

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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

血栓溶解剤 (rt-PA製剤)
アルテプラゼ (遺伝子組換え) 静注用
アクチバシン[®]注 600万
アクチバシン[®]注 1200万
アクチバシン[®]注 2400万
Activacin[®] Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アクチバシン注 600万：600万国際単位/瓶 アクチバシン注 1200万：1200万国際単位/瓶 アクチバシン注 2400万：2400万国際単位/瓶
一般名	和名：アルテプラゼ（遺伝子組換え） 洋名：Alteplase (genetical recombination)
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：1991年3月29日 薬価基準収載年月日：1991年5月24日 発売年月日：1991年5月24日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2024年5月改訂の電子添文（第2版）の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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か審査・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。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等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	2.用法及び用量…………… 10
1.開発の経緯…………… 1	3.臨床成績…………… 11
2.製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目
1.販売名…………… 3	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 24
2.一般名…………… 3	2.薬理作用…………… 24
3.構造式又は示性式…………… 3	
4.分子式及び分子量…………… 4	VII. 薬物動態に関する項目
5.化学名（命名法）…………… 4	1.血中濃度の推移・測定法…………… 29
6.慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4	2.薬物速度論的パラメータ…………… 30
7.CAS登録番号…………… 4	3.吸収…………… 30
	4.分布…………… 30
III. 有効成分に関する項目	5.代謝…………… 32
1.物理化学的性質…………… 5	6.排泄…………… 32
2.有効成分の各種条件下における安定性…………… 5	7.トランスポーターに関する情報…………… 33
3.有効成分の確認試験法…………… 5	8.透析等による除去率…………… 33
4.有効成分の定量法…………… 5	
IV. 製剤に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1.剤形…………… 6	1.警告内容とその理由…………… 34
2.製剤の組成…………… 6	2.禁忌内容とその理由…………… 35
3.注射剤の調製法…………… 7	3.効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 37
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7	4.用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 37
5.製剤の各種条件下における安定性…………… 7	5.重要な基本的注意とその理由…………… 37
6.溶解後の安定性…………… 7	6.特定の背景を有する患者に関する注意…………… 40
7.他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 8	7.相互作用…………… 43
8.生物学的試験法…………… 8	8.副作用…………… 45
9.製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8	9.臨床検査結果に及ぼす影響…………… 60
10.製剤中の有効成分の定量法…………… 8	10.過量投与…………… 60
11.力価…………… 8	11.適用上の注意…………… 61
12.混入する可能性のある夾雑物…………… 8	12.その他の注意…………… 61
13.治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 9	
14.その他…………… 9	IX. 非臨床試験に関する項目
V. 治療に関する項目	1.薬理試験…………… 62
1.効能又は効果…………… 10	2.毒性試験…………… 63

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	65
2.有効期間又は使用期限	65
3.貯法・保存条件	65
4.薬剤取扱い上の注意点	65
5.承認条件等	65
6.包装	65
7.容器の材質	66
8.同一成分・同効薬	66
9.国際誕生年月日	66
10.製造販売承認年月日及び承認番号	66
11.薬価基準収載年月日	66
12.効能又は果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	66
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	66
14.再審査期間	67
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	67
16.各種コード	67
17.保険給付上の注意	67

X I. 文献

1.引用文献	68
2.その他の参考文献	69

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	70
2.海外における臨床支援情報	72

X III. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	75
2.その他の関連資料	76

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) はヒト組織に広く分布し、強力な血栓溶解作用を有する生理活性物質である。

1981年 Collen らがヒト t-PA を精製することに成功し、更に 1982年米国ジェネンテック社が遺伝子組換え法により高純度のヒト t-PA (rt-PA) を大量に得る技術を確立するに至り、t-PA に関する基礎及び臨床研究が急速に進展した。

1987年には米国 FDA が急性心筋梗塞の血栓溶解剤として rt-PA の使用を承認するなど世界各国で承認・販売される一方、本邦においても 1985年以来基礎及び臨床研究が進められ、その有用性が確認された。

また、1996年に米国 FDA が発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する rt-PA の使用を承認し、その後欧州やアジア各国で承認・販売された。

本邦においても、日本人での有効性、安全性を確認するために、1 用量 (0.6mg/kg) のオープン試験による臨床試験が行われ、海外 (0.9mg/kg) と同等の有効性、安全性が確認されたことにより、2005年 10月に「虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 3 時間以内)」に対する適応が追加された。

「虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 3 時間以内)」については 7,492 例の使用成績調査および 58 例の製造販売後臨床試験を実施し、2009年 12月に再審査申請を行った結果、2012年 3月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

「虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善」については、海外臨床試験 (ECASS-III) において発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者に対する本薬の有用性が示されたことに基づき、2009年に欧米の治療ガイドラインが発症後 4.5 時間以内の患者に対する本薬の投与を推奨する内容に改められ、また、2010年にオーストラリアで、2011年に欧州で、発症後 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害に適応が変更されたことを踏まえ、日本脳卒中学会から「医療上の必要性が高い未承認・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」) に、治療可能時間を発症後 3 時間以内から発症後 4.5 時間以内に変更する要望がなされた。2011年 4月の検討会議で、当該要望内容は医療上の必要性が高いと評価され、2012年 8月 31日の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて検討会議での評価に基づき事前評価が行われ、公知申請が可能であると判断された。また、同日付で保険適用が認められた。その後、公知申請を行い、2013年 2月に承認事項一部変更承認を取得した。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 遺伝子組換え法による静注用 rt-PA 製剤である。(「Ⅲ.有効成分に関する項目」参照)
2. フィブリン親和性が高く、血栓溶解能に優れている (*in vitro*)。
(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目 2.(2)」参照)
3. 発症 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対し機能障害の改善が期待できる。
(「Ⅴ.治療に関する項目 3.(2)〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後 4.5 時間以内)〉」の項参照)
4. 発症 6 時間以内の急性心筋梗塞患者に対し高い再開通率が期待できる。
(「Ⅴ.治療に関する項目 3.(2)〈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)〉」の項参照)
5. 本剤の投与により脳出血による死亡例が認められているため、本剤投与による頭蓋内出血等の出血性有害事象の発現に十分注意して経過観察を行うこと。虚血性脳血管障害急性期患者への使用は、重篤な頭蓋内出血を起こす危険性が高いため、治療に十分な知識を持つ医師のもとで、十分な措置・診断が可能な医療施設で使用する。また、虚血性脳血管障害急性期患者への使用により、胸部大動脈解離の悪化あるいは胸部大動脈瘤破裂を起こし死亡に至った症例が報告されているため、これらを合併している可能性がある患者では、適応を十分に検討すること。
(「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 1.」参照)
6. 安全性(「Ⅷ.安全性(使用上の注意)」に関する項目 8.」参照)
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。

・ 重大な副作用^{注1)}

重篤な出血^{注2)}、出血性脳梗塞(14.4%：脳)、脳梗塞(0.6%：脳)、ショック(0.1%未満：脳、0.1%：心)、アナフィラキシー(頻度不明)、心破裂(0.2%：心)、心タンポナーデ(0.1%未満：脳、0.1%未満：心)、血管浮腫(0.1%未満：脳)、重篤な不整脈(0.13%：脳、0.1%未満：心)

注1) 発現頻度は、脳：虚血性脳血管障害急性期使用時、心：急性心筋梗塞使用時に基づく。

注2) 脳出血(2.5%：脳、0.4%：心)、消化管出血(0.7%：脳、0.6%：心)、肺出血(0.1%未満：脳、0.1%未満：心)、後腹膜出血(0.1%未満：脳、0.1%未満：心)等

・ 主な副作用(1%以上)

血尿、歯肉出血、皮下出血、カテーテル穿刺部位からの出血等

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

アクチバシン[®]注 600 万、アクチバシン[®]注 1200 万、アクチバシン[®]注 2400 万

(2) 洋名：

Activacin[®] for Injection

(3) 名称の由来：

プラスミノージェンアクチベーター（活性化因子）に由来する。

2.一般名

(1) 和名（命名法）：

アルテプラゼ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Alteplase (genetical recombination) (JAN)

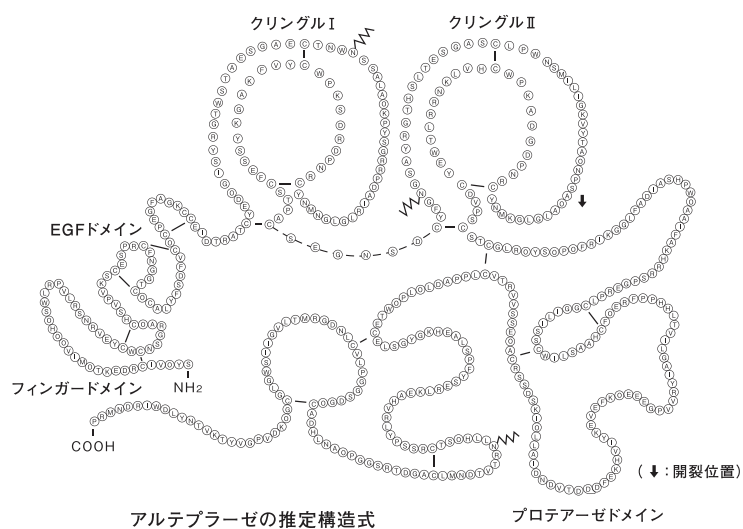
Alteplase (INN)

(3) ステム：

組織性プラスミノージェン活性化因子：-teplase

3.構造式又は示性式

アミノ酸 527 個から成る糖蛋白質



4.分子式及び分子量

分子量：約 64,000

5.化学名（命名法）

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator)

開発時治験番号：GMK-527

7.CAS 登録番号

105857-23-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

本剤は、遺伝子組換え法により得た t-PA 遺伝子によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。製造は数段階の工程に従って行なわれるが、その過程で溶解補助剤、pH 調整剤、吸着防止剤が添加され、工程検査後高純度アルテプラーゼ原液となる。したがって本剤の原薬はなく、液体中の性状がこの項目に相当する。

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色澄明の液（アルテプラーゼ原液）

(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：

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (280nm) = 19

等電点：pI6.8～8.2

2.有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	ステンレス瓶(密栓)	24 箇月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、構成アミノ酸、ペプチド分析、糖含量、pH、分子量、2 本鎖含量、たん白質含量、含量（力価及び比活性）

3.有効成分の確認試験法

電気泳動法（SDS-PAGE 法）

4.有効成分の定量法

力価試験

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	アクチバシン注 600 万	アクチバシン注 1200 万	アクチバシン注 2400 万
区別	注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）		
色・性状	白色の多孔質の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）		
フタ・ラベル色調	赤	橙	青

※本剤は溶解液として日局注射用水（フタ・ラベル色調：水色）を添付している。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

pH 域：6.8～7.8

浸透圧比：0.6～0.8（60 万 IU/mL）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

アクチバシン注 600 万、アクチバシン注 1200 万及びアクチバシン注 2400 万は、1 瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

販売名		アクチバシン注 600 万	アクチバシン注 1200 万	アクチバシン注 2400 万
有効成分	アルテプラゼ （遺伝子組換え）	600 万国際単位	1200 万国際単位	2400 万国際単位
添加物	L-アルギニン	327mg	653mg	1307mg
	ポリソルベート 80	0.9mg	1.8mg	3.6mg
	リン酸			
溶解液	日局注射用水	10mL	20mL	40mL

注 1) アルテプラゼ原液は組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞（組換え CHO 細胞）に由来する。

注 2) 本剤は、アルテプラゼ（遺伝子組換え）の製造工程において、ウシ胎児血清を使用している。

注 3) アルテプラゼ（遺伝子組換え）の 1mg は 58 万国際単位（IU）に相当する。

(2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度：

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(5) その他：

該当しない

3.注射剤の調製法

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

※ 本剤の 2400 万 IU に対して注射用水を 10mL 以上用いると比較的速やかに溶解する。
また、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液に対しても本剤は同様の溶解性を示す。

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

〈アクチバシン注 600 万〉

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ガラスバイアル	3 年	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	ガラスバイアル	6 箇月	変化なし

試験項目：性状、確認試験（SDS-PAGE）、pH、2 本鎖含量、たん白質含量、水分、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、発熱性物質試験、無菌試験、含量（力価）

〈アクチバシン注 1200 万〉

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ガラスバイアル	3 年	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	ガラスバイアル	6 箇月	変化なし

試験項目：性状、確認試験（SDS-PAGE）、pH、2 本鎖含量、たん白質含量、水分、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、発熱性物質試験、無菌試験、含量（力価）

〈アクチバシン注 2400 万〉

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ガラスバイアル	3 年	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	ガラスバイアル	6 箇月	変化なし

試験項目：性状、確認試験（SDS-PAGE）、pH、2 本鎖含量、たん白質含量、水分、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、発熱性物質試験、無菌試験、含量（力価）

6.溶解後の安定性

日局注射用水又は日局注射用水と日局生理食塩液を加えた後の各種条件下における溶解液の安定性は下記のとおりである。

保存条件	溶液の濃度 (国際単位/mL)	測定時点	試験結果
5℃ 遮光	12万	0, 1, 2, 4, 6 及び 24 時間後	1 時間後より微粒子の発生を認めた。
	24万		2 時間後より微粒子の発生を認めた。
	60万		24 時間後まで微粒子の発生は認められなかった。
25℃ 遮光	12万		6 時間後より微粒子の発生を認めた。
	24万		6 時間後より微粒子の発生を認めた。
	60万		24 時間後まで微粒子の発生は認められなかった。
25℃ 曝光 (1,000lx)	12万		1 時間後より微粒子の発生を認めた。
	24万		6 時間後より微粒子の発生を認めた。
	60万		24 時間後まで微粒子の発生は認められなかった。

* 60 万国際単位/mL は日局注射用水で溶解、24 万国際単位/mL、12 万国際単位/mL は更に日局生理食塩液で希釈調製した。

※ 本剤の適用上の注意には「溶解後は速やかに使用すること。」と記載されている。

「VIII.11. 適用上の注意」の項を参照のこと

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

「X III. 備考」の項参照

8.生物学的試験法

フィブリノーゲン溶液にプラスミノーゲン及びアルテプラゼ（遺伝子組換え）を加え、更にトロンビンを加える。生成するフィブリンクロットの溶解時間を測定する。標準 rt-PA による濃度と溶解時間の関係式から試料の力価を算出する。

9.製剤中の有効成分の確認試験法

電気泳動法（SDS-PAGE 法）

10.製剤中の有効成分の定量法

力価試験

11.力価

本品 1mg は 58 万国際単位（IU）に相当する。

12.混入する可能性のある夾雑物

宿主細胞由来タンパク質

13.治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）。
- 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）。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

- 5.1 投与前に頭蓋コンピューター断層撮影（CT）や核磁気共鳴画像（MRI）を実施し、出血を認めた場合は本剤を投与しないこと。
- 5.2 臨床症状が急速に改善しつつある又はごく軽度の臨床症状（失調、感覚障害、構音障害、軽度の運動障害）のみの患者では、本剤投与による危険性が有益性を上回る可能性があるため、投与しないことが望ましい。

〈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）〉

- 5.3 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。

〔解説〕

- 5.1 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ことから設定した。
- 5.2 臨床症状が急速に改善しつつある又はごく軽度の臨床症状（失調、感覚障害、構音障害、軽度の運動障害）のみの患者では、本剤投与による危険性が有益性を上回る可能性があることから設定した。
- 5.3 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。
しかしながら、胸痛及び心電図では診断が困難な場合があり、鑑別すべき疾患としては、狭心症、急性心膜炎、急性心筋炎、急性大動脈解離、肺塞栓症等があげられる。

2. 用法及び用量

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 34.8 万国際単位（0.6mg/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国際単位（60mg）までとする。投与は総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その後残りを 1 時間で投与する。

なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]

〈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 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 29 万～43.5 万国
際単位（0.5mg/kg～0.75mg/kg）を静脈内投与する。総量の 10%は急速投与（1～2 分間）
し、その後残りを 1 時間で投与する。

なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]

7. 用法及び用量に関連する注意

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

7.1 本剤は発症から 4.5 時間以内に投与を開始すること。本剤の治療効果は時間と共に
低下し、症候性頭蓋内出血の危険性が高まるとの報告がある。

〈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）〉

7.2 本剤は発症から 6 時間以内に投与を開始すること。

〔解説〕

7.1 本剤の有効性及び安全性は発症 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害急性期を対象に評価
されたものであり、4.5 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
いこと、また本剤の治療効果は時間とともに低下し^{1,2)}、症候性頭蓋内出血の危険性
が高まるとの報告³⁾があることから設定した。

7.2 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たもので
あり、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ことから設定
した。

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に則り、国内外の公表文献等を
科学的根拠として、臨床試験を実施することなく共同で申請を行い、医学薬学上公知
であるとして承認された。申請に際しては新たな臨床試験は実施されておらず、国内
外の公表文献・ガイドライン等を科学的根拠として提出した。

〈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）〉

該当しない

(2) 臨床効果：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

●有効性及び安全性に関する試験

1) 国内第Ⅲ相試験

本剤の第Ⅲ相試験はオープン試験により検討され、海外での使用経験と同程度の有
用性が確認されている。

発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者 103 例を対象に、本剤 0.6mg

(34.8 万国単位 (IU)) /kg を静脈内投与した際の発症 3 ヶ月後の機能予後良好率 (modified Rankin Scale 0 又は 1 まで改善した割合) は 36.9% (38/103 例) であった⁴⁾。

副作用発現頻度は、48.5% (50/103 例) であった。主な副作用は、出血性脳梗塞 31.1% (32/103 例) 及び皮下出血 11.7% (12/103 例) であった。

4) Yamaguchi T, et al. : Stroke. 2006; 37: 1810-1815 (PMID:16763187)

2) 海外二重盲検試験

米国において、発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者 624 例を対象に、本剤投与群として 312 例、プラセボ投与群として 312 例の二重盲検試験 (Part 1、Part 2) が実施され、有用性が確認されている。

Part 2 試験 (本剤投与群 : 168 例、プラセボ投与群 : 165 例) において、本剤 0.9mg/kg を静脈内投与した際の発症 3 ヶ月後の機能予後良好率 (modified Rankin Scale 0 又は 1 まで改善した割合) は、本剤投与群で 39%、プラセボ投与群で 26% であった⁵⁾。

Part 1 と Part 2 を合計した症候性頭蓋内出血発現率は、投与後 36 時間以内では、本剤投与群 6.4% (20/312 例)、プラセボ投与群 0.6% (2/312 例) であった。投与後 36 時間後から発症 3 ヶ月後までは、本剤投与群 1.3% (4/312 例)、プラセボ投与群 0.6% (2/312 例) であった。

また、発症 3 ヶ月後の死亡率は、本剤投与群 17.3% (54/312 例)、プラセボ投与群 20.5% (64/312 例) であった。

5) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : N Engl J Med. 1995; 333: 1581-1587 (PMID:7477192)

● <以下、参考資料>

1) [参考] 国内で実施された臨床試験^{4, 6)}

発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者に、本剤 0.6mg (34.8 万 IU) /kg を静脈内投与する第Ⅲ相臨床試験 (多施設共同によるオープン試験) を実施した。発症 3 ヶ月後の機能予後良好率 (mRS : modified Rankin Scale が 0 又は 1 の割合) は 36.9%、本剤投与後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率は 5.8% であり、本剤の有用性が確認された。

対象 :

虚血性脳血管障害患者 (明らかな言語・運動機能・認識・注視・視野の障害、あるいは無視などの局所性神経脱落症候を突然発症した患者) を対象に下記基準のもと実施した。

[選択基準]

以下の 3 条件を満たす患者

- ・ 発症時刻が特定可能で発症後 3 時間以内に本薬を投与開始できる患者。
(発症後 3 時間を超えてから投与開始することは不可)
- ・ 年齢 20 歳以上の患者。
- ・ 本人又は代諾者から事前に文書による同意が得られた患者。

〔除外基準〕

1995年に報告されたNINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）試験における除外基準（1996年のAHAガイドラインに記載）に準拠し、「投与前CTの軽微でない早期虚血性変化」、「NIHSS4点以下」、「JCS100以上」などを追加した以下の25項目を設定した。

- ・虚血性脳血管障害による神経症候が極めて軽い（NIHSSで4点以下）か、又は重度でも治験薬投与開始までに急速に症状が改善した患者。
- ・CT所見にて軽微ではない早期虚血性変化（early ischemic change）が確認される患者。
（軽微な早期虚血性変化の定義は、脳実質の吸収値がわずかに低下している範囲あるいは脳溝の消失の範囲が、中大脳動脈支配領域の大きさの1/3以下に限局されるもの）
- ・CT所見で脳内出血又はくも膜下出血が認められる患者。
- ・臨床症状からくも膜下出血が疑われる患者。
- ・授乳中かあるいは妊娠又は妊娠の疑いのある患者。月経期間中の患者。
- ・血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者。
- ・発症前48時間以内にヘパリンが投与されAPTT（activated partial thromboplastin time）が延長（医療機関基準値の上限を超えるか、若しくは投与前値の1.5倍以上）している患者。
経口抗凝固薬が投与されている患者。（ただし、INR：international normalized ratioが1.7以下であることが判明すれば対象としてよい。経口抗凝固薬が投与されておりINRが評価できない症例は対象とならない。）
あるいは発症後既に併用禁止薬（血栓溶解薬、オザグレレルナトリウム、アルガトロバン、エダラボン）が投与されている患者。
- ・発症前14日以内に大手術を受けたか、重度の外傷（頭部・脊髄は除く）を受けた患者、及び3ヵ月以内に重度の頭部あるいは脊髄への外傷を受けた患者。
- ・発症前21日以内に消化管又は尿路出血の既往がある患者。
- ・発症前7日以内に、圧迫止血困難な部位の動脈穿刺又は腰椎穿刺の既往がある患者。
- ・発症前3ヵ月以内に脳卒中の既往がある患者。頭蓋内出血の既往がある患者又は頭蓋内出血の危険性が特に高いと考えられる脳動脈瘤、脳動静脈奇形、脳腫瘍など有する患者。
- ・従来から本治験に影響を与えるような、重度の肝・腎疾患をもつ患者。
（薬物代謝への影響が懸念される程度の重度な肝・腎疾患。例えば、従来から重度の肝硬変を指摘されている患者、あるいは透析を受けている患者など。）
- ・治療中の悪性腫瘍を合併した患者。悪性腫瘍を合併していることが明らかな患者。
- ・血圧を5～10分おきに2回以上測定し、収縮期血圧が185mmHgを超えるか拡張期血圧が110mmHgを超える患者。
（治験薬投与開始前の直近の測定において、連続2回以上範囲内であればよい。）
- ・収縮期血圧185mmHg以下、拡張期血圧110mmHg以下の範囲に血圧を保つために積極的な降圧薬治療を要する患者。
- ・血糖値が50mg/dL未満又は400mg/dLを超える患者。

- ・急性心筋梗塞の所見がある患者又は心筋梗塞後の心膜炎の所見がある患者。
- ・感染性心内膜炎、もやもや病、大動脈解離、頸部の外傷などを合併していることが明らかな患者。血栓以外の塞栓（脂肪塞栓など）あるいは血行力学的な原因（全身血圧の低下や高度の徐脈を伴うもの）による虚血性脳血管障害が強く疑われる患者。
- ・発症時に痙攣を認めた患者。
- ・投与直前に昏睡状態（JCS100以上）にある患者。
- ・発症前より mRS の 2 以上に相当する障害があった患者。
- ・蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者。
- ・治験責任医師あるいは治験分担医師が、3 ヶ月後の観察ができないと判断した患者。
- ・他の治験の参加から 3 ヶ月以上経過していない患者。
- ・その他、治験責任医師あるいは治験分担医師が対象として不適切と判断した患者。

投与方法：

投与量はアルテプラザーゼ 0.6mg/kg（34.8 万 IU/kg）（ただし最高投与量 60mg まで）とし、総投与量の 10%を急速静脈内投与（1～2 分）し、残りを 1 時間で持続静注する。

評価項目：

有効性の主要評価項目：発症 3 ヶ月後の機能予後（発症 3 ヶ月後の mRS が 0 又は 1 の転帰良好例の割合）

安全性の主要評価項目：投与後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率

*評価判断基準値の設定

発症後 3 時間以内の症例 50 例以上に本剤が投与された臨床論文を抽出し、その判断基準をもとに評価項目の判断基準値を設定した。

有効性に関しては、発症 3 ヶ月後の mRS（0 又は 1）の割合の加重平均値（42.0%）と 90%信頼区間（33.9～50.1%）を算出し、信頼区間の下限値の 33.9%を下回らないこととした。

安全性に関しては、症候性頭蓋内出血の発現率の加重平均値（5.8%）と 90%信頼区間（2.0～9.6%）を算出し、信頼区間の上限値の 9.6%を上回らないこととした。

*mRS：modified Rankin Scale

機能障害の程度に応じ、全く症状なし（Grade 0）から高度障害（Grade 5）までと死亡（Grade 6）の 7 段階に分類する尺度で、数値が大きいほど重度障害であることを示す。

Grade 0：全く症状なし

Grade 1：症状はあるが特に問題となる障害なし
（通常の日常生活および活動は可能）

Grade 2：軽度の障害
（以前の活動はできないが、介助なしに自分のことができる）

- Grade 3 : 中等度の障害
(何らかの介助を必要とするが、介助なしに歩行可能)
- Grade 4 : 比較的高度の障害
(介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難)
- Grade 5 : 高度の障害
(寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要)
- Grade 6 : 死亡
(脳卒中治療ガイドライン 2004 より)

結果 :

発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者に、本剤 0.6mg (34.8 万 IU) /kg を静脈内投与した際の発症 3 ヶ月後の機能予後良好率 (mRS が 0 又は 1 の割合) は 36.9%であり、有効性の評価の判断基準値 33.9%を上回った。

また、本剤投与後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率は 5.8%であり、安全性の評価の判断基準値 9.6%を下回った。

以上、有効性、安全性に関する主要評価項目において、いずれも治験開始前に設定した判断基準値をクリアする結果が得られた。

投与量 (mg/kg)	患者数	平均年齢	投与前 NIHSS (中央値)	発症から投与までの平均時間 (分)	3 ヶ月後の mRS0-1 の割合 (%)	36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率 (%)	3 ヶ月以内の死亡率 (%)
0.6	103	70.9	15	150.5	36.9 (38/103 例)	5.8 (6/103 例)	9.7 (10/103 例)

4) Yamaguchi T, et al. : Stroke. 2006; 37: 1810-1815 (PMID:16763187)

6) 峰松一夫ほか: 脳卒中. 2004; 26: 603-606

2) [参考] 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 4.5 時間以内)

承認時までに国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請を行った。参考として、エビデンスの一部を記す。

① ECASS-III 試験 (European Cooperative Acute Stroke Study-III) ⁷⁾

虚血性脳血管障害発症後 3~4.5 時間の患者 821 例を対象に、アルテプララーゼ 0.9mg/kg (418 例) もしくはプラセボ (403 例) に無作為に振り分け、有効性、安全性について検討した。

対象 :

【選択基準】

- ・ 虚血性脳血管障害患者
- ・ 年齢 18 歳以上 80 歳以下
- ・ 発症から投与開始までの時間が 3 時間から 4.5 時間まで
- ・ 脳血管障害による症状が 30 分以上あり、治療前に有意な改善がないこと

【除外基準】

- ・ 頭蓋内出血のある患者

- ・発症時刻が不明な患者
- ・投与前に症状が急速に改善しているかごく軽微な患者
- ・臨床的（例えば NIHSS 25 超）又は適切な画像診断において重症と判断される患者
- ・発症時の痙攣がある患者
- ・3 ヶ月以内の脳卒中又は重度の頭部外傷がある患者
- ・脳卒中の既往と糖尿病の合併がある患者
- ・48 時間以内のヘパリン投与があり APTT が正常値上限を超える患者
- ・血小板数が 10 万/mm³ 未満の患者
- ・収縮期血圧が 185mmHg 超又は拡張期血圧が 110mmHg 超、或いは収縮期血圧を 185mmHg 以下又は拡張期血圧を 110mmHg 以下に低下させるために静脈内投与による積極的な治療を要する患者
- ・血糖値が 50mg/dL 未満又は 400mg/dL を超える患者
- ・CT が正常であっても、症状からくも膜下出血が疑われる患者
- ・経口抗凝固薬投与中の患者
- ・3 ヶ月以内に大手術を受けたか又は重度の外傷がある患者
- ・出血リスクを高める他の重大な疾患を合併している患者

投与方法：

アルテプラゼ群においては、投与量はアルテプラゼ 0.9mg/kg（最大投与量 90mg）とし、総投与量の 10%を急速静脈内投与し、残りを 1 時間で持続静注する。

評価項目：

有効性：発症 3 ヶ月後の modified Rankin Scale(以下、mRS)

安全性：死亡率、症候性頭蓋内出血の発現率

結果：

有効性

発症 3 ヶ月後の転帰が良好（mRS 0-1、障害がないかごく軽微）と判定された被験者の割合は、アルテプラゼ群 52.4%（219/418 例）、プラセボ群 45.2%（182/403 例）であり、アルテプラゼ群で有意（ $p=0.04$, Pearson χ^2 乗検定）に高かった。

安全性

安全性の指標である症候性頭蓋内出血の発現割合は、アルテプラゼ群で 2.4%（10/418 例）であり、プラセボ群の 0.2%（1/403 例）よりも有意に高かった。死亡率に群間差はなかった。

7) Hacke W, et al. : N Engl J Med. 2008; 359: 1317-1329 (PMID:18815396)

【本剤の承認された用法及び用量（抜粋）】：

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）

通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 34.8 万国際単位（0.6mg/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国際単位（60mg）までとする。（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

② SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke, a prospective internet-based audit of the International Stroke Thrombolysis Registry) ⁸⁾

SITS-ISTR は、欧州、オーストラリアをはじめとした 35 カ国 700 施設以上が参加した本薬の市販後のプロスペクティブ調査である。アルテプラゼの投与量は 0.9mg/kg であり、10%を急速静注後、残りを 1 時間かけて持続静注することとされていた。アルテプラゼを発症後 3 時間以内に投与した群と発症後 3 時間超 4.5 時間以内に投与した群について、症候性頭蓋内出血 (ECASS-II 試験の基準) の発現割合及び発症 3 ヶ月後の mRS が 0-1 の患者の割合を下表に示した。症候性頭蓋内出血の発現割合に両群間で有意差は無く、発症 3 ヶ月後の mRS が 0-1 の患者の割合にも両群間で有意差は無かった。

発症～投与開始までの時間	症候性頭蓋内出血		3 ヶ月後の mRS が 0-1	
	例数	%	例数	%
3 時間以内	553/11,505	4.8%	4,084/10,231	39.9%
3 時間超 4.5 時間以内	34/636	5.3%	219/541	40.5%

8) Wahlgren N, et al. : Lancet. 2008; 372: 1303-1309 (PMID:18790527)

【本剤の承認された用法及び用量 (抜粋)】:

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 4.5 時間以内)

通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラゼ (遺伝子組換え) として 34.8 万国際単位 (0.6mg/kg) を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国際単位 (60mg) までとする。(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

③ メタ・アナリシス ⁹⁾

発症後 3 時間以内の患者を対象とした NINDS 試験、発症後 6 時間以内の患者を対象とした ECASS-I 試験及び ECASS-II 試験、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者を対象とした ECASS-III 試験、発症後 6 時間以内の患者を対象とした ATLANTIS-A 試験、主に発症後 3 時間超 5 時間以内の患者を対象とした ATLANTIS-B 試験、並びに発症後 3 時間超 6 時間以内の患者を対象とした EPITHET 試験を統合した 3,670 例が解析された。その結果、発症から投与までの時間が短いほど、発症 3 ヶ月後に転帰良好となるオッズ比は、アルテプラゼ投与時の方がプラセボ投与時よりも良好であったが、およそ 270 分を過ぎるとアルテプラゼのベネフィットが消失した。発症から投与開始までの時間が 181～270 分の患者集団における、アルテプラゼ群とプラセボ群を比較した発症 3 ヶ月後の転帰良好 (mRS 0-1) のオッズ比は 1.34 [95%信頼区間 1.06-1.68] (患者背景により補正した解析) であった。安全性に関しては、脳実質内の著明な出血の発現率はアルテプラゼ群で高かったが、発症から投与までの時間に明確な関連はなかった。死亡率のオッズ比は、発症から投与までの時間に相関して増大した。

9) Lees KR, et al. : Lancet. 2010; 375: 1695-1703 (PMID:20472172)

〈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）〉

●有効性及び安全性に関する試験

1) 国内第Ⅲ相試験

本剤の第Ⅲ相試験は二重盲検比較試験により検討され、その有用性が確認されている。

発症 6 時間以内に冠動脈造影が施行され、ニトログリセリンあるいは硝酸イソソルビドを冠動脈内投与した後も責任冠動脈の完全閉塞あるいは delay3 の造影遅延を伴う 99% の閉塞が確認された急性心筋梗塞患者 82 例を対象に、本剤 29 万～43.5 万 IU/kg を静脈内投与した。その結果、冠血流の改善度、再開通率、全般改善度、安全度、有用度は以下のとおりであった¹⁰⁾。

冠血流の改善度 (改善以上)		再開通率 (TIMI 判定)		全般改善度 (改善以上)	安全度 (ほぼ安全以上)	有用度 (有用以上)
30 分	60 分	30 分	60 分			
24.0% (18/75)	56.0% (42/75)	40.0% (30/75)	68.9% (51/74)	58.7% (44/75)	93.9% (77/82)	60.0% (45/75)

副作用発現頻度は、11.0% (9/82 例) であった。認められた副作用は、血尿・肉眼的血尿 6.1% (5/82 例)、穿刺部位血腫・穿刺部位出血 4.9% (4/82 例)、右眼瞼部血腫、吐血、皮下出血、消化管出血及び歯肉出血 各 1.2% (1/82 例) であった。

10) 新谷博一ほか：医学のあゆみ. 1991; 156: 429-451

●〈参考資料〉^{11~13)}

本剤の 29 万～43.5 万 IU/kg を投与した急性心筋梗塞のうち、冠血流改善度、閉塞冠動脈の再開通率、全般改善度等を評価し得た 251 例における臨床試験成績の概要は下表のとおりである。

評価項目			
冠血流改善度 (改善以上) 60 分後	再開通率 (TIMI 基準) 60 分後	全般改善度 (改善以上)	有用度 (有用以上)
63.9% (140/219 例)	73.4% (168/229 例)	64.9% (163/251 例)	66.5% (167/251 例)

11) 新谷博一ほか：臨床と研究. 1989; 66: 587-601

12) 新谷博一ほか：臨床と研究. 1989; 66: 602-614

13) 新谷博一ほか：臨床と研究. 1989; 66: 576-586

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

該当資料なし

〈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）〉^{14, 15)}

投与量は 1.45, 2.9, 5.8 万 IU/kg とした。各投与量ごとに、それぞれ別個の健常成人 5 例ずつに、1 時間で単回定速静脈内投与した。

その結果、一般症状、臨床検査、心電図に特記すべき異常所見は認められなかった。本剤投与により用量依存的にプラスミンが生成し、本剤による出血が誘発される潜在的な危険性は投与量とともに増大すると考えられることから、5.8万 IU/kg までの用量で終了した。

また、健常成人 5 例に対して 2.9 万 IU/kg、1 時間の定速静脈内投与を 3 日間投与した結果も単回投与と同様であった。

なお、抗体価については、1 例にのみ抗ウシ胎児血清 (FBS) 抗体価の軽度上昇が認められたが、追跡調査では前値に復していた。また、rt-PA 自身及び宿主細胞由来蛋白に対する抗体の出現は認められなかった。

14) 社内資料：第 I 相臨床試験成績 (第 1 報) (1991 年 3 月 29 日承認、申請資料概要ト-1-1)

15) 社内資料：第 I 相臨床試験成績 (第 2 報)

【本剤の承認された用法及び用量 (抜粋)】:

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 当たりアルテプラゼ (遺伝子組換え) として 29 万~43.5 万国際単位 (0.5mg/kg~0.75mg/kg) を静脈内投与する。(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 4.5 時間以内)〉

該当資料なし

〈参考〉用量設定根拠^{4, 6, 16)}

欧米と日本の急性心筋梗塞における臨床試験を比較した結果、65~80%の冠動脈開存率が得られるアルテプラゼの用量は、欧米では 1.25mg/kg、日本では 0.5~0.75mg/kg と報告されている。また、アルテプラゼと性質の類似した rt-PA 製剤であるデュテプラゼの日本で実施された脳塞栓症に対する用量設定試験において、デュテプラゼの至適用量は 2000 万国際単位と報告されている。デュテプラゼの 2000 万国際単位の力価はアルテプラゼの 0.57mg/kg に相当する。以上より、欧米白人を主な対象とした急性虚血性脳血管障害における臨床試験でのアルテプラゼの用量 0.9mg/kg に対応する用量として、0.6mg/kg に設定した。

4) Yamaguchi T, et al. : Stroke. 2006; 37: 1810-1815 (PMID:16763187)

6) 峰松一夫ほか：脳卒中. 2004; 26: 603-606

16) Ueshima S, et al. : Thromb Haemost. 2002; 87: 544-546 (PMID:11916094)

〈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)〉¹³⁾

18 施設において急性心筋梗塞患者 48 例を対象に、1 時間 14.5, 29, 43.5, 58 万 IU/kg, 1 回投与した。投与方法は、投与量の 10%を急速静脈内投与し、その後残量を 1 時間で持続静脈内投与した。

その結果、担当医及び TIMI 判定による再開通率、改善率、有用率のいずれも 43.5 万 IU/kg, 58 万 IU/kg 群が 14.5 万 IU/kg, 29 万 IU/kg 群よりいずれも高値であったが、安全度は用量依存性はなかった。

13) 新谷博一ほか：臨床と研究. 1989; 66: 576-586

【本剤の承認された用法及び用量（抜粋）】：

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 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 29 万～43.5 万国際単位（0.5mg/kg～0.75mg/kg）を静脈内投与する。（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

該当資料なし

〈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）〉^{11, 12)}

56 施設において急性心筋梗塞患者 161 例（そのうち 13 例除外、16 例脱落）を対象に、1 時間 29 万、43.5 万、58 万 IU/kg、1 回投与した。投与方法は、投与量の 10%を急速静脈内投与し、その後残量を 1 時間で持続静脈内投与した。その結果、3 用量群間の有効性及び有用性に有意差は認められなかった（H-test、 χ^2 -test）。ただし、安全性では、58 万 IU/kg 群はやや劣っていると思われたため、本剤の急性心筋梗塞における至適用量は 1 時間 29 万～43.5 万 IU/kg と推定した。

しかし、至適用量確定のためにはより低用量での有効性、安全性の確認が必要と考え、次の比較試験を実施した。

45 施設において急性心筋梗塞患者 121 例（そのうち 2 例除外、10 例脱落）を対象に、1 時間 14.5 万 IU/kg あるいは 43.5 万 IU/kg、1 回投与した。投与方法は、投与量の 10%を急速静脈内投与し、その後残量を 1 時間で持続静脈内投与した。その結果、1 時間 43.5 万 IU/kg 群は 14.5 万 IU/kg 群より有効性、有用性で有意に優り（ $P < 0.01$; U-test、 χ^2 -test）、安全性では差がなかった（U-test、 χ^2 -test）。

以上の結果より、本剤の急性心筋梗塞における至適用量は 1 時間 29 万～43.5 万 IU/kg であることが確認された。

11) 新谷博一ほか：臨床と研究. 1989; 66: 587-601

12) 新谷博一ほか：臨床と研究. 1989; 66: 602-614

【本剤の承認された用法及び用量（抜粋）】：

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 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 29 万～43.5 万国際単位（0.5mg/kg～0.75mg/kg）を静脈内投与する。（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

2) 比較試験：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

該当資料なし

〈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）〉¹⁰⁾

55 施設において、急性心筋梗塞患者 178 例（そのうち 13 例除外、14 例脱落）を対象に、本剤の臨床効果を、ウロキナーゼを対照薬として二重盲検比較試験により検討した。

本剤については、1 時間 29 万～43.5 万 IU/kg、1 回投与し、投与方法は、投与量の 10%を急速静脈内投与し、その後残量を 1 時間で持続静脈内投与した。ウロキナーゼについては、96 万 IU/kg を 30 分間で持続静脈内投与した。その結果、急性心筋梗塞に対する本剤の有用性が認められた。

10) 新谷博一ほか：医学のあゆみ. 1991; 156: 429-451

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）：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

■使用成績調査

2005 年 10 月から 2008 年 3 月までの間に 942 施設を対象に調査を実施した。

安全性：

安全性解析対象 7,483 例における副作用発現率は 21.7%（1,627/7,483 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現率 48.5%（50/103 例）に比べ高くなかった。重篤な出血性の副作用及び症候性頭蓋内出血の発現率は、6.2%（461/7,483 例）及び 4.4%（329/7,483 例）であり、本剤投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率の 3.5%（259/7,483 例）は、承認時までの臨床試験の 5.8%（6/103 例）に比べ高くなかった。これは、公表されている海外の臨床試験及び製造販売後調査における症候性頭蓋内出血の発現率と同程度であった。項目別副作用発現頻度については「Ⅷ.8.(2) その他の副作用 ●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照のこと。

有効性：

機能予後良好とされる発症 3 ヶ月後の mRS（臨床的転帰；modified Rankin Scale）0-1 の割合（有効率）は、33.1%（1,637/4,945 例）で、承認時までの臨床試験における有効率 36.9%（38/103 例）に比し低かったが、その理由として、使用成績調査の対象患者の投与前の重症度が高かったことが考えられる。

公表されている外国における臨床試験のうち、直近で実施された欧州での市販後調査（SITS-MOST）では、有効率が 38.9%であったが、使用成績調査の患者背景を SITS-MOST に合わせて集計した結果、有効率は 39.0%となり、同様の結果であった。

特別な背景を有する患者：

特別な背景を有する患者として、小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の症例を収集した結果、新たに留意すべき点は認められなかった。

■製販後臨床試験¹⁷⁾

目的：

虚血性脳血管障害急性期患者を対象に、Magnetic Resonance Angiography（MRA）による再開通率、臨床的転帰（mRS）及び症候性頭蓋内出血発現頻度を公表文献と比較し、本剤の臨床推奨用量（0.6mg/kg）における安全性と有効性を確認した（15施設 58例）。

安全性：

投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率は 0%（95%信頼区間：0.0～6.2%）であり、中大脳動脈閉塞例から算出した評価の参考値 1.8～14.6%^{*}の上限値及び閉塞部位を限定しない場合の評価の参考値 0.1～10.7%^{*}の上限値を下回った。項目別副作用発現頻度については「Ⅷ.8.(2) その他の副作用 ●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照のこと。

有効性：

投与終了時から発症 6 時間以内の再開通率は 51.7%（95%信頼区間：38.9～64.6%、以下同様）であり、評価の基準値 33.5%^{*}を上回った。発症 24～36 時間後の再開通率は 65.5%（53.3～77.7%）であり、評価の参考値 57.7～79.4%^{*}の範囲内であった。発症 3 ヶ月後の mRS 0-1 の割合は 46.6%（33.7～59.4%）であった。抽出文献の血栓溶解療法施行群から算出した評価の参考値 22.6～44.6%^{*}の上限と同程度の数値であり、血栓溶解療法非施行群から算出した評価の参考値 12.7～32.1%^{*}の上限を上回った。

※) 90%信頼区間での参考値もしくは基準値

17) Mori E, et al. : Stroke. 2010; 41: 461-465 (PMID:20075341)

〈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）〉

市販後調査の結果、アクチバシン注は承認適応に対し、承認用法及び用量において、市販後の各種使用条件下においてもその有効性、安全性が確認され、現行の用法及び用量、効能又は効果を変更する必要はなかった。

なお、使用上の注意については、共同開発会社を含めた使用成績調査、副作用自発報告、研究報告、諸外国における添付文書等の調査結果等より、一部変更した。以上の有効性・安全性の評価より、総合評価はカテゴリー I（薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）と判定された。

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：

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

虚血性脳血管障害急性期については、治験において脳出血等の重篤な副作用の発生が認められていることから、承認条件として市販後調査によって安全性及び有効性に関するデータを蓄積することが義務付けられたことから、虚血性脳血管障害急性期の患者を対象として使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施した。その結果、安全性および有効性に関して、特に留意すべき点は認められなかった。詳細については上記 1) を参照のこと。

〈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）〉

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

ウロキナーゼ、t-PA：モンテプララーゼ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：血栓

作用機序：本剤はフィブリン親和性が高く、血栓に特異的に吸着し血栓上でプラスミノゲンをプラスミンに転化させ、これがフィブリンを分解し、血栓を溶解する^{18, 19)}。

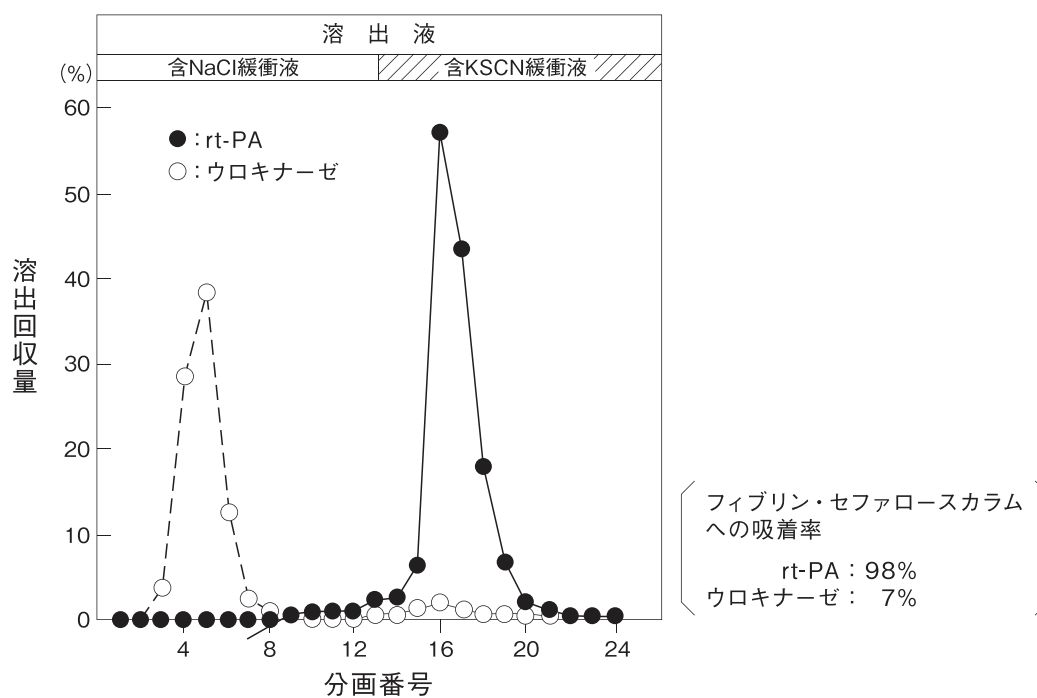
(2) 薬効を裏付ける試験成績^{19~22)}：

1. フィブリン親和性

1) フィブリン・セファロースカラムからの溶出実験 (*in vitro*)¹⁹⁾

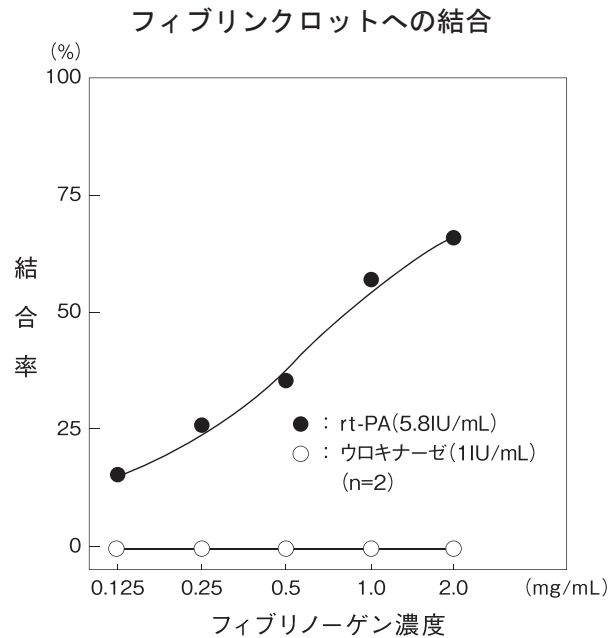
rt-PA はフィブリン・セファロースカラムに吸着され（98%）、rt-PA とフィブリンの結合を切ることができるチオシアン化カリウム含有緩衝液により溶出された。rt-PA の高いフィブリン親和性が認められた。

フィブリン・セファロースカラムからの溶出



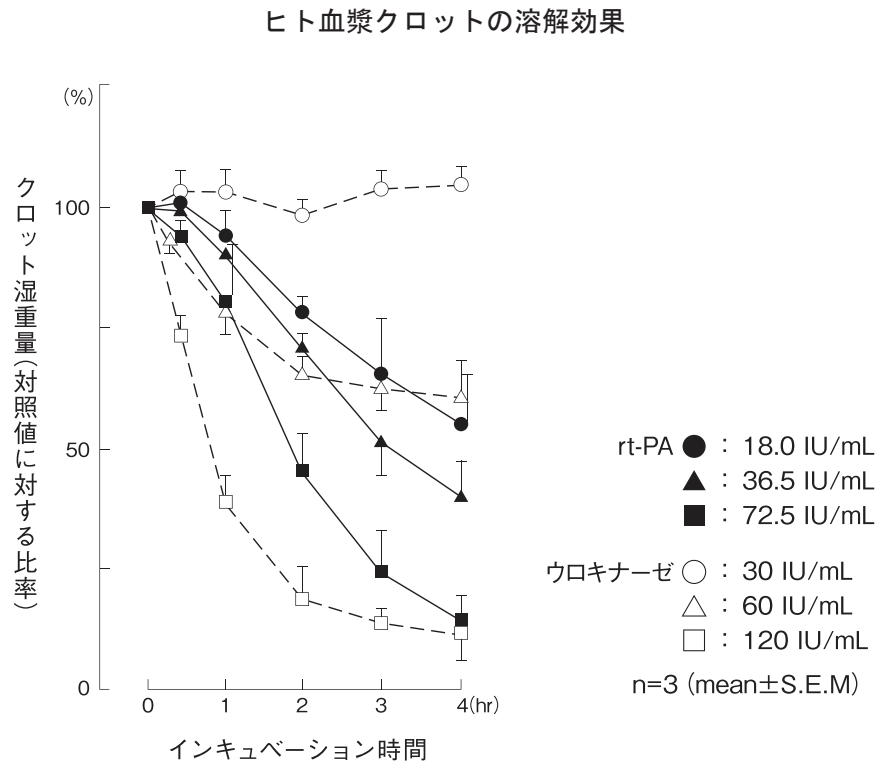
2) フィブリンクロットへの結合実験 (in vitro) ¹⁹⁾

各濃度のフィブリノーゲンに rt-PA 又はウロキナーゼを加え、トロンビンでフィブリンクロットを調製した。フィブリノーゲンの濃度が増大するにつれて、rt-PA のフィブリンクロットへの結合率は用量依存的に増大した。



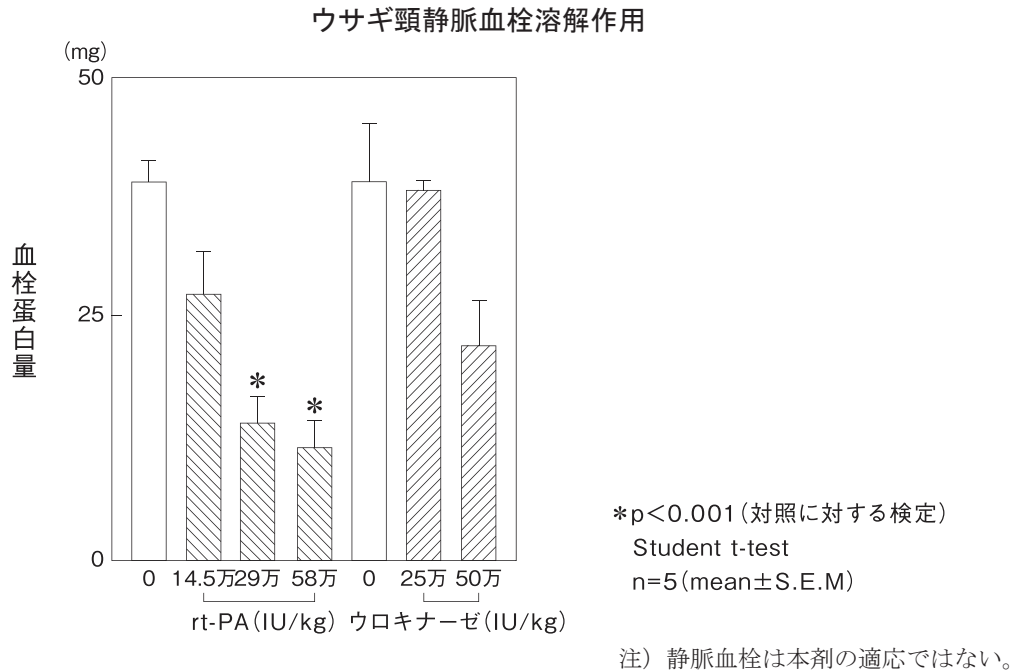
2. ヒト血漿クロット溶解作用 (in vitro) ¹⁹⁾

ヒト血漿にトロンビンを加え、血漿クロットを調製した。このクロットに対する薬剤の溶解作用を検討した結果、ヒト血漿クロットを濃度依存的に減少させた。



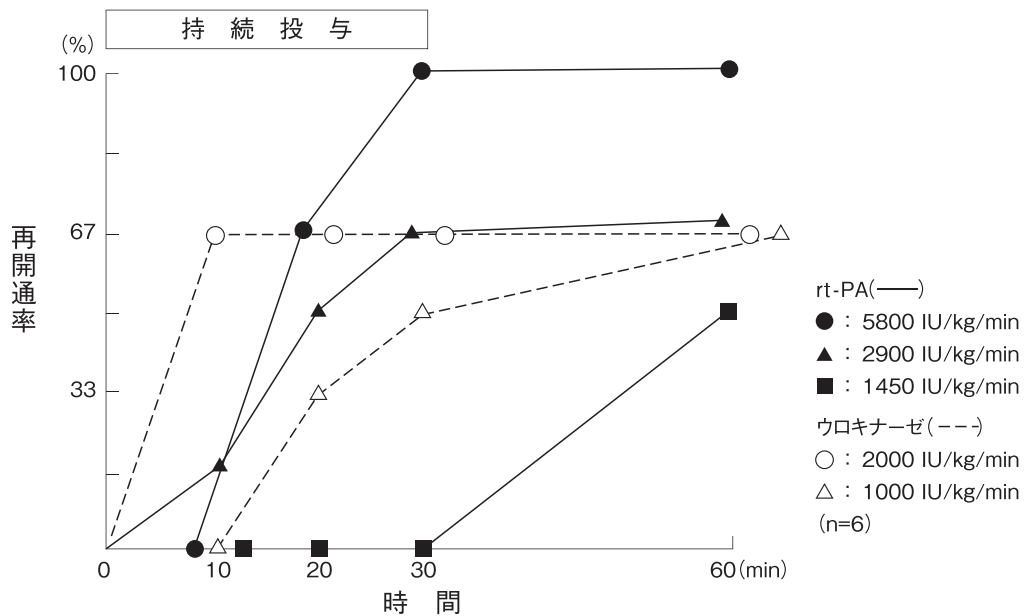
3. ウサギ頸静脈血栓溶解作用 (ウサギ) ²⁰⁾

ウサギ右外頸静脈に毛糸を通し、自家血とトロンビンを加えて血栓を生成させた。各用量の rt-PA の 10% を急速投与し、残りを 4 時間かけて持続投与した結果、ウサギ頸静脈血栓を用量依存的に減少させた。



4. イヌ冠動脈血栓溶解作用 (イヌ) ²¹⁾

イヌの左総頸静脈から左冠動脈前下行枝に銅製コイルを挿入留置し閉塞性の血栓を生成させた。各用量の rt-PA 投与 30 分後の開通率は用量に依存して増加した。

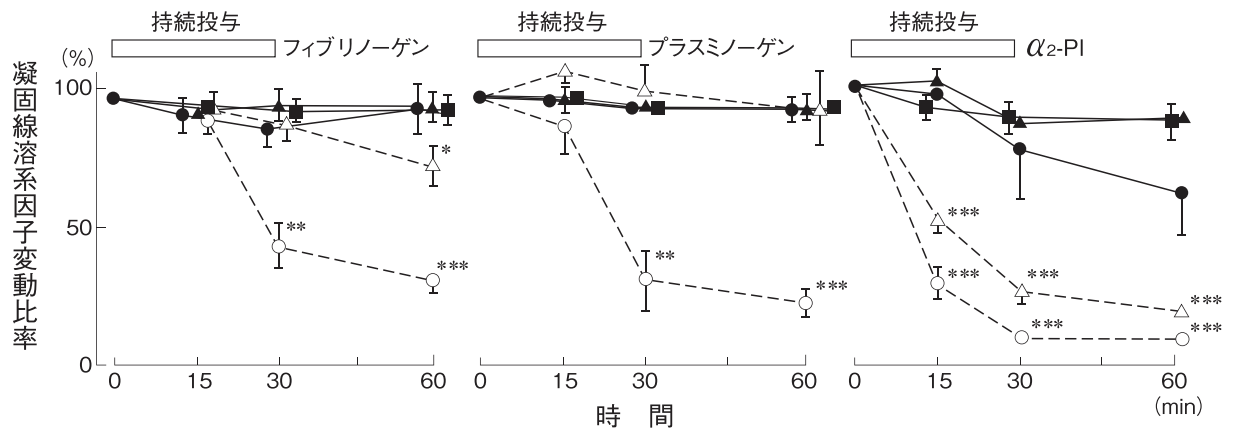


<参考>凝固線溶系への影響（イヌ）²¹⁾

イヌ冠動脈血栓溶解実験において同時に測定した凝固線溶系因子の変動を下図に示した。

rt-PA 投与により、 α_2 -プラスミンインヒビター活性が軽度に低下したが、フィブリノーゲン、プラスミンに対する影響は認められなかった。この傾向は、他のヒト血漿クロット溶解実験、ウサギ頸静脈血栓溶解実験及びヒトに対する試験においても同様に確認されている。¹⁹⁾

イヌ冠動脈血栓溶解時の凝固線溶系因子変動



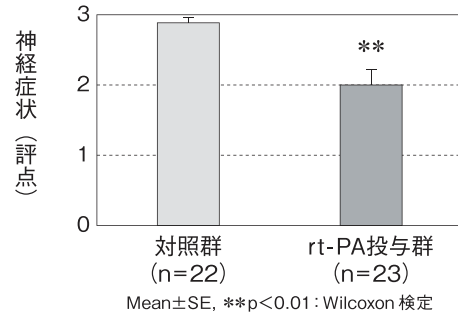
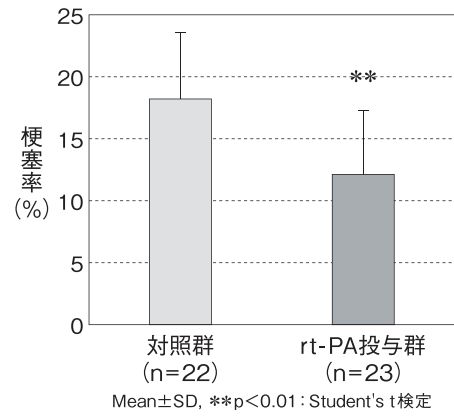
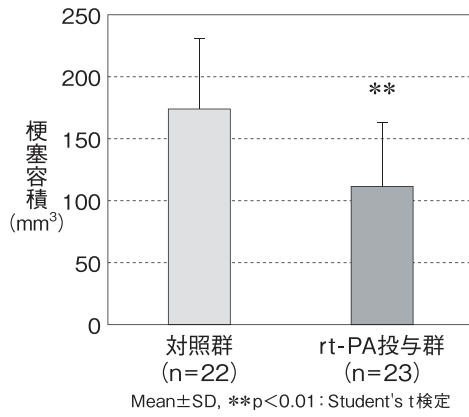
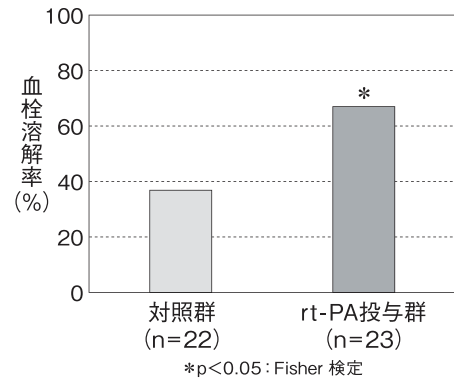
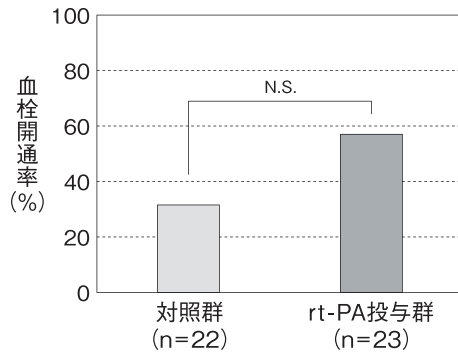
rt-PA ●: 5800IU/kg/min ▲: 2900IU/kg/min ■: 1450IU/kg/min (n=6)
 ウロキナーゼ ○: 2000IU/kg/min △: 1000IU/kg/min(n=6)
 * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001 (vs 投与前値: Paired t-test) mean ± S.E.

5. ラット中大脳動脈血栓溶解作用（ラット）²²⁾

ラットにローズベンガルを静脈内投与後、左中大脳動脈に緑色光を 10 分間照射して血栓を生成させた。血栓生成直後から 30 分間かけて 3mg/kg の rt-PA を静脈内注入すると、対照群（溶媒投与群）と比較して梗塞容積の低減、梗塞率の減少及び神経症状の改善が認められた。

	対照群 (n = 22)	rt-PA 投与群 (n = 23)
血栓開通率 (%)	31.8	56.5
血栓溶解率 (%)	36.4	69.6 ¹⁾
梗塞率 (%)	18.24±5.39	11.98±5.31 ^{**2)}
梗塞容積 (mm ³)	175.57±56.86	111.72±51.08 ^{**2)}
神経症状 (評点)	2.9±0.3	2.0±1.0 ^{**3)}
血漿中濃度 (μg/mL)	— ⁴⁾	投与 15 分後; 2.47±0.31 投与 30 分後; 2.24±0.43

1) Fisher 検定、2) Student's t 検定、3) Wilcoxon の順位和検定、4) 測定を実施していない、* : p < 0.05、** : p < 0.01



<参考>神経症状の評点判定基準

- 0: 神経症状がみられない
- 1: 尾を持ち上げたときに右に頭を向けるが、立ち上がりはしない
- 2: 尾を持ち上げたときにゆっくりとした右の立ち上がりをする
- 3: 尾を持ち上げたときに直ちに右への立ち上がりをする

(3) 作用発現時間・持続時間:

該当資料なし

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

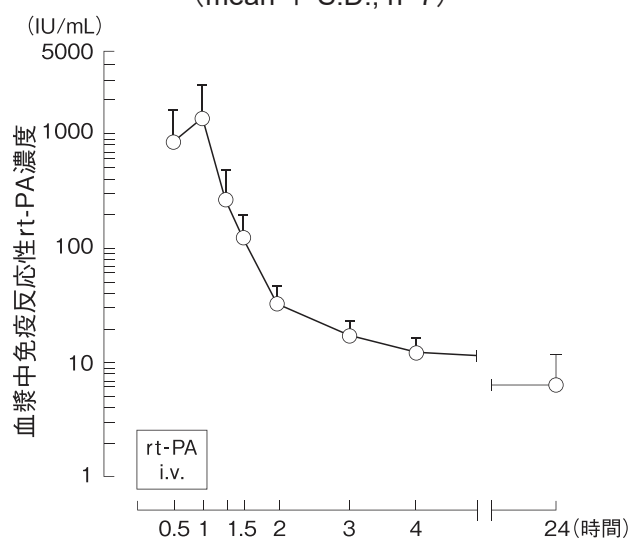
(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²³⁾：

急性心筋梗塞患者7例に rt-PA 43.5 万国単位 (IU) /kg を1時間で静脈内投与したときの血漿中免疫反応性 rt-PA 濃度 (ELISA 法) の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

静脈内投与したときの血漿中免疫反応性 rt-PA 濃度推移
(mean + S.D., n=7)



静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

t_{max} (min)	C_{max} (IU/mL)	$AUC_{0\sim\infty}$ (IU · h/mL)	半減期 (min)		CL_{total} (L/h/kg)
			$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	
55	1302.7±1330.1	1343.2±1218.3	6.3±2.2	84.2±47.7	0.490±0.393

mean±S.D., n=7

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項を参照

- (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²³⁾：

2-compartment open model (MULTI)

- (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²³⁾：

α 相：0.12±0.04 (min⁻¹) β 相：0.01±0.01 (min⁻¹)

- (5) クリアランス²³⁾：

0.490±0.393 (L/hr/kg)

- (6) 分布容積：

該当資料なし

- (7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

3.吸収

該当しない

4.分布

- (1) 血液－脳関門通過性：

「VII.4.(5) その他の組織への移行性」の項参照

- (2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>²⁴⁾

¹²⁵I-rt-PA 58 万 IU/kg を妊娠ラットに静脈内投与したとき、胎児への放射能の移行が認められたが、その多くは TCA 非沈殿性であり、¹²⁵I-rt-PA が代謝されて生成した低分子の代謝物又は遊離の ¹²⁵I が移行したものと推察された。

(3) 乳汁への移行性 :

<参考: ラット (放射能濃度での検討) > ²⁴⁾

¹²⁵I-rt-PA 58 万 IU/kg を授乳ラットに静脈内投与したとき、乳汁中に放射能が移行したが、免疫反応性 rt-PA は検出されず、¹²⁵I-rt-PA が代謝されて生成した低分子の代謝物又は遊離の ¹²⁵I が移行したものと考えられ、未変化体は、乳汁中に移行しないと推察された。

(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 (放射能濃度での検討) > ²⁵⁾

雄性ラットに ¹²⁵I-rt-PA 58 万 IU/kg を静脈内投与したときの投与 5 分後の組織内放射能濃度を測定したとき、肝臓>骨髄>脾臓>副腎>腎臓の順で分布が認められた。なお、脳へはほとんど分布しなかった。

組織内濃度 (IU/g 又は IU/mL)

臓器	雄	雌
血漿	4988 (4971)	4768 (4758)
心臓	211.7 (196.6)	171.1 (150.8)
肝臓	11426 (10090)	11948 (9976)
腎臓	1589 (1415)	1589 (1375)
脳	32.5 (30.7)	30.7 (28.4)
肺	591.6 (550.4)	523.7 (489.5)
脾臓	2871 (2390)	2332 (2047)
副腎	2459	2424
骨髄	2929	2529
睾丸	39.4	—
子宮	—	67.3

() 内 : TCA (trichloro acetic acid) 沈殿性放射能濃度

5.代謝²⁵⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：肝臓と推定される。

代謝経路：該当資料なし

なお、本剤を投与したヒト血漿中には、rt-PA 抗体に対する免疫反応性は有するが線溶活性を失った代謝物の存在が示唆された。

(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：

活性のある代謝物は検出されていない。

(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

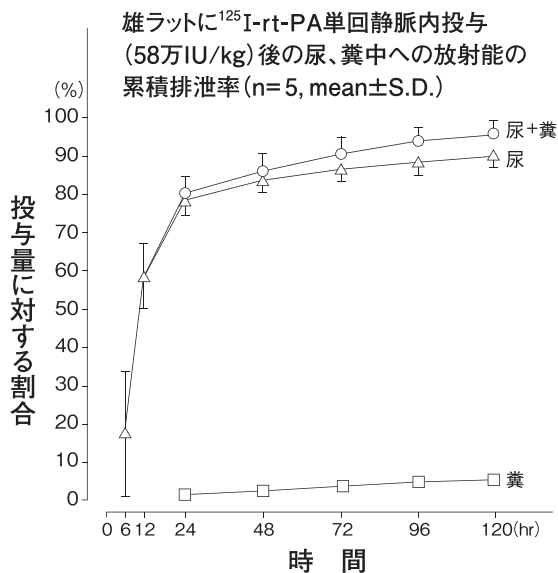
(1) 排泄部位及び経路¹⁴⁾：

血漿中には rt-PA 抗体に対する免疫反応性は有するが線溶活性を失った代謝物の存在が示唆されている。

健常成人 15 例に rt-PA1.45 万、2.9 万及び 5.8 万 IU/kg（各 5 例）を 1 時間静脈内持続投与し、投与後 24 時間までの尿中の免疫反応性 rt-PA 濃度及び線溶活性を測定した。その結果、尿中には免疫反応性 rt-PA 及び rt-PA による線溶性は認められず、未変化体は尿中に排泄されないものと推察された。

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> ²⁵⁾

ラットに ¹²⁵I-rt-PA を静脈内投与したとき、放射能の排泄は速やかであり、投与放射能量の約 95%が尿糞中に排泄された。尿中には未変化 rt-PA は認められなかった。



(2) 排泄率：

「VII.6.(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度：

「VII.6.(1) 排泄部位及び経路」の項参照

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

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により脳出血による死亡例が認められているため、「2.禁忌」及び「8.重要な基本的注意」等に十分留意し、適応患者の選択を慎重に行った上で、本剤投与による頭蓋内出血等の出血性有害事象の発現に十分注意して経過観察を行うこと。

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

1.2 重篤な頭蓋内出血を起こす危険性が高いので、以下の基準を満たす状況下で使用すること。[8.4 参照]

- ・ 随時コンピューター断層撮影（CT）や核磁気共鳴画像（MRI）の撮影が可能な医療施設の SCU、ICU あるいはそれに準ずる体制の整った施設。
- ・ 頭蓋内出血が認められた場合等の緊急時に、十分な措置が可能な設備及び体制の整った医療施設。
- ・ 虚血性脳血管障害の診断と治療、CT 等画像診断に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

1.3 胸部大動脈解離の悪化あるいは胸部大動脈瘤破裂を起こし死亡に至った症例が報告されているため、胸痛又は背部痛を伴う、あるいは胸部 X 線にて縦隔の拡大所見が得られるなど、胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している可能性がある患者では、適応を十分に検討すること。

〔解説〕

1.1 本剤の虚血性脳血管障害急性期及び急性心筋梗塞を対象とした臨床試験において、脳出血が認められており、うち死亡に至った症例もあることから、警告として特に注意を喚起するため設定した。

1.2 ・ 国内における臨床試験において、本剤投与後 36 時間以内に神経症候の明らかな悪化を伴う頭蓋内出血（症候性頭蓋内出血）が 6 例/103 例（5.8%）発現した。また、米国で実施された NINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）試験においては、症候性頭蓋内出血がプラセボ投与群 0.6%に対して、本剤投与群では 6.4%発現したことを勘案し設定した。

- ・ 症候性頭蓋内出血は予後不良に繋がり、また、早期発見による適切な処置が必要であると考えられるため、本剤を使用できる医療施設及び医師を限定するために設定した。

SCU：脳卒中集中治療室（Stroke Care Unit）

ICU：集中治療室（Intensive Care Unit）

〔「VIII.5.」の項参照〕

1.3 胸部大動脈解離や胸部大動脈瘤を合併している症例に本剤が使用され、胸部大動脈解離の悪化あるいは胸部大動脈瘤破裂により死亡に至った症例が 10 例集積されたこと、AHA/ASA 成人虚血性脳卒中急性期ガイドライン*に「大動脈解離」に関連する記載がされていることから設定した。

*AHA/ASA の成人虚血性脳卒中急性期ガイドラインの記載状況

2007年5月に雑誌 Stroke においてAHA (American Heart Association) とASA (American Stroke Association) により作成された成人虚血性脳卒中急性期のガイドライン中の「大動脈解離」に関する記述は以下のとおり。

1. 大動脈解離はまれに急性虚血性脳卒中に合併していることがあるので注意が必要である。(1664頁「2. Physical Examination」の項)
2. 大動脈解離を合併した脳卒中患者では緊急の抗高血圧療法が必要である。(1670頁「D. Arterial Hypertension」の項)
3. 大動脈解離は持続する低血圧を引き起こす可能性がある。持続する低血圧は脳卒中中の転帰に悪影響がある。(1672頁「E. Arterial Hypotension」の項)

参考文献 : Adams HP Jr, et al., Stroke vol.38 : 1655-1711, 2007

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

- 2.1 デフィブロチドナトリウムを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.2 出血している患者 (頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、喀血) [出血を助長するおそれがある。]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 急性膵炎の患者 [急性膵炎が悪化したり、出血するおそれがある。]
- 2.5 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 4.5 時間以内)〉

- 2.6 くも膜下出血の疑いのある患者
- 2.7 脳出血を起こすおそれの高い以下の患者
 - ・ 投与前に適切な降圧治療を行っても、収縮期血圧が 185mmHg 以上又は拡張期血圧が 110mmHg 以上の患者 [9.1.7 参照]
 - ・ 投与前の血糖値が 400mg/dL を超える患者 [9.1.6 参照]
 - ・ 投与前 CT で早期虚血性変化 (脳実質の吸収値がわずかに低下あるいは脳溝の消失) が広範に認められる患者
 - ・ 投与前 CT (又は MRI) で正中線偏位などの圧排所見が認められる患者
 - ・ 頭蓋内出血の既往又は頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤などの出血性素因のある患者
 - ・ 脳梗塞の既往のある患者 (3 ヶ月以内) [9.1.1 参照]
 - ・ 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は傷害を受けた患者 (3 ヶ月以内)
- 2.8 出血するおそれの高い以下の患者 [出血を助長するおそれがある。]
 - ・ 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者 (21 日以内)
 - ・ 大手術後、日の浅い患者 (14 日以内)
 - ・ 投与前の血小板数が 100,000/mm³ 以下の患者 [9.1.8 参照]

2.9 経口抗凝固薬やヘパリンを投与している患者においては、投与前のプロトロンビン時間－国際標準値（PT-INR）が 1.7 を超えるか又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が延長している患者

2.10 投与前の血糖値が 50mg/dL 未満の患者 [低血糖状態による意識障害との鑑別が困難である。]

2.11 発症時に痙攣発作が認められた患者 [てんかんによる痙攣発作との鑑別が困難である。]

〈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）〉

2.12 出血するおそれの高い以下の患者 [出血を助長するおそれがある。]

- ・ 頭蓋内出血の既往又は頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤などの出血性素因のある患者
- ・ 脳梗塞の既往のある患者（3 ヶ月以内） [9.1.1 参照]
- ・ 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は傷害を受けた患者（3 ヶ月以内）
- ・ 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者（21 日以内）
- ・ 大手術後、日の浅い患者（14 日以内）

2.13 重篤な高血圧症の患者 [脳出血を起こすおそれがある。]

〔解説〕

2.1 デフィブロチドナトリウム（販売名：デファイテリオ静注）との併用により、血栓線溶系作用が増強される可能性があることから、「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。[「VIII.7.(1)」の項参照]（追記：2019 年 10 月改訂時（自主改訂））

2.2 本剤の血栓溶解作用により、出血を更に助長し、止血が困難になるおそれがあることから設定した。

2.3、2.4、2.6～2.9、2.12、2.13.

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り、予後不良で重篤な出血を来しやすいことから設定した。

※2.3. [「VIII.6.(3)」の項参照]

2.7、2.8、2.12. [「VIII.6.(1)」の項参照]

2.5 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性があることから設定した。

2.6 虚血性脳血管障害急性期の降圧療法については、以下のガイドラインにおける記載が参考となる。

ASA ガイドライン 2003

- ・ ニトロプルシドナトリウムの静脈内投与以外で血圧降下できる患者は（本治療に）適格。
- ・ 本剤投与前の血圧が 185/110 mm Hg を超えている場合は、ラベタロール静注（注射剤は本邦未発売）又は経皮吸収硝酸薬により降圧。

日本高血圧治療ガイドライン

- ・ 前値の 85～90%を目標。ニカルジピン、ジルチアゼム等の微量点滴静注を行う。

2.10.、2.11.

AHA 及び ASA のガイドライン及び欧米で販売されているアルテプラーゼ製剤の添付文書等を勘案し、設定した。

※：2.2～2.13.

従来の添付文書、AHA (American Heart Association) 及び ASA (American Stroke Association) のガイドライン、欧米のアルテプラーゼ製剤の添付文書並びに NINDS 試験、国内での臨床試験における選択・除外基準を勘案し設定した。

3.効能又は効果に関連する注意とその理由

「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注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5.重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 重篤な出血が起こることがあるので、出血の早期発見に留意し、血液凝固能等の血液検査を頻回に行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.2 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、尿道カテーテル挿入等に十分注意すること。
- 8.3 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー反応等が起きる可能性があるため、観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

- 8.4 本剤の投与により脳出血の危険性が高まるため、本剤の投与は SCU、ICU あるいはこれに準ずる体制の整った施設において実施し、患者の状態の観察を十分に行うこと。[1.2 参照]
- 8.5 本剤投与中及び投与後 24 時間以内は、意識状態や神経症状の観察を頻回に行い、意識状態や神経症状の急激な悪化に注意すること。なお、急激な意識状態又は神経症状の悪化が認められた場合には CT 等の画像診断を行い、脳出血の有無を確認すること。
- 8.6 本剤投与中及び投与後は血圧のモニタリングを頻回に行い、収縮期血圧を 180mmHg 以下及び拡張期血圧を 105mmHg 以下に保つよう降圧薬の投与等適切なコントロールをすること。

なお、米国における虚血性脳血管障害に対する治療ガイドラインでは、本剤投与開始後 24 時間の血圧管理について、次のように推奨されている。

投与開始 2 時間までは 15 分毎、次の 6 時間は 30 分毎、24 時間までは 60 分毎に血圧を確認すること、各時点での収縮期血圧が 180mmHg 又は拡張期血圧が 105mmHg を超えていた場合、血圧を 5～10 分おいて再度確認し、適切な方法で

降圧療法を行うこと、降圧治療中は頻回に血圧の確認を行い低血圧の防止に努めること。

- 8.7 本剤投与後 24 時間以内に血液凝固阻止作用を有する薬剤並びに血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤を投与した場合の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤投与後 24 時間以内は、これらの薬剤を投与しないことが望ましい。本剤投与後 24 時間以降は、これらの薬剤による標準的治療が実施可能であるが、画像所見で頭蓋内出血の有無を確認すること。ただし、ヘパリンについては本剤投与後 24 時間以内でも血管造影時のフラッシュヘパリン等で 5,000 単位を超えない場合は医療上の必要性に応じて投与できる。なお、その際、脳出血発生のリスクに十分に注意すること。[10.2 参照]
- 8.8 エダラボンの併用投与については、本剤の臨床試験において併用が禁止されたため、併用時の効果・安全性について情報はない。エダラボンの併用投与に際しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与の際は継続して十分な観察を行うこと。
- 8.9 虚血部位の再開通にて血流が再開することにより、梗塞部位に脳浮腫や出血性梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.10 本剤投与の対象となる虚血性脳血管障害は、心疾患を合併していることが多いため、本剤投与中あるいは投与後には心電図モニター、輸液の管理など全身状態に対する観察・管理を慎重に行うこと。
- 8.11 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。

〈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）〉

- 8.12 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等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。
- 8.13 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及び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こと。[9.1.1、10.2 参照]
- 8.14 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。ヘパリン並びに本剤は、単独でも出血を引き起こすことがあるので、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。[10.2 参照]
- 8.15 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（心室細動、心室頻拍、心室固有調律、心室性期外収縮等）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。
- 8.16 本剤の投与開始後に心破裂が起こることがあるので十分に注意すること。

〔解説〕

- 8.1 本剤の投与により出血を惹起するおそれがあることから、投与中及び投与後の出血の早期発見に留意すべく設定した。血液凝固能の検査項目としては活性化全血凝固時間（ACT）や活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等がある。

なお、本剤の臨床試験時には、投与前、投与2時間後、投与24時間後に血液検査を実施した。[「VIII.8.(1)」の項参照]

参考)本剤の臨床試験では凝固線溶系の指標として、フィブリノーゲン、フィブリン-フィブリノーゲン分解産物(FDP)、D-ダイマーを測定した。

- 8.2 本剤の臨床試験時及び市販後において穿刺部位からの出血が報告されていることから設定した。
- 8.3 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー反応等を来すおそれがあることから、注意喚起のため設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.4 本剤の血栓溶解作用により、脳出血を惹起するおそれがあること及び虚血性脳血管障害急性期の重篤性を考慮し、診断及び治療に十分な設備を有する施設で本剤が使用されるよう設定した。[「VIII.1.」の項参照]

SCU：脳卒中集中治療室 (Stroke Care Unit)

ICU：集中治療室 (Intensive Care Unit)

- 8.5 意識状態や神経症状の急激な悪化が認められる患者では脳出血、頭蓋内出血のおそれがあることから設定した。なお、ASAガイドライン2003では、投与中は15分毎に、続く6時間は30分毎に、さらに24時間までは1時間毎に神経学的評価を実施することとなっている。
- 8.6 重症の高血圧症は脳出血の危険因子であることから設定した。
- 8.7 本剤投与後24時間以内に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、アルガトロバン等）並びに血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、オザグレルナトリウム、塩酸チクロピジン等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を投与した場合の安全性及び有効性は検討しておらず、確立していないため設定した。また、本剤投与後24時間以降にこれら薬剤を投与する場合には、脳出血の危険性に十分注意するよう設定した。[「VIII.7.(2)」の項参照]
- 8.8 本剤との併用については、臨床試験時に併用が禁止されたために有効性及び安全性は検討しておらず、確立していないため設定した。
- 8.9 本剤投与後、虚血部位の血流が再開通することにより、梗塞部位に脳浮腫や出血性梗塞があらわれるおそれがあることから設定した。
- 8.10 本剤投与の対象となる虚血性脳血管障害は、心疾患を合併（心原性脳梗塞等）していることが多いことから全身状態に対する注意喚起の観点から設定した。
- 8.11 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者（家族等）に対して、起こり得る出血性脳梗塞等の副作用や頻回の検査の必要性について十分な説明を行うよう設定した。
- 8.12 急性心筋梗塞の重篤性を考慮し、診断及び治療に十分な設備を有する施設で本剤が使用されるよう設定した。

CCU：冠疾患集中治療室 (Coronary Artery Care Unit)

- 8.13 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こと、並びに本剤と他の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との相加作用により、出血傾向を増強し、重篤な出血の危険性が高まることから設定した。[「VIII.6.(1)」、**「VIII.7.(2)」**の項参照]

- 8.14 ヘパリンは再閉塞を防止する目的で本剤との併用若しくは本剤の後療法に用いられる。ヘパリン並びに本剤は、単独でも出血を惹起するおそれがあり、動脈穿刺時の注意喚起のため設定した。[「VIII.7.(2)」の項参照]
- 8.15 心室細動及び心室頻拍等の重篤な不整脈は冠動脈閉塞が発現持続した場合に高率に発現するが、本剤の臨床試験時及び市販後において血流再開通時随伴症状として、これら重篤な不整脈も報告されていることから設定した。
- 8.16 本剤の臨床試験時及び市販後において心破裂が報告されていることから設定した。

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 出血するおそれがある以下の患者

- ・ 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）
- ・ 脳梗塞の既往歴のある患者（3ヵ月以内に脳梗塞の既往のある患者を除く）[2.7、2.12 参照]
- ・ 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
- ・ 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中の患者 [8.13、10.2 参照]

9.1.2 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）〉

9.1.3 重度の神経障害（NIH Stroke Scale 23以上）又は重度の意識障害（Japan Coma Scale 100以上）のある患者

[9.8.2 参照]

9.1.4 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者

心嚢液貯留を起こすおそれがある。

9.1.5 コントロール不良の糖尿病の患者

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。

9.1.6 血糖値の高い患者（投与前の血糖値が400mg/dLを超える患者を除く）

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。[2.7 参照]

9.1.7 血圧の高い患者（投与前に適切な降圧治療を行っても、収縮期血圧が185mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者を除く）

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。[2.7 参照]

9.1.8 血小板数の低い患者（投与前の血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以下の患者を除く）

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。[2.8 参照]

〈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）〉

9.1.9 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）

脳塞栓を起こすおそれがある。

9.1.10 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者

脳塞栓又は心嚢液貯留を起こすおそれがある。

〔解説〕

9.1.1 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ため設定した。

〔VIII.2.〕、〔VIII.5.〕、〔VIII.7.(2)〕の項参照]

9.1.2 本剤は蛋白製剤であり、投与した場合にアナフィラキシー反応等を来す可能性があることから設定した。

9.1.3 欧米でのアルテプラゼ製剤の添付文書において、重度の神経障害（NIHSS 23 以上）の患者や 75 歳以上の高齢の患者では頭蓋内出血のリスクが高まる旨の記載があること、また重度の意識障害（JCS 100 以上）の患者についても同様のリスクが考えられることから設定した。〔VIII.6.(8)〕の項参照]

9.1.4 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ため設定した。

9.1.5 コントロール不足の糖尿病患者では血糖値の高い状態が続くこと、並びに血糖値の高い患者では脳出血の危険性が高まるとの報告²⁶⁾があることから設定した。

9.1.6.～9.1.8.

血圧や血糖値の高い患者では脳出血の危険性が高まるとの報告²⁶⁾があることから設定した。〔VIII.2.〕の項参照]

9.1.9 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ため設定した。

9.1.10 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ため設定した。

※従来の添付文書、AHA 及び ASA のガイドライン、欧米のアルテプラゼ製剤の添付文書並びに NINDS 試験、国内での臨床試験における選択・除外基準を勘案し設定した。

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

腎障害が悪化したり、出血するおそれがある。

〔解説〕

重篤な腎障害のある患者では、代謝・排泄能の低下により本剤の作用が増強するおそれがあるため設定した*。

※従来の添付文書、AHA 及び ASA のガイドライン、欧米のアルテプラゼ製剤の添付文書並びに NINDS 試験、国内での臨床試験における選択・除外基準を勘案し設定した。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が悪化したり、出血するおそれがある。[2.3 参照]

〔解説〕

〔「Ⅷ.2.」の項参照〕

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦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）で高用量にて胚・胎児死亡が報告されていること及び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。

〔解説〕

本剤の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しての使用経験はない。加えて、ウサギを用いた胎児器官形成期投与試験において高用量投与群にて胚・胎児死亡が報告されていること及び本剤の線維素溶解作用から早期胎盤剥離が起こる可能性が示唆されたことから設定した。

(6) 授乳婦：

設定されていない

(7) 小児等：

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。

〔解説〕

本剤の臨床試験は成人に対して実施し、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象としていないため設定した。

(8) 高齢者 :

9.8 高齢者

慎重に投与すること。出血の危険性が高まるおそれがある。

9.8.1 75 歳以上の高齢者

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。脳出血等の重篤な出血が起こることがある。

9.8.2 重度の神経障害（NIH Stroke Scale 23 以上）又は重度の意識障害（Japan Coma Scale 100 以上）のある高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）

適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。[9.1.3 参照]

【解説】

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあること、並びに高齢者への投与により出血が生じた場合、病態の重篤化を招くおそれがあることから設定した。

9.8.1 欧米のアルテプラザー製剤の添付文書において 75 歳以上の高齢者で脳出血の頻度が高まるとの記載があることから設定した。

欧米のアルテプラザー製剤の添付文書において、75 歳を超える高齢者で出血を含めた副作用の危険性が高まることが記載されていることから設定した。

また、AHA のガイドラインでは、血栓溶解剤の適応は年齢 75 歳未満と示されていることから、高齢者への本剤の適用を慎重に行うよう設定した。

9.8.2 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ため設定した*。

【「VIII.6.(1)」の項参照】

*従来からの添付文書、AHA 及び ASA のガイドライン、欧米のアルテプラザー製剤の添付文書並びに NINDS 試験、国内での臨床試験における選択・除外基準を勘案し設定した。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

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
デフィプロチドナトリウム (デファイテリオ) [2.1 参照]	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 ²⁷⁾ 。

【解説】

<追記 : 2019 年 10 月改訂時（自主改訂）>

デフィプロチドナトリウム（販売名：デファイテリオ静注）との併用により、血栓線溶系作用が増強される可能性があることから、「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。【「VIII.2.」の項参照】

(2) 併用注意とその理由：

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 ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩 リバーロキサバン等 [8.7、8.13、8.14、9.1.1 参照]	出血傾向が助長されることがある。	血液凝固作用を阻害することにより凝固時間を延長し、出血傾向が増強されることが考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン オザグレルナトリウム チクロピジン塩酸塩 クロピドグレル硫酸塩 シロスタゾール ジピリダモール等 [8.7、8.13、9.1.1 参照]	出血傾向が助長されることがある。	血小板凝集を抑制することにより、出血傾向が増強されることが考えられる。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 [8.7、8.13、9.1.1 参照]	出血傾向が助長されることがある。	プラスミノーゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向が増強されることが考えられる。
アプロチニン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	アプロチニンが本剤の作用を阻害する。
レカネマブ	左記薬剤投与中に脳出血を発現した場合、出血を助長するおそれがある。	左記薬剤の副作用として脳出血の報告がある。併用により本剤が出血を助長する可能性がある。

【解説】

・血液凝固阻止作用を有する薬剤

血栓溶解作用を有する本剤と抗凝血作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が増強するおそれがあることから設定した^{28~31)}。

併用する場合は、出血の有無を十分確認し、血液凝固能検査等出血管理を行いながら、本剤を減量する等慎重に投与すること。出血が認められた場合には本剤投与を中止する。ヘパリン投与例では必要に応じて硫酸プロタミンの使用を考慮する。出血のコントロールが困難な場合は止血剤(トラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸)、蛋白分解酵素阻害剤(アプロチニン)を投与する。止血効果がなお得られない場合には、新鮮凍結血漿を投与する^{28, 29, 32)}。[「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」の項参照]

・血小板凝集抑制作用を有する薬剤

血栓溶解作用を有する本剤と血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が増強するおそれがあることから設定した³¹⁾。

併用する場合は、出血の有無を十分確認し、血液凝固能検査等出血管理を行いながら、本剤を減量する等慎重に投与すること。出血が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」の項参照]

・血栓溶解剤

両薬剤の薬理作用（血栓溶解作用）の相加作用により出血傾向が増強するおそれがあることから設定した³¹⁾。

併用する場合は、出血の有無を十分確認し、血液凝固能検査等出血管理を行いながら、本剤を減量する等慎重に投与すること。出血が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」の項参照]

・アプロチニン

本剤は血栓中でプラスミノゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解する。アプロチニンは *in vitro* でプラスミン活性化因子やプラスミンの作用を阻害することが報告されている³³⁾。したがって、併用により本剤の血栓溶解作用が減弱するおそれがあることから設定した。

併用した場合には、血液凝固阻止剤による処置を行う。

<追記：2024年5月改訂時（自主改訂）>

レカネマブ（遺伝子組換え）（販売名：レケンビ点滴静注 200mg / レケンビ点滴静注 500mg）の副作用として脳微小出血を含む脳出血が報告されている。

血栓・塞栓症の治療として、レカネマブ投与中に本剤による血栓溶解療法を受けた場合、本剤が出血を助長する可能性があることから、レカネマブの併用注意の項に本剤が記載された。

これを受けて、本剤の同項にもレカネマブを追記し、同様の注意喚起を行うこととした。

8.副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な出血

脳出血（2.5%：脳、0.4%：心）、消化管出血（0.7%：脳、0.6%：心）、肺出血（0.1%未満：脳、0.1%未満：心）、後腹膜出血（0.1%未満：脳、0.1%未満：心）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ので注意すること。[8.1 参照]

11.1.2 出血性脳梗塞（14.4%：脳）

11.1.3 脳梗塞（0.6%：脳）

11.1.4 ショック（0.1%未満：脳、0.1%：心）、アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難、じん麻疹等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.5 心破裂 (0.2% : 心)、心タンポナーデ (0.1%未満 : 脳、0.1%未満 : 心)

11.1.6 血管浮腫 (0.1%未満 : 脳)

舌、口唇、顔面、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。このような場合には、気道の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤の投与、気道確保等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 重篤な不整脈 (0.13% : 脳、0.1%未満 : 心)

心室細動、心室頻拍等があらわれることがある。

注) 発現頻度は、脳 : 虚血性脳血管障害急性期使用時、心 : 急性心筋梗塞使用時に基づく。

[解説]

- 11.1.1 これまでに本剤投与との関連性が否定できない脳出血、消化管出血、肺出血、後腹膜出血等の重篤な出血を来したとする症例が報告されていることから設定した。[「VIII.5.」の項参照]
- 11.1.2 これまでに本剤投与との関連性が否定できない出血性脳梗塞を来したとする症例が報告されていることから設定した。
- 11.1.3 これまでに本剤投与との関連性が否定できない脳梗塞を来したとする症例が報告されていることから設定した。
- 11.1.4 これまでに国内外で本剤投与との関連性が否定できないショック、アナフィラキシー様症状を来したとする症例が報告されていることから設定した。
[「VIII.5.」の項参照]
- 11.1.5 これまでに本剤投与との関連性が否定できない心破裂、心タンポナーデを来したとする症例が報告されていることから設定した。
- 11.1.6 本剤投与との関連性が否定できない舌、口唇、顔面、咽頭、喉頭等の腫脹を来したとする症例が報告されていること及び欧米でのアルテプラーゼ製剤の添付文書に記載されていることから設定した。
- 11.1.7 これまでに本剤投与との関連性が否定できない心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈を来したとする症例が報告されていることから設定した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
出血傾向	血尿、歯肉出血、皮下出血、カテーテル穿刺部位からの出血等		
神経系		頭痛	
呼吸器			しゃっくり
肝臓		肝機能異常 (AST, ALT, ビリルビン, LDH, Al-P 上昇等)	
皮膚			紅斑
消化器		悪心・嘔吐	
その他		貧血	発熱、熱感、血圧低下、発汗

注) 発現頻度は虚血性脳血管障害急性期患者を対象とした使用成績調査及び製造販売後臨床試験、急性心筋梗塞患者を対象とした使用成績調査を含む。

〔解説〕

・出血傾向

出血関連の異常が認められたため記載した。

・神経系

頭痛が認められたため記載した。

・呼吸器

しゃっくりが認められたため記載した。

・肝臓

肝機能検査値の異常が認められたため記載した。

・皮膚

紅斑が認められたため記載した。

・消化器

悪心・嘔吐が認められたため記載した。

・その他

貧血、発熱、微熱、血圧低下、発汗が認められたため記載した。

●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）〉

1) 承認時、使用成績調査における副作用

時 期	承認時	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	22	942	942
調査症例数	103	7483	7586
副作用等の発現症例数	50	1627	1677
副作用等の発現件数	95	1959	2054
副作用等の発現症例率	48.54	21.74	22.11
副作用等の種類	承認時	使用成績調査	合 計
	発現症例（件数）率（％）		
感染症および寄生虫症	—	5（0.07）	5（0.07）
肺炎	—	3（0.04）	3（0.04）
腎盂腎炎	—	1（0.01）	1（0.01）
尿路感染	—	1（0.01）	1（0.01）
血液およびリンパ系障害	2（1.94）	10（0.13）	12（0.16）
貧血	2（1.94）	4（0.05）	6（0.08）
播種性血管内凝固	—	2（0.03）	2（0.03）
血小板減少症	—	1（0.01）	1（0.01）
出血性貧血	—	3（0.04）	3（0.04）
内分泌障害	—	1（0.01）	1（0.01）
尿崩症	—	1（0.01）	1（0.01）
代謝および栄養障害	—	4（0.05）	4（0.05）
糖尿病	—	1（0.01）	1（0.01）
高血糖	—	1（0.01）	1（0.01）
高ナトリウム血症	—	1（0.01）	1（0.01）
低ナトリウム血症	—	1（0.01）	1（0.01）
高アマラーゼ血症	—	1（0.01）	1（0.01）
精神障害	—	2（0.03）	2（0.03）
譫妄	—	1（0.01）	1（0.01）
不眠症	—	1（0.01）	1（0.01）
神経系障害	39（37.86）	1288（17.21）	1327（17.49）
意識変容状態	—	1（0.01）	1（0.01）
脳幹梗塞	—	1（0.01）	1（0.01）
大脳動脈塞栓症	—	7（0.09）	7（0.09）
大脳動脈閉塞	—	1（0.01）	1（0.01）
脳循環不全	—	1（0.01）	1（0.01）
脳出血	4（3.88）	145（1.94）	149（1.96）
脳梗塞	3（2.91）	30（0.40）	33（0.44）
痙攣	—	3（0.04）	3（0.04）
意識レベルの低下	—	1（0.01）	1（0.01）
ジスキネジー	—	1（0.01）	1（0.01）
てんかん	—	2（0.03）	2（0.03）

副作用等の種類	承認時	使用成績調査	合計
	発現症例（件数）率（％）		
頭蓋内出血	2 (1.94)	1 (0.01)	3 (0.04)
出血性脳梗塞	32 (31.07)	1055 (14.10)	1087 (14.33)
頭痛	4 (3.88)	8 (0.11)	12 (0.16)
水頭症	—	3 (0.04)	3 (0.04)
脳室内出血	—	11 (0.15)	11 (0.15)
くも膜下出血	—	19 (0.25)	19 (0.25)
振戦	—	1 (0.01)	1 (0.01)
声帯麻痺	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脳浮腫	—	58 (0.78)	58 (0.76)
頸動脈閉塞	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脊髄出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ラクナ梗塞	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭蓋内血腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眼障害	1 (0.97)	6 (0.08)	7 (0.09)
結膜出血	1 (0.97)	3 (0.04)	4 (0.05)
眼出血	—	2 (0.03)	2 (0.03)
眼瞼出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳および迷路障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓障害	4 (3.88)	25 (0.33)	29 (0.38)
急性心筋梗塞	—	4 (0.05)	4 (0.05)
狭心症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不整脈	1 (0.97)	1 (0.01)	2 (0.03)
心房細動	—	2 (0.03)	2 (0.03)
心停止	—	2 (0.03)	2 (0.03)
心不全	—	2 (0.03)	2 (0.03)
心タンポナーデ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心肺停止	—	2 (0.03)	2 (0.03)
心原性ショック	—	2 (0.03)	2 (0.03)
心筋梗塞	—	3 (0.04)	3 (0.04)
洞性徐脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
上室性期外収縮	1 (0.97)	—	1 (0.01)
頻脈	—	3 (0.04)	3 (0.04)
心室性期外収縮	2 (1.94)	—	2 (0.03)
心室細動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心室粗動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血管障害	—	29 (0.39)	29 (0.38)
大動脈瘤破裂	—	3 (0.04)	3 (0.04)
大動脈解離	—	7 (0.09)	7 (0.09)
血腫	—	2 (0.03)	2 (0.03)
高血圧	—	2 (0.03)	2 (0.03)
腸骨動脈血栓症	—	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用等の種類	承認時	使用成績調査	合計
	発現症例（件数）率（％）		
ショック	—	3（0.04）	3（0.04）
血管炎	—	1（0.01）	1（0.01）
出血性ショック	—	2（0.03）	2（0.03）
創傷出血	—	3（0.04）	3（0.04）
出血	—	1（0.01）	1（0.01）
高血圧緊急症	—	1（0.01）	1（0.01）
塞栓症	—	1（0.01）	1（0.01）
四肢静脈血栓症	—	1（0.01）	1（0.01）
末梢動脈閉塞性疾患	—	1（0.01）	1（0.01）
動脈閉塞性疾患	—	2（0.03）	2（0.03）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（1.94）	54（0.72）	56（0.74）
喘息	—	3（0.04）	3（0.04）
呼吸困難	—	1（0.01）	1（0.01）
鼻出血	—	34（0.45）	34（0.45）
喀血	—	1（0.01）	1（0.01）
血胸	—	1（0.01）	1（0.01）
しゃっくり	2（1.94）	1（0.01）	3（0.04）
咽頭出血	—	1（0.01）	1（0.01）
胸腔内出血	—	1（0.01）	1（0.01）
嚥下性肺炎	—	3（0.04）	3（0.04）
肺出血	—	2（0.03）	2（0.03）
肺水腫	—	2（0.03）	2（0.03）
呼吸停止	—	1（0.01）	1（0.01）
呼吸不全	—	2（0.03）	2（0.03）
気道出血	—	1（0.01）	1（0.01）
喘鳴	—	1（0.01）	1（0.01）
縦隔血腫	—	1（0.01）	1（0.01）
気管狭窄	—	1（0.01）	1（0.01）
胃腸障害	10（9.71）	163（2.18）	173（2.28）
便秘	—	2（0.03）	2（0.03）
胃出血	—	9（0.12）	9（0.12）
出血性胃潰瘍	—	4（0.05）	4（0.05）
胃炎	1（0.97）	2（0.03）	3（0.04）
胃腸出血	4（3.88）	11（0.15）	15（0.20）
歯肉出血	2（1.94）	65（0.87）	67（0.88）
吐血	—	1（0.01）	1（0.01）
血便排泄	—	1（0.01）	1（0.01）
口唇腫脹	—	1（0.01）	1（0.01）
メレナ	—	1（0.01）	1（0.01）
口腔内出血	1（0.97）	28（0.37）	29（0.38）
悪心	—	3（0.04）	3（0.04）
腭炎	—	1（0.01）	1（0.01）

副作用等の種類	承認時	使用成績調査	合計
	発現症例（件数）率（％）		
急性膵炎	—	1（0.01）	1（0.01）
直腸出血	—	2（0.03）	2（0.03）
後腹膜出血	—	2（0.03）	2（0.03）
上部消化管出血	—	17（0.23）	17（0.22）
嘔吐	2（1.94）	6（0.08）	8（0.11）
口唇出血	—	4（0.05）	4（0.05）
舌出血	—	3（0.04）	3（0.04）
下部消化管出血	—	1（0.01）	1（0.01）
腹腔内血腫	—	1（0.01）	1（0.01）
腹腔内出血	—	2（0.03）	2（0.03）
歯槽出血	—	3（0.04）	3（0.04）
肝胆道系障害	1（0.97）	37（0.49）	38（0.50）
急性胆嚢炎	—	2（0.03）	2（0.03）
肝機能異常	—	27（0.36）	27（0.36）
高ビリルビン血症	—	1（0.01）	1（0.01）
黄疸	1（0.97）	—	1（0.01）
肝障害	—	7（0.09）	7（0.09）
皮膚および皮下組織障害	12（11.65）	84（1.12）	96（1.27）
血管浮腫	—	1（0.01）	1（0.01）
皮膚炎	—	1（0.01）	1（0.01）
薬疹	—	1（0.01）	1（0.01）
紅斑	1（0.97）	—	1（0.01）
皮下出血	12（11.65）	86（1.15）	98（1.29）
発疹	—	1（0.01）	1（0.01）
スティーブンス・ジョンソン症候群	—	1（0.01）	1（0.01）
蕁麻疹	—	2（0.03）	2（0.03）
筋骨格系および結合組織障害	—	8（0.11）	8（0.11）
背部痛	—	1（0.01）	1（0.01）
出血性関節症	—	1（0.01）	1（0.01）
筋肉内出血	—	3（0.04）	3（0.04）
筋痙縮	—	2（0.03）	2（0.03）
筋炎	—	1（0.01）	1（0.01）
四肢痛	—	1（0.01）	1（0.01）
腎および尿路障害	1（0.97）	56（0.75）	57（0.75）
血尿	1（0.97）	28（0.37）	29（0.38）
神経因性膀胱	—	1（0.01）	1（0.01）
腎障害	—	2（0.03）	2（0.03）
腎不全	—	2（0.03）	2（0.03）
急性腎不全	—	1（0.01）	1（0.01）
腎梗塞	—	2（0.03）	2（0.03）
膀胱出血	—	8（0.11）	8（0.11）
尿道出血	—	6（0.08）	6（0.08）

副作用等の種類	承認時	使用成績調査	合計
	発現症例（件数）率（％）		
尿路出血	—	4（0.05）	4（0.05）
腎機能障害	—	2（0.03）	2（0.03）
尿管出血	—	1（0.01）	1（0.01）
生殖系および乳房障害	—	1（0.01）	1（0.01）
月経過多	—	1（0.01）	1（0.01）
全身障害および投与局所様態	7（6.80）	15（0.20）	22（0.29）
胸痛	—	1（0.01）	1（0.01）
異常感	—	1（0.01）	1（0.01）
注射部位血腫	2（1.94）	1（0.01）	3（0.04）
注射部位出血	1（0.97）	1（0.01）	2（0.03）
発熱	3（2.91）	4（0.05）	7（0.09）
全身健康状態低下	—	1（0.01）	1（0.01）
カテーテル留置部位出血	—	1（0.01）	1（0.01）
穿刺部位出血	1（0.97）	1（0.01）	2（0.03）
埋込み部位出血	—	1（0.01）	1（0.01）
血管穿刺部位出血	—	1（0.01）	1（0.01）
血管穿刺部位血腫	—	2（0.03）	2（0.03）
臨床検査	4（3.88）	25（0.33）	29（0.38）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	2（0.03）	2（0.03）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	2（0.03）	2（0.03）
血中アルブミン減少	—	1（0.01）	1（0.01）
血中ビリルビン増加	1（0.97）	1（0.01）	2（0.03）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	1（0.01）	1（0.01）
血中クレアチニン増加	—	1（0.01）	1（0.01）
血中乳酸脱水素酵素増加	1（0.97）	—	1（0.01）
血圧低下	—	4（0.05）	4（0.05）
血圧上昇	—	2（0.03）	2（0.03）
C-反応性蛋白増加	1（0.97）	—	1（0.01）
尿中血陽性	—	2（0.03）	2（0.03）
肝機能検査異常	—	3（0.04）	3（0.04）
総蛋白減少	—	1（0.01）	1（0.01）
赤血球数減少	—	2（0.03）	2（0.03）
白血球数減少	—	2（0.03）	2（0.03）
白血球数増加	—	3（0.04）	3（0.04）
尿中ウロビリルン陽性	1（0.97）	—	1（0.01）
トランスアミナーゼ上昇	—	2（0.03）	2（0.03）
血中アルカリホスファターゼ増加	—	1（0.01）	1（0.01）
便潜血	1（0.97）	—	1（0.01）
便潜血陽性	—	1（0.01）	1（0.01）
傷害、中毒および処置合併症	3（2.91）	45（0.60）	48（0.63）
耳介血腫	—	1（0.01）	1（0.01）
脳ヘルニア	1（0.97）	14（0.19）	15（0.20）

副作用等の種類	承認時	使用成績調査	合計
	発現症例（件数）率（％）		
頭血腫	—	1（0.01）	1（0.01）
硬膜外血腫	—	4（0.05）	4（0.05）
脂肪塞栓症	—	1（0.01）	1（0.01）
眼窩周囲血腫	1（0.97）	1（0.01）	2（0.03）
皮下血腫	—	8（0.11）	8（0.11）
硬膜下血腫	—	7（0.09）	7（0.09）
硬膜下出血	—	1（0.01）	1（0.01）
挫傷	1（0.97）	—	1（0.01）
処置後出血	—	4（0.05）	4（0.05）
外傷性出血	1（0.97）	—	1（0.01）
気管出血	—	4（0.05）	4（0.05）
脳過灌流症候群	—	1（0.01）	1（0.01）

器官別大分類	例数表示（発現率）
副作用名	件数表示（発現率）

2) 製造販売後臨床試験における副作用

製造販売後臨床試験において、58例中、副作用の発現例は24例（発現率41.4%）で、37件であった。その件数内訳は、出血性脳梗塞17件（29.3%）、皮下出血5件（8.6%）、肝機能異常4件（6.9%）、口腔内出血3件（5.2%）、血尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以上各2件、3.4%）、歯肉出血、血中ビリルビン増加、脳梗塞、頭痛（以上各1件、1.7%）であった。

〈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）〉

	承認時	市販後調査	計
調査症例数	449	3,318	3,767
副作用発現例数 (%)	62 (13.81)	205 (6.18)	267 (7.09)
副作用発現件数	81	233	314
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	市販後調査	計
出血関係*1)	52 (11.58)	179 (5.39)	231 (6.13)
血尿*2)	18 (4.01)	57 (1.72)	75 (1.99)
血腫	15 (3.34)	4 (0.12)	19 (0.50)
皮下出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)
穿刺部位皮下血腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)
出血傾向	9 (2.00)	5 (0.15)	14 (0.37)
穿刺部位からの出血*3)	5 (1.11)	31 (0.93)	36 (0.96)
出血	0	3 (0.09)	3 (0.08)
歯肉出血	5 (1.11)	25 (0.75)	30 (0.80)
皮下出血	3 (0.67)	11 (0.33)	14 (0.37)
吐血	4 (0.89)	5 (0.15)	9 (0.24)
消化管出血	3 (0.67)	12 (0.36)	15 (0.40)
脳出血	1 (0.22)	13 (0.39)	14 (0.37)
口腔内出血	1 (0.22)	7 (0.21)	8 (0.21)
タール便	1 (0.22)	0	1 (0.03)
後腹膜出血	0	2 (0.06)	2 (0.05)
血痰	0	2 (0.06)	2 (0.05)
肺出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)
貧血	1 (0.22)	7 (0.21)	8 (0.21)
貧血の悪化	0	2 (0.06)	2 (0.05)
血小板減少	0	3 (0.09)	3 (0.08)
血漿フィブリノーゲン減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)
線溶能亢進	0	4 (0.12)	4 (0.11)
中枢・末梢神経系障害	2 (0.45)	1 (0.03)	3 (0.08)
意識障害	2 (0.45)	0	2 (0.05)
痙攣	1 (0.22)	0	1 (0.03)
冷感	0	1 (0.03)	1 (0.03)
視覚障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
瞳孔不同	0	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管障害	3 (0.67)	4 (0.12)	7 (0.19)
悪心・嘔吐	3 (0.67)	4 (0.12)	7 (0.19)
肝臓・胆管系障害	0	8 (0.24)	8 (0.21)
ALT (GPT) 上昇	0	2 (0.06)	2 (0.05)
肝機能障害	0	4 (0.12)	4 (0.11)
肝障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	市販後調査	計
肝不全	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝胆道系酵素上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
代謝・栄養障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
Al-P 上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心・血管障害 (一般)	1 (0.22)	5 (0.15)	6 (0.16)
血圧低下	1 (0.22)	0	1 (0.03)
ショック	0	2 (0.06)	2 (0.05)
ショック症状	0	3 (0.09)	3 (0.08)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	5 (1.11)	6 (0.18)	11 (0.29)
心破裂	4 (0.89)	4 (0.12)	8 (0.21)
心嚢液貯留	1 (0.22)	2 (0.06)	3 (0.08)
心拍数・心リズム障害	0	4 (0.12)	4 (0.11)
徐脈	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心室性頻拍	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心室細動	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心停止	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血管 (心臓外) 障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
動脈塞栓症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器系障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸困難	0	1 (0.03)	1 (0.03)
泌尿器系障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
BUN 上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
一般的全身障害	2 (0.45)	2 (0.06)	4 (0.11)
熱感	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.05)
冷汗	1 (0.22)	0	1 (0.03)
発熱	1 (0.22)	0	1 (0.03)
胸部圧迫感	0	1 (0.03)	1 (0.03)

器官別大分類	例数表示 (発現率)
副作用名	件数表示 (発現率)

- *1) 器官別大分類ではなく、出血関係としてまとめた。
- *2) 検査値異常としての血尿を含む。
- *3) 創部出血を含む。

●基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査において、副作用の発現率に影響を及ぼす背景別要因を検討した。本剤で最も注意すべき副作用である症候性頭蓋内出血の発現率は、臨床病型、重症度、脳梗塞の既往の有無、合併症の有無、発症前の抗凝固薬・抗血小板薬投与の有無（全体、薬剤別）、併用薬剤の有無（種類別、薬剤別）、抗血小板薬の有無、early CT sign の有無、責任病巣の血管領域により有意差が認められた。

背景因子		例数	症候性頭蓋内出血発現例	
			例数	%
総症例数		7483	329	4.4
性別	男	4652	219	4.7
	女	2831	110	3.9
年齢 [区分 I]	15 歳未満	3	0	0.0
	15 歳以上 39 歳以下	89	1	1.1
	40 歳以上 49 歳以下	203	2	1.0
	50 歳以上 59 歳以下	828	32	3.9
	60 歳以上 69 歳以下	1840	87	4.7
	70 歳以上 79 歳以下	2786	125	4.5
	80 歳以上 89 歳以下	1521	76	5.0
	90 歳以上	210	6	2.9
	不明・未記載	3	0	0.0
年齢 [区分 II]	20 歳未満	5	0	0.0
	20 歳以上 64 歳以下	1859	66	3.6
	65 歳以上 74 歳以下	2498	120	4.8
	75 歳以上	3118	143	4.6
	不明・未記載	3	0	0.0
臨床病型	心原性脳塞栓症	4507	245	5.4
	アテローム血栓性脳梗塞	1836	44	2.4
	ラクナ梗塞	316	7	2.2
	鑑別困難・その他	811	33	4.1
	不明・未記載	13	0	0.0
収縮期血圧	150mmHg 未満	3540	144	4.1
	150～185mmHg 未満	3750	171	4.6
	185mmHg 以上	155	12	7.7
	不明・未記載	38	2	5.3
拡張期血圧	80mmHg 未満	3059	118	3.9
	80～110mmHg 未満	4179	198	4.7
	110mmHg 以上	167	9	5.4
	不明・未記載	78	4	5.1
投与前 JCS	0	1302	28	2.2
	1～3	3331	163	4.9
	10～30	2159	107	5.0
	100～300	583	31	5.3

背景因子		例数	症候性頭蓋内出血発現例		
			例数	%	
投与前 JCS	不明・未記載	108	0	0.0	
投与前 NIHSS [区分 I]	4 以下	306	4	1.3	
	5～9	1471	36	2.4	
	10～14	1542	67	4.3	
	15～20	1965	115	5.9	
	21 以上	1738	86	4.9	
	不明・未記載項目あり	461	21	4.6	
投与前 NIHSS [区分 II]	5 以下	567	9	1.6	
	6～10	1548	47	3.0	
	11～15	1540	78	5.1	
	16～20	1629	88	5.4	
	21～25	1099	58	5.3	
	26～30	421	22	5.2	
	31～35	131	1	0.8	
	36 以上	87	5	5.7	
	不明・未記載項目あり	461	21	4.6	
脳梗塞の既往	無	5909	244	4.1	
	有	1370	74	5.4	
	不明・未記載	204	11	5.4	
3 ヶ月以内の脳梗塞の既往	無	7198	314	4.4	
	有	81	4	4.9	
	不明・未記載	204	11	5.4	
合併症	無	967	25	2.6	
	有	6464	302	4.7	
	不明・未記載	52	2	3.8	
合併症（種類）	高血圧症	無	3581	142	4.0
		有	3850	185	4.8
	糖尿病	無	6160	245	4.0
		有	1271	82	6.5
	心疾患	無	3127	96	3.1
		有	4304	231	5.4
	虚血性心疾患	無	6729	281	4.2
		有	702	46	6.6
	心房細動	無	4100	135	3.3
		有	3331	192	5.8
	弁膜症	無	7113	308	4.3
		有	318	19	6.0
	心不全	無	6752	296	4.4
		有	679	31	4.6
	心疾患その他	無	6948	306	4.4
		有	483	21	4.3

背景因子		例数	症候性頭蓋内出血発現例		
			例数	%	
合併症（種類）	肝機能障害	無	7261	316	4.4
		有	170	11	6.5
		重篤	2	0	0.0
		非重篤	163	11	6.7
		不明・未記載	5	0	0.0
	腎機能障害	無	7231	317	4.4
		有	200	10	5.0
		重篤	39	3	7.7
		非重篤	157	7	4.5
		不明・未記載	4	0	0.0
発症前の抗凝固薬 抗血小板薬投与の有無	無	4930	171	3.5	
	有	2444	152	6.2	
	不明・未記載	109	6	5.5	
発症前の抗凝固薬 抗血小板薬投与 (種類)	ワルファリンカリウム	無	6609	267	4.0
		有	765	56	7.3
	アスピリン	無	5848	227	3.9
		有	1526	96	6.3
	塩酸チクロピジン	無	7056	297	4.2
		有	318	26	8.2
	硫酸クロピドグレル	無	7363	323	4.4
		有	11	0	0.0
	シロスタゾール	無	7255	317	4.4
		有	119	6	5.0
	ジピリダモール	無	7338	323	4.4
		有	36	0	0.0
併用薬剤	無	540	30	5.6	
	有	6844	299	4.4	
	不明・未記載	99	0	0.0	
併用薬剤（種類）	血液凝固阻止作用を 有する薬剤	無	4098	266	6.5
		有	3286	63	1.9
	血小板凝集抑制作用を 有する薬剤	無	4958	295	5.9
		有	2426	34	1.4
	血栓溶解剤	無	7357	327	4.4
		有	27	2	7.4
	脳保護剤	無	1829	102	5.6
		有	5555	227	4.1
	スタチン系薬剤	無	7083	323	4.6
		有	301	6	2.0
併用薬剤（薬剤別） (記載全体)	ヘパリン	無	6117	301	4.9
		有	1267	28	2.2
	ワーファリン	無	5836	307	5.3

背景因子			例数	症候性頭蓋内出血発現例	
				例数	%
併用薬剤（薬剤別） （記載全体）	ワーファリン	有	1548	22	1.4
		無	6940	327	4.7
	アルガトロバン	有	444	2	0.5
		無	6215	314	5.1
	アスピリン	有	1169	15	1.3
		無	6965	323	4.6
	オザグレネルナトリウム	有	419	6	1.4
		無	7239	325	4.5
	塩酸チクロピジン	有	145	4	2.8
		無	7169	327	4.6
	硫酸クロピドグレル	有	215	2	0.9
		無	6956	325	4.7
	シロスタゾール	有	428	4	0.9
		無	7379	329	4.5
	ジピリダモール	有	5	0	0.0
		無	7360	327	4.4
ウロキナーゼ	有	24	2	8.3	
	無	1829	102	5.6	
エダラボン	有	5555	227	4.1	
	無	4167	195	4.7	
画像診断の種類	CTのみ		4167	195	4.7
	MRIのみ		779	33	4.2
	CT + MRI		2414	100	4.1
	不明・未記載		123	1	0.8
Early CT signの有無 （分母は画像診断の種類が CTのみとCT + MRI）	無		5673	238	4.2
	有		855	56	6.5
	不明・未記載		53	1	1.9
広範な Early CT signの有無 （分母は画像診断の種類が CTのみとCT + MRI）	無		6449	289	4.5
	有		79	5	6.3
	不明・未記載		53	1	1.9
責任病巣の血管領域 （分母は画像診断の種類が MRIのみとCT + MRI）	内頸動脈		396	19	4.8
	椎骨・脳底動脈		248	9	3.6
	前大脳動脈		57	0	0.0
	中大脳動脈		1940	77	4.0
	後大脳動脈		78	4	5.1
	複数血管領域		102	10	9.8
	その他・不明・未記載		372	14	3.8
投与経路	静脈内		7322	327	4.5
	静脈内+動脈内		15	0	0.0
	動脈内		37	1	2.7
	不明・未記載		109	1	0.9
総投与量	0.55mg/kg 未満		449	21	4.7

背景因子		例数	症候性頭蓋内出血発現例	
			例数	%
総投与量	0.55 以上 0.65mg/kg 未満	6635	295	4.4
	0.65mg/kg 以上	219	9	4.1
	不明・未記載	180	4	2.2
発症から投与までの時間 [区分 I]	60 分以下	198	6	3.0
	61～90 分	732	31	4.2
	91～120 分	1945	92	4.7
	121～150 分	2148	99	4.6
	151～180 分	2163	93	4.3
	181～210 分	86	2	2.3
	211～240 分	22	0	0.0
	241～270 分	11	1	9.1
	271 分以上	31	1	3.2
	不明・未記載	147	4	2.7
発症から投与までの時間 [区分 II]	60 分以下	198	6	3.0
	61～120 分	2677	123	4.6
	121～180 分	4311	192	4.5
	181 分以上	150	4	2.7
	不明・未記載	147	4	2.7

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 最初に添付の溶解液注入針（連結針）を用いて添付溶解液（日局注射用水）により溶解すること。瞬時白く泡立つが、すぐに無色澄明になる。なお、その際激しく振らないこと。

14.1.2 上記の溶液を希釈する場合は日局生理食塩液を用いること。他の補液類を用いると短時間で白濁することがある。

14.1.3 本剤の主薬であるアルテプラゼは水に難溶であるため、溶解補助剤としてL-アルギニンを添加してある。本剤の溶液を希釈しすぎるとL-アルギニンの溶解補助効果が低下し主薬が析出し白濁するので極力、2400万国際単位/100mL、1200万国際単位/50mL、600万国際単位/25mL以上の濃度で使用すること。

14.1.4 一般の注射器により溶解液をいきおいよく注入すると泡立ちが著明になるので留意すること。

14.2 薬剤投与時の注意

溶解後は速やかに使用すること。

〔解説〕

調製時及び投与時の諸注意について設定した。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

アンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与している患者では、本剤投与中又は投与後に口舌血管浮腫があらわれる例が多いとの報告がある。

〔解説〕

海外において本剤投与との関連性が否定できない口舌血管浮腫を来したとする症例が報告されていること³⁴⁾及び欧米のアルテプラゼ製剤の添付文書に記載されていることから設定した。

<参考文献の概要>

アルテプラゼ静注療法を受けた急性虚血性脳血管障害患者176例のうち、9例(5.1%)に口舌血管浮腫を認め、危険因子として発症前からのアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）投与及びアルテプラゼ投与前CT上の島皮質部と前頭皮質部の虚血傾向をあげている。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

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³⁵⁾：

	実験項目	使用動物	結果
中枢神経系に対する作用	一般症状	マウス	特記すべき作用は認められない。
	自発運動量	ラット	
	筋弛緩作用（懸垂試験）	マウス	
	Hexobarbital 睡眠延長	マウス	
	正常体温	ラット	
	Pentylentetrazol 痙攣	マウス	
	最大電撃痙攣	マウス	
	酢酸 Writhing 法	マウス	
	自発脳波	ネコ	
呼吸・循環器系に対する作用	血圧	麻酔イヌ 無麻酔イヌ 麻酔ネコ	特記すべき作用は認められない。
	呼吸	麻酔イヌ	
	心拍数	麻酔イヌ 無麻酔イヌ 麻酔ネコ	
	心電図	麻酔イヌ	
	大腿動脈血流量	麻酔イヌ	
	心収縮力	モルモット 摘出心 モルモット 乳頭筋標本	
	心拍数	モルモット 摘出心	
	尿量・電解質排泄	ラット	
自律神経系及び消化器系に対する作用	摘出平滑筋収縮	モルモット 回腸	特記すべき作用は認められない。
	子宮自動運動	ラット子宮	
	腸管輸送能	マウス	
	生体位胃腸管運動	麻酔ウサギ	

実験項目		使用動物	結果
自律神経系及び消化器系に対する作用	胃酸分泌	ラット	特記すべき作用は認められない。
	胃障害	ラット	
	瞳孔径	マウス	
血液系に対する作用	血糖値	ラット	影響なし
	血液凝固線溶系		
	プロトロンビン時間	ラット	10mg/kg で軽度な延長
	活性化部分トロンボプラスチン時間	ラット	1~3mg/kg で軽度短縮
	フィブリノーゲン量	ラット	3mg/kg 以上で軽度低下
	プラスミノーゲン量	ラット	10mg/kg で有意な低下
	血小板凝集		
Collagen (3-6 μ g/mL)	ラット	影響なし	
ADP (1-2 μ mol/L)	ラット	10mg/kg でわずかな抑制 (ADP 1 μ mol/L)	

注：1mg は 58 万 IU に相当する。

(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（マウス、ラット）³⁶⁾：

マウス、ラットの中毒症状はともに跳躍、痙攣及び呼吸抑制等であった。

動物	投与経路	LD ₅₀ (万 IU/kg)
マウス	急速静注	3004~3289
ラット	急速静注	1763
サル	点滴静注	> 580

(2) 反復投与毒性試験（ラット、サル）^{37, 38)}：

ラットに 11.6 万、58 万、290 万 IU/kg の用量で 13 週間静脈内投与した結果、58 万 IU/kg 投与群で血清総蛋白及び血小板数の増加、290 万 IU/kg 投与群では更に脂質の増加と腎の糸球体係蹄壁の肥厚が認められた。

また、サル（カニクイ）に 5.8 万、58 万、116 万 IU/kg を 13 週間静脈内投与した結果、58 万 IU/kg 投与群で投与部位の内出血・腫脹と線溶系の亢進が認められ、116 万 IU/kg 投与群では更に貧血が認められた。死亡は 116 万 IU/kg 投与例の雌 1 例に認められたが、これは寄生虫による消化管壁の炎症が大きい要因と考えられた。サルにおける無影響量は 5.8 万 IU/kg と考察された。

(3) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）^{39~42}：

1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験（Seg.1）

（58 万、174 万、580 万 IU/kg 静注）

全投与群の雄で貧血、高脂血症、糸球体及び尿細管の変性が認められ、580 万 IU/kg 投与群の雄に体重増加抑制がみられたが、生殖機能に本薬の影響は認められなかった。

胎児に対しても本薬の影響は認められなかった。

2) ラットの器官形成期投与試験（Seg.2）

（58 万、174 万、580 万 IU/kg 静注）

580 万 IU/kg 投与群の雄の出生児に体重増加抑制、摂餌量の減少及び懸垂試験の成績不良が認められたが、母動物の生殖機能、胎児の発育、出生児の行動及び生殖機能に本薬の影響は認められなかった。

3) ウサギの器官形成期投与試験（Seg.2）

（17.4 万、58 万、174 万、580 万 IU/kg 静注）

58 万 IU/kg でごく少数の母体に外陰部の軽度の出血が認められ、更に 174 万及び 580 万 IU/kg 投与群の母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。胎児においては 174 万及び 580 万 IU/kg 投与群に胚死亡率の増加、580 万 IU/kg 投与群で胎児の発育抑制が認められたが、催奇形成作用は認められなかった。

4) ラットの周産期及び授乳期投与試験（Seg.3）

（58 万、174 万、580 万 IU/kg 静注）

580 万 IU/kg 投与群の母動物の死亡例及び切迫屠殺例が認められたが、生殖機能に本薬の影響は認められなかった。580 万 IU/kg 投与群の雌の出生児に体重増加抑制、摂餌量の減少及び膈開口の遅延が認められたが出生児の行動及び生殖機能に本薬の影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性^{43~45}：

1) 変異原性

点突然変異誘発能、染色体異常誘発能、発癌イニシエーター活性及び発癌プロモーター活性は認められなかった。

2) 抗原性

モルモット、マウスに対して抗原性を示した。

また、本薬に微量ながら混在する可能性のあるウシ胎児血清により Hetero-PCA 反応でわずかなアレルギー反応が rt-PA 感作マウス、ラットで検出された。

3) 腫瘍転移に対する作用

B16 メラノーマ、MethA を用いた実験において認められなかった。

4) 造腫瘍性

正常新生児ラット及び抗胸腺細胞血清処置新生児ラットに対する造腫瘍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)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：なし

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照

(1) 薬局での取扱上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別フタ・ラベル色調：

「Ⅳ.1.(1) 剤形の区別，外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アクチバシン注 600万：1瓶 [溶解液（日局注射用水 10mL）、溶解液注入針 添付]

アクチバシン注 1200万：1瓶 [溶解液（日局注射用水 20mL）、溶解液注入針 添付]

アクチバシン注 2400万：1瓶 [溶解液（日局注射用水 40mL）、溶解液注入針 添付]

7.容器の材質

瓶：無色透明のガラス製でゴム栓をアルミ製キャップで固定した瓶。

両頭針：ABS樹脂製

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：グルトパ注

同効薬：ウロキナーゼ、モンテプラゼ（遺伝子組換え）

9.国際誕生年月日

1987年11月13日

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1991年3月29日

承認番号：アクチバシン注 600万：20300AMZ00230000

アクチバシン注 1200万：20300AMZ00231000

アクチバシン注 2400万：20300AMZ00232000

11.薬価基準収載年月日

1991年5月24日

12.効能又は果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	追加変更等の年月日	変更追加の内容
効能又は効果追加	2005年10月11日	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後3時間以内）
効能及び効果一部変更	2013年2月28日	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後3時間以内）が、虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）に変更承認された。

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

効能又効果	再審査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）	1998年3月12日 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と判定された。
虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）	2012年3月26日 薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しないと判定された。

14.再審査期間

効能又効果	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)	1991 年 3 月 29 日～1997 年 3 月 28 日 (終了)
虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 4.5 時間以内)	2005 年 10 月 11 日～2009 年 10 月 10 日 (終了)

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アクチバシン注 600 万	108688101	3959402D1027	643950056
アクチバシン注 1200 万	108690401	3959402D2023	643950057
アクチバシン注 2400 万	108692801	3959402D3020	643950058

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1.引用文献	文献請求 No
1) Hacke W, et al. : Lancet. 2004; 363: 768-774 (PMID:15016487)	022-486
2) Marler Jr, et al. : Neurology. 2000; 55: 1649-1655 (PMID:11113218)	025-638
3) Uchino K, et al. : Cerebrovasc Dis. 2005; 19: 260-266 (PMID:15731557)	025-641
4) Yamaguchi T, et al. : Stroke. 2006; 37: 1810-1815 (PMID:16763187)	019-720
5) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : N Engl J Med. 1995; 333: 1581-1587 (PMID:7477192)	016-931
6) 峰松一夫ほか : 脳卒中. 2004; 26: 603-606	016-930
7) Hacke W, et al. : N Engl J Med. 2008; 359: 1317-1329 (PMID:18815396)	022-479
8) Wahlgren N, et al. : Lancet. 2008; 372: 1303-1309 (PMID:18790527)	022-481
9) Lees KR, et al. : Lancet. 2010; 375: 1695-1703 (PMID:20472172)	022-487
10) 新谷博一ほか : 医学のあゆみ. 1991; 156: 429-451	010-501
11) 新谷博一ほか : 臨床と研究. 1989; 66: 587-601	010-502
12) 新谷博一ほか : 臨床と研究. 1989; 66: 602-614	010-503
13) 新谷博一ほか : 臨床と研究. 1989; 66: 576-586	016-940
14) 社内資料 : 第 I 相臨床試験成績 (第 1 報) (1991 年 3 月 29 日承認、申請資料概要ト-1-1)	
15) 社内資料 : 第 I 相臨床試験成績 (第 2 報)	
16) Ueshima S, et al. : Thromb Haemost. 2002; 87: 544-546 (PMID:11916094)	016-938
17) Mori E, et al. : Stroke. 2010; 41: 461-465 (PMID:20075341)	021-626
18) Hoylaerts M, et al. : J Biol Chem. 1982; 257: 2912-2919 (PMID:7199524)	010-505
19) 山本登志弘ほか : 薬理と治療. 1988; 16: 1203-1213	010-506
20) 山本登志弘ほか : 薬理と治療. 1988; 16: 1215-1221	010-507
21) 比護勝哉ほか : 薬理と治療. 1988; 16: 1223-1229	010-508
22) Umemura K, et al. : Pathophysiol Haemost Thromb. 2008; 36: 245-250 (PMID:19996634)	019-693
23) 社内資料 : 急性心筋梗塞患者における体内動態 (1991 年 3 月 29 日承認、申請資料概要へ-2-1、3.)	
24) 岩本正人ほか : 薬理と治療. 1988; 16: 1259-1268	010-522
25) 飯田成字ほか : 薬物動態. 1988; 3: 309-329	010-520
26) Tanne D, et al. : Circulation. 2002; 105: 1679-1685 (PMID:11940547)	025-637
27) Paul W, et al. : Br J Pharmacol. 1993; 110: 1565-1571 (PMID:8306102)	030-026
28) 岩出和徳 : ICU と CCU. 1994; 18: 747-754	025-642
29) 青崎正彦ほか : Medical Practice. 1991; 8: 133-141	025-647
30) 藤井正純 : 脳神経外科速報. 1999; 9: 97-102	025-644
31) 仲川義人編 : 医薬品相互作用第 2 版. 1998; 772-773	025-639
32) 服部 晃ほか : 内科. 1993; 72: 1072-1076	025-643

33) 小栗 隆ほか：愛知医科大学医学会雑誌. 1973; 1: 174-178	025-645
34) Hill MD, et al. : Neurology. 2003; 60: 1525-1527 (PMID:12743244)	025-640
35) 戸部昭宏ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1231-1257	010-509
36) 山次貞義ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1043-1051	010-510
37) 山次貞義ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1053-1080	010-511
38) 山次貞義ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1081-1103	010-512
39) 田中栄治ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1105-1127	010-513
40) 田中栄治ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1129-1142	010-514
41) 小島夏樹ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1143-1159	010-515
42) 田中栄治ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1161-1178	010-516
43) 安永勝昭ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1191-1195	010-517
44) 加藤 薫ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1197-1202	010-518
45) 室田哲郎ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1179-1189	010-519

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国等で承認されている（2024年4月現在）。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
効能又は効果	<p>4. 効能又は効果 ○虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）。 ○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）。</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）〉 5.1 投与前に頭蓋コンピューター断層撮影（CT）や核磁気共鳴画像（MRI）を実施し、出血を認めた場合は本剤を投与しないこと。 5.2 臨床症状が急速に改善しつつある又はごく軽度の臨床症状（失調、感覚障害、構音障害、軽度の運動障害）のみの患者では、本剤投与による危険性が有益性を上回る可能性があるため、投与しないことが望ましい。 〈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）〉 5.3 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。</p>
用法及び用量	<p>6. 用法及び用量 〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）〉 通常、成人には体重kg当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として34.8万国単位（0.6mg/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は3,480万国単位（60mg）までとする。投与は総量の10%は急速投与（1～2分間）し、その後残りを1時間で投与する。 なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。 [投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]</p> <p>〈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当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として29万～43.5万国単位（0.5mg/kg～0.75mg/kg）を静脈内投与する。総量の10%は急速投与（1～2分間）し、その後残りを1時間で投与する。 なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。 [投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）〉 7.1 本剤は発症から4.5時間以内に投与を開始すること。本剤の治療効果は時間と共に低下し、症候性頭蓋内出血の危険性が高まるとの報告がある。 〈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）〉 7.2 本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。</p>

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量等を示す。

米国添付文書（2022年9月）	
販売名	ACTIVASE
剤形・含量	3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ・50 mg lyophilized powder in single-dose vial with 50 mL SWFI USP for reconstitution ・100 mg lyophilized powder in single-dose vial with 100 mL SWFI USP for reconstitution
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Acute Ischemic Stroke Activase is indicated for the treatment of acute ischemic stroke. Exclude intracranial hemorrhage as the primary cause of stroke signs and symptoms prior to initiation of treatment [<i>see Contraindications (4.1)</i>]. Initiate treatment as soon as possible but within 3 hours after symptom onset. 1.2 Acute Myocardial Infarction Activase is indicated for use in acute myocardial infarction (AMI) for the reduction of mortality and reduction of the incidence of heart failure. <u>Limitation of Use:</u> The risk of stroke may outweigh the benefit produced by thrombolytic therapy in patients whose AMI puts them at low risk for death or heart failure. 1.3 Pulmonary Embolism Activase is indicated for the lysis of acute massive pulmonary embolism, defined as: ・Acute pulmonary emboli obstructing blood flow to a lobe or multiple lung segments. ・Acute pulmonary emboli accompanied by unstable hemodynamics, e.g., failure to maintain blood pressure without supportive measures.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Acute Ischemic Stroke Administer Activase as soon as possible but within 3 hours after onset of symptoms. The recommended dose is 0.9 mg/kg (not to exceed 90 mg total dose), with 10% of the total dose administered as an initial intravenous bolus over 1 minute and the remainder infused over 60 minutes. During and following Activase administration for the treatment of acute ischemic stroke, frequently monitor and control blood pressure. In patients without recent use of oral anticoagulants or heparin, Activase treatment can be initiated prior to the availability of coagulation study results. Discontinue Activase if the pretreatment International Normalized Ratio (INR) is greater than 1.7 or the activated partial thromboplastin time (aPTT) is elevated [<i>see Contraindications (4.1)</i>].

米国添付文書（2022年9月）																												
用法及び用量	<p>2.2 Acute Myocardial Infarction Administer Activase as soon as possible after the onset of symptoms. The recommended total doses for acute myocardial infarction (AMI) is based on patient weight, not to exceed 100 mg, regardless of the selected administration regimen (accelerated or 3-hour, described below). There are two Activase dose regimens (accelerated and 3-hour) for use in the management of AMI; there are no controlled studies to compare clinical outcomes with these regimens [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>Accelerated Infusion The recommended accelerated infusion dose consists of an IV bolus [see <i>Dosage and Administration (2.4, 2.5)</i>] followed by an IV infusion as set forth in Table 1.</p> <p style="text-align: center;">Table 1 Accelerated Infusion Weight-Based Doses for Patients with AMI</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient weight</th> <th>Intravenous Bolus</th> <th>First 30 min</th> <th>Next 60 min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 67 kg</td> <td>15 mg</td> <td>50 mg</td> <td>35 mg</td> </tr> <tr> <td>≤ 67 kg</td> <td>15 mg</td> <td>0.75 mg/kg</td> <td>0.50 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>The safety and efficacy of accelerated infusion of Activase have only been investigated with concomitant administration of heparin and aspirin [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>3-Hour Infusion For patients weighing ≥ 65 kg, the recommended dose is 100 mg administered as 60 mg in the first hour (6-10 mg administered as a bolus), 20 mg over the second hour, and 20 mg over the third hour. For smaller patients (< 65 kg), a dose of 1.25 mg/kg administered over 3 hours may be used. Weight-based doses are shown in Table 2.</p> <p style="text-align: center;">Table 2 3-hour Infusion Weight-Based Doses for Patients with AMI</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient weight</th> <th>Bolus</th> <th>Rest of 1st hour</th> <th>2nd hour</th> <th>3rd hour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 65 kg</td> <td>6-10 mg</td> <td>50-54 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>< 65 kg</td> <td>0.075 mg/kg</td> <td>0.675 mg/kg</td> <td>0.25 mg/kg</td> <td>0.25 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	Patient weight	Intravenous Bolus	First 30 min	Next 60 min	> 67 kg	15 mg	50 mg	35 mg	≤ 67 kg	15 mg	0.75 mg/kg	0.50 mg/kg	Patient weight	Bolus	Rest of 1st hour	2nd hour	3rd hour	≥ 65 kg	6-10 mg	50-54 mg	20 mg	20 mg	< 65 kg	0.075 mg/kg	0.675 mg/kg	0.25 mg/kg	0.25 mg/kg
Patient weight	Intravenous Bolus	First 30 min	Next 60 min																									
> 67 kg	15 mg	50 mg	35 mg																									
≤ 67 kg	15 mg	0.75 mg/kg	0.50 mg/kg																									
Patient weight	Bolus	Rest of 1st hour	2nd hour	3rd hour																								
≥ 65 kg	6-10 mg	50-54 mg	20 mg	20 mg																								
< 65 kg	0.075 mg/kg	0.675 mg/kg	0.25 mg/kg	0.25 mg/kg																								

米国添付文書 [ACTIVASE (GENENTECH, Inc.) : 2022年9月改訂] の詳細は下記を参照のこと

https://www.gene.com/download/pdf/activase_prescribing.pdf

英国のSmPC (Actilyse : 2023年5月改訂) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/898/smpc>

(いずれも 2024年4月8日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦」の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、米国添付文書及びオーストラリア分類における記載を列記した。

本邦における承認状況	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>9.5 妊婦 妊婦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のみ投与すること。動物実験（ウサギ）で高用量にて胚・胎児死亡が報告されていること及び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。</p>

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年9月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u> Published studies and case reports on alteplase use in pregnant women are insufficient to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. Alteplase is embryocidal in rabbits when intravenously administered during organogenesis at the clinical exposure for AMI, but no maternal or fetal toxicity was evident at lower exposure in pregnant rats or rabbits (<i>see Data</i>).</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Maternal Adverse Reactions</i> The most common complication of thrombolytic therapy is bleeding. Pregnancy may increase this risk [<i>see Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i> Alteplase is embryocidal in rabbits when administered intravenously during organogenesis in doses (3 mg/kg) approximately equal to the human exposure (based on AUC) at the dose for AMI. No maternal or fetal toxicity was evident at doses (1 mg/kg) approximately 0.3 times the human exposure. In pregnant rats, no maternal or fetal toxicity was evident at doses (1 mg/kg) approximately 0.6 times the human dose for AMI (based on body weight) dosed during the period of organogenesis.</p>

米国添付文書 [ACTIVASE (GENENTECH, Inc.) : 2022年9月改訂] の詳細は下記を参照のこと
https://www.gene.com/download/pdf/activase_prescribing.pdf

(2024年4月8日アクセス)

<参考：オーストラリア分類>

	分 類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2022年5月 database)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	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。

出典	記載内容
米国の添付文書 ^{*1} (2022年9月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of Activase in pediatric patients have not been established.
英国の SmPC ^{*2} (2023年5月)	4. Clinical particulars 4.3 Contraindications <u>Use in children and adolescents</u> Actilyse is not indicated for the treatment of acute ischaemic stroke in children under 16 years of age (for adolescents ≥ 16 years of age see section 4.4).

※1. 米国添付文書〔ACTIVASE (GENENTECH、Inc.) : 2022年9月改訂〕の詳細は下記を参照のこと

https://www.gene.com/download/pdf/activase_prescribing.pdf

※2. 英国の SmPC (Actilyse : 2023年5月改訂) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/898/smpc>

(いずれも 2024年4月8日アクセス)

XⅢ. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

<参考>

本剤には1部本資料を封入している

GA

アクチバシン注
注射液の調製法・投与方法について

〈調製法〉

1. 溶解液注入針(連結針)を用いて添付の日局注射用水で溶解します。
瞬時白く泡立ちますが、すぐに無色澄明になります。
なお、本剤は溶解時激しく振らないで下さい(泡立ちが著明となるため)。
2. 上記の溶液を希釈する場合は、日局生理食塩液を用いて下さい。
他の補液類を用いると短時間で白濁することがあります。
3. 希釈して用いる場合には、極力2400万IU/100mL、1200万IU/50mL、600万IU/25mL以上の濃度で使用して下さい。
(本剤の主薬であるアルテプラゼは水に難溶であるため、溶解補助剤としてアルギニンを添加してあります。本剤の溶液を希釈しすぎるとアルギニンの溶解補助効果が低下し主薬が析出して白濁します。)

〈投与方法〉

1. インフュージョンポンプを用いて投与する場合、投与総量の10%を静脈内に急速投与(1~2分)し、その後残りを1時間で持続注入して下さい。
2. 本剤を希釈して投与する場合、添付の日局注射用水で溶解した溶液の10%を静脈内に急速投与(1~2分)し、その後残りを日局生理食塩液で希釈し、1時間で点滴投与して下さい。
なお、本剤の溶液を先に日局生理食塩液で希釈し、その10%を静脈内に急速投与しても差支えありません。

— 溶解後は速やかにご使用下さい。 —

アクチバシン注の溶解方法

溶解液注入針(連結針)の片側のキャップをはずす。

添付の溶解液のバイアルゴム栓の中央に連結針を深く刺入する。

連結針のもう一方のキャップをはずし、アクチバシンのバイアルゴム栓の中央に深く刺入する。^{注1)}

溶解液のバイアルを上にする。^{注2)}

溶解液の空バイアルは連結針と共に抜き取る。30秒~1分で溶解する。^{注2)}

注1) 連結針はゴム栓の中央(図の●内)にまっすぐに刺入して下さい。
[●内の外に刺入するとゴム栓がバイアル内に脱落する場合があります。]

注2) 強く振らないで下さい。

アクチバシン溶液の希釈における留意点

- 本剤の溶液を希釈して用いる場合は、日局生理食塩液をご使用下さい。〔他の補液類を用いると短時間で白濁することがあります。〕
- 希釈して用いる場合には、極力2400万IU/100mL、1200万IU/50mL、600万IU/25mLより濃い濃度でご使用下さい。〔希釈しすぎると溶解補助剤(アルギニン)の効果が低下するため主薬が析出し白濁します。〕

〈付表〉

アルテプラーゼ(遺伝子組換え) rt-PA静注用の配合変化

I. 輸液容器への吸着試験

II. 輸液中での安定性

III. 生理食塩液中での他の注射剤との配合変化

- ここに記載している試験結果は参考情報であり、配合を推奨するものではない。
- 本試験結果はアルテプラーゼを他剤と混和した時のアルテプラーゼの物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の安定性については実施していない。
- 調製方法等により結果が異なる場合がある。
- 他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を参照のこと。

〈参考〉 幸保文治, 他 : 医薬ジャーナル, 27, (9), 1908(1991)
文献請求No. : [012-848]

I. 輸液容器への吸着試験

ガラス容器を対照として、ポリプロピレン（PP）製及びポリエチレン（PE）製ボトル、塩化ビニル樹脂（PVC）製、エチレン・酢酸ビニル共重合体（EVA）製及びPE製バッグを用いた各社の生理食塩液 500mL と 100mL 容器の製品を用いてアルテプラゼの容器材質の差による吸着の有無を調べた結果は次のとおりであった。配合後わずかに微粒子が認められたが、pH の変動は小さく、含量の低下も少ない。

したがって本剤は本実験に用いた濃度において、ガラス、PP、PE、EVA 及び PVC 製容器への吸着は無視し得るものとする。500mL 容量で多少の含量の低下のみられるのは、安定剤の効果が希釈によって低下したためとも考えられる。100mL 容量では全く含量の低下がみられていない。

表 1.本剤の輸液容器への吸着試験

※：品名は 2014 年 10 月時点で調査して記載

品名 (メーカー名)	容量 (材質)	項目	品名 アルテプラゼ注 2400 万 IU/D.W.10mL pH7.24				
			時間 Initial	1h	3h	6h	24h
フィシザルツ (販売中止)	500mL (ガラス)	pH	7.57	7.59	7.56	7.59	7.51
		外観	—	±	±	±	+
		含量 (%)	100.0	—	99.4	—	93.5
テルモ生食 (テルモ)	500mL (EVA 袋)	pH	7.54	7.55	7.56	7.59	7.51
		外観	—	±	±	±	+
		含量 (%)	100.0	—	101.0	—	93.5
大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	500mL (PE 袋)	pH	7.53	7.57	7.55	7.59	7.49
		外観	—	±	±	±	+
		含量 (%)	100.0	—	95.5	—	87.6
大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	500mL (PP ボトル)	pH	7.33	7.36	7.40	7.41	7.36
		外観	—	—	±	±	±
		含量 (%)	100.0	—	98.0	—	93.3
大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	100mL (PE ボトル)	pH	7.31	7.33	7.36	7.36	7.32
		外観	—	—	—	±	±
		含量 (%)	100.0	—	99.0	—	100.3
生理食塩液バッグ「フソー」 (扶 桑)	500mL (PE 袋)	pH	7.36	7.41	7.41	7.43	7.36
		外観	—	—	±	±	±
		含量 (%)	100.0	—	100.0	—	98.0
カーミパック生理食塩液 (川 澄)	500mL (PVC 袋)	pH	7.37	7.36	7.40	7.37	7.33
		外観	±	±	±	±	+
		含量 (%)	100.0	—	100.7	—	95.3

—：無色澄明 ±：わずかに微粒子を認める +：微粒子を認める

II. 輸液及び他の注射剤中での安定性

市販輸液及び他の注射剤との配合試験の結果を以下に示す。

残存率に関してはアミノ酸輸液（プラスアミノ輸液、アミノレバン点滴静注）、低分子デキストラン L 注、ヘスパンダー輸液、マンニトール S 注射液に配合した場合、低下が明らかにみられたが、他の輸液及び注射剤では 24 時間後も安定であった。

輸液では、外観においてすべての場合にわずかに微粒子が発生した。これはアルテプラゼの溶解補助のために添加されているアルギニンが輸液の配合により希釈され、アルテプラゼの一部が析出したためと考えられる。中でも、糖類と混合した場合にアルテプラゼの析出量が多くみられた。本剤は塩類が含まれていない輸液中では更に溶解しにくくなるので、本剤の場合注射用水に溶解した後、注射用水や電解質の含まれていない輸液で希釈することは避けるべきである。アミノ酸輸液によるアルテプラゼの残存率の低下の原因の一つはアミノ酸輸液に含まれる抗酸化剤としての亜硫酸塩がアルテプラゼの S-S 結合を開裂することによるものと考えられる。

表 2-1.各種輸液中での本剤の安定性

※：品名は 2014 年 10 月時点で調査して記載

品名 (メーカー名)	容量	pH	品名 時間 項目	アルテプラゼ注 2400 万 IU/D.W.10mL pH7.24→7.21				
				Initial	1h	3h	6h	24h
大塚糖液 5% (大塚工場=大塚製薬)	100mL	5.71	pH	7.41	7.38	7.40	7.35	7.34
		↓	外観	—	±	白濁	白濁	白濁
		5.56	残存率 (%)	100.0	—	98.0	—	96.3
テルモ果糖注 5% (販売中止)	200mL	4.32	pH	7.45	7.43	7.44	7.42	7.40
		↓	外観	—	±	白濁	白濁	白濁
		4.32	残存率 (%)	100.0	—	99.6	—	98.2
ラクテック注 (大塚工場=大塚製薬)	250mL	6.47	pH	7.37	7.35	7.39	7.32	7.37
		↓	外観	—	—	±	+	+
		6.45	残存率 (%)	100.0	—	99.1	—	96.7
ラクテック G 輸液 (大塚工場=大塚製薬)	250mL	6.71	pH	7.39	7.46	7.41	7.40	7.31
		↓	外観	—	—	±	+	+
		6.45	残存率 (%)	100.0	—	99.1	—	100.1
ポタコール R 輸液 (大塚工場=大塚製薬)	250mL	4.98	pH	7.26	7.30	7.25	7.20	7.13
		↓	外観	—	±	±	+	+
		4.95	残存率 (%)	100.0	—	100.5	—	99.6
クリニザルツ輸液 (アイロム)	500mL	5.74	pH	7.04	7.08	7.04	7.03	6.97
		↓	外観	—	±	±	+	+
		5.68	残存率 (%)	100.0	—	101.9	—	100.8
ソリタ-T2 号輸液 (味の素=エイワイファーマ =陽進堂)	200mL	4.97	pH	6.94	6.94	6.98	6.95	6.95
		↓	外観	—	±	±	+	+
		4.96	残存率 (%)	100.0	—	97.7	—	97.9
ソリタ-T3 号輸液 (味の素=エイワイファーマ =陽進堂)	200mL	5.12	pH	7.34	7.32	7.32	7.31	7.27
		↓	外観	—	±	±	+	+
		5.17	残存率 (%)	100.0	—	99.5	—	99.7
ソリタ-T3 号 G 輸液 (味の素=エイワイファーマ =陽進堂)	200mL	5.14	pH	7.32	7.26	7.25	7.24	7.20
		↓	外観	±	±	+	+	+
		5.15	残存率 (%)	100.0	—	97.9	—	99.2

—：無色澄明 ±：わずかに微粒子を認める +：微粒子を認める
pH の項：実験開始時の測定値→24 時間後の測定値

表 2-2.

※：品名は 2014 年 10 月時点で調査して記載

品名 (メーカー名)	容量	pH	品名 時間 項目	アルテプラゼ注 2400 万 IU/D.W.10mL pH7.24→7.21				
				Initial	1h	3h	6h	24h
フィジオゾール 3 号輸液 (大塚工場=大塚製薬)	500mL	4.59	pH	7.23	7.19	7.18	7.18	6.98
		↓	外 観	—	±	±	+	+
		4.56	残存率 (%)	100.0	—	100.8	—	99.9
KN 補液 3 号輸液 (販売中止)	200mL	5.56	pH	7.49	7.45	7.45	7.44	7.19
		↓	外 観	±	+	+	+	+
		5.44	残存率 (%)	100.0	—	100.2	—	100.6
イーエル EL-3 号輸液 (味の素=陽進堂)	500mL	5.56	pH	7.02	7.03	6.99	7.01	7.00
		↓	外 観	—	—	±	±	±
		5.55	残存率 (%)	100.0	—	99.9	—	97.8
アクチット輸液 (興和=興和創薬)	200mL	5.44	pH	6.98	6.96	6.92	6.92	6.91
		↓	外 観	—	±	±	+	+
		5.48	残存率 (%)	100.0	—	99.6	—	98.1
ヴィーン D 輸液 (興和=興和創薬)	300mL	5.40	pH	7.08	7.07	7.04	7.04	7.03
		↓	外 観	—	—	±	±	±
		5.38	残存率 (%)	100.0	—	102.0	—	97.0
プラスアミノ輸液 (大塚工場=大塚製薬)	500mL	4.51	pH	6.49	6.49	6.41	6.57	6.45
		↓	外 観	—	—	±	±	黄色+
		4.52	残存率 (%)	100.0	—	87.3	—	56.2
アミノレバン点滴静注 (大塚工場=大塚製薬)	500mL	6.01	pH	5.58	5.60	5.56	5.58	5.54
		↓	外 観	—	—	±	±	+
		5.90	残存率 (%)	100.0	—	76.6	—	52.1
低分子デキストラン L 注 (大塚工場=大塚製薬)	500mL	5.4	pH	7.2	7.3	7.3	7.3	7.3
			外 観	白色±	白色±	白色±	白色±	白色±
			残存率 (%)	100	96.2	95.8	96.1	86.9
ヘスパンダー輸液 (フレゼニウスカービ=大塚工場=大塚製薬)	500mL/袋	6.0	pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.4
			外 観	白色±	白色±	白色±	白色±	白色±
			残存率 (%)	100	100.5	97.2	97.2	92.4
グリセオール注 (中 外)	300mL/袋	3.9	pH	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3
			外 観	—	—	—	—	—
			残存率 (%)	100	100.5	99.5	99.4	98.8
マンニトール S 注射液 (陽進堂)	500mL/袋	6.2	pH	7.6	7.5	7.5	7.5	7.5
			外 観	白色±	白色±	白色±	白色±	白色±
			残存率 (%)	100	97.3	95.3	94.2	88.5

—：無色澄明 ±：わずかに微粒子を認める +：微粒子を認める
pH の項：実験開始時の測定値→24 時間後の測定値

Ⅲ. 生理食塩液中での他の注射剤との配合変化

本剤は蛋白製剤であり、混合注射は推奨できないが、生理食塩液 100mL 中での本剤と他の注射剤との配合において、临床上、混合されて用いる可能性のある薬剤を選び、3 剤配合時のアルテプラーゼの残存率と外観変化、pH の変動を調べた。その結果は以下のとおりである。

表 3-1. 生理食塩液中での本剤と他の注射剤との配合変化 ※：品名は 2014 年 10 月時点で調査して記載

品名 (メーカー名)	含量/容量 配合量	品名 時間 項目	アルテプラーゼ注 2400 万 IU/D.W.10mL 生理食塩液 (大塚工場) 100mL				
			Initial	1h	3h	6h	24h
イノバン注 100mg (協和発酵キリン)	100mg/5mL	pH	7.29	7.29	7.29	7.29	7.27
		外観	—	—	—	—	—
		1A 残存率 (%)	100.0	—	94.9	—	82.0
ドブトレックス注射液 100mg (塩野義)	100mg/5mL	pH	7.26	7.26	7.26	7.26	7.25
		外観	±	±	青白色 ±	青白色 ±	白色 ±
		1A 残存率 (%)	100.0	—	103.1	—	81.6
ノルアドリナリン注 1mg (第一三共)	1mg/1mL	pH	7.29	7.29	7.29	7.29	7.28
		外観	淡青白色 —	淡青白色 ±	淡青白色 ±	淡青白色 ±	青白色 ±
		3A 残存率 (%)	100.0	—	100.7	—	88.8
プロタノール L 注 1mg (興和=興和創薬)	1mg/5mL	pH	7.20	7.20	7.20	7.20	7.23
		外観	±	±	淡青白色 ±	淡青白色 ±	白濁
		4A 残存率 (%)	100.0	—	94.3	—	56.3
アミサリン注 100mg (第一三共)	100mg/1mL	pH	7.21	7.21	7.20	7.21	7.22
		外観	±	±	±	±	±
		10A 残存率 (%)	100.0	—	90.8	—	58.8
インデラル注射液 2mg (アストラゼネカ)	2mg/2mL	pH	7.29	7.29	7.29	7.29	7.28
		外観	+	+	青白色 +	青白色 +	白色 +
		1A 残存率 (%)	100.0	—	99.0	—	100.7
静注用キシロカイン 2% (アストラゼネカ)	100mg/5mL	pH	7.26	7.26	7.26	7.26	7.26
		外観	±	±	淡青白色 ±	淡青白色 ±	淡青白色 ±
		1A 残存率 (%)	100.0	—	101.8	—	100.8
メキシチール点滴静注 125mg (日本ベーリンガー)	125mg/5mL	pH	7.30	7.30	7.30	7.30	7.30
		外観	±	±	±	±	±
		2A 残存率 (%)	100.0	—	98.5	—	98.2

—：澄明 ±：わずかに微粒子を認める +：微粒子を認める ++：やや多くの微粒子を認める

表 3-2.

※：品名は 2014 年 10 月時点で調査して記載

品名 (メーカー名)	含量/容量 配合量	品名 時間 項目	アルテプラーゼ注 2400 万 IU/D.W.10mL 生理食塩液 (大塚工場) 100mL				
			Initial	1h	3h	6h	24h
リスモダン P 静注 50mg (サノフィ)	50mg/5mL	pH	7.14	7.14	7.14	7.14	7.14
		外 観	±	±	±	±	青白色 +
		2A 残存率 (%)	100.0	—	100.0	—	94.1
ペルサンチン静注 10mg* (日本ベーリンガー)	10mg/2mL	pH	7.26	7.26	7.26	7.26	7.26
		外 観	黄 濁	黄 濁	黄 濁	黄 濁	黄 濁
		1A 残存率 (%)	100.0	—	100.0	—	101.6
ペルジピン注射液 10mg (アステラス)	10mg/10mL	pH	7.26	7.26	7.26	7.26	7.26
		外 観	白 色 +	白 色 +	白 色 +	白 色 +	白 色 +
		4A 残存率 (%)	100.0	—	80.2	—	85.0
ヘルベッサー注射用 10 (田辺三菱)	10mg/D.W.5mL	pH	7.30	7.30	7.30	7.30	7.30
		外 観	±	青白色 ±	青白色 ±	青白色 ±	青白色 ±
		1A 残存率 (%)	100.0	—	93.6	—	88.0
ヘルベッサー注射用 50 (田辺三菱)	50mg/D.W.5mL	pH	7.28	7.28	7.28	7.28	7.26
		外 観	—	—	—	—	—
		1A 残存率 (%)	100.0	—	103.6	—	104.2
ニトロール注 5mg (エーザイ)	5mg/10mL	pH	7.25	7.25	7.25	7.25	7.25
		外 観	+	+	青白色 +	青白色 +	青白色 +
		2A 残存率 (%)	100.0	—	107.1	—	111.2
ミリスロール注 25mg/50mL (日本化薬)	25mg/50mL	pH	7.34	7.34	7.34	7.34	7.34
		外 観	白 色 +	白 色 +	白 色 +	白 色 +	白 色 +
		1 瓶 残存率 (%)	86.6 (100.0)	—	88.1 (101.7)	—	80.8 (93.3)
アドナ注 (静脈用) 50mg (田辺三菱=田辺販売)	50mg/10mL	pH	7.25	7.25	7.25	7.25	7.26
		外 観	澄 黄 —	澄 黄 —	澄 黄 —	澄 黄 —	澄 黄 ±
		1A 残存率 (%)	77.5 (100.0)	—	81.4 (105.0)	—	73.0 (94.2)
レギチーン注射液 10mg (ノバルティス)	10mg/1mL	pH	7.25	7.25	7.25	7.25	7.25
		外 観	+	+	青白色 ++	青白色 ++	白 色 ++
		4A 残存率 (%)	100.0	—	91.5	—	—

—：澄明 ±：わずかに微粒子を認める +：微粒子を認める ++：やや多くの微粒子を認める

*：併用注意 (本剤との相互作用が指摘されている薬剤である。)

※：品名は2014年10月時点で調査して記載

対照 生理食塩液 (大塚工場=大塚製薬)	100mL	pH	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20
		外 観	—	—	—	—	±
		残存率 (%)	100.0	—	100.9	—	101.8

<参考：その他の他剤・輸液との配合安定性>

生理食塩液中での他の注射剤との配合安定性

注射用水 10mL で溶解したアクチバシン注 2400 万に、生理食塩液 100mL、配合薬(各 1A) を混和し、室温 (19±2℃) にて混合直後、1,3,6,24 時間後の外観、pH、力価の測定を行った。なお、実験は 1/5 スケールで行った。

輸液との配合安定性

注射用水 10mL で溶解したアクチバシン注 2400 万と各種輸液を混和し、室温 (19±2℃) にて混合直後、1,3,6,24 時間後の外観、pH、力価の測定を行った。なお、実験は 1/10 スケールで行った。

生理食塩液中での他の注射剤との配合安定性

配合薬剤		試験項目	時間				
商品名(メーカー)	含量 / 容量		0hr	1hr	3hr	6hr	24hr
ガスター注射液 20mg (アステラス)	20mg/2mL	外観	-	-	-	-	-
		pH	7.3	7.4	7.4	7.4	7.4
		残存率(%)	100	100.3	99.0	100.0	97.8
ザンタック注射液 100mg (GSK)	100mg/4mL	外観	-	-	-	-	-
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
		残存率(%)	100	98.9	98.5	98.5	97.6
セルシン注射液 10mg (武田)	10mg/2mL	外観	-	-	-	-	±
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
		残存率(%)	100	101.0	100.5	102.2	98.8
ニコリンH注射液 1g (武田)	1g/4mL	外観	-	-	-	-	-
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
		残存率(%)	100	99.0	99.9	97.3	99.4
ノボ・ヘパリン注 1 万単位* (持田)	10000 単位 /10mL	外観	白+	白+	白+	白+	白++
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
		残存率(%)	100	99.9	100.1	98.4	83.7
プリンペラン注射液 10mg (SANOFI-アステラス)	10mg/2mL	外観	-	-	-	-	-
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
		残存率(%)	100	98.9	99.1	99.6	97.1
ホリゾン注射液 10mg (丸石)	10mg/2mL	外観	-	-	-	-	-
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
		残存率(%)	100	102.2	101.5	101.3	101.6
ラジカット注 30mg (田辺三菱)	30mg/20mL	外観	-	-	-	-	-
		pH	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
		残存率(%)	100	98.1	100.0	98.5	97.7

- : 澄明 ± : わずかに微粒子を認める + : 微粒子を認める ++ : やや多くの微粒子を認める

* : 併用注意 (本剤との相互作用が指摘されている薬剤である。)

※ : 商品名は 2014 年 10 月時点で調査して記載

輸液との配合安定性

配合薬剤		試験項目	時間				
商品名(メーカー)	容量 / pH		0hr	1hr	3hr	6hr	24hr
グリセオール注 (中外)	300mL /3.9	外観	-	-	-	-	-
		pH	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3
		残存率(%)	100	100.5	99.5	99.4	98.8
低分子デキストランL注 (大塚製薬工場-大塚)	500mL /5.4	外観	白±	白±	白±	白±	白±
		pH	7.2	7.3	7.3	7.3	7.3
		残存率(%)	100	96.2	95.8	96.1	86.9
ヘスバンダー輸液 (フレゼニウスカービジャ パン-大塚製薬工場-大塚)	500mL /6.0	外観	白±	白±	白±	白±	白±
		pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.4
		残存率(%)	100	100.5	97.2	97.2	92.4
マンニトールS注射液 (陽進堂)	500mL /6.2	外観	白±	白±	白±	白±	白±
		pH	7.6	7.5	7.5	7.5	7.5
		残存率(%)	100	97.3	95.3	94.2	88.5

- : 澄明 ± : わずかに微粒子を認める + : 微粒子を認める ++ : やや多くの微粒子を認める
 ※pH の項 : 試験開始時の測定値→24 時間後の測定値
 ※ : 商品名は 2014 年 10 月時点で調査して記載

協和キリン株式会社

ACT0001DEA24E