

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2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤 形	注射剤（水性注射剤）
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	1管中、日局 ウリナスタチン 50,000単位(1.0mL)、100,000単位(2.0mL)
一 般 名	和 名：ウリナスタチン（JAN） 洋 名：Ulinastatin（JAN、INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製 造 販 売 承 認 年 月 日：2007年 3月22日（販売名変更による） 薬 価 基 準 収 載 年 月 日：2007年 6月15日（販売名変更による） 発 売 年 月 日：1994年 7月18日
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製 造 販 売 元：持田製薬株式会社
医 療 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9：00～17：40（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	4
1. 開発の経緯.....	4
2. 製品の治療学的特性.....	4
3. 製品の製剤学的特性.....	5
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	5
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	5
6. RMPの概要.....	3
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名.....	6
2. 一般名.....	6
3. 構造式又は示性式.....	6
4. 分子式及び分子量.....	6
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質.....	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形.....	8
2. 製剤の組成.....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9
9. 溶出性.....	9
10. 容器・包装.....	9
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 用法及び用量.....	10
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 臨床成績.....	10

VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
4. 吸収	30
5. 分布	33
6. 代謝	35
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	38
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
7. 相互作用	40
8. 副作用	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
10. 過量投与	42
11. 適用上の注意	42
12. その他の注意	42
IX. 非臨床試験に関する項目	43
1. 薬理試験	43
2. 毒性試験	44
X. 管理的事項に関する項目	46
1. 規制区分	46
2. 有効期間	46
3. 包装状態での貯法	46
4. 取扱い上の注意	46
5. 患者向け資材	46
6. 同一成分・同効薬	46
7. 国際誕生年月日	46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46

9. 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	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
11. 再審査期間.....	47
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード.....	47
14. 保険給付上の注意.....	47
XI. 文献	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献.....	49
XII. 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
XIII. 備考	51
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	50
2. その他の関連資料.....	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の成分であるウリナスタチンはヒト尿中から抽出、精製された分子量約 67,000 の糖蛋白質であり、種々の酵素に対する阻害活性を有する。

ヒト尿中にトリプシンインヒビターが存在することは 1909 年 Bauer らにより既に報告されていたが、本邦において初めて抗膵炎作用並びに抗ショック作用を有することが明らかにされた。すなわち、本剤はトリプシンのみならず種々の膵酵素を阻害することにより急性膵炎並びに慢性再発性膵炎の急性増悪期に対し、優れた臨床効果を有することが認められた。また、酵素阻害作用のみならずライソゾーム膜の安定化作用、ライソゾーム酵素の遊離抑制作用及び心筋抑制因子 (MDF) の産生を抑制する作用を有し、ショック時の循環動態を改善することが認められ、臨床試験でもアプロチニンを対照薬とした二重盲検試験の結果、各種ショックに対し高い有用性が確認され、1985 年 4 月、急性膵炎 (外傷性、術後及び ERCP 後の急性膵炎を含む)、慢性再発性膵炎の急性増悪期並びに急性循環不全 (出血性ショック、細菌性ショック、外傷性ショック、熱傷性ショック) の効能・効果にて医薬品製造承認を得、広く臨床に供されている。

使用成績調査 (8,351 例) を実施し、再審査申請を行った結果、1993 年 9 月薬事法第 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の再審査結果を得た。

一方、本剤の効能・効果である急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期及び急性循環不全はいずれも病態の進行が極めて急激であり、重篤化防止のためにも一刻を争う治療が望まれる疾患である。したがって、用時溶解の必要性のある凍結乾燥製剤に比し、溶解液調製の手間が省け、患者の状態の変化にも素早く対応がとれるなど、緊急時により高い即応性を有する注射液剤の開発が望まれていた。

そこで、従来のウリナスタチン製剤 (凍結乾燥製剤) に比し、緊急時により迅速かつ簡便に使用できる製剤として注射液剤の剤形を追加した。

注射液剤の濃度は従来のウリナスタチン製剤 (凍結乾燥製剤) の用法・用量、すなわち急性循環不全に対し「1 回 10 万単位を 2mL の輸液に溶かして緩徐に静注する」に準じ 5 万単位/mL に設定し、その有効性と安全性について臨床試験を実施し、従来の凍結乾燥製剤と同様、臨床上高い有用性を示し、緊急時に適した即応性の高い製剤であることが確認され、1994 年 3 月 12 日付けで注射液剤が製造承認された。

2007 年「ミラクリッド注射液」は、医療事故防止を目的として、現販売名「ミラクリッド注射液 5 万単位」「ミラクリッド注射液 10 万単位」(以下、ミラクリッド注射液と略す) と名称変更を行った。

2. 製品の治療学的特性

1. 白血球エラスターゼをはじめ、種々の酵素を阻害する (*in vitro*)。 (「VI. 2. 薬理作用」の項 参照)
2. サイトカイン (IL-1、TNF- α) の産生及び、好中球の活性化 (エラスターゼの遊離や活性酸素の産生) を抑制する (*in vitro*)。 (「VI. 2. 薬理作用」の項 参照)
3. 膵炎における上腹部痛・圧痛等の症状並びに急性循環不全における血圧・尿量の低下を速やかに改善する。 (「V. 5. 臨床成績」の項 参照)
4. 副作用発現率は、0.8%である。承認時及び市販後の使用成績調査での総症例 8,710 例中、74 例 (0.8%) に副作用が認められている。その主なものは AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等の肝機能検査値の異常、白血球減少等の血液検査値の異常、発疹、痒痒感等の過敏症状、下痢等の消化器症状、血管痛等の注射部位の異常であった (ミラクリッド (凍結乾燥製剤) 再審査終了時)。なお重大な副作用としてショック、アナフィラキシーショック、白血球減少が報告されている。(「VIII. 副作用」の項 参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミラクリッド注射液 5 万単位
ミラクリッド注射液 10 万単位

(2) 洋名

MIRACLID Injection 50,000 units
MIRACLID Injection 100,000 units

(3) 名称の由来

MIRACLID：奇跡 (miracle) と薬 (drug) より合成。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ウリナスタチン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Ulinastatin (INN、JAN)

(3) ステム

該当資料なし

3. 構造式又は示性式

ヒトの尿から分離、精製して得た糖蛋白質

4. 分子式及び分子量

分子量：約 67,000 (ゲルろ過法)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MR-20

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡褐色～褐色の澄明な液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 6.0～8.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
-20℃	2年	PETG製の瓶	規格内

測定項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量、毒性試験、抗原性試験、比活性、分子量試験

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「ウリナスタチン」確認試験による

定量法：日局「ウリナスタチン」定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（水性注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミラクリッド注射液5万単位	ミラクリッド注射液10万単位
性状	無色～淡褐色澄明な液（水性注射剤）	
pH	4.8～5.8	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

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）の含量及び添加剤

(1管中)

販売名		ミラクリッド注射液 5万単位	ミラクリッド注射液 10万単位
有効成分	日局 ウリナスタチン (ヒト尿由来)	50,000単位	100,000単位
添加剤	塩化ナトリウム	7.835mg	15.670mg
	酢酸ナトリウム水和物	1.941mg	3.882mg
	氷酢酸	0.343mg	0.686mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

2 μ g のトリプシンの活性を 50%阻害する量を 1 単位と設定した。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	結果
室温	3年	規格内
40℃	6か月	規格内

測定項目

室温：性状、浸透圧比、確認試験、pH、類縁物質、エンドトキシン、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、採取容量、無菌試験、定量

40℃：性状、浸透圧比、確認試験、pH、類縁物質、エンドトキシン、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、採取容量、無菌試験、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ガベキサートメシル酸塩製剤あるいはグロブリン製剤と配合すると変化を起こすので混注は避けること。（白濁または沈殿物が見られることがある）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈ミラクリッド注射液 5万単位〉

アンプル：1mL×10管、1mL×30管

〈ミラクリッド注射液 10万単位〉

アンプル：2mL×10管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. 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

- 急性膵炎（外傷性、術後及び ERCP 後の急性膵炎を含む）
慢性再発性膵炎の急性増悪期
- 急性循環不全（出血性ショック、細菌性ショック、外傷性ショック、熱傷性ショック）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性循環不全〉

以下の点に十分留意すること。

- ・本剤の投与は一般的なショックの治療法（輸液療法、酸素吸入、外科的処置、抗菌剤等）に代わるものではない。
- ・ショック症状が改善すれば、投与を中止すること。

[解説]

急性循環不全に用いる場合にのみ、本剤の属する薬効群に共通の基本的注意を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期〉

通常、成人には初期投与量として 1 回 25,000～50,000 単位を 500mL の輸液で希釈し、1 回当たり 1～2 時間かけて 1 日 1～3 回点滴静注する。以後は症状の消退に応じて減量する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈急性循環不全〉

通常、成人には 1 回 100,000 単位を 500mL の輸液で希釈し、1 回当たり 1～2 時間かけて 1 日 1～3 回点滴静注するか、又は、1 回 100,000 単位を 1 日 1～3 回緩徐に静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験の項 参照」

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期〉^{1～6, 11)}

《ミラクリッド（凍結乾燥製剤）データ》

急性膵炎（外傷性、術後及び ERCP 後の急性膵炎を含む）及び慢性再発性膵炎の急性増悪期の 121 例を対象とした。ミラクリッドは 1～10 万単位/回を各種輸液に溶解し、1 日 1～4 回点

滴静注した。

初期1日投与量別効果においては4~5万単位/日及び6~20万単位/日に高い有効率が認められた。また、初期1回投与量別では2.5~5万単位/回に、初期1日投与回数別では2回/日及び3回/日に高い有効率が認められた。なお、投与日数は全121例中109例(90.1%)が20日以下であった。

副作用の出現率は1.8%(4/227例)であり、いずれも重篤なものではなかった。なお、初期1日投与量別では1~3万単位/日が1例、4~5万単位/日が3例、投与回数別では20日以下が3例、21日以上が1例で、特に偏りはなかった。

注) 本剤の承認されている〈急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期〉での用法・用量は、「通常、成人には初期投与量として1回25,000~50,000単位を500mLの輸液で希釈し、1回当たり1~2時間かけて1日1~3回点滴静注する。以後は症状の消退に応じて減量する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

〈急性循環不全)⁷⁾

《ミラクリッド(凍結乾燥製剤) データ》

急性循環不全(出血性ショック、細菌性ショック、外傷性ショック、熱傷性ショックなど)の60例を対象とした。ミラクリッドは1回2.5~20万単位を1日1~3回、1~7日間静注または点滴静注した。

1日投与量別の改善度は群間に有意な差(H検定)は認められなかったが、改善率は、対照群、5万~20万単位/日投与群、30~40万単位/日投与群の順に70.4%、74.2%、92.3%と用量依存的な成績が得られた。1回投与量別では10万単位/回、1日投与回数別では1日3回の改善率(改善以上)が高く、症例数も多かった。

安全性を検討した132例において、副作用は認められなかった。

注) 本剤の承認されている〈急性循環不全〉での用法、用量は、「通常、成人には1回100,000単位を500mLの輸液で希釈し、1回当たり1~2時間かけて1日1~3回点滴静注するか、又は、1回100,000単位を1日1~3回緩徐に静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期〉

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

ウリナスタチン(凍結乾燥製剤)は急性膵炎及び慢性再発性膵炎の急性増悪期の患者における上腹部痛、悪心・嘔吐、圧痛、抵抗、腫瘍、腹膜炎症状、ショック症状などの自覚症状を改善し、白血球数、アミラーゼ、AST、ALTなどの臨床検査値の異常値を改善した¹⁻⁶⁾。急性膵炎及び慢性再発性膵炎の急性増悪期に対する有効率は83.9%(183/218例)であった。

〈急性循環不全〉

国内第Ⅱ相試験

ウリナスタチン(凍結乾燥製剤)の急性循環不全に対する有効率は82.5%(47/57例)で、ショック患者における収縮期血圧、脈拍数、Base Excess、尿量、意識状態などの異常を改善し

た。また、ウリナスタチン投与群において副作用は認められなかった⁷⁾。

国内第Ⅲ相試験

ショック患者を対象としたアプロチニン（60万単位/日×3日）とウリナスタチン（凍結乾燥製剤）（30万単位/日×3日）との二重盲検試験において、本剤の有効率は71.7%（43/60例）で、アプロチニン群45.8%（27/59）に比し有意に優っていた（U検定：p<0.01。また、ウリナスタチン投与群において副作用は認められなかった¹²⁾。

（参考）

《ミラクリッド注射液データ》

急性循環不全を対象に実施された一般臨床試験の概要は以下のとおりである^{8~10)}。

用量：1回100,000単位を1日3回点滴静注又は緩徐に静注する。

期間：原則として連続3日間（ただし、症状により適宜増減）。

結果：有効率は下記のとおりで、ショック患者における収縮期血圧、
脈拍数、尿量、意識状態の異常を改善した。

疾患名	有効率(改善以上)
急性循環不全	93.7% (59/63)

2) 安全性検証試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

《ミラクリッド（凍結乾燥製剤）データ》

使用成績調査における安全性集計対象症例の副作用発現率は0.84%（70例/8,351例）であった。使用成績調査（肺炎）における症例数3,734例のうち、2,850例を有効性集計対象症例とした。肺炎における改善以上の有効率は76.4%（2,178例/2,850例）であった。使用成績調査（急性循環不全）における症例数4,617例のうち、2,471例を有効性集計対象症例とした。急性循環不全における改善以上の有効率は74.1%（1,832例/2,471例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

アプロチニン、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、カモスタットメシル酸塩
注意：関連のある化合物の効能・効果は、最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ウリナスタチンは、トリプシン、 α -キモトリプシン、エラスターゼなどの蛋白分解酵素、ヒアルロニダーゼ、リパーゼなどの糖・脂質分解酵素を阻害する³⁶⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 各種酵素に対する阻害作用

① 白血球エラスターゼをはじめとする種々の酵素阻害作用 (*in vitro*)^{13, 14)}

酵素の分類	酵 素 名	各酵素活性を50%阻害する ウリナスタチンの濃度 (U/mL)
蛋白質分解酵素	トリプシン	6.8
	α -キモトリプシン	9.4
	白血球エラスターゼ	5.6
	白血球カテプシンG	15.7
	プラスミン	34.7
	膵エラスターゼ	1,675
	エンテロキナーゼ	3,000
脂質分解酵素	リパーゼ	230
糖質分解酵素	ヒアルロニダーゼ	75
	アミラーゼ	2,500

② 好中球エラスターゼによる実験的肺組織障害に対する影響 (ハムスター)¹⁵⁾

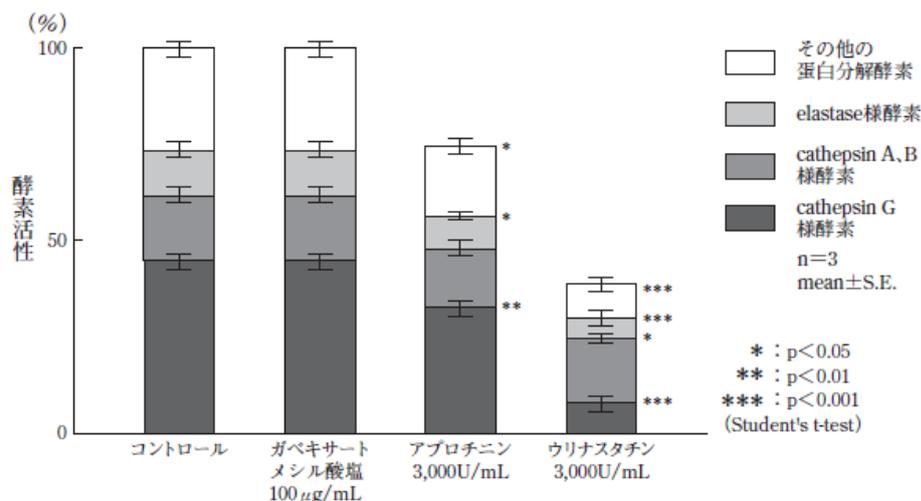
ハムスターの片側肺へヒト好中球エラスターゼ 100 μ g を気管支的に注入し、肺損傷モデルを作製した。ウリナスタチン群はウリナスタチン 30,000 U を好中球エラスターゼ投与 5 分前に静脈内に投与し、24 時間後の肺所見をコントロール群と比較した。

ウリナスタチン投与群では非投与群に比し、肺胞出血や顆粒球の肺胞内への浸潤が著しく少なかった。

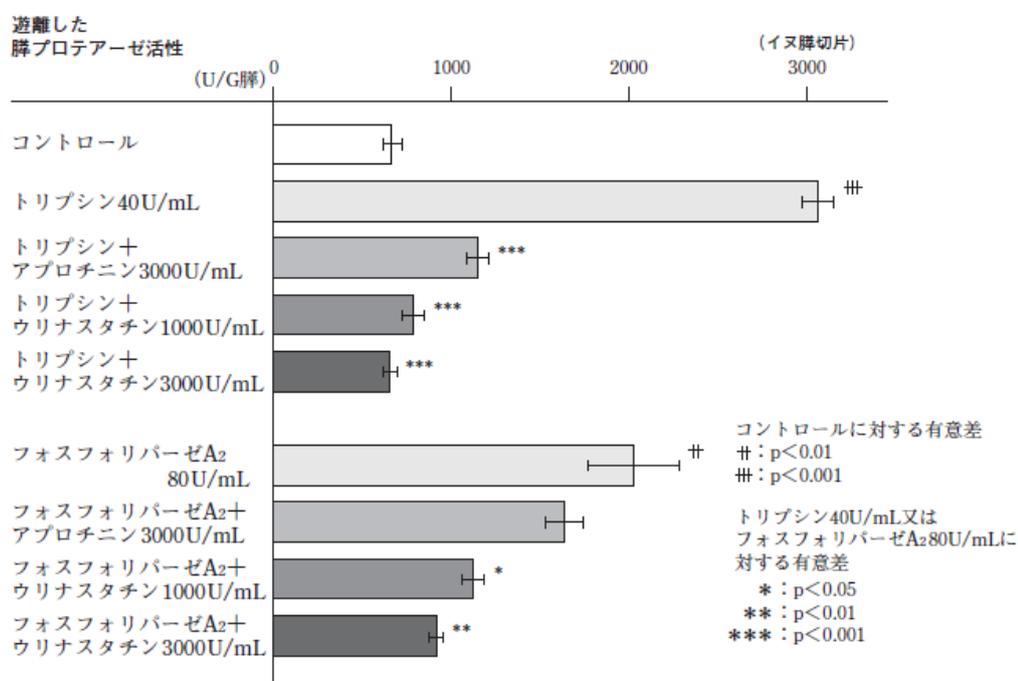
2. 膵酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)^{13, 16)}

本剤はトリプシンあるいはフォスホリパーゼ A₂ 刺激によりイヌ膵切片から遊離する種々の膵酵素を阻害する。

イヌ膵切片をトリプシン含有 medium 中に加え incubation し、遊離した膵酵素に対するウリナスタチンの阻害作用を検討したところ、ウリナスタチン 3,000 U/mL の添加により、総蛋白分解酵素活性はコントロールに比べ 65%抑制され、elastase 様酵素、cathepsin A、B 様酵素、cathepsin G 様酵素及びその他の蛋白分解酵素活性は、それぞれ 83、13、87 及び 58%抑制された。



トリプシン刺激によりイヌ膵切片から遊離した膵酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)



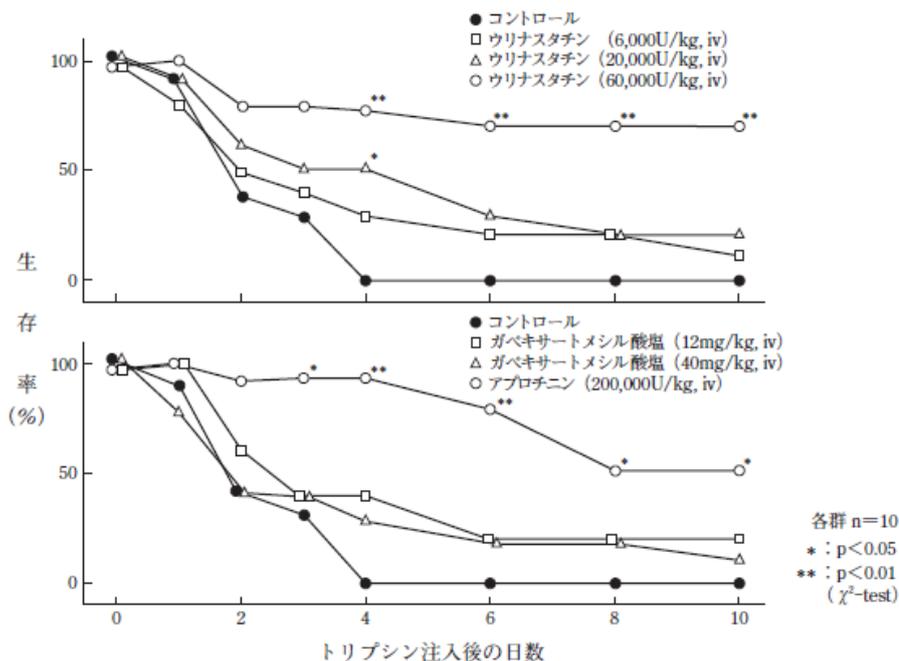
トリプシン、フォスホリパーゼ A₂ 刺激により、膵切片から遊離した膵酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)

3. 実験的急性膵炎に対する作用

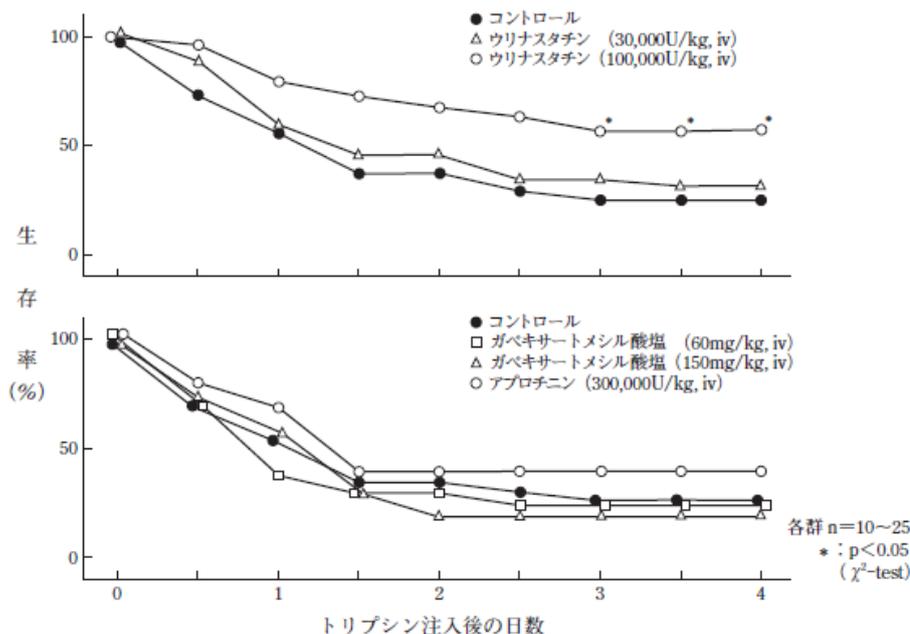
① トリプシン惹起膵炎（イヌ、ラット）¹³⁾

イヌ及びラットを用い、トリプシン含有タウロコール酸ナトリウム水溶液を主膵管に注入し、トリプシン膵炎を惹起させ、ウリナスタチンを静脈内投与し、イヌで10日間、ラットで4日間生死を観察した。

イヌでは、ウリナスタチン 60,000 U/kg 投与群における生存率はコントロール群に比し有意に高かった。一方、ラットのウリナスタチン 100,000 U/kg 投与群における生存率は55%であり、コントロール群の24%に比し有意に高かった。



トリプシン誘発実験的急性膵炎（イヌ）に対する作用

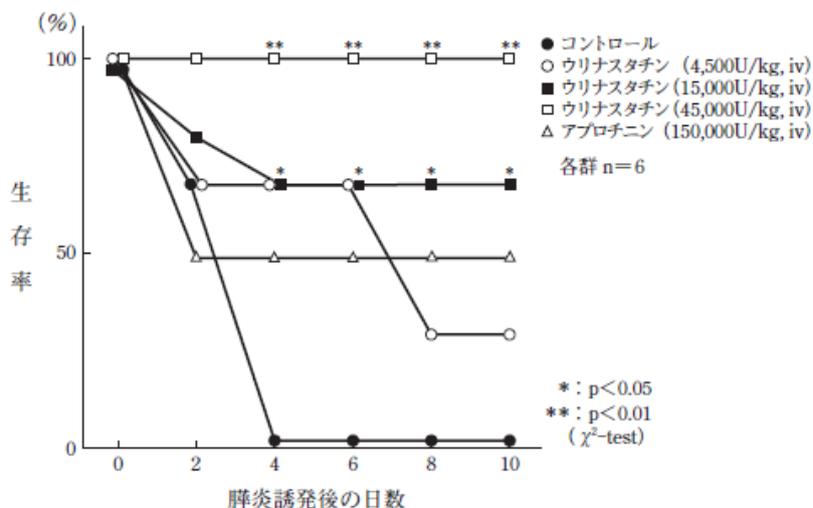


トリプシン誘発実験的急性膵炎（ラット）に対する作用

② フォスホリパーゼ A₂ 惹起膵炎 (イヌ) ¹⁴⁾

フォスホリパーゼ A₂ 含有タウロコール酸ナトリウム水溶液をイヌの主膵管に注入し、フォスホリパーゼ A₂ 膵炎を惹起させ、ウリナスタチンを静脈内投与し、10 日間動物の生死を観察した。

コントロール群では 4 日後までに全例死亡したのに対し、ウリナスタチン 45,000 U/kg 投与群は 10 日後まで全例が生存した。また、4,500、15,000 U/kg 投与群における 4 日後の生存率はそれぞれ 67% であり有意に高かった。

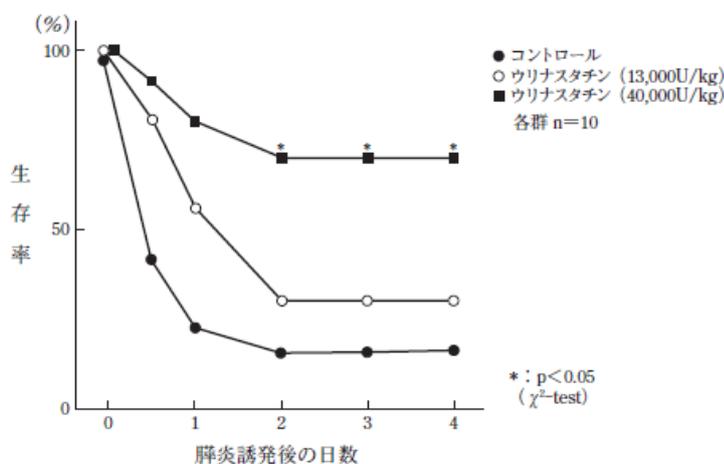


フォスホリパーゼA₂惹起膵炎 (イヌ) に対する作用

③ 十二指腸液逆流膵炎 (ラット) ¹⁶⁾

ラットを用い、総胆管開口部が中心になるように十二指腸ループを作成し、十二指腸液逆流膵炎を惹起させ、ウリナスタチンをループ内に投与し、4 日間動物の生死を観察した。

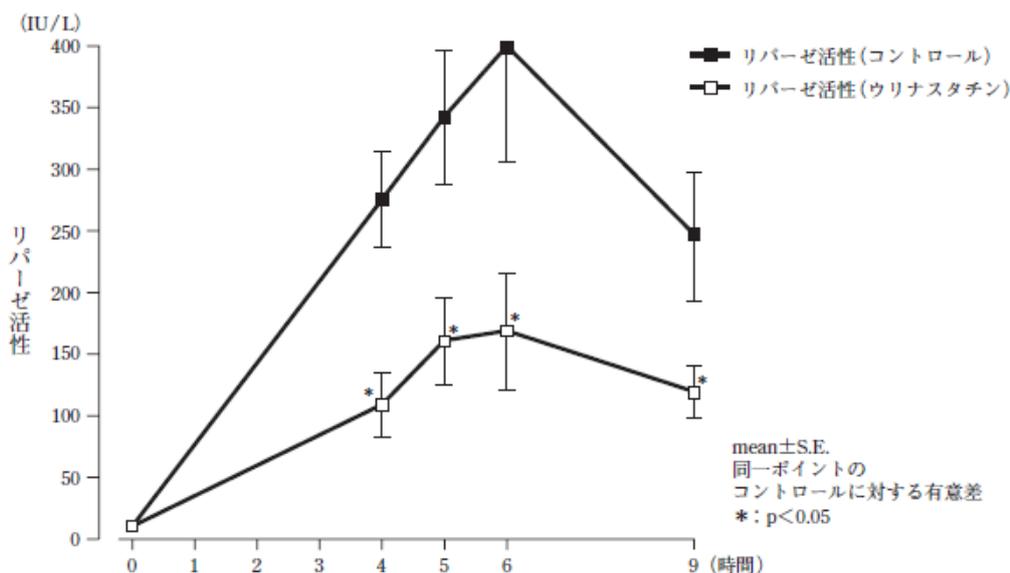
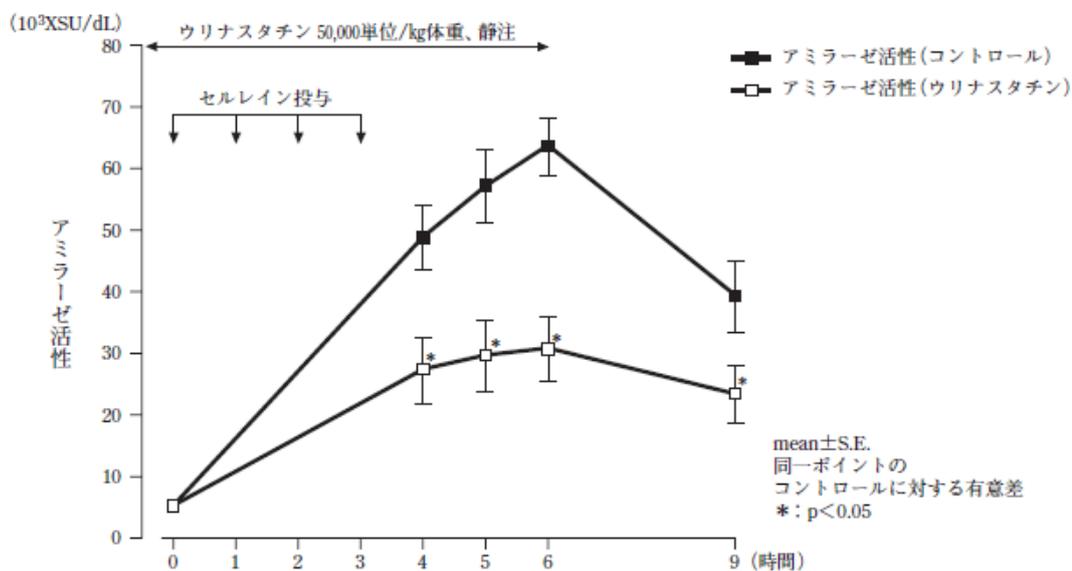
コントロール群の 4 日間の生存率は 10% であったのに対し、ウリナスタチン 40,000 U/kg 投与群の生存率は 70% であり有意に高かった。



十二指腸液逆流膵炎 (ラット) に対する作用

④ セルレイン誘発膵炎（ラット）¹⁷⁾

血清アミラーゼ・リパーゼ上昇を有意に抑制した。



セルレイン膵炎モデル(ラット)における膵酵素の消長

⑤ エチオニン、セルレイン膵炎（ラット）¹⁸⁾

エチオニン投与と同時にウリナスタチン 10,000 U/ラットを連日 2 回、3 日間腹腔内投与し、4 日後に膵組織を採取し、観察した。セルレイン投与開始 30 分前よりウリナスタチン 10,000 U/ラットを腹腔内に投与開始し、以後セルレイン（計 6 回）、ウリナスタチン（計 7 回）を 30 分毎に交互に投与した。セルレイン投与開始 9 時間後に膵組織を採取し、観察した。

その結果、膵組織像で間質の浮腫の減少傾向及び小葉内浮腫の消失が認められた。

4. 実験的ショックに対する作用

① 熱傷性ショック (マウス) ^{19, 20)}

Hechter らの方法に従い、ether で麻酔した 1 群 10 匹のマウスを 65°C の熱湯に腋下まで 10 秒間浸し、その後 4 時間の生死を観察した。

その結果、ウリナスタチン 50,000 U/kg 静脈内投与群におけるショック惹起 2 時間後の生存率はコントロール群に比し有意に高かった。

熱傷性ショック (マウス) に対する作用

薬 剤	投与量 (U/kg i.v.)	生 存 率			
		ショック惹起後の時間 (hr)			
		1	2	3	4
コントロール		10/10	4/10	2/10	0/10
ウリナスタチン	10,000	10/10	4/10	0/10	0/10
	30,000	10/10	6/10	2/10	0/10
	50,000	10/10	9/10*	5/10	2/10
アプロチニン	50,000	10/10	8/10	0/10	0/10

* : p<0.05 (Fisher) 各群n=10

② 外傷性ショック (ラット) ^{19, 20)}

1 群 10 匹のラットを用い、ドラムに動物を入れ 45rpm で 10 分間回転させることにより外傷性ショックを惹起させ (Noble and Collip の方法)、その後 4 時間動物の生死を観察した。

ウリナスタチン 50,000 U/kg 静脈内投与群におけるショック惹起 4 時間までの生存率はコントロール群に比し有意に高かった。

外傷性ショック (ラット) に対する作用

薬 剤	投与量 (U/kg i.v.)	生 存 率			
		ショック惹起後の時間 (hr)			
		1	2	3	4
コントロール		4/10	4/10	2/10	1/10
ウリナスタチン	10,000	3/10	3/10	1/10	1/10
	30,000	5/10	4/10	4/10	4/10
	50,000	9/10*	9/10*	7/10*	7/10*
アプロチニン	50,000	6/10	5/10	5/10	5/10

* : p<0.05 (Fisher) 各群n=10

③ エンドトキシンショック

1) エンドトキシン投与後の生存率に及ぼす影響 (マウス) ^{19, 20)}

生理食塩水に溶解したエンドトキシン 25mg/kg を 1 群 20 匹のマウスに腹腔内投与し、その後 24 時間動物の生死を観察した。

その結果、ウリナスタチン 50,000 U/kg 静脈内投与群におけるショック惹起 20 時間後の生存率はコントロール群に比し有意に高かった。

エンドトキシンショック (マウス) に対する作用

薬 剂	投与量 (U/kg i.v.)	生 存 率			
		ショック惹起後の時間 (hr)			
		1	2	3	4
コントロール		20/20	17/20	10/20	7/20
ウリナスタチン	10,000	20/20	18/20	13/20	8/20
	30,000	19/20	18/20	15/20	9/20
	50,000	20/20	20/20	18/20*	10/20
アプロチニン	50,000	20/20	19/20	18/20*	11/20

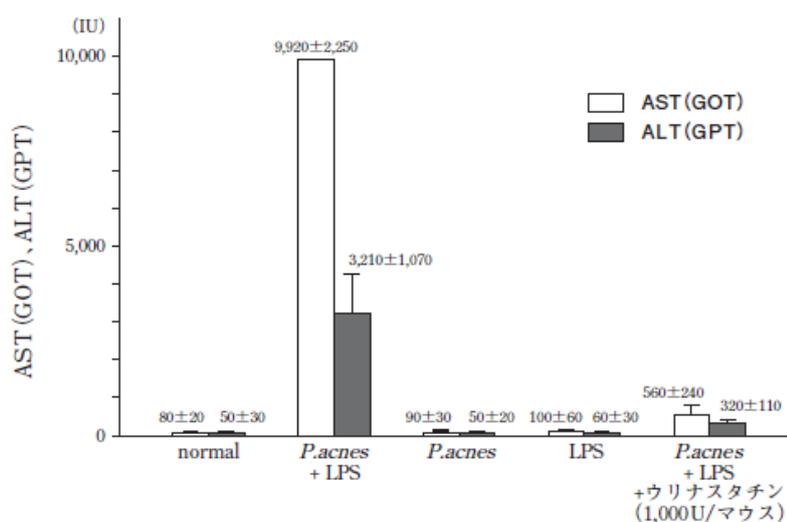
* : p<0.05 (Fisher) 各群n=20

2) エンドトキシンを注入した急性肝障害に対する影響 (マウス) ²¹⁾

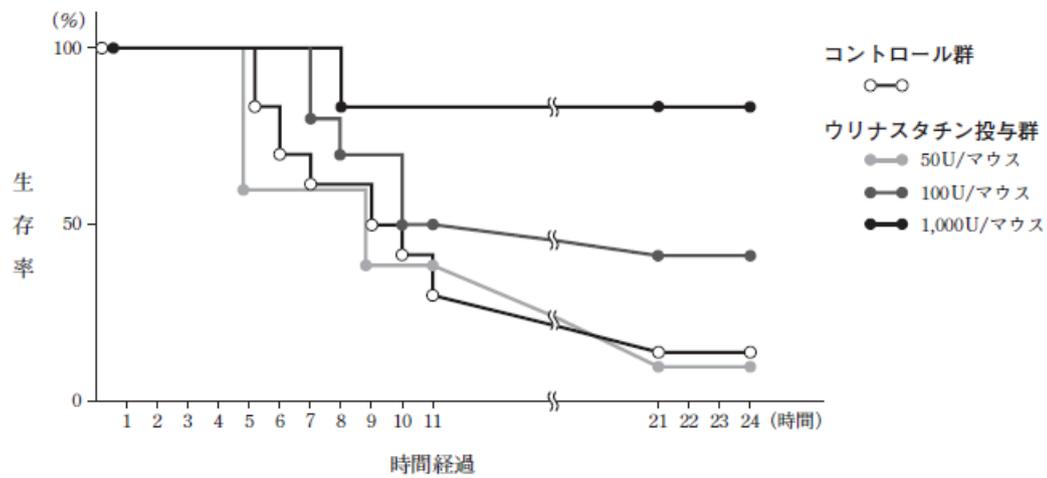
マウスに *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) 加熱死菌 1mg を静注し、さらにその 1 週間後に lipopolysaccharide (LPS) 1 μg を静注した。ウリナスタチンは LPS と同時に静注した。

急性肝不全を誘導したマウスでは、血清 AST (GOT) 値は 9,920±2,250 IU、ALT (GPT) 値は 3,210±1,070 IU と非常に高値を示したのに対し、ウリナスタチンと LPS を投与したマウスではほぼ正常値まで回復した。

LPS のみを投与したコントロール群では、投与約 5 時間後よりマウスが死亡、24 時間後の生存率は約 15%であったのに対し、LPS と同時に 100 単位のウリナスタチンを投与した群では生存率が 40%に、1,000 単位のウリナスタチンを投与した群では 80%に改善された。



血清AST (GOT)、ALT (GPT) 値の上昇に対する影響 (マウス)



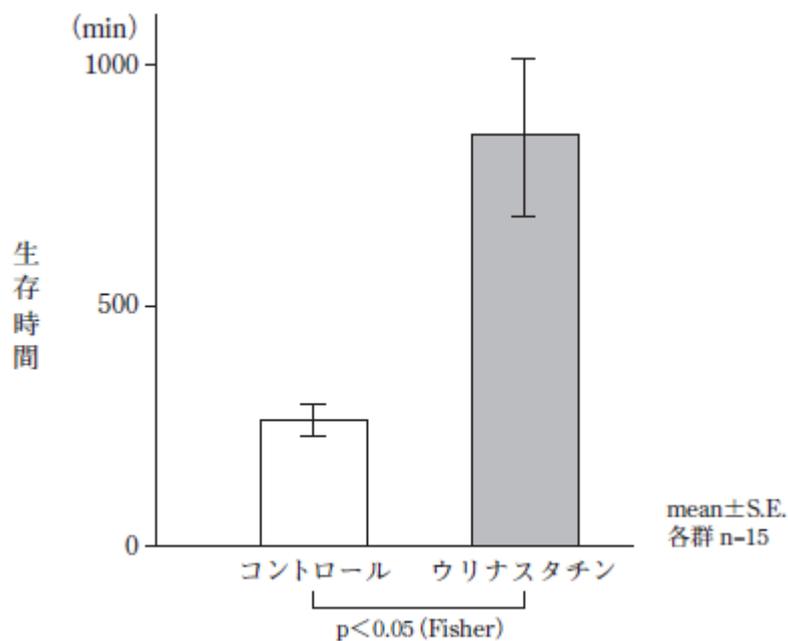
生存率の低下に対する影響 (マウス)²¹⁾

④ 出血性ショック

1) 脱血性モデル (ラット)^{19, 20)}

ウレタン麻酔したラットを用い、平均動脈圧が 40mmHg になるように脱血し、さらに脱血又は輸血を反復することにより 120 分間にわたり平均動脈圧を 40mmHg に維持し、その後、動物の生存時間を測定した。生存時間は低血压惹起時より死亡するまでの時間とした。

その結果、コントロール群における生存時間は 280 ± 30 分であったのに対し、ウリナスタチン 50,000 U/kg 静脈内投与群における生存時間は 828 ± 186 分であり有意に延長した。

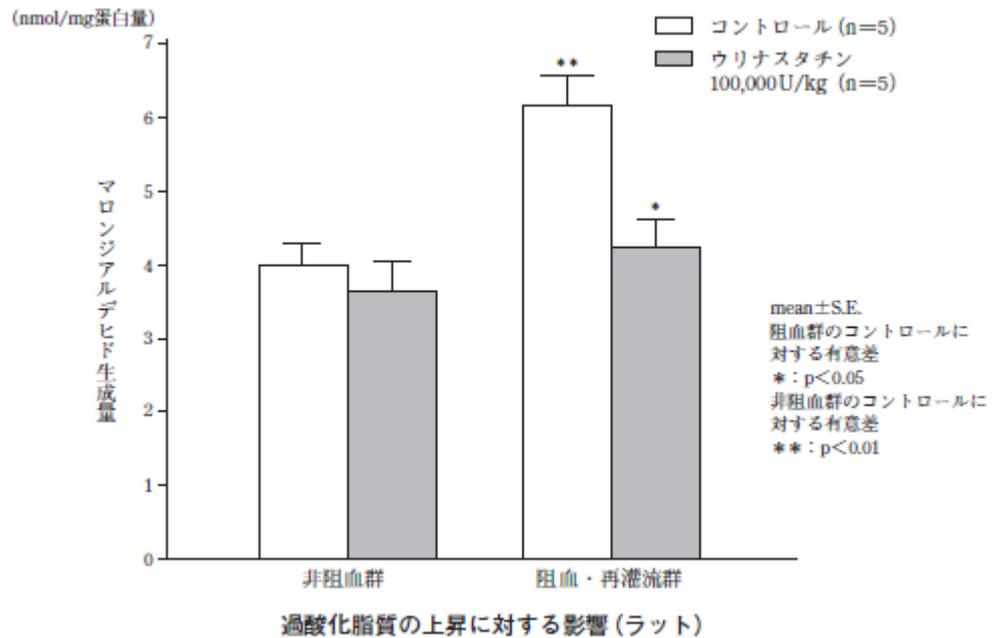


脱血性低血压発生後の生存時間 (ラット)

2) 阻血性モデルにおける肝障害に対する影響 (ラット) ²²⁾

ラットの肝阻血を 15 分間行い、再灌流 60 分後に肝組織中の過酸化脂質量 (マロンジアルデヒド換算量) を測定した。

コントロール群に比してウリナスタチン投与群では、過酸化脂質の上昇を有意に抑制した。

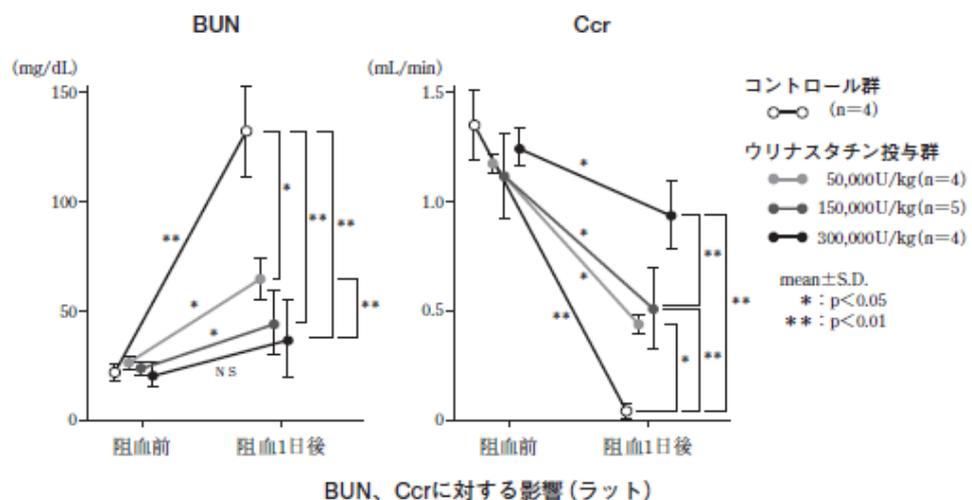


3) 阻血性モデルにおける腎機能に及ぼす影響 (ラット) ²³⁾

ラットの右腎摘出 1 週間後、左腎動静脈を 40 分間遮断し、その直後よりウリナスタチンを 1 時間で点滴静注した。

BUN はコントロール群に比してウリナスタチン群で上昇が抑えられた。また、大量投与群ほど上昇が抑制された。

Ccr はコントロール群に比してウリナスタチン群で低下が抑えられた。また、大量投与群ほど低下が抑制された。



4) 阻血性モデルにおける腎組織障害に対する影響 (ラット) ²⁴⁾

ラットの右腎摘出後、左腎動静脈を45分間遮断した。ウリナスタチンは阻血30分前、直前、再灌流直前に各々10,000 Uを静注した。

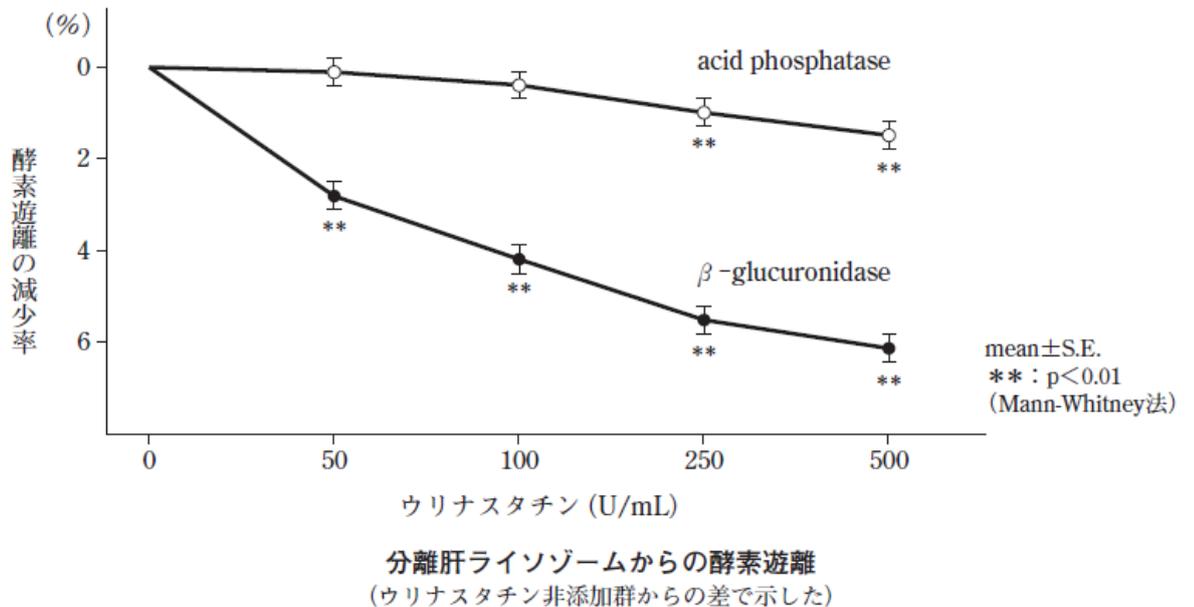
コントロール群における阻血による構造上の変化は近位尿細管 S3Segment において56.1%と著しく、これに対しウリナスタチン群では38.6%と変化は軽微に抑えられた。

5. ライソゾームに対する作用 ²⁰⁾

① 分離ラット肝ライソゾーム膜に対する作用 (ラット、*in vitro*)

24時間絶食したラットを撲殺し、肝臓を摘出し、ライソゾーム分画を分離し、分離した肝ライソゾームを0.17M ショ糖液 (pH7.0) 中で、37°C、60分間 incubation し、反応液中の β -glucuronidase 活性及び acid phosphatase 活性を測定した。

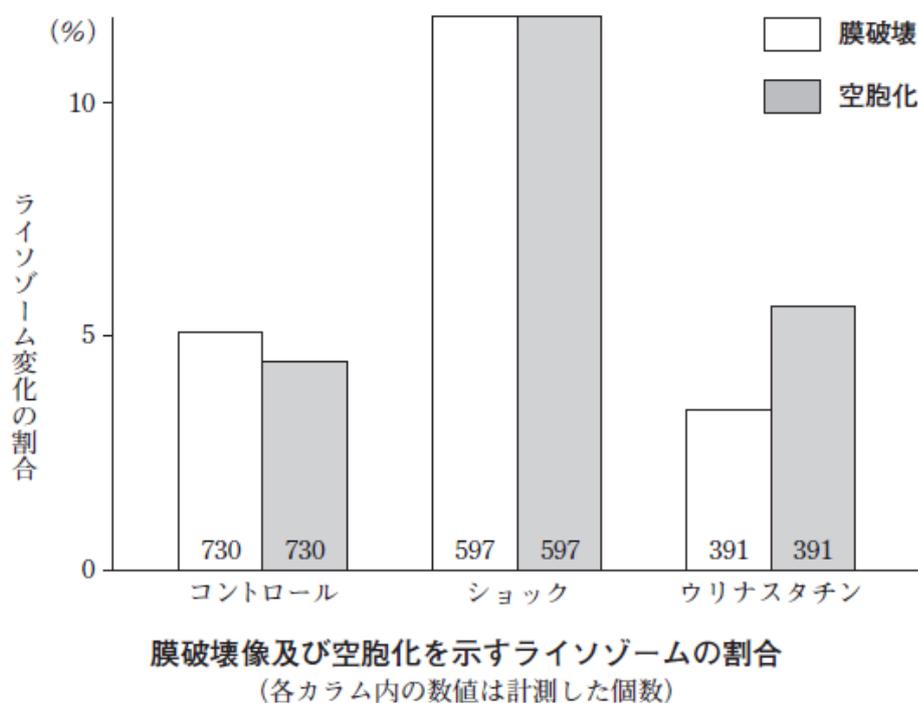
incubation によりライソゾーム膜が不安定化し β -glucuronidase は $27.0 \pm 1.5\%$ 、acid phosphatase は $18.6 \pm 1.1\%$ の遊離がみられた。一方、ウリナスタチン添加群においては β -glucuronidase は 50 U/mL 以上、acid phosphatase は 250 U/mL 以上で有意にライソゾームからの遊離が抑制された。



② ライソゾーム膜安定化作用 (ラット)

ウレタン麻酔したラットを用い、平均動脈圧が 40mmHg になるように脱血し、さらに脱血又は輸血を反復することにより 120 分間にわたり平均動脈圧を 40mmHg に維持して出血性ショックを惹起させた後、肝臓を摘出し組織学的検討を行った。

電顕所見において、ショック群ではコントロール群と比べてライソゾームは膨化し形が不整で空胞を含むものが多く認められた。すなわち、ライソゾームの横断面積は、ショック群ではコントロール群に比し約 5 倍に増大し、空胞化及び膜破壊のみられるライソゾームの割合は約 2.5 倍に増大した。これに対しウリナスタチン 50,000 U/kg 静脈内投与群のライソゾーム横断面積はショック群に比し有意に小さく、ほぼコントロール群のそれと同等であり、また、空胞化及び膜破壊を示すライソゾームもショック群に比し少なかった。



6. 体外循環時の血中酵素に対する作用²⁵⁾

《ミラクリッド (凍結乾燥製剤) データ》

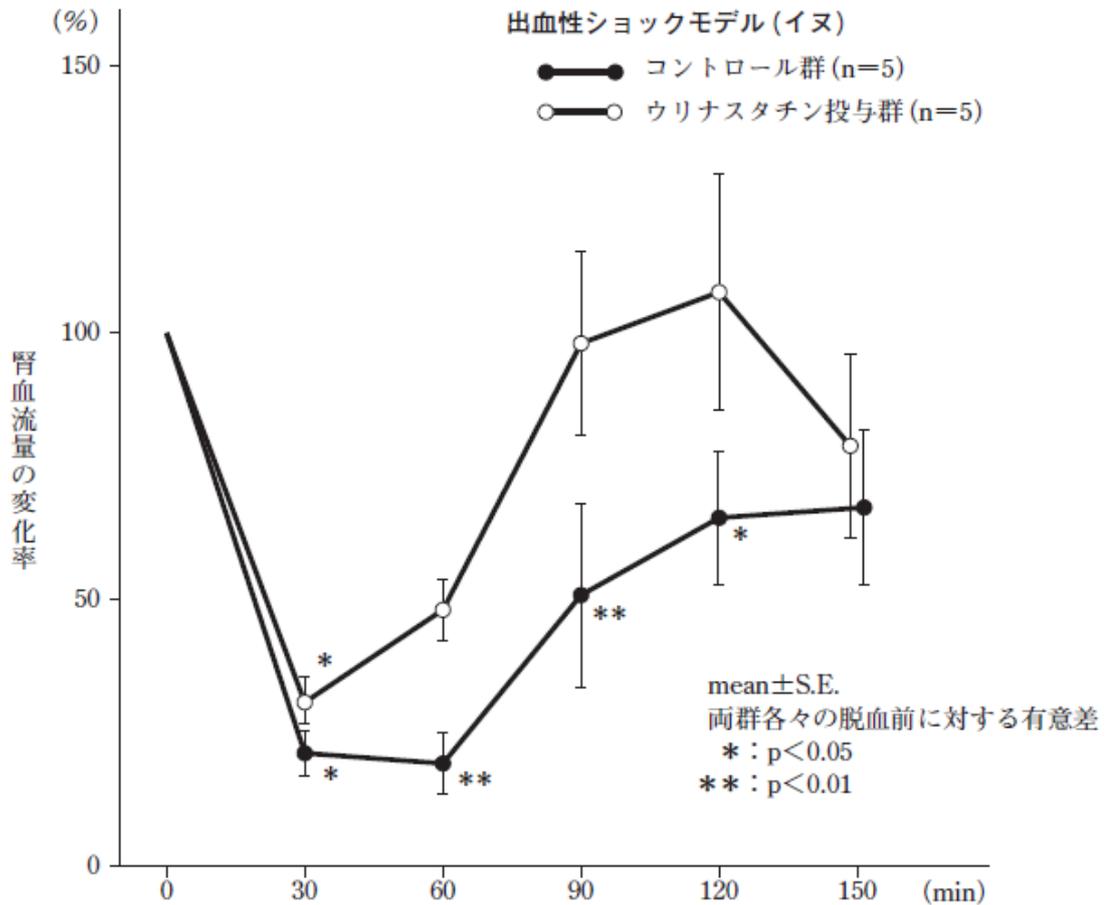
ミラクリッドは先天性及び後天性心疾患患者における体外循環時の AST (GOT) 及びライソゾーム酵素 (cathepsin-D、 β -glucuronidase) 活性の上昇を有意に抑制した。

7. 心筋抑制因子 (MDF) 産生抑制作用²⁰⁾

ウリナスタチンはショックにより惹起される MDF の産生を有意に抑制した (ラット)。

8. ショック時の循環動態に対する作用^{26~28)}

出血性ショックのイヌ及びエンドトキシンショックのイヌにウリナスタチンを静脈内投与したところ、低下した平均動脈血圧、心係数、大動脈血流量、腎血流量等は対照群に比し有意な増加あるいは増加傾向にあった。



脱血



ウリナスタチン 50,000単位/kg 1/4量3分間で、
3/4量を1hrで点滴

還血 (脱血量の1/2) 乳酸加リンゲル液点滴 (脱血量の1/2)

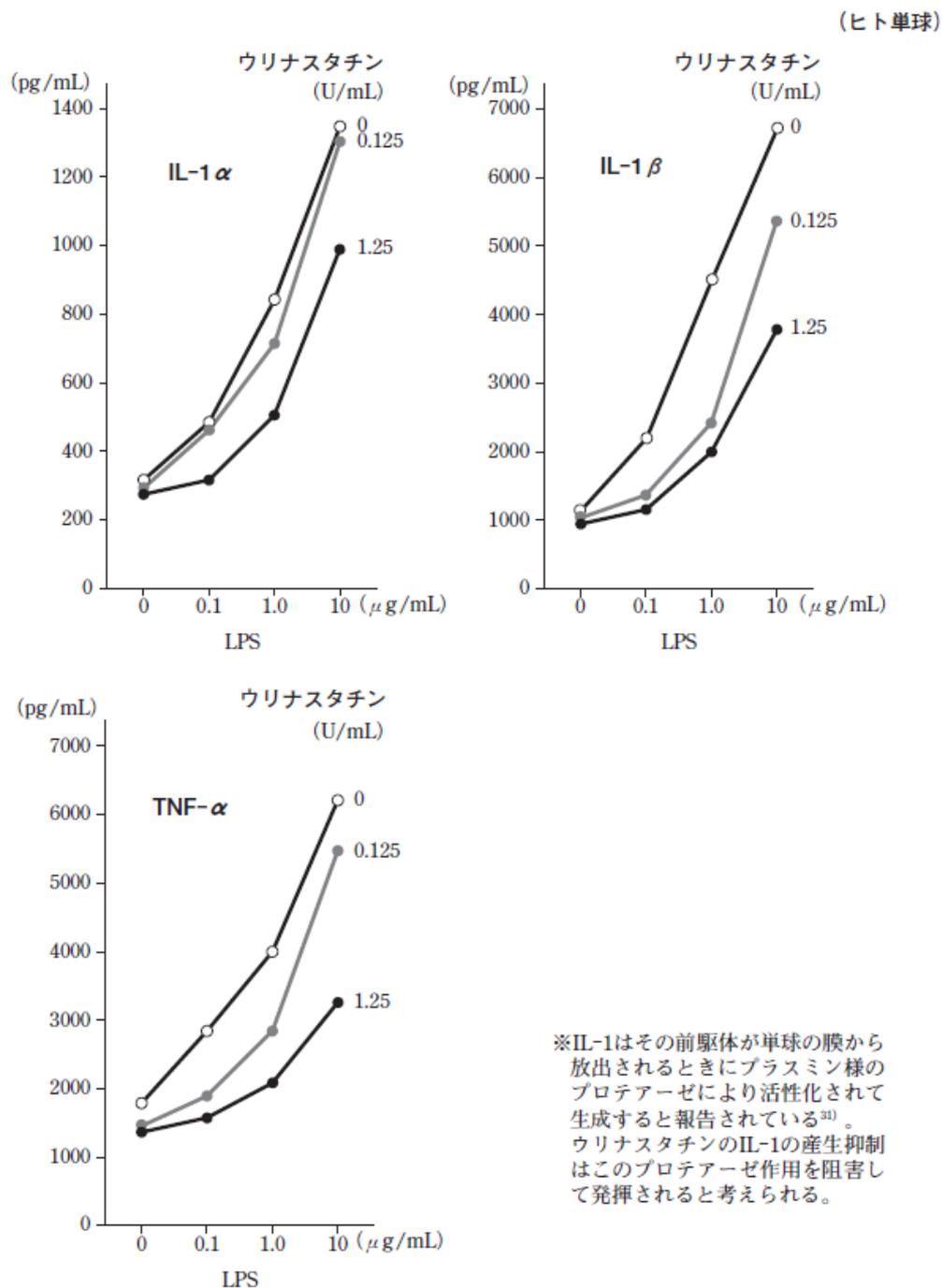
(コントロール群・ウリナスタチン群とも同様)

腎血流量に対する影響 (イヌ)²⁹⁾

9. サイトカインに対する作用 (*in vitro*)³⁰⁾

単球にウリナスタチンを添加して4時間培養後、各々にLPSを添加し、さらに2時間培養した。上清中のIL-1 α 、 β 量、TNF- α 量を測定した。

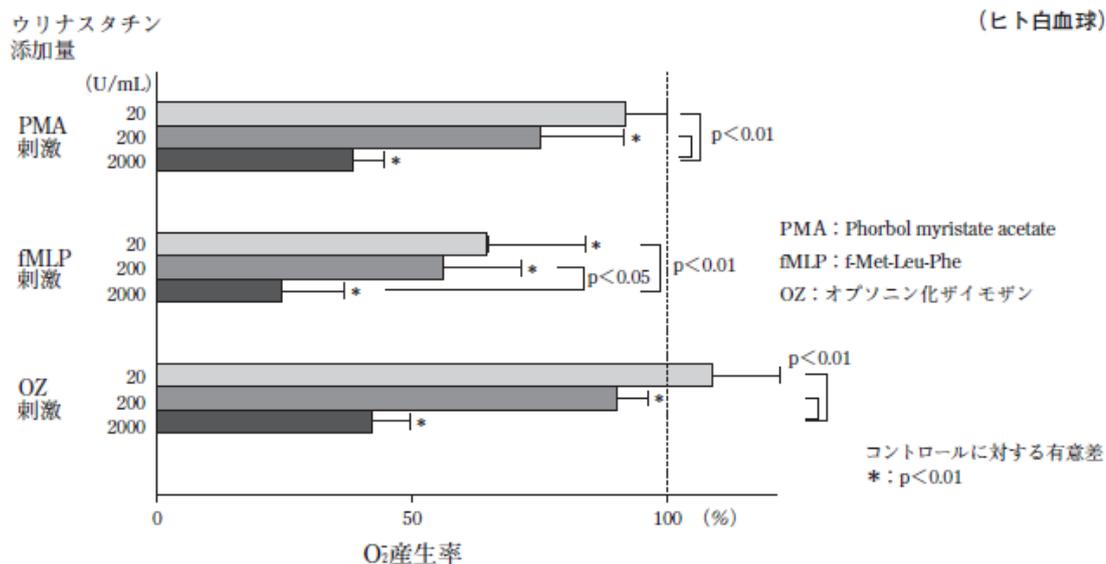
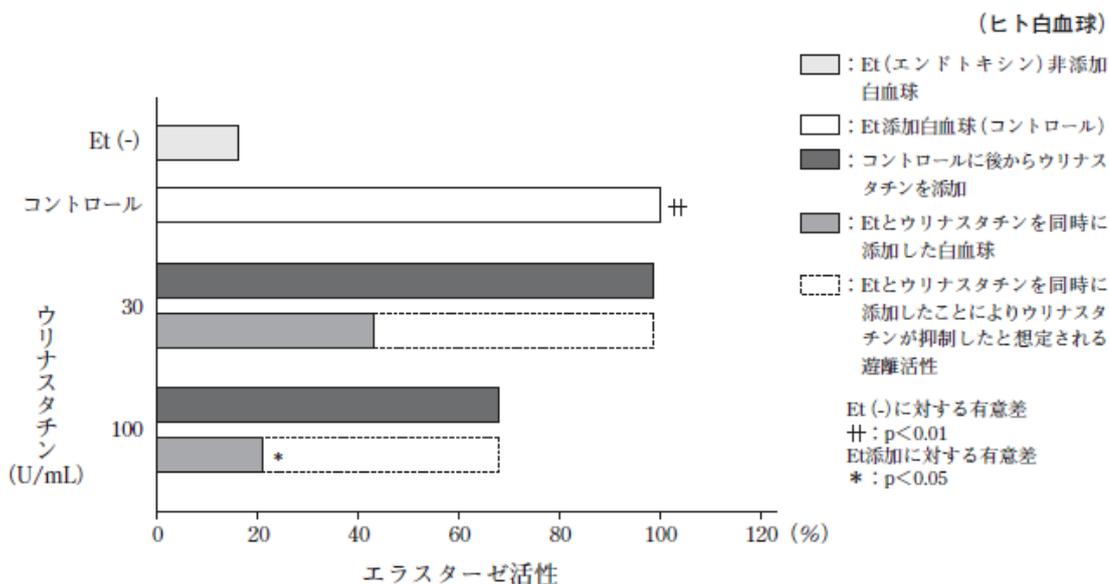
その結果、本剤はヒト単球からのサイトカイン (IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α) の産生を抑制した。



各種サイトカイン (IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α) 産生に対する影響

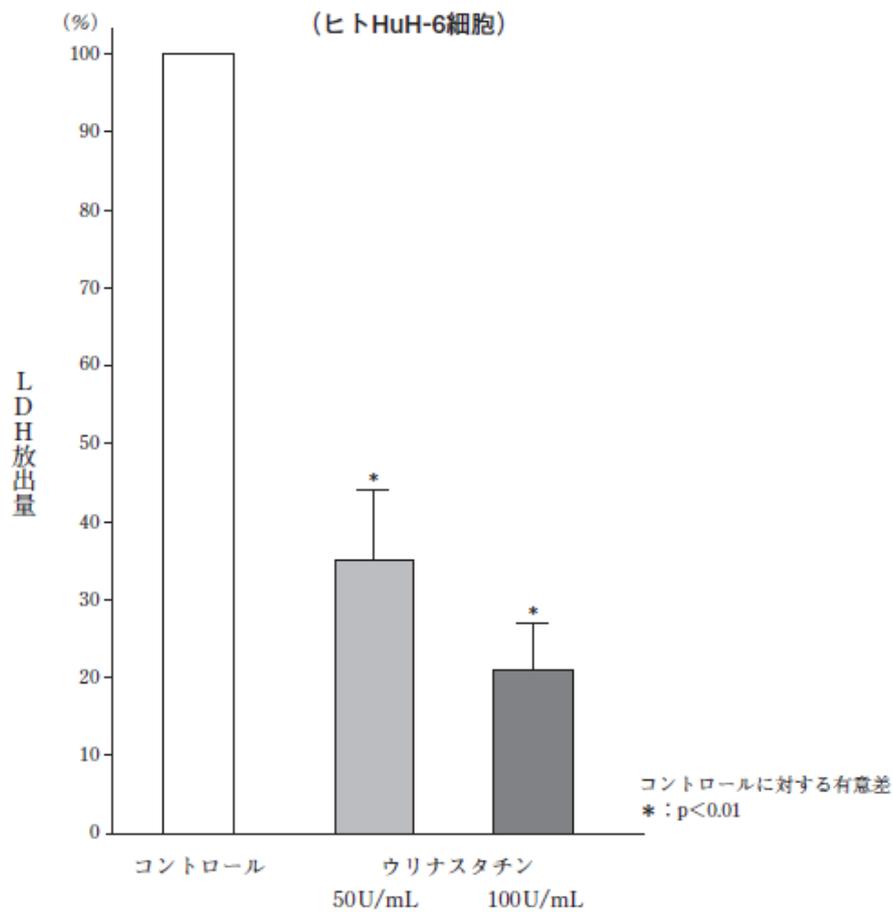
10. 好中球の活性化に対する作用 (*in vitro*)

本剤は、好中球の活性化（エラスターゼの遊離及び活性酸素の産生）を抑制した。さらに好中球の活性化による細胞障害を抑制した。



白血球の活性酸素産生に対しては、ウリナスタチンが白血球のNADPH-オキシダーゼの活性化を阻害することで、NADPH系による活性酸素の産生を抑制すると考えられている³³⁾。

白血球の活性酸素産生に対する影響³⁴⁾



ヒト肝培養細胞HuH-6をザイモザン・ヒトTNF 1ng/mLで刺激した好中球と混合培養し、肝細胞障害の指標として培養上清中のLDHを測定した。ウリナスタチンは好中球刺激前に添加した。コントロール群に比してウリナスタチン投与群では、好中球活性化による肝細胞障害を有意に抑制した。

好中球の活性化による肝細胞 (HuH-6) 障害に及ぼす効果³³⁾

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

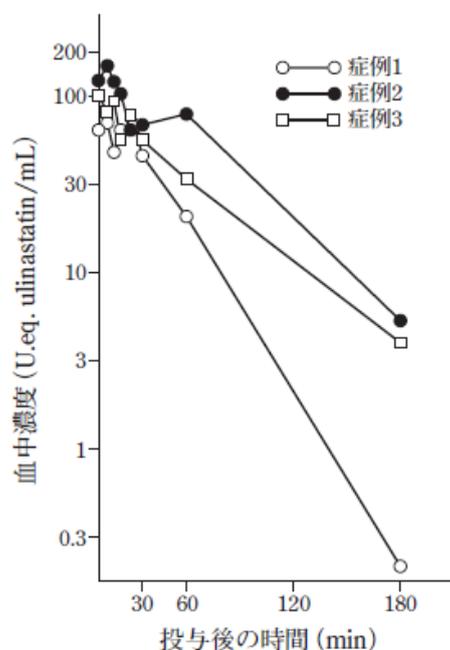
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

《ミラクリッド（凍結乾燥製剤）データ》

健康成人男性3名に、ミラクリッド（凍結乾燥製剤）30万単位を生理食塩液10mLに溶解し3分間かけて静注したところ、180分後までほぼ直線的に低下し、消失半減期は約40分であった。

(注) 本剤の承認された1回用量は、静脈内投与の場合、10万単位である。



ヒトにおけるミラクリッド（凍結乾燥製剤）静注後の血中濃度
（血清中のウリナスタチン濃度はラジオイムノアッセイにより測定した）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

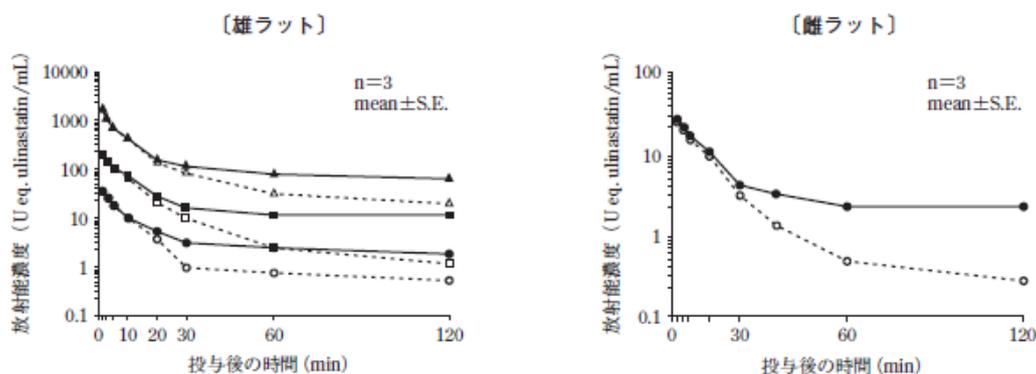
該当資料なし

(参考)

ラット

① 静脈内投与後の血中濃度³⁵⁾

雄ラットに¹²⁵I-ウリナスタチン 1,000、5,000 及び 50,000 U/kg 並びに雌ラットに¹²⁵I-ウリナスタチン 1,000 U/kg を静脈内投与した後の血漿中総放射能濃度は、投与後 1 分にそれぞれ 33.9、153.4、1551.0 及び 31.0 U eq. ulinastatin/mL を示した後、いずれも二相性で低下した。また、限外ろ過法により得られた血漿中高分子量画分（分子量約 25,000 以上）の放射能濃度は、投与後 1 分にそれぞれ 33.9、150.0、1511 及び 31.0 U eq. ulinastatin/mL を示した後、いずれも二相性で低下した。



¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後の血漿中総放射能濃度及び血漿中高分子量画分放射能濃度の推移

(ただし、血漿中高分子量画分放射能濃度については各測定ポイントにおけるラット3匹の検体をプールして測定した。)

(投与量)

総放射能 ▲ : 50,000 U/kg ■ : 5,000 U/kg ● : 1,000 U/kg
 高分子量画分放射能 △ : 50,000 U/kg □ : 5,000 U/kg ○ : 1,000 U/kg

[ファルマコキネティックパラメータ]

¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後のラット血漿中¹²⁵I-ウリナスタチンのファルマコキネティックパラメータ

種	性	投与量	検体	T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)	AUC _{0-∞} (U eq. min/mL)	V ₁ (mL/kg)	CL _{tot} (mL/min/kg)
ラット	雄	1,000U/kg	血漿	4.2	186	1167		
			血漿 (HMW)	5.1	80	421	26.00	2.37
	5,000U/kg	血漿	5.7	182	5818			
		血漿 (HMW)	6.2	32	2047	28.56	2.44	
	50,000U/kg	血漿	5.2	88	29496			
		血漿 (HMW)	5.5	39	18984	31.05	2.63	
雌	1,000U/kg	血漿	4.4	174	1073			
		血漿 (HMW)	5.2	45	339	29.56	2.95	

HMW : 高分子量画分、MW > ca. 25000

T_{1/2α} : α相の半減期 T_{1/2β} : β相の半減期 AUC_{0-∞} : 血中濃度-時間曲線下面積

V₁ : 中枢コンパートメントの分布容積 CL_{tot} : 全身クリアランス

② 60 分間持続静注投与後の血中濃度

雄ラットに ^{125}I -ウリナスタチン 1,000 U/kg を 60 分間にわたり持続静注した時の血漿中放射能濃度は、投与開始とともに上昇し、60 分後に最高値 3.9 U eq. ulinastatin/mL に達し、以後静注時と同様に低下した。

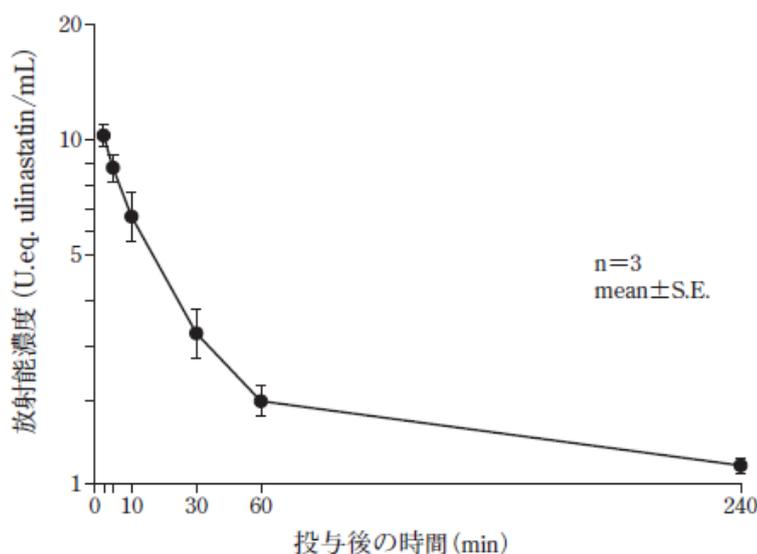
③ 静脈内投与後の血中濃度 (ラジオイムノアッセイにより測定)

雄ラットにウリナスタチン 5,000 U/kg を静脈内投与し、ラジオイムノアッセイにより測定した血清中のウリナスタチン濃度は、静注直後より 30 分後までほぼ直線的に低下し、消失半減期は 7.3 分であった。

マウス

① 静脈内投与後の血中濃度 ³⁵⁾

雄マウスに ^{125}I -ウリナスタチン 1,000 U/kg を静脈内投与した後の血液中総放射能濃度は、投与後 2.5 分に 10.3 U eq. ulinastatin/mL を示した後、二相性で低下した。



^{125}I -ウリナスタチン静脈内投与後の雄マウス
血液中総放射能濃度の推移

[ファルマコキネティックパラメータ]

^{125}I -ウリナスタチン静脈内投与後のラット血漿中 ^{125}I -ウリナスタチンの
ファルマコキネティックパラメータ

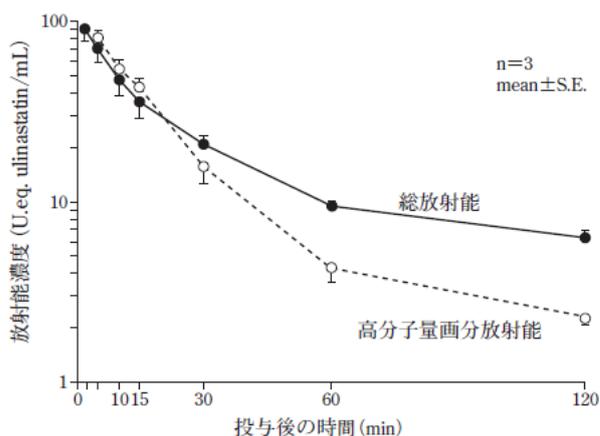
種	性	投与量	検体	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/2\beta}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (U eq.·min/mL)
マウス	雄	1,000U/kg	血液	9.5	225	937

HMW : 高分子量画分、MW > ca. 25000

ウサギ

① 静脈内投与後の血中濃度³⁵⁾

雄ウサギに¹²⁵I-ウリナスタチン 10,000 U を静脈内投与した後の血漿中総放射能濃度は投与後 2 分に 89.8 U eq. ulinastatin/mL を示した後、二相性で低下した。また、限外ろ過法により得られた血漿中高分子量画分（分子量約 25,000 以上）の放射能濃度は、投与後 2 分に 83.6 U eq. ulinastatin/mL を示した後、二相性で低下した。



¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後の雄ウサギ血漿中総放射能濃度及び血漿中高分子量画分放射能濃度の推移

[ファルマコキネティックパラメータ]

¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後の雄ウサギ血漿中¹²⁵I-ウリナスタチンのファルマコキネティックパラメータ

種	性	投与量	検体	T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)	AUC _{0-∞} (U eq.·min/mL)	V ₁ (mL/kg)	CL _{tot} (mL/min/kg)
ウサギ	雄	10,000U/body*	血漿	7.8	159	3971		
			血漿 (HMW)	8.0	58	1776	39.85	2.25

HMW : 高分子量画分、MW>ca. 25000

* : ca. 4000/kg

② 静脈内投与後の血中濃度（ラジオイムノアッセイにより測定）

雄ウサギにウリナスタチン5,000 U/kgを静脈内投与し、ラジオイムノアッセイにより測定した血清中のウリナスタチン濃度は、静注直後より60分後までほぼ直線的に低下し、消失半減期は23.2分であった。

サル

① 静脈内投与後の血中濃度（ラジオイムノアッセイにより測定）

雄サルにウリナスタチン5,000 U/kgを静脈内投与し、ラジオイムノアッセイにより測定した血清中のウリナスタチン濃度は、静注直後より60分後までほぼ直線的に低下し、消失半減期は23.9分であった。

5. 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

該当資料なし

(参考)

妊娠ラットの組織内分布及び胎児への移行（単回投与）

妊娠 12 日及び 19 日のラットに ^{125}I －ウリナスタチン 1,000 U/kg を静脈内投与したところ、放射能の胎児への移行が認められたが、胎児内濃度はいずれの時点においても胎盤又は母獣血漿中濃度より低く、また、24 時間後の濃度は 30 分後のその 1/10 以下となった。妊娠 19 日のラットの投与 30 分後のオートラジオグラムでも胎児の濃度は低かった。

胎児 1 匹当たりへ移行した放射能のうち、TCA 処理による沈渣の放射能は妊娠 12 日及び 19 日のいずれの胎児においても投与放射能の 0.01% 以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

授乳中ラットの乳汁中への移行（単回投与）

授乳中ラットに ^{125}I －ウリナスタチン 1,000 U/kg を静脈内投与したところ、投与 30 分後では乳児に放射能は検出されなかったが、2 時間以後、乳児内の放射能濃度は徐々に上昇し、24 時間後には母獣血漿中濃度より高値を示した。

24 時間後の乳児中放射能のうち、TCA 処理による沈渣の放射能は投与放射能の 1.0% であったが、この放射能はウリナスタチンそのものではなく、母体で代謝されて低分子化した ^{125}I －ウリナスタチン代謝物が乳汁を介して乳児へ移行し、一部が乳児のサイログロブリンに取り込まれたものと推察された。

(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

該当資料なし

(参考)

ラット

① 単回投与³⁵⁾

雌雄ラットに ^{125}I －ウリナスタチン 1,000 U/kg を静脈内投与した後の全身組織の組織内放射能濃度を測定した。その結果、雄ラットに 1,000 U/kg を投与したときの組織内放射能濃度は投与後 2.5 分において腎が高かったが、いずれの組織も血漿中濃度より低値であった。また、血液中放射能の大部分は血漿中に認められた。各組織への放射能の分布率は血液に 82.7%、次いで腎 11.5%、肝 10.1%、及び肺 3.8% であった。投与後 30 分において、腎及び甲状腺の濃度は血漿のそれより高値であった。各組織への放射能の分布率は腎 19.7%、血液 15.6%、肝 11.4% 及び甲状腺 11.9% であった。投与後 4 時間においては、甲状腺、胃、腎及び脾の濃度が血漿のそれより高値であった。投与後 24 時間においては、甲状腺及び腎を除き、いずれの組織内の放射能も速やかに減少しており、投与後 168 時間では、甲状腺以外は腎に 0.52 U eq. ulinastatin/g の放射能が認められたが、他の組織はいずれも 0.1 U eq. ulinastatin/g 以下と低値であった。甲状腺中の放射能濃度は投与後 24 時間に最高値を示し、その後低下したが、投与後 168 時間において 169 U eq. ulinastatin/g と高値であった。

雌ラットに ^{125}I －ウリナスタチン 1,000 U/kg を投与したとき、投与後 30 分及び 24 時間の組織

内放射能濃度は雄ラットの場合とほぼ同様であった。

¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後のラット、雄ウサギ組織内放射能濃度

組織	濃度 (U eq. ulinastatin/g or mL)									
	雄ラット					雌ラット			ウサギ	
	1,000U/kg					1,000U/kg			10,000U/body	
	2.5min	30min	4hr	24hr	168hr	30min	24hr	168hr		
脳	0.28±0.02	0.29±0.04	0.16±0.05	0.01±0.00	N.D.	0.14±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00		
下垂体	2.53±0.47	0.77±0.09	0.45±0.18	0.12±0.03	N.D.	1.39±0.07	0.19±0.03	0.08±0.03		
甲状腺	3.80±0.62	16.24±4.06	372.28±118.86	1006.07±235.75	169.04±31.53	14.39±0.57	1015.80±108.44	175.66±2.29		
胸腺	0.87±0.22	0.85±0.44	0.39±0.09	0.04±0.01	N.D.	0.83±0.05	0.05±0.00	0.03±0.01		
肺	9.05±1.46	1.55±0.29	0.52±0.07	0.10±0.02	0.01±0.00	1.73±0.13	0.08±0.01	0.05±0.01		
心	1.64±0.24	1.01±0.04	0.49±0.07	0.05±0.00	0.01±0.00	0.87±0.03	0.04±0.00	0.03±0.01		
肝	2.39±0.04	2.62±0.25	1.53±0.08	0.27±0.03	0.08±0.01	2.72±0.06	0.24±0.01	0.11±0.02		
胆汁								0.10±0.00		
脾	1.70±0.10	3.30±0.09	1.24±0.49	0.11±0.00	0.03±0.00	2.36±0.19	0.11±0.00	0.11±0.01		
膵	1.03±0.03	3.37±0.33	1.83±0.54	0.05±0.00	N.D.	2.12±0.18	0.05±0.01	0.03±0.00		
副腎	2.61±0.24	3.18±0.25	0.30±0.01	0.05±0.02	N.D.	1.70±0.12	0.13±0.04	0.03±0.01		
腎	16.17±1.88	27.01±0.33	4.48±0.33	2.07±0.15	0.52±0.04	29.73±1.26	1.45±0.10	0.30±0.06		
膀胱	—	—	—	—	—	—	—	0.06±0.02		
前立腺	0.35±0.05	0.86±0.13	0.50±0.17	0.05±0.01	N.D.			0.04±0.01		
率丸	0.18±0.01	0.45±0.02	0.60±0.07	0.05±0.01	0.01±0.00			0.12±0.04		
卵巣						1.69±0.11	0.11±0.01			
子宮						1.17±0.12	0.08±0.02			
筋	0.22±0.03	1.04±0.08	0.32±0.09	0.02±0.01	N.D.	0.30±0.03	0.02±0.01	0.01±0.00		
脂肪	0.10±0.02	0.25±0.09	0.10±0.03	0.01±0.00	N.D.	0.11±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00		
骨髄	4.38±2.32	1.24±0.14	0.55±0.08	0.12±0.02	N.D.	4.48±0.45	0.41±0.02	0.07±0.01		
胃	1.03±0.15	2.78±0.61	8.70±0.08	0.31±0.09	0.02±0.00	2.37±0.07	0.38±0.01	0.03±0.00		
小腸	0.40±0.07	0.98±0.08	0.63±0.10	0.08±0.02	0.01±0.00	1.51±0.06	0.05±0.01	0.02±0.00		
大腸	0.35±0.09	0.91±0.09	0.62±0.08	0.06±0.01	0.01±0.01	1.21±0.05	0.05±0.01	0.02±0.00		
血液	13.05±0.68	2.56±0.12	1.24±0.19	0.14±0.03	0.02±0.00	2.59±0.34	0.11±0.00	0.09±0.00		
血漿	24.82±1.37	3.63±0.21	1.54±0.27	0.18±0.03	0.02±0.01	3.84±0.36	0.34±0.00	0.14±0.00		

N.D.: 検出感度未満、—: 未測定 n=3 mean±S.E.

② 7日間反復投与

雄ラットに ¹²⁵I-ウリナスタチン 1,000 U/kg を 1日1回7日間連続して静脈内投与した後の全身組織の組織内放射能濃度を測定した。その結果、最終投与後24時間の組織内濃度は単回投与時のそれより高い傾向を示したが、有意な差は認められなかった。また、最終投与後168時間においてもほぼ同様の傾向を示した。

ウサギ

① 単回投与³⁵⁾

雄ウサギに ¹²⁵I-ウリナスタチン 10,000 U を静脈内投与したとき、投与後168時間の組織内放射能濃度は甲状腺以外は腎が血漿中濃度より高く、血漿中濃度の2.2倍を示したが、その他の組織は血漿中濃度より低値であった。放射能の組織内分布率は甲状腺が2.3%であり、他の組織はいずれも0.2%以下であった(ラット単回投与の項の分布表参照)。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(参考)

ラット血漿とともに incubation した ¹²⁵I-ウリナスタチンのゲルろ過のラジオクロマトグラムは ¹²⁵I-ウリナスタチン単独のそれと一致し、¹²⁵I-ウリナスタチンより高分子側にはピークは検出されず血漿蛋白との結合は認められなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(参考)

ラット

① 血漿中代謝物

雄ラットに ^{125}I -ウリナスタチン 5,000 U/kg を静脈内投与し、ゲルろ過法にて血漿中での未変化体及び代謝物の動態を検討した。静注 10 分後まででは、ウリナスタチンの画分に血漿中放射能の 90%以上が明瞭なピークとして認められ、他の画分にはピークは認められなかった。しかしながら、30 分以後ウリナスタチンの画分の放射能の比率は急速に減少し、30 分後 57.2%、60 分後 13.1%、120 分後 7.9%となった。一方、分子量 10,000 以下の低分子画分の放射能の比率は逆に増加し、30 分後 30.5%、60 分後 79.6%、120 分後 85.1%を示し、 ^{125}I -ウリナスタチンがラット体内で急速に代謝分解されて低分子化されることが示された。

② 尿中代謝物

雄ラットに ^{125}I -ウリナスタチン 5,000 U/kg を静脈内投与したところ、24 時間までの尿中排泄率は 66.8%であり、尿についても血液同様にゲルろ過を行うと、尿中放射能の 90.9%は低分子画分に認められたが、ウリナスタチンの画分にもわずかながら認められた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(参考)

ラット

① 単回投与²⁷⁾

雄、雌ラットに ^{125}I -ウリナスタチン 1,000 U/kg 並びに雄ラットに ^{125}I -ウリナスタチン 5,000 U/kg を静脈内投与した。その結果、雄ラットに 1,000 U/kg を投与したとき、投与後 24 時間までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 76.0 及び 1.4%であり、168 時間までにはそれぞれ 90.0 及び 4.9%となり、総排泄率は 94.9%であった。また、雄ラットに 5,000 U/kg を投与した場合も、投与後 24 時間までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 71.9 及び 1.5%、168 時間までにはそれぞれ 92.8 及び 5.6%となり、総排泄率は 98.4%で、1,000 U/kg の静脈内投与時のそれとほぼ同様の値を示した。

雌ラットに 1,000 U/kg を投与したとき、投与後 24 時間までの尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ投与放射能の 87.6 及び 0.9%であり、168 時間までにはそれぞれ 96.5 及び 2.2%となり、総排泄率は 98.7%であった。

¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後のラット尿及び糞中への放射能累積排泄率

種	性	投与量	検体	採取期間 (hr)			
				0-24	24-48	48-72	0-168
ラット	雄	1,000U/kg	尿	76.0±2.5	7.6±1.2	2.3±0.1	90.0±3.3
			糞	1.4±0.3	1.3±0.3	1.0±0.0	4.9±0.8
	雌	5,000U/kg	尿	71.9±3.4	10.3±1.0	4.2±0.5	92.8±2.8
			糞	1.5±0.2	1.2±0.4	0.6±0.2	5.6±0.4
雌	1,000U/kg	尿	87.6±1.9	4.4±0.2	1.9±0.3	96.5±2.0	
		糞	0.9±0.1	0.5±0.1	0.3±0.0	2.2±0.2	

各々の値は投与放射能に対する割合 (%) で示した。
n=3又は4 mean±S.E.

(胆汁排泄)

雄ラットに ¹²⁵I-ウリナスタチン 1,000U/kg を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの胆汁中への累積排泄率は投与放射能の 2.9%であった。

¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後のラット胆汁中への放射能累積排泄率

採取期間 (hr)	総放射能投与量に対する%
0- 1	0.4±0.0
1- 3	0.7±0.1
3-24	1.8±0.1
0-24	2.9±0.2

n=3 mean±S.E.

② 7日間反復投与

雄ラットに ¹²⁵I-ウリナスタチン 1,000 U/kg を1日1回7日間連続して静脈内投与した。その結果、単回投与時と同様に、投与された放射能は主として尿中に排泄され、最終投与後7日目までの尿及び糞中に排泄された総放射能は投与放射能の95.9%であった。

マウス

① 単回投与²⁷⁾

雄マウスに ¹²⁵I-ウリナスタチン 1,000 U/kg を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 81.7 及び 0.6%であり、168 時間までにはそれぞれ 92.4 及び 2.7%となり、総排泄率は 95.1%であった。

¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後の雄マウス尿及び糞中への放射能累積排泄率

種	性	投与量	検体	採取期間 (hr)			
				0-24	24-48	48-72	0-168
マウス	雄	1,000U/kg	尿	81.7±5.0	7.9±1.8	1.5±0.5	92.4±6.9
			糞	0.6±0.1	1.2±0.4	0.5±0.2	2.7±0.7

各々の値は投与放射能に対する割合 (%) で示した。
n=3又は4 mean±S.E.

ウサギ

① 単回投与²⁷⁾

雄ウサギに ¹²⁵I-ウリナスタチン 10,000 U/kg を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 74.9 及び 1.3% であり、168 時間までにはそれぞれ 92.5 及び 3.1% となり、総排泄率は 95.6% であった。

¹²⁵I-ウリナスタチン静脈内投与後の雄ウサギ尿及び糞中への放射能累積排泄率

種	性	投与量	検体	採取期間 (hr)			
				0-24	24-48	48-72	0-168
ウサギ	雄	10,000U/body	尿	74.9±8.8	12.2±5.1	3.5±1.8	92.5±1.8
			糞	1.3±0.3	0.7±0.0	0.4±0.1	3.1±0.3

各々の値は投与放射能に対する割合 (%) で示した。
n=3又は4 mean±S.E.

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

《ミラクリッド（凍結乾燥製剤）データ》

健康成人男性 5 名に、生理食塩液 10mL に溶解したミラクリッド（凍結乾燥製剤）30 万単位を静注したところ、投与後 6 時間までに投与量の約 24% が尿中に排泄された（測定は高速液体クロマトグラフィーにより検体を分画し、規格の定量法に準じて行った）。

注）本剤の承認された 1 回用量は、静脈内投与の場合、10 万単位までである。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

本剤の投与は緊急時に十分対応できる医療施設において、患者の状態を観察しながら行うこと。

[解説]

本剤で警告に該当する副作用が起こったためにこの警告が設けられたわけではない。後発品の発売に伴い、原体の製造業者が増加することもあり、「何か不測の作用が現われた場合、直ちに①副作用であるかどうかの評価、②適切な処置の行える、等の施設で使用されることが大切である。」という行政側の判断によると聞いている。ウリナスタチンはヒト尿から分離、精製した蛋白質であるが、行政側の指示は、原料あるいは精製の度合によっては不純物質の混入も考えられるとのことで、蛋白製剤に対する厳しい姿勢を示すものと考えられる。本剤は十数年にわたる研究の成果として現製品があり、幸い問題となる副作用も少なく、品質上の信頼性の点でも高い評価を戴いている。

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）

ウリナスタチン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

[解説]

健常人に対する抗原性試験において、抗体産生は認められていないが、過敏症の報告があるため記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2, 効能又は効果に関連する注意」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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

白血球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11. 1. 2 参照]

[解説]

白血球減少（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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
9.1.1 薬物過敏症又はその既往歴のある患者
9.1.2 過敏性素因患者
9.1.3 過去にウリナスタチン製剤の投与を受けた患者
過敏症があらわれることがある。[11.1.1 参照]

[解説]

本剤は蛋白製剤であるため、アレルギー症状やショック症状が発現する可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(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。

[解説]

妊娠中に使用した経験が不十分であるため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において乳汁中への移行を示唆する結果が報告されている。

[解説]

授乳中の女性に使用した経験はないが、ラットを用いた動物実験において乳汁への移行が示唆されたため設定した。

(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]

国内臨床試験では、小児に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

[解説]

ミラクリッド（凍結乾燥剤）の使用成績調査において、高齢者（70歳以上）での副作用発現率は70歳未満での副作用発現率に比較して高いとは認められなかったため、上記のような一般的な記載とした。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

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 ショック（頻度不明）、アナフィラキシーショック（頻度不明）

血圧降下、頻脈、胸内苦悶、呼吸困難、皮膚の潮紅、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3 参照]

11.1.2 白血球減少（頻度不明）

[8. 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%未満 ^{注)}	頻度不明
血液		白血球減少、好酸球増多
肝臓		AST・ALTの上昇等
過敏症		発疹、そう痒感
消化器		悪心・嘔吐、下痢等
注射部位	血管痛	発赤、そう痒感
その他		発熱

注) ウリナスタチン（凍結乾燥製剤）における発現頻度。

◆副作用頻度一覧表等

ミラクリッド・ミラクリッド注射液

国内における副作用発現状況（開発段階＋使用成績調査）

時 期	凍結乾燥製剤			注射液剤		
	承認時迄の治験成績	使用成績調査	計	承認時迄の治験成績	使用成績調査Ⅱ*	計
調 査 症 例 数	359	8351	8710	63	1103	1166
副作用発現症例数	4	70	74	0	11	11
副作用発現件数	5	119	124	0	27	27
副作用発現症例率	1.11%	0.84%	0.85%	0.00%	1.00%	0.94%

副作用の種類	凍結乾燥製剤			注射液剤		
	承認時迄の治験成績	使用成績調査	計	承認時迄の治験成績	使用成績調査Ⅱ*	計
皮膚・皮膚付属器障害		12例(0.14)	12例(0.14)			
そう痒感		4 (0.05)	4 (0.05)			
発 疹		5 (0.06)	5 (0.06)			
皮 疹		4 (0.05)	4 (0.05)			
薬 疹		1 (0.01)	1 (0.01)			
発 赤		1 (0.01)	1 (0.01)			
消化器系障害	1例(0.28)	6例(0.07)	7例(0.08)			
嘔気・悪心		2 (0.02)	2 (0.02)			
嘔 吐		1 (0.01)	1 (0.01)			
下 痢	1 (0.28)	3 (0.04)	4 (0.05)			
下腹部痛		2 (0.02)	2 (0.02)			
腹満感		1 (0.01)	1 (0.01)			
肝臓・胆管系障害	1例(0.28)	30例(0.36)	31例(0.36)		10例(0.91)	10例(0.86)
GOT上昇	1 (0.28)	26 (0.31)	27 (0.31)		9 (0.82)	9 (0.77)
GPT上昇	1 (0.28)	26 (0.31)	27 (0.31)		9 (0.82)	9 (0.77)
γ-GTP上昇		6 (0.07)	6 (0.07)		2 (0.18)	2 (0.17)
総ビリルビン上昇		1 (0.01)	1 (0.01)		2 (0.18)	2 (0.17)
LAP上昇					1 (0.09)	1 (0.09)
代謝・栄養障害		10例(0.12)	10例(0.11)		3例(0.27)	3例(0.26)
Al-P上昇		7 (0.08)	7 (0.08)			
LDH上昇		3 (0.04)	3 (0.03)		3 (0.27)	3 (0.26)
心拍数・心リズム障害		1例(0.01)	1例(0.01)			
動 悸		1 (0.01)	1 (0.01)			
血管(心臓外)障害	1例(0.28)	3例(0.04)	4例(0.05)			
静脈炎		1 (0.01)	1 (0.01)			
血管痛	1 (0.28)	2 (0.02)	3 (0.03)			
呼吸器系障害		1例(0.01)	1例(0.01)			
呼吸困難		1 (0.01)	1 (0.01)			
白血球・網内系障害	1例(0.28)	13例(0.16)	14例(0.16)		1例(0.09)	1例(0.09)
顆粒球減少	1 (0.28)	1 (0.01)	2 (0.02)			
好中球減少		3 (0.04)	3 (0.03)			
好酸球増多		5 (0.06)	5 (0.06)		1 (0.09)	1 (0.09)
白血球減少		4 (0.05)	4 (0.05)			
血小板・出血凝血障害		1例(0.01)	1例(0.01)			
血小板増多		1 (0.01)	1 (0.01)			

副作用の種類	凍結乾燥製剤			注射液剤		
	承認時迄の治験成績	使用成績調査	計	承認時迄の治験成績	使用成績調査Ⅱ*	計
泌尿器系障害		1例(0.01)	1例(0.01)			
多尿		1(0.01)	1(0.01)			
一般的全身障害		4例(0.05)	4例(0.05)			
発熱		2(0.02)	2(0.02)			
顔面紅潮		2(0.02)	2(0.02)			
適用部位障害		2例(0.02)	2例(0.02)			
注射部内出血		1(0.01)	1(0.01)			
皮下出血斑		1(0.01)	1(0.01)			

※主に再審査申請を目的とした使用成績調査とは異なり、新剤型(注射液)の安全性及び有効性を確認するために実施した調査

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

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理試験

① 中枢神経系に及ぼす影響

100×10⁴ U/kg までの静脈内投与によっても、自発運動、ペントバルビタール睡眠、正常体温、酢酸 writhing 並びに急性自発脳波に影響を与えず、抗痙攣作用（電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣）及び筋弛緩作用も認められなかった（マウス、ラット、ウサギ）。

② 自律神経系に及ぼす影響

1) 摘出平滑筋に及ぼす影響

高濃度（1×10⁴ U/mL）においてラット摘出子宮自動運動が抑制されたが、摘出回腸、気管、胃条片及び輸精管の筋緊張抑制作用並びに抗アセチルコリン、抗ヒスタミン、抗セロトニン、抗ノルアドレナリン及び抗塩化バリウム作用などの鎮痙作用もほとんど認められなかった（モルモット、ラット、ウサギ）。

2) 消化器系、瞳孔径及び瞬膜に及ぼす影響

100×10⁴ U/kg までの静脈内投与によっても、腸管輸送能、Shay 潰瘍、瞳孔径及び瞬膜収縮に及ぼす影響並びに胃粘膜刺激作用は認められなかった（マウス、ラット、ネコ）。

③ 呼吸・循環器系に及ぼす影響

30×10⁴ U/kg までの静脈内投与では呼吸運動、心拍数、血流量及び心電図には影響は認められなかったが、血圧は 30×10⁴ U/kg 以上の投与量で軽微な一過性の下降が認められた（ウサギ）。また、100×10⁴ U/kg 静脈内投与により心電図の QRS の振幅の増加、軽微な呼吸運動の減少及び血流量のわずかな増加が認められた（ウサギ）。しかしながら、1×10⁴ U/mL までの濃度においても、摘出心房の収縮力及び拍動数に及ぼす影響はほとんど認められなかった（モルモット）。また、30×10⁴ U/kg 静脈内投与によっても血圧反応（アセチルコリン、セロトニンの降圧反応及びアドレナリンによる昇圧反応）には影響は認められなかった（ウサギ）。

④ 末梢神経系及び骨格筋に及ぼす影響

3%までの濃度において、局所麻酔作用（表面麻酔作用、浸潤麻酔作用）及び局所刺激作用（眼粘膜、皮膚）は認められなかった（ウサギ、モルモット）。また、30×10⁴ U/kg までの静脈内投与では神経筋伝達に対し影響は認められなかったが、100×10⁴ U/kg 投与ではわずかに腓腹筋の攣縮の抑制が認められた（ラット）。

⑤ その他

高用量（100×10⁴ U/kg 静脈内投与）で利尿及び抗浮腫作用が認められたが、血液凝固能、血糖値に影響は認められなかった（ラット）。溶血作用は 1×10⁴ U/mL までの濃度においても認められなかった（ウサギ）。また、1日 30×10⁴ U/kg の4日間投与によっても抗体産生、遅延性皮膚反応に影響は認められなかった（マウス）。

(3) 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 ₅₀ (×10 ⁴ U/kg)					
動物	性	経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	♂	>300	>300	>300	>300
	♀	>300	>300	>300	>300
ラット	♂	>300	>300	>300	>300
	♀	>300	>300	>300	>300

(2) 反復投与毒性試験

① 亜急性毒性

ラットにウリナスタチンを1、3、10及び30×10⁴ U/kg/日、30日間連日静脈内投与したところ、一般状態、体重、摂餌量及び摂水量の変化は観察されず、眼科学的検査及び聴覚にも異常は認められなかった。血液生化学的検査及び尿検査においてもウリナスタチン投与の影響は認められなかった。血液学的検査において雄の30×10⁴ U/kg群で血小板数の軽度な減少が認められたが、雌では認められず、スロンボエラストグラムによる血液凝固能の検査においても著変なく、また、骨髄における巨核球の変化も観察されていない。また、慢性毒性試験においてはこのような変化は認められなかった。したがって、亜急性毒性試験における雄の血小板数の軽度な減少は毒性学的には本質的な意義を有する変化とは考えられなかった。

雄の1×10⁴ U/kg以上の群及び雌の3×10⁴ U/kg以上の群で脾重量の増加が認められたが、この変化は異種蛋白の投与に起因するものと考えられた。事実、病理組織学的検査においても、脾の周瀘胞性細胞の増生並びに網内系の賦活を示唆する肝のKupffer細胞の血球貪食像が観察されており、脾重量の増加は異種蛋白投与による生体の非特異的な反応が原因と考えられた。以上の結果より、ラットの最大無作用量は30×10⁴ U/kgと考えられた。

② 慢性毒性

ラットにウリナスタチンを1、3、10及び30×10⁴ U/kg/日、182日間連日静脈内投与したところ、雌雄ともウリナスタチンによると思われる一般状態の変化は認められず、体重、摂餌量及び摂水量も対照群と同程度であった。また、眼科学的検査及び聴覚に異常は認められず、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のいずれにおいてもウリナスタチンによると思われる変化は認められず、亜急性毒性試験の結果とほぼ一致した。

肝重量の増加が雌の10及び30×10⁴ U/kg群で認められたが、雄では認められず、肝の病理組織学的検査においても肝実質細胞に異常は観察されず、また、血液生化学的検査及び尿検査においても肝機能の異常を示唆する所見は何ら認められなかった。脾重量の増加が雌雄とも10×10⁴ U/kg以上の群で認められたが、亜急性毒性試験の結果と同様、脾の周瀘胞性細胞の増生が観察されていることから、脾重量の増加は異種蛋白投与による生体の非特異的な反応に基づくものと考えられた。したがってウリナスタチンの長期投与に伴う毒性学的な変化は特に観察されず、慢性毒性試験において観察された変化は亜急性毒性試験のそれと同質と考えられた。なお、慢性毒性試験において観察された変化は休業によりいずれも消失した。以上の結果より、ラットの最大無作用量は30×10⁴ U/kgと考えられた。

なお、イヌにおける慢性毒性試験ではウリナスタチンに起因する変化は認められず、最大無作用量は30×10⁴ U/kgと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

復帰変異試験、染色体異常試験及び小核試験において異常は認められなかったことから変異原性はないものと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期のラット並びに器官形成期のウサギに静脈内投与し検討した結果、母獣障害、胎児毒性、催奇形性作用を示さず、さらに生殖機能並びに次世代に及ぼす影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギの大腿部外側広筋内及び耳静脈内に投与した結果、局所に及ぼす影響は生理食塩液投与時と同程度の極めて軽度な変化にすぎなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性²⁸⁾

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応（ASA 反応）及びウサギにおける受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA 反応）では症状に変化は認められず、抗体は検出されなかった。また、イヌにおける慢性毒性試験で、毎月採血して得られた血清中にも抗体は検出されなかった。さらに、本剤投与ヒト血清を用い、血清中の総 IgE 量及び特異 IgE 抗体を測定した結果、総 IgE 量の変動は認められず、特異抗体の存在も認められなかった。また、サル及びモルモットにおける PCA 反応も陰性であった。

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：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく 直接容器及び外箱に表示）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ガベキサートメシル酸塩

ナファモスタットメシル酸塩

カモスタットメシル酸

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミラクリッド (凍結乾燥製剤、 販売中止品)	1985年 4月16日	(60AM)第588号	1985年7月29日	1985年8月20日
ミラクリッド注射液 (名称変更前)	1994年 3月12日	(06AM)第0383号	1994年7月8日	1994年7月18日
ミラクリッド注射液 5万単位	2007年 3月22日 (販売名変更 による)	21900AMX00749000	2007年6月15日 (販売名変更による)	1994年7月18日 (旧販売名)
ミラクリッド注射液 10万単位	2007年 3月22日 (販売名変更 による)	21900AMX00750000	2007年6月15日 (販売名変更による)	1994年7月18日 (旧販売名)

9. 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
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

(参考)

ミラクリッド（凍結乾燥製剤）

再審査結果通知年月日：1993年 9 月 8 日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

(参考)

ミラクリッド（凍結乾燥製剤）

6年間：1985年 4 月16日～1991年 4 月15日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミラクリッド 注射液 5 万単位	3999405A2077	3999405A2077	108905901	620005228
ミラクリッド 注射液 10 万単位	3999405A3073	3999405A3073	108909701	620005229

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 竹内節夫 他：臨牀と研究. 1985 ; 62 (2) : 278~282
- 2) 本庄一夫 他：臨牀と研究. 1984 ; 61 (6) : 227~232
- 3) 佐藤寿雄 他：臨牀と研究. 1984 ; 61 (7) : 233~238
- 4) 平山亮夫 他：新薬と臨牀. 1984 ; 33 (1) : 23~32
- 5) 安部宗顕 他：診断と治療. 1984 ; 72 (12) : 170~173
- 6) 本間達二 他：基礎と臨床. 1983 ; 17 (12) : 259~263
- 7) 玉熊正悦 他：救急医学. 1984 ; 8 (5) : 619~624
- 8) 正司義和 他：基礎と臨床. 1993 ; 27 (16) : 271~278
- 9) 遠藤重厚 他：臨牀と研究. 1994 ; 71 (3) : 779~785
- 10) 竹田智雄 他：臨牀と研究. 1994 ; 71 (2) : 530~535
- 11) 本庄一夫 他：医学のあゆみ. 1984 ; 129 (1) : 70~83
- 12) 山村秀夫 他：医学のあゆみ. 1984 ; 129 (10) : 730~738
- 13) 大西治夫 他：日薬理誌. 1983 ; 81 : 235~244
- 14) 江田兼弘 他：日薬理誌. 1992 ; 99 : 93~107
- 15) 吉田哲 他：プロテアーゼと急性疾患（インヒビターの役割）—5ARDS、プロテアーゼとそのインヒビター、早石修 監修、メジカルビュー社；1993. 309~317、
- 16) Ohnishi, H. et al. : Digestive Diseases and Sciences. 1984 ; 29 (1) : 26~32 ((PMID : 6363018)
- 17) 谷聡 他：最新医学. 1989 ; 44 : 1750~1757
- 18) 木村寿成 他：胆と膵. 1987 ; 8 (臨増) : 589~594
- 19) Ohnishi, H. et al. : Japan. J. Pharmacol.. 1985 ; 39 : 137~144 (PMID : 2418241)
- 20) 小田利通 他：麻酔. 1984 ; 33 (2) : 137~142
- 21) 溝口靖紘 他：第五回術後管理とミラクリッド研究会講演集、メジカルビュー社；1991. 9~27
- 22) Kudo, Y. et al. : Japan. J. Pharmacol. 1992 ; 60 : 239~245 (PMID : 1337129)
- 23) 平良隆保 他：腎と透析. 1988 ; 24 : 431~434
- 24) 樋口千恵子 他：腎と透析. 1988 ; 24 : 119~122
- 25) 小川龍 他：臨床麻酔. 1984 ; 8 (4) : 435~439
- 26) 矢尾光憲、尾山力 他：麻酔. 1982 ; 31 (12) : 1325~1332
- 27) 石原弘規、尾山力 他：“エンドトキシンの基礎と臨床；第4回エンドトキシン臨床研究記録”、羊土社；1983. 213~218
- 28) 宮原孝：麻酔. 1983 ; 32 (8) : 943~955
- 29) 山本保博 他：救急医学. 1986 ; 10 (9) : 1131~1137
- 30) 遠藤重厚 他：救急医学. 1990 ; 14 (3) : 341~342
- 31) Matsushima, K. et al. : JOURNAL OF IMMUNOLOGY. 1986 ; 136 (8) : 2883~2891 (PMID : 2420874)
- 32) 加藤克明：侵襲時の体液・代謝管理. 1992 ; 7 : 5~7
- 33) 村田厚夫 他：消化器科. 1991 ; 15 (3) : 243~249
- 34) 岸本若彦：急性膵炎とフリーラジカル、急性膵炎—重症化機序とその対策— 齊藤洋一、松野正紀 監修、メジカルビュー社；1993. 41~51
- 35) 大澤伸雄 他：薬物動態. 1990 ; 5 (5) : 739~753
- 36) 第十七改正日本薬局方解説書、廣川書店；2016. C-762~768

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

本剤は海外で販売していない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

該当資料なし