49	1 (2.04)	↓	383	1 (0.26)	
尿検査	糖	陽性化	336	1 (0.30)	陽性化	55	2 (3.64)	陽性化	391	3 (0.77)
	蛋白	陽性化	337	3 (0.89)	陽性化	55	5 (9.09)	陽性化	392	8 (2.04)
	潜血	陽性化	336	40 (11.90)	陽性化	54	11 (20.37)	陽性化	390	51 (13.08)

（急性肺塞栓症の効能・効果追加承認時）

### (5) 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

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本剤又は蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

#### 重要な基本的注意

本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー等の反応が起きる可能性は否定できないので、再投与をする場合には注意して行うこと。万一、アナフィラキシー様の反応が起きた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 重大な副作用

ショック：ショック症状を起こす可能性は否定できないので観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難等の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。

#### その他の副作用

過敏症<sup>注)</sup>：(0.1%未満) 発疹

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。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(3)の1) 参照）

また、急性心筋梗塞における高齢者では心破裂及び心室中隔穿孔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. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)の3) 参照）

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は分娩・流産後日の浅い患者（2週間以内）には、治療で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。

(2) 妊娠している可能性のある婦人には、治療で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。

（解説）

(1) 製造販売後の調査において、妊婦又は分娩・流産後日の浅い患者（2週間以内）で分娩に関連した出血をともなう副作用が報告されている。本剤の投与により出血を惹起するおそれがある。

(2) 動物実験(ウサギ)では高用量投与時に胚・胎児死亡の増加傾向及び流産が報告されており、本剤の線維素溶解作用からみて、早期胎盤剥離が起こる可能性が考えられる。

### 11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

### 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. 適用上の注意

調製時

(1) 溶解後は速やかに使用すること。

(2) 本剤の溶解には日本薬局方生理食塩液のみを用い、他剤との配合は避けること。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物種	例数	経路	投与量又は濃度	試験成績	
一般症状及び行動	マウス	4	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	影響なし	
中枢神経系	自発運動量	マウス	10	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	影響なし
	ペントバルビタール麻酔	マウス	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	影響なし
	痙攣増強（メトラゾール）	マウス	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	作用なし
	抗痙攣（メトラゾール）	マウス	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	作用なし
	痛覚（酢酸writhing）	マウス	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	影響なし
	体温	マウス	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸運動	麻酔ラット	4	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	呼吸数：影響なし 換気量：影響なし
	血圧、心拍数、心収縮力、血流量、心電図	麻酔イヌ	4	i.v.	3.75万、12.5万、37.5万IU/kg	血圧、心拍数：影響なし 心収縮力：46.0%増加(37.5万IU/kg) 総頸動脈血流量：21.1%増加(37.5万IU/kg) 心電図：影響なし
摘出平滑筋・回腸	静止張力	ラット モルモット	8 4	<i>in vitro</i>	125、1,250、12,500 IU/mL 125、1,250、12,500 IU/mL	影響なし 影響なし
	アセチルコリン収縮	ラット	4	<i>in vitro</i>	125、1,250、12,500 IU/mL	影響なし
	塩化バリウム収縮	ラット	4	<i>in vitro</i>	125、1,250、12,500 IU/mL	影響なし
	ヒスタミン収縮	モルモット	4	<i>in vitro</i>	125、1,250、12,500 IU/mL	影響なし
消化器	腸管輸送能	マウス	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	影響なし
	胃排出能	マウス	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	影響なし
水及び電解質代謝	ラット	8	i.v.	12.5万、37.5万、125万IU/kg	尿量：影響なし 電解質排泄：影響なし	
その他	出血時間	麻酔ラット	8	i.v.	3.75万、12.5万、37.5万IU/kg	延長(37.5万IU/kg)
	血小板凝集	ヒト血小板	3	<i>in vitro</i>	12.5、125、1,250、12,500IU/mL	トロンビン凝集：影響なし

(21)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (万IU/kg)

投与方法	性	動物種		
		マウス	ラット	カニクイザル
急速静注	雄	> 1,984	> 1,984	> 1,800
	雌	> 1,984	> 1,984	> 1,800

(22)

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

ラットに 12.5 万、37.5 万、125 万 IU/kg/日を 4 週間静脈内投与したところ、37.5 万 IU/kg で腎糸球体メサンギウム基質の増加と血中総コレステロールの増加及び薬理作用に起因した出血に伴う変化がみられ、125 万 IU/kg では更に鼻及び鼻周囲の潮紅や腫脹、Al-P の減少とトリグリセリドの増加が認められた。以上より、毒性学的無影響量は 12.5 万 IU/kg と判断された。

カニクイザルに 11.4 万、35.8 万、120 万 IU/kg/日を 4 週間静脈内投与したところ、11.4 万 IU/kg 以上で軽度の出血性所見、血液学的検査値の低下及び凝固線溶因子の変動が、更に 35.8 万 IU/kg では粘膜の蒼白化、投与部位の硬結と腫脹がそれぞれ認められ、120 万 IU/kg では一般状態の悪化による瀕死例がみられた。11.4 万 IU/kg で認められた変化は血栓溶解薬の薬理作用に起因する二次的変化と考えられ、毒性学的無影響量は 11.4 万 IU/kg と判断された。(23)(24)

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 3.35 万、11.2 万、33.5 万 IU/kg/日を静脈内投与したところ、33.5 万 IU/kg でも親動物の生殖機能及び次世代への影響は認められなかった。(25)

#### 2) 器官形成期投与試験

ラットに 13.2 万、39.6 万、132 万 IU/kg/日を静脈内投与したところ、132 万 IU/kg でも母動物の生殖機能及び次世代への影響は認められなかった。また、ウサギに 3.82 万、12.7 万、38.2 万 IU/kg/日を静脈内投与したところ、38.2 万 IU/kg で母動物の子宮内出血に伴う流産、死亡吸収胚の増加傾向がみられたが、催奇形性は認められなかった。(26)(27)

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 11.2 万、33.5 万、112 万 IU/kg/日を静脈内投与したところ、112 万 IU/kg でも母動物の生殖機能及び次世代に対する影響は認められなかった。(28)

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性試験

モルモット、マウス及びチンパンジーを用いて検討したところ、モルモット及びマウスではモンテプラゼに対する抗体が検出され、抗原性が認められたが、遺伝学的にヒトに近いとされているチンパンジーでは抗原性は認められなかった。(29)

#### 2) 変異原性試験

微生物の復帰変異原性試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験の結果、変異原性は認められなかった。(30)(31)(32)

#### 3) 局所刺激性試験

厚生省薬務局安全課薬安第 2 号 (1979 年)「注射剤の局所障害性に関する試験法 (案)」に準じて、以下の試験を実施した。

ウサギの大腿部外側広筋にモンテプラゼ注射剤 (2mg/mL : 25.9 万 IU/mL) 1mL/site を単回投与した。その結果、局所障害度は Grade 2 に分類され、局所障害性の程度は生理食塩液より幾分強かったが、0.75% 酢酸よりも明らかに弱かった。(19)

#### 4) 溶血性試験

モンテプラゼ (21.5 万 IU/mL) 4mL にヒトの全血または洗浄赤血球 0.4mL を加えた結果、ヒト赤血球に対する溶血性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

クリアクター静注用 40万………1バイアル

クリアクター静注用 80万………1バイアル

### 7. 容器の材質

容器：無色ガラスバイアル

UV吸収剤入りシュリンクフィルム：ポリ塩化ビニル

ゴム栓：ブチルゴム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：

一 般 名	薬 剤 名	販 売 会 社
アルテプラゼ（遺伝子組換え）	アクチバシン注 グルトパ注	協和キリン 田辺三菱
ウロキナーゼ	ウロナーゼ	持田製薬

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 国際誕生年月日

1998年4月10日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月14日

承認番号：クリアクター静注用 40万 22000AMX01389000

クリアクター静注用 80万 22000AMX01385000

(旧販売名) クリアクター注 40万、クリアクター注 80万

製造・輸入承認年月日：1998年4月10日

### 11. 薬価基準収載年月日

クリアクター静注用 40万、クリアクター静注用 80万：2008年6月20日

(旧販売名) クリアクター注 40万、クリアクター注 80万：1998年6月12日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2005年7月25日

効能又は効果の追加：不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

用法及び用量の追加：通常、成人には体重kgあたりモンテプラゼ（遺伝子組換え）として13,750～27,500IUを静脈内投与する。なお、1回最大投与量は27,500IU/kgまでとすること。

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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）

再審査結果通知年月日：2009年3月30日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

効能・効果、用法・用量変更なし

不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

再審査結果通知年月日：2018年3月29日

再審査結果の内容：医薬品医療機器等法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

効能・効果、用法・用量変更なし

### 14. 再審査期間

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年（1998年4月10日～2004年4月9日：終了）

不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

10年（2005年7月25日～2015年7月24日：終了）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 16. 各種コード

包装	HOT (13桁) 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算処理 システムコード
クリアクター静注用 40 万 1V	1086980 01 0102	3959 407D 1038	620007270
クリアクター静注用 80 万 1V	1086997 01 0102	3959 407D 2034	620007271

### 17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文献

### 1. 引用文献

		文献請求番号
① 河合忠一ら：薬理と治療，	22, 3925 (1994)	CAC - 0061
② 河合忠一ら：薬理と治療，	22, 4411 (1994)	CAC - 0062
③ 杉本恒明ら：薬理と治療，	33, 629 (2005)	CAC - 0158
④ 杉本恒明ら：薬理と治療，	33, 653 (2005)	CAC - 0159
⑤ 大西明弘ら：臨床薬理，	25, 551 (1994)	CAC - 0058
⑥ 河合忠一ら：薬理と治療，	22, 3905 (1994)	CAC - 0060
⑦ 田中啓治ら：薬理と治療，	37, 941 (2009)	CAC - 0258
⑧ 笠井俊二ら：薬理と治療，	26, 989 (1998)	CAC - 0041
⑨ 鈴木豪ら：薬理と治療，	22, S-353 (1994)	CAC - 0033
⑩ 鈴木豪ら：薬理と治療，	24, 1287 (1996)	CAC - 0036
⑪ Adachi H., et al. : Jpn. J. Pharmacol.,	58, 309 (1992)	CAC - 0037
⑫ Suzuki S., et al. : Jpn. Circ. J.,	59, 205 (1995)	CAC - 0038
⑬ 鈴木豪ら：薬理と治療，	26, 993 (1998)	CAC - 0043
⑭ 渡辺佐知郎ら：薬理と治療，	22, 2295 (1994)	CAC - 0063
⑮ 木全心一ら：薬理と治療，	22, 1537 (1994)	CAC - 0072
⑯ 水尾均ら：薬物動態，	11, 556 (1996)	CAC - 0045
⑰ 水尾均ら：薬物動態，	11, 585 (1996)	CAC - 0046
⑱ 水尾均ら：薬物動態，	11, 599 (1996)	CAC - 0047
⑲ 岩田達男ら：薬理と治療，	22, S-343 (1994)	CAC - 0030
⑳ 延吉正清ら：臨床と研究，	71, 849 (1994)	CAC - 0059
㉑ 竹田三喜夫ら：薬理と治療，	22, S-379 (1994)	CAC - 0042
㉒ 炭竈秀二ら：薬理と治療，	22, S-193 (1994)	CAC - 0019
㉓ 炭竈秀二ら：薬理と治療，	22, S-201 (1994)	CAC - 0020
㉔ 岡崎啓幸ら：薬理と治療，	22, S-233 (1994)	CAC - 0021
㉕ 清水雅良ら：薬理と治療，	22, S-255 (1994)	CAC - 0022
㉖ 小倉一晃ら：薬理と治療，	22, S-273 (1994)	CAC - 0023
㉗ 丹羽信裕ら：薬理と治療，	22, S-291 (1994)	CAC - 0024
㉘ 松原孝雄ら：薬理と治療，	22, S-299 (1994)	CAC - 0025
㉙ 勝谷成男ら：薬理と治療，	22, S-315 (1994)	CAC - 0026
㉚ 餅田久利ら：薬理と治療，	22, S-323 (1994)	CAC - 0027
㉛ 澤田繁樹ら：薬理と治療，	22, S-329 (1994)	CAC - 0028
㉜ 餅田久利ら：薬理と治療，	22, S-337 (1994)	CAC - 0029

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

### XIII. 備考

---

#### その他の関連資料

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 〈別表〉

#### クリアクター静注用配合試験成績一覧

クリアクター静注用は日本薬局方生理食塩液のみを用い用時溶解し単回静注する製剤であるため、他剤との配合は推奨できないが、臨床において併用される可能性のある薬剤を選び、配合変化試験を行った。

クリアクター静注用（40万、80万、160万<sup>注1</sup>）の内、160万1バイアルに日本薬局方生理食塩液 20mLを加えて溶かす。この液を注射筒にとり、各薬剤1アンプル又は1バイアルをとってよく混合する。

「容量」欄：上段は配合薬剤の含量、下段は容量。主成分の容量が記入できない場合、アンプル又はボトルの数。クリアクター静注用 160万は特に記載がない場合1瓶を用いた。

「pH域」欄：配合薬剤の規格値。

「配合変化」欄：配合後24時間までの所見。残存率95%以上を「変化なし」と記載。pH変化は配合直後と比較し1.0以上の変化が認められた場合に記載。

注) クリアクター静注用 160万は2018年4月に販売中止した。

分類番号	配合薬					配合変化
	配合薬品名	会社名	主成分	容量	pH域	
121	㊦リドカイン注射液 キシロカイン注射液 0.5%	アスペンジャパン	リドカイン塩酸塩	50mg/ 10mL	5.0～ 7.0	<u>含量</u> 24時間後 76.9% <u>外観・pH</u> 変化なし
124	㊦アトロピン硫酸塩注射液 アトロピン硫酸塩注 0.5mg 「タナベ」	田辺三菱=ニプロ E S ファーマ	㊦アトロピン硫酸塩 水和物	0.5mg/ 1mL	4.0～ 6.0	外観・pH・含量共変化なし
211	アクトシン注射用 300mg	アルフレッサ ファーマ	ブクラデシン ナトリウム	300mg/ 5mL	5.2～ 7.2	外観・pH・含量共変化なし
	㊦ドパミン塩酸塩注射液 イノバン注 (現在 40mg 製剤の販売はなし)	協和キリン	㊦ドパミン塩酸塩	40mg/ 2mL	3.0～ 5.0	<u>含量</u> 6時間後 75.6% <u>外観・pH</u> 変化なし
212	メキシチール点滴静注 125mg	日本ベーリンガー インゲルハイム	メキシレチン 塩酸塩	125mg/ 5mL	5.0～ 6.5	<u>含量</u> 24時間後 94.1% <u>外観・pH</u> 変化なし
	リスモダン P 静注 50mg	サノフィ	ジソピラミド リン酸塩	50mg/ 5mL	4.0～ 5.0	外観・pH・含量共変化なし
213	ソルダクトン静注用 100mg	ファイザー	㊦カンレノ酸 カリウム	100mg/ 1A	9～10	<u>外観</u> 配合直後白濁 6時間後白色沈殿 <u>含量</u> 6時間後 81.5% <u>pH</u> 変化なし
	㊦フロセミド注射液 ラシックス注 100mg	サノフィ =日医工 =日医工サノフィ	㊦フロセミド	100mg/ 10mL	8.6～ 9.6	<u>外観</u> 配合直後白濁 6時間後白色沈殿 <u>含量</u> 配合直後 90.6% 6時間後測定不能 <u>pH</u> 変化なし

XIII. 備考

分類 番号	配合薬					配合変化
	配合薬品名	会社名	主成分	容 量	pH域	
214	ニトプロ持続静注液 6mg	丸石	ニトロプルシド ナトリウム水和物	6mg/ 2mL	4.5～ 5.5	<u>外観・pH</u> 変化なし <u>含量</u> 6時間後 93.2%
217	ニトロール注 5mg	エーザイ	硝酸イソソルビド	5mg/ 10mL	4.0～ 6.0	<u>含量</u> 24時間後 90.5% <u>外観・pH</u> 変化なし
	ミリスロール注 1mg/2mL	日本化薬	ニトログリセリン	1mg/ 2mL	3.5～ 6.0	<u>含量</u> 24時間後 92.0% <u>外観・pH</u> 変化なし
	シグマート注 2mg	中外	㊧ニコランジル	2mg/ 1V	5.8～ 7.8	<u>含量</u> 24時間後 93.7% <u>外観・pH</u> 変化なし (シグマート注を生理食塩 液 10mLで溶解後混合)
245	㊧アドレナリン注射液 ボスミン注	第一三共	㊧アドレナリン	1mg/ 1mL	2.3～ 5.0	<u>含量</u> 6時間後 92.4% <u>外観・pH</u> 変化なし
323	㊧ブドウ糖注射液 大塚糖液 5%	大塚製薬工場 =大塚	ブドウ糖	1g/ 20mL	3.5～ 6.5	<u>含量</u> 24時間後 88.5% <u>外観・pH</u> 変化なし
	㊧ブドウ糖注射液 大塚糖液 5%	大塚製薬工場 =大塚	ブドウ糖	25g/ 500mL	3.5～ 6.5	<u>含量</u> 配合直後 89.5% <u>外観・pH</u> 変化なし (大塚糖液 5%20mLで溶解 後混合)
613	㊧注射用セフメタゾールナトリウム セフメタゾン静注用 1g	アルフレッサ ファーマ	㊧セフメタゾール ナトリウム	1g/ 1V	4.2～ 6.2	<u>外観</u> 配合直後白濁 6時間後白色沈殿 <u>含量</u> 配合直後 91.1% <u>pH</u> 変化なし
	㊧注射用フロモキシセフナトリウム フルマリン静注用 1g	塩野義	フロモキシセフ ナトリウム	1g/ 1V	4.0～ 5.5	<u>含量</u> 配合直後 91.5% 6時間後 71.9% 24時間後測定不能 <u>外観・pH</u> 変化なし

XIII. 備考

分類 番号	配合薬					配合変化
	配合薬品名	会社名	主成分	容 量	pH域	
721	イオメロン 350 注 100mL	ブラッコ・エーザイ =エーザイ	イオメプロール	71.44%/ 100mL	6.5～ 7.5	<u>含量</u> 配合直後 90.4% <u>外観・pH</u> 変化なし (生理食塩液 20mLで溶解後 その 10mLとイオメロン 50mLと混合)
	Ⓜイオパミドール注射液 イオパミロン注 370	バイエル	Ⓜイオパミドール	75.52%/ 20mL	6.5～ 7.5	<u>含量</u> 24 時間後 90.1% <u>外観・pH</u> 変化なし
	Ⓜイオヘキソール注射液 オムニパーク 350 注 20mL	第一三共	Ⓜイオヘキソール	75.49%/ 20mL	6.8～ 7.7	<u>含量</u> 24 時間後 92.8% <u>外観・pH</u> 変化なし
	ヘキサブリックス 320 注 20mL	ゲルバ・ジャパン	イオキサゲル酸	53.33%/ 20mL	6.0～ 7.7	外観・pH・含量共変化なし

2019年3月作成



