

1. 品目の概要

一般名	ウロキナーゼ
販売名	ウロナーゼ静注用 6 万単位
承認取得者	持田製薬株式会社
承認年月	平成 19 年 9 月（現販売名の承認年月、旧販売名の発売は昭和 60 年 12 月）
効能・効果	次の血栓・閉塞性疾患の治療 ●脳血栓症（発症後 5 日以内で、コンピューター断層撮影において出血の認められないもの） ●末梢動・静脈閉塞症（発症後 10 日以内）

2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況	2.瞬時完成型の神経症状を呈する患者〔脳塞栓である可能性が高い。〕
------	-----------------------------------

3. 海外添付文書における関連記載

米国	該当なし
欧州	Syner-KINASE®10,000 IU/25,000 IU/100,000 IU/250,000 IU/500,000 IU (urokinase produced from human urine) 4.4 Special warnings and precautions for use • High likelihood of a left heart thrombus Urokinase medac 10,000 I.U./ 50,000 I.U./ 100,000 I.U./ 250,000 I.U./ 500,000 I.U. (human urokinase extracted from human urine) 4.4 Special warnings and precautions for use • High likelihood of a left heart thrombus (e.g. mitral stenosis with atrial fibrillation) with possible risk of cerebral embolism

4. その他の関連情報（ガイドライン、文献等）

該当なし

5. 「禁忌」とする理由

現行、設定されている「禁忌」と同義であると考えられるため、現行の「禁忌」により注意喚起されていると判断した。
--

6. 改訂案

現行	改訂案
禁忌 脳塞栓又はその疑いのある患者〔出血性脳梗塞を起こすことがある。〕	禁忌 脳塞栓又はその疑いのある患者〔出血性脳梗塞を起こすことがある。〕
原則禁忌 <u>瞬時完成型の神経症状を呈する患者〔脳塞栓である可能性が高い。〕</u>	

7. 関連学会の意見

【一般社団法人日本循環器学会】 上記改訂案に賛同。
【一般社団法人日本脳神経外科学会】 上記改訂案に対して異議なし。
【一般社団法人日本脳卒中学会】 上記改訂案に賛同。



The Japanese Circulation Society

18th Fl., Imperial Hotel Tower, 1-1-1 Uchisaiwai-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0011 JAPAN

一般社団法人 日本循環器学会

〒100-0011 東京都千代田区内幸町 1-1-1 帝国ホテルタワー18F

TEL : 03-5501-0863 FAX : 03-5501-9855

E-mail: kenpo@j-circ.or.jp

2019 年 10 月 21 日

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬安全対策課 御中

一般社団法人日本循環器学会

代表理事 小室 一成

健保対策委員会委員長 池田 隆徳

「原則禁忌」の廃止に係る協力のお願い（回答）

薬生案発 1203 第 1 号にてご依頼頂いた掲題の件につきまして、以下に回答致しますのでご査収下さいますよう宜しくお願い致します。

対処品目：

ウロキナーゼについて

(回答)

原則禁忌の 1. は、利用する場合があります禁忌とはせず「特定の背景を有する患者に関する注意」とする事を提案する。

原則禁忌の 2. 瞬時完成型の神経症状を呈する患者[脳塞栓である可能性が高い。]は、禁忌の 5. 脳塞栓又はその疑いのある患者[出血性脳梗塞を起こすことがある。]に含まれる為、原則禁忌を削除する貴省の案に賛同する。

以上

The Japan Neurosurgical Society

Permanent Office:
Ishikawa Bld.

5-25-16 Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo, 113-0033 Japan

TEL: +81-3-3812-6226 FAX: +81-3-3812-2090

TEL: +81-3-3812-8092 (Editorial off.)

E-mail: jns@jnss.or.jp

E-mail: neuromed@jnss.or.jp (Editorial off.)



一般社団法人 日本脳神経外科学会

事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷 5-25-16 石川ビル 6F

電話: 03-3812-6226 FAX: 03-3812-2090

電話: 03-3812-8092 (編集部)

E-mail: jns@jnss.or.jp

E-mail: neuromed@jnss.or.jp (編集部)

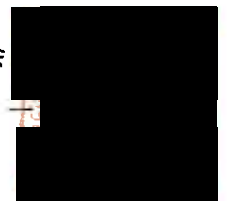
(一社) 日脳外第 3102 号

平成 31 年 1 月 11 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

一般社団法人日本脳神経外科学会

理事長 新井



医療用医薬品の添付文書記載要領改正に伴う「原則禁忌」の廃止について

平成 30 年 12 月 21 日付薬生安発 1221 第 3 号にてご依頼のありました、「原則禁忌」の記載内容を「禁忌」に移行すること及び「禁忌」に移行する場合の記載内容について、当学会において審議した結果、いずれも貴省の意見に異論はありませんでしたので報告します。





The Japan Stroke Society

一般社団法人 日本脳卒中学会

〒101-0044 東京都千代田区鍛冶町一丁目 10 番 4 号丸石ビルディング 4 階
Tel : 03-3251-6800 Fax : 03-3251-6700 E-mail : jssoffice@jsts.gr.jp

令和元年 6 月 14 日

厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

「原則禁忌」の廃止に係る協力依頼に対する日本脳卒中学会の見解

謹啓 梅雨の候、ご健勝のこととお喜び申し上げます。

平素は日本脳卒中学会の事業にご理解とご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、平成 30 年 11 月 22 日付 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課長より、日本脳卒中学会理事長宛に『「原則禁忌」の廃止に係る協力のお願い』を頂きました。日本脳卒中学会として見解を述べます。

ウロキナーゼの添付文書改訂に関して

原則禁忌(瞬時完成型の神経症状を呈する患者)は禁忌(脳塞栓又はその疑いのある患者)に含まれているので、原則禁忌を削除することに賛同いたします。

謹白

一般社団法人日本脳卒中学会
理事長 宮本 享

線維素溶解酵素剤

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ウロナーゼ[®] 静注用6万単位

URONASE 60,000 units for I.V. Inj.

(ウロキナーゼ・注射用凍結乾燥製剤)

貯 法：室温保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注) 注意 一 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX01599000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1985年12月
再審査結果	1991年12月

【警告】

重篤な出血性脳梗塞の発現が報告されている。出血性脳梗塞を起こしやすい脳塞栓の患者に投与することのないよう、脳血栓の患者であることを十分確認すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 止血処置が困難な患者：頭蓋内出血、喀血、後腹膜出血等[出血が助長されることがある。]
- 頭蓋内あるいは脊椎の手術又は損傷を受けた患者(2ヵ月以内)[出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。]
- 動脈瘤のある患者[出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。]
- 重篤な意識障害を伴う患者[脳内出血を発症している可能性が高い。]
- 脳塞栓又はその疑いのある患者[出血性脳梗塞を起こすことがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- 心房細動のある患者(うち特に僧帽弁狭窄症患者)、感染性心内膜炎の患者、陳旧性心筋梗塞の患者、人工弁使用患者[これらの患者では、脳塞栓である可能性が高い。また、脳塞栓を惹起するおそれがある。]
- 瞬時完成型の神経症状を呈する患者[脳塞栓である可能性が高い。]

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1バイアル中に下記成分を含む。

成分		含量	備考
有効成分	日局 ウロキナーゼ	60,000単位	ヒト尿由来
添加物	精製ゼラチン	30mg	ブタ皮由来
	塩化ナトリウム	16.8mg	
	無水リン酸一水素ナトリウム	5.678mg	
	結晶リン酸二水素ナトリウム	9.361mg	

2. 製剤の性状

本剤は白色の注射用凍結乾燥製剤で、1バイアルを10mLの日局 生理食塩液に溶解した時のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH：6.0～7.0

浸透圧比：約1(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

次の血栓・閉塞性疾患の治療

- 脳血栓症(発症後5日以内で、コンピューター断層撮影において出血の認められないもの)
- 末梢動・静脈閉塞症(発症後10日以内)

【用法・用量】

本剤を10mLの日本薬局方 生理食塩液に用時溶解し、静脈内に注射する。

なお、日本薬局方 生理食塩液又は日本薬局方 ブドウ糖注射液に混じて点滴注射することが望ましい。

血栓・閉塞性疾患

- 脳血栓症：1日1回60,000単位を約7日間投与する。
- 末梢動・静脈閉塞症：初期1日量60,000～240,000単位、以後は漸減し約7日間投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 出血している患者：手術等外科的処置時(肝、腎生検等を含む)、糖尿病性出血性網膜症等の出血性眼疾患、消化管出血、尿路出血、流産、分娩直後、月経期間中等[出血を助長し、止血が困難になるおそれがある。]
- (2) 出血の可能性のある患者：消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、重症高血圧症、活動性結核、頭蓋内出血の既往等[出血を惹起するおそれがある。]
- (3) 治療困難な凝固能低下状態の患者：凝固因子欠乏症、血小板減少症等[出血を惹起するおそれがある。]
- (4) 血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は他の血栓溶解剤を投与している患者(「相互作用」の項参照)
- (5) 重篤な肝障害、腎障害のある患者[代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 本剤又は組織培養ウロキナーゼに対して過敏症の既往歴のある患者
- (8) ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して過敏症の既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項(3)参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により出血性脳梗塞があらわれることがあるので、発症の状況、臨床症状等のほか、コンピューター断層

撮影による観察を十分に行い、脳塞栓のおそれがある場合及び出血の危険性のある場合には投与しないこと。

- (2) 本剤の投与並びに本剤と血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は他の血栓溶解剤との併用により出血の危険性が増大するので、あらかじめ出血の有無を十分確認するとともに血液凝固能(出血時間、プロトロンビン時間等)等の血液検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。

脳内出血が疑われる場合には、直ちに投与を中止すること。脳内出血の有無については、コンピューター断層撮影により確認することが原則であるが、やむを得ない理由によりコンピューター断層撮影によることができない場合には髄液検査と臨床症状の観察により出血部位がないと判定できる場合にのみ本剤を投与すること。

- (3) 本剤は賦形剤として精製ゼラチンを含有している。ゼラチン含有製剤の投与により、ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等)があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、投与後は観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン ワルファリン アルガトロバン水和物 等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等 血栓溶解剤 t-PA製剤 ナサルプラザーゼ 等	出血の危険性が増大するので、血液凝固能(出血時間、プロトロンビン時間等)等の血液検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。	血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤あるいは血栓溶解剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。
アプロチニン製剤	ウロキナーゼの線維素溶解作用を減弱するおそれがある。	アプロチニンはプラスミノゲンアクチベーターやプラスミン活性を抑制する。

4. 副作用

総症例10,568例中、63例(0.6%)に副作用が認められている。その主なものは出血性脳梗塞、消化管出血等の出血(0.4%)、発疹等の過敏症状(0.07%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常(0.06%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) **出血性脳梗塞**(0.1～5%未満)、**脳出血**(0.1%未満)、**消化管出血**(0.1%未満)等の**重篤な出血**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、t-PA製剤において、出血の増大に伴い**出血性ショック**に至ることが報告されているので注意すること。
- 2) **ショック**(頻度不明)を起こすことがあるので観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶、脈拍の異常、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	蕁麻疹等
出血傾向	血尿、歯肉出血等	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振	
その他	発熱、悪寒、頭痛	倦怠感

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊娠早期又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験(ウサギ)で胎児死亡が報告されている。また、本剤の線維素溶解作用からみて、胎盤早期剥離が起こる可能性が考えられる。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

調製時

溶解後は速やかに使用すること。

【薬物動態】

1. 血中半減期

患者に¹²⁵I標識ウロキナーゼを静脈内投与したときの放射活性の血漿中半減期は2～7分及び17～33分であり、二相性を示して速やかに消失した^{1,2)}。

2. 分布・排泄(参考)

ラット及びビヌに¹³¹I標識ウロキナーゼを静脈内投与したときの臓器内分布は肝及び腎に高く、投与後15分で最高値を示した。また、投与した放射活性の大部分は尿中に排泄された³⁾。

【臨床成績】

●脳血栓症

全国126施設において実施されたプラセボを対照とした二重盲検比較試験における有用率(有用以上)はウロキナーゼ投与群36.7%(62/169)、プラセボ投与群21.0%(38/181)であり、本剤の有用性が確認された⁴⁾。

●末梢動・静脈閉塞症

ヘパリンを対照薬とした比較対照試験において、本剤の有効性及び安全性が優れていることが確認された⁵⁾。

【薬効薬理】

1. ウロキナーゼはプラスミノゲン分子中のアルギニン-バリン結合を加水分解して直接プラスミンを生成する^{6～8)}。生成したプラスミンはフィブリンを分解することにより血栓及び塞栓を溶解する^{9～14)}。
2. ウロキナーゼで活性化されたプラスミンはフィブリンに強い親和性をもち、フィブリンを分解する作用は強いが、フィブリノーゲンをはじめとする凝固因子に対する作用は弱い^{11～14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ウロキナーゼ (Urokinase)

分子量：約54,000

性 状：精製ウロキナーゼ液は無色澄明の液で、pHは5.5～7.5である。

【包装】

60,000単位：10バイアル

【主要文献】

- 1) 上野達雄 他：医用酵素 1(4), 86(1975)
- 2) 上野達雄 他：医用酵素 1(5), 57(1975)
- 3) Tajima, H. et al. : Chem. Pharm. Bull. 22(4), 727 (1974)
- 4) 大友英一 他：臨床評価 13(3), 711(1985)
- 5) 三島好雄 他：循環器科 7(5), 418(1980)
- 6) 村地 孝 他編：蛋白分解酵素と生体制御, 30, 東京大学出版会(1973)
- 7) 鈴木友二：医用酵素 1(1), 85(1974)
- 8) Robbins, K. C. et al. : J. Biol. Chem. 242(10), 2333 (1967)
- 9) 梶江 勇 他：医用酵素 1(1), 39(1974)
- 10) 柴 忠明 他：医用酵素 1(3), 56(1975)
- 11) 松田 保 他：医用酵素 1(1), 68(1974)
- 12) 松岡松三 他：医用酵素 1(3), 60(1975)
- 13) 風間睦美 他：医用酵素 1(4), 22(1975)
- 14) 柴 忠明 他：医用酵素 1(4), 81(1975)

※※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955