

平成17年6月27日
薬事・食品衛生審議会
薬事分科会

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔配布用資料〕

- 1 第十四改正日本薬局方の一部改正について
- 2 医薬品クリアクター注40万、同80万、同160万の製造承認事項一部変更承認の可否、再審査期間の指定について
- 3 医薬品サラジェン錠5mgの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、輸入承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬及び劇薬の指定の要否について
- 4 医薬品FDGスキャン注、FDGスキャンMP注の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、製造承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬及び劇薬の指定の要否について
- 5 放射性医薬品基準の一部改正について
- 6 医薬品フィニバックス点滴用0.25g、同皮内反応検査薬の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、製造承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬及び劇薬の指定の要否について
- 7 医薬品マイロターゲット注射用5mgの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、輸入承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬及び劇薬の指定の要否について
- 8 医薬品ミールビックの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、製造承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬及び劇薬の指定の要否について
- 9 生物学的製剤基準の一部改正について
- 10 希少疾病用医薬品の指定について
- 11 平成17年度の血液製剤の安定供給に関する計画(案)について
- 12 平成17年度の献血の受入れに関する計画(案)の認可について

第十四改正日本薬局方の一部改正の概要

1. 改正の概要

通則（新規1項目）、製剤総則（改正2項目）、一般試験法（新規1試験法）、医薬品各条第一部（改正7品目）について新規に追加又は改正を行う。

(1) 国際調和事項の反映に関する記載

日本薬局方・欧州薬局方・米国薬局方の三薬局方で合意した事項を、日本薬局方の一般試験法、各条（添加物）または参考情報に反映した場合の記載について、通則に規定する。

- ① 三薬局方で合意した試験法等である旨をその試験法等の冒頭に記す。
- ② それぞれの試験法等において、三薬局方の合意事項と異なる箇所に印を付ける。

(2) 注射剤の採取容量試験法の新規収載

三薬局方で合意に達した注射剤の採取容量試験法を一般試験法に新規収載する。

(3) 上記(2)に伴う改正等

- ① 製剤総則17. 注射剤(14)及び(17)を改正する。
- ② 以下の放射性医薬品(7品目)について、基原の項を改正し「本品には注射剤の採取容量試験法を適用しない。」の一文を追記する。

塩化インジウム (^{111}In) 注射液

塩化タリウム (^{201}Tl) 注射液

過テクネチウム酸ナトリウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 注射液

クエン酸ガリウム (^{67}Ga) 注射液

クロム酸ナトリウム (^{51}Cr) 注射液

ヨウ化人血清アルブミン (^{131}I) 注射液

ヨウ化ヒプル酸ナトリウム (^{131}I) 注射液

2. 今後の予定

本年7月中を目途に告示、施行する予定。

改正案

通則 4.1 新規収載

4.1 日本薬局方、欧州薬局方（The European Pharmacopoeia）及び米国薬局方（The United States Pharmacopoeia）の三薬局方での合意事項に基づき規定した一般試験法及び医薬品各条については、それぞれの冒頭にその旨を記す。

また、それぞれの一般試験法及び医薬品各条において合意事項と異なる部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。

一般試験法 新規収載

注射剤の採取容量試験法

本試験法は、欧州薬局方（The European Pharmacopoeia）及び米国薬局方（The United States Pharmacopoeia）と合意事項に基づき規定されたものである。

なお、三薬局方の合意事項と異なる部分を「◆ ◆」で囲むことにより示す。

◆注射剤の採取容量試験法は、表示量よりやや過剰に採取できる量が容器に充てんされていることを確認する試験法である。アンプル、プラスチックバッグなどの単回投与注射剤又は分割投与注射剤で提供される注射剤は、通常、表示量を投与するのに十分な量の注射液で充てんされており、過量は、製品の特性に応じて決まる。◆

懸濁性注射剤及び乳濁性注射剤では、内容物を採取する前及び密度を測定する前に振り混ぜる。油性及び粘性の注射剤では、必要ならば表示された方法に従って加温し、内容物を移しかえる直前に振り混ぜてもよい。測定は、20～25℃に冷やした後に行う。

(1) 単回投与注射剤

表示量が、10 mL 以上の場合は1 個、3 mL を超え 10 mL 未満の場合は3 個、3 mL 以下の場合は5 個をとり、個々の容器ごとに全内容物を採取する。採取には2.5 cm 以上の長さの21 ゲージ針を取り付けた、測定しようとする容量の3 倍を超えない容量の乾燥した注射筒を用いる。注射筒及び注射針内から気泡を排出した後、注射筒の全内容物を、注射針の中が空にならないように受用メスシリンダー中に排出し、容量を測定する。この代わりに、内容物の質量 (g) を密度で除して容量 (mL) に換算してもよい。受用メスシリンダーには測定しようとする容量が40 %以上となる乾燥したメスシリンダーを用いる。なお、表示量が2 mL 以下の場合は適切な数の容器をとり、各容器について別々の乾燥した注射筒を用いて全内容物を採取し、それらを合わせて容量を測定してもよい。10 mL 以上の場合には、開封し、全内容物を直接受用メスシリンダー又は質量既知のビーカーへ入れて、測定してもよい。

個々の製剤の採取容量は表示量以上である。表示量が2 mL 以下の場合で複数個の内容物を合わせて測定したときには、採取容量は表示量の合計以上である。

(2) 分割投与注射剤

一回の投与量と投与回数が表示されている分割投与注射剤では、1 個をとり、規定された投与回数と同数の別々の乾燥した注射筒を用いて内容物を採取し、単回投与注射剤の方法に従って操作する。

各注射筒から得られる採取容量は表示された1 回の投与量以上である。

(3) カートリッジ又は注射筒に充てんされた注射剤

表示量が、10 mL 以上の場合は1 個、3 mL を超え 10 mL 未満の場合は3 個、3 mL 以下の場合は5 個をとり、付属の注射針、押し子、注射筒などがある場合にはそれらを装着し、各容器の全内容物を、注射針の中が空にならないようにして、ゆっくりと一定速度で押し子を押しながら質量既知の乾いたビーカーへ排出する。内容物の質量 (g) を密度で除して容量 (mL) を求める。

個々の製剤の採取容量は表示量以上である。

(4) 輸液剤

容器1 個をとり、測定しようとする容量が40 %以上となる乾燥したメスシリンダー中に全内容物を排出し、容量を測定する。

製剤の採取容量は表示量以上である。

製剤総則 17. 注射剤の条 (14) の項を次のように改める.

新	旧																											
<p>本剤の薬液は、別に規定するもののほか、注射剤の採取容量試験法に適合する。</p>	<p>本剤の薬液の実容量は、別に規定するもののほか、表示量よりやや過量で、表示量を注射するにたりる量である。薬液を1回用容器に入れる場合、その過量は、通例、次の表による。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: center;">表示量 (mL)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">過量 (mL)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">流動性液体</th> <th style="text-align: center;">粘稠性液体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.5以下のもの</td> <td style="text-align: center;">0.10</td> <td style="text-align: center;">0.12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.5を超え1以下のもの</td> <td style="text-align: center;">0.10</td> <td style="text-align: center;">0.15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1を超え 2以下のもの</td> <td style="text-align: center;">0.15</td> <td style="text-align: center;">0.25</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2を超え 5以下のもの</td> <td style="text-align: center;">0.30</td> <td style="text-align: center;">0.50</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5を超え 10以下のもの</td> <td style="text-align: center;">0.50</td> <td style="text-align: center;">0.70</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10を超え 30以下のもの</td> <td style="text-align: center;">0.60</td> <td style="text-align: center;">0.90</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30を超えるもの</td> <td style="text-align: center;">2vol%</td> <td style="text-align: center;">3vol%</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤 10 個をとり、平均実容量を求めるとき、上表規定による表示量及び過量の和の 107 %以下である。また、個々の注射剤は表示量以上で、表示量及び過量の和の 115 %を超えるものは 1 個以下とする。</p>		表示量 (mL)	過量 (mL)		流動性液体	粘稠性液体	0.5以下のもの	0.10	0.12	0.5を超え1以下のもの	0.10	0.15	1を超え 2以下のもの	0.15	0.25	2を超え 5以下のもの	0.30	0.50	5を超え 10以下のもの	0.50	0.70	10を超え 30以下のもの	0.60	0.90	30を超えるもの	2vol%	3vol%
表示量 (mL)	過量 (mL)																											
	流動性液体	粘稠性液体																										
0.5以下のもの	0.10	0.12																										
0.5を超え1以下のもの	0.10	0.15																										
1を超え 2以下のもの	0.15	0.25																										
2を超え 5以下のもの	0.30	0.50																										
5を超え 10以下のもの	0.50	0.70																										
10を超え 30以下のもの	0.60	0.90																										
30を超えるもの	2vol%	3vol%																										

製剤総則 17. 注射剤の条 (17) の項を次のように改める。

新	旧
<p>本剤で2 mL以下のアンプル又はこれと同等の大きさの直接の容器若しくは直接の被包に収められたものについては、その名称中の「注射液」、「注射用」又は「水性懸濁注射液」の文字の記載は「注」、「注用」又は「水濁注」の文字の記載をもって代えることができる。</p> <p>2 mLを超え10 mL以下のアンプル若しくはこれと同等の大きさのガラスその他これに類する材質からなる直接の容器で、その記載がその容器に直接印刷されているものに収められた本剤についても、同様に記載を省略することができる。</p>	<p>本剤で2 mL以下のアンプル若しくはこれと同等の大きさの容器又は2 mLを超え10 mL以下のアンプル若しくはこれと同等の大きさのガラスその他これに類する材質からなる容器で、その記載事項が容器の表面に直接印刷されているものに収められたものについては、その名称中の「注射液」、「注射用」又は「水性懸濁注射液」の文字の記載は「注」、「注用」又は「水懸注」の文字の記載をもって代えることができる。</p>

第一部医薬品各条 基原の項を改める。

<p>放射性医薬品（以下7品目）について、基原の項に「本品には注射剤の採取容量試験法を適用しない。」の一文を追記する。</p> <p>塩化インジウム (^{111}In) 注射液</p> <p>塩化タリウム (^{201}Tl) 注射液</p> <p>過テクネチウム酸ナトリウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 注射液</p> <p>クエン酸ガリウム (^{67}Ga) 注射液</p> <p>クロム酸ナトリウム (^{51}Cr) 注射液</p> <p>ヨウ化人血清アルブミン (^{131}I) 注射液</p> <p>ヨウ化ヒプル酸ナトリウム (^{131}I) 注射液</p>

(新聞発表用)

[原体：製造、製剤：製造]

1	販売名	クリアクター注 40 万、同 80 万、同 160 万
2	一般名	モンテプラーゼ（遺伝子組換え）
3	申請者名	エーザイ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中、モンテプラーゼ（遺伝子組換え）を 40 万 IU、80 万 IU 及び 160 万 IU 含有
5	用法・用量	<p>①急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内） 通常、成人には体重 kg あたりモンテプラーゼ（遺伝子組換え）として 27,500IU を静脈内投与する。</p> <p>②不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解 通常、成人には体重 kg あたりモンテプラーゼ（遺伝子組換え）として 13,750～27,500IU を静脈内投与する。なお、1 回最大投与量は 27,500IU/kg までとすること。</p> <p>投与に際しては、1mL あたり 80,000IU となるように日本薬局方生理食塩液で溶解し、1 分間あたり約 10mL（800,000IU）の注入速度で投与する。なお、本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。 （下線部追加又は変更）</p>
6	効能・効果	<p>①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不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解 （下線部追加又は変更）</p>
7	備考	<p>取扱い区分：新効能医薬品 ・添付文書（案）は、別紙として添付</p> <p>本剤は血栓溶解剤であり、今回、不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請したものである。</p> <p>承認条件：急性肺塞栓症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とした安全性及び有効性に関する調査を実施し、集積された結果を定期的に報告すること。</p> <p>本剤は、平成 10 年 3 月 20 日に、希少疾病用医薬品に指定されている。</p>

**2005年 月改訂 (第5版)
*2004年 8月改訂

生物由来製品、指定医薬品、**処方せん医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号
873959

血栓溶解剤

クリアクター[®]注40万
クリアクター[®]注80万
クリアクター[®]注160万

〈モンテプラーゼ (遺伝子組換え) 製剤〉

Cleactor[®]

〔貯 法〕 室温保存
〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
〔注 意〕 溶解後は速やかに使用すること。

**注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	注40万	注80万	注160万
承認番号	21000AMZ00564000	21000AMZ00565000	21000AMZ00566000
薬価収載	1998年 6月	1998年 6月	1998年 6月
販売開始	1998年 6月	1998年 6月	1998年 6月
効能追加	年 月		
国際誕生	1998年 4月		

****【警 告】**

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

***【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)**

1. 出血している患者：消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、頭蓋内出血、喀血
〔出血をさらに助長し、止血が困難になるおそれがある。〕
2. 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は障害を受けた患者 (2カ月以内)
3. 頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤のある患者
4. 出血性素因のある患者
5. 重篤な高血圧症患者
〔2.～5. 出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。〕

【組成・性状】

本剤は、1バイアル中に次の成分を含有する白色の凍結乾燥物で、用時溶解して用いる注射用製剤である。本剤を日本薬局方生理食塩液で溶解したときのpH及び浸透圧比は以下のとおりである。

	クリアクター注 40万	クリアクター注 80万	クリアクター注 160万
有効成分	モンテプラーゼ (遺伝子組換え) 40万 IU	80万 IU	160万 IU
添 加 物	L-アスパラギン酸	17.6mg	35.2mg
	L-アルギニン	19.2mg	38.4mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	
D-マンニトール	76.8mg	153.6mg	307.2mg
日本薬局方 生理食塩液の必要量 (80,000 IU/mL)	1バイアル： 5 mL	1バイアル： 10mL	1バイアル： 20mL
pH	4.8～5.4		
浸透圧比	1.4～1.5		

(IU：国際単位)

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

****【効能・効果】**

急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解 (発症後6時間以内)
不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

〈**効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

****【用法・用量】**

急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解 (発症後6時間以内)
通常、成人には体重kgあたりモンテプラーゼ (遺伝子組換え) として27,500IUを静脈内投与する。
不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

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

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

〈**用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

****【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)65歳以上の高齢者 (「重要な基本的注意」の(3)の1) 及び (5)の3) 参照)

(裏面につづく)

- (2)大手術、臓器生検、血管穿刺（動注療法、動脈穿刺等）後日の浅い患者（10日以内）
- (3)外傷後日の浅い患者（10日以内）
- (4)脳血管障害の既往歴のある患者
- (5)消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者
- (6)活動性結核のある患者
- (7)月経期間中又は分娩・流産後日の浅い患者（10日以内）
- (8)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〔(2)～(8)出血を惹起するおそれがある。〕
- (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）〔脳塞栓を惹起するおそれがある。〕
- (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惹起するおそれがある。〕
- (11)脳梗塞のある患者〔出血性脳梗塞を惹起するおそれがある。〕
- (12)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。〕
- (13)血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与している患者〔「相互作用」の項参照〕
- (14)本剤又は蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は静脈内投与により使用し、点滴静注では使用しないこと。
- ** (2)本剤の投与は、CCU 又はこれに準ずる設備を有する施設において実施し、心電図のモニタリングや動脈血ガスなど継続して患者の状態の観察を十分に行い、望ましくない変化があらわれた場合は、適切な処置を行うこと。
- (3)本剤はt-PA 製剤に比較して出血の頻度が高まる可能性があり、特に本剤の投与により**脳出血等の重篤な出血**が起こることがあるので、次の点に十分注意すること。
 - 1)本剤の通常用量を超える用量及び75歳以上の高齢者で脳出血の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。〔本剤の臨床試験では65歳を超える高齢者で脳出血が発生し、通常用量を超える用量で脳出血の頻度が高まった。また、t-PA 製剤では75歳以上で脳出血の頻度が高まるとの報告がある。〕
 - ** 2)本剤の投与により出血が認められることがあるので、他の血栓溶解剤を投与する場合は、出血の遷延・重症化に影響を及ぼす可能性があることから、本剤投与60分後以降に開始し、その投与量をできる限り少量にとどめるなどの配慮を行うこと。また、血液凝固阻止作用を有する薬剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤は本剤投与後早期の使用により出血の危険性が增大するので、出血の有無を十分確認するとともに血液凝固能などの血液検査・臨床症状の観察を頻回に行うこと。なお、またこれらの薬剤を投与する場合は、その必要性を慎重に検討するとともに、その投与時期及び投与量に十分注意すること。〔「重要な基本的注意」の(5)の(5)、(6)の(1)及び「相互作用」の項参照〕
- 3)投与中及び投与後は患者の臨床症状の観察を十分に行い出血の早期発見に留意すること。また、血液凝固能などの血液検査を頻回に行うこと。
- 4)穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理等に十分注意すること。特に動脈穿刺を行う場合は注意深くモニターする必要がある。
- *(4)本剤は蛋白製剤であり、再投与により**アナフィラキシー等の反応**が起きる可能性は否定できないので、再投与をする場合には注意して行うこと。万一、アナフィラキシー様の反応が起きた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ** (5)急性心筋梗塞患者に投与する場合には、次の点に十分注意すること。

- 1)本剤は冠動脈造影により血栓を確認した後、投与を開始することが望ましいが、冠動脈造影の実施が困難な場合は、強い胸痛を伴い心電図上明らかなSTの上昇が認められ、かつ、冠血管拡張剤投与によっても胸痛が緩解しない患者に対して投与すること。
- 2)冠動脈血栓の溶解にて血流が再開通することにより、**不整脈（再灌流不整脈）**があらわれることがあるので、特に**心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈**に注意して心電図のモニタリングなどの観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3)本剤の投与開始後に**心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデに至る心嚢液貯留**が起こることがあるので、十分注意すること。特に**65歳以上の高齢者**では心破裂及び心室中隔穿孔の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。〔本剤の臨床試験において、65歳以上の高齢者又は前壁梗塞で心破裂、心室中隔穿孔及び心嚢液貯留の発生頻度が高まった。〕
- 4)本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。
- 5)ヘパリンは、再開塞防止の意味で本剤との併用若しくは本剤の後療法に用いる。ただし、**脳出血等の重篤な出血**を起こすことがあるので、**本剤投与後6時間以内**はヘパリンの投与をできる限り控えること。〔急性心筋梗塞対象の臨床試験では本剤投与4～6時間後のヘパリン点滴静注時に脳出血が発生している。〕

** (6)急性肺塞栓症患者に投与する場合には、次の点に十分注意すること。

- 1)基礎治療としてヘパリンを併用する場合、出血の危険性があるため〔「重要な基本的注意」の(5)の(5)参照〕、**出血の確認とヘパリンの投与量の調整を行うこと。**ヘパリン投与量は、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が正常値の2倍前後（1.5～2.5）になるように注意して調整すること。
- 2)本剤投与後に再発が起こることがあるので十分注意すること。

3. 相互作用

** 併用注意（併用あるいは本剤投与後早期の使用に十分注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 組織プラスミンゲン アクチベーター(t-PA)、 ウロキナーゼ、 ナサルプラゼ等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が強まるおそれがある。
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン、 ワルファリン、 アルガトロバン、 乾燥濃縮人活性化プロテインC等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶作用と抗凝血作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、 ジピリダモール、 塩酸チクロピジン等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶作用と血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるおそれがある。



4. 副作用

** 総症例492例中、99例 (20.12%) の副作用が報告されている。また、107例 (21.75%) の臨床検査値異常が報告されている。

なお、急性心筋梗塞427例においては、78例 (18.27%) の処置を要した再灌流不整脈が報告されている。
(効能・効果追加承認申請時)

(1) 重大な副作用

**1) 重篤な出血：脳出血、消化管出血 (0.1～5%未満)、肺出血 (頻度不明) 等の重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、出血の増大に伴い、輸血を要する場合や出血性ショックに至ることがあるので注意すること。

2) 心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデ：心破裂、心室中隔穿孔 (0.1～5%未満)、心タンポナーデに至る心嚢液貯留 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 心室細動、心室頻拍：再灌流不整脈として心室細動、心室頻拍 (0.1～5%未満) 等の重篤な不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。(「その他の副作用」の注2) 参照)

4) ショック：ショック症状を起こす可能性は否定できないので観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

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

注2) 処置を要した再灌流不整脈種類別発現頻度(%)

調査症例数	427
発現例数計	78 (18.27)
発現件数計	97
心室性期外収縮	42 (9.84)
固有心室調律	16 (3.75)
心室頻拍	2 (0.47)
心室細動	2 (0.47)
心室性不整脈	1 (0.23)
心房性期外収縮	2 (0.47)
発作性上室性頻拍	2 (0.47)
洞性徐脈	15 (3.51)
徐脈	6 (1.41)
洞房ブロック	3 (0.70)
洞停止	2 (0.47)
房室ブロック	4 (0.94)

注3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

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。(「重要な基本的注意」の(3)の1)参照) また、急性心筋梗塞における高齢者では心破裂及び心室中隔穿孔の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。(「重要な基本的注意」の(5)の3)参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

*8. 適用上の注意

調製時

1) 溶解後は速やかに使用すること。

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

<参考>

体重別投与量早見表

患者の体重 (kg)	13,750IU/kg 静脈内投与時			27,500IU/kg 静脈内投与時		
	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入時間の目安 (秒)	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入時間の目安 (秒)
30	41.25	5.2	30～45	82.50	10.3	60～90
35	48.13	6.0		96.25	12.0	
40	55.00	6.9		110.00	13.8	
45	61.88	7.7	45～60	123.75	15.5	90～120
50	68.75	8.6		137.50	17.2	
55	75.63	9.5		151.25	18.9	
60	82.50	10.3	60～75	165.00	20.6	120～150
65	89.38	11.2		178.75	22.3	
70	96.25	12.0		192.50	24.1	
75	103.13	12.9	75～90	206.25	25.8	150～180
80	110.00	13.8		220.00	27.5	
85	116.88	14.6		233.75	29.2	
90	123.75	15.5	90～105	247.50	30.9	180～210
95	130.63	16.3		261.25	32.7	
100	137.50	17.2		275.00	34.4	

(IU: 国際単位)

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にモンテプラゼ (遺伝子組換え) 738,000 IU (6.0mg) を3分間で単回静脈内投与した時の血漿中モンテプラゼ濃度をELISA法及びフィブリンプレート法により測定したところ、下図のように推移した。

ELISA法では、投与開始後5分の平均血漿中濃度は1,643.45ng/mLで、以後、ほぼ2相性に消失した。消失半減期はα相が23.66分、β相が7.82時間であった。

フィブリンプレート法では、投与開始後5分の平均血漿中濃度は1,492.63ng/mLで、以後、ほぼ2相性の消失傾向を示した。しかし、測定感度の点からβ相は最初の1～2点しか測定できなかったため、1-コンパートメントモデルによる解析を行ったところ、消失半減期は29.43分であった。

61,500～738,000 IUの用量範囲内では、最高血漿中濃度、血漿中濃度-時間曲線下面積はほぼ投与量に比例して増加し、体内薬物動態に線形性が認められた。(①)

(裏面につづく)

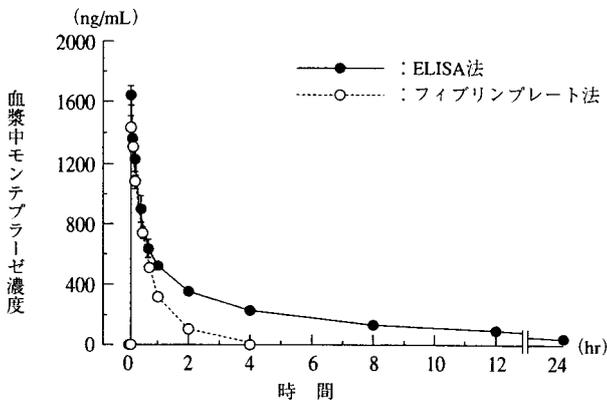
****【薬効薬理】**

1. 作用機序

本薬はフィブリンに対して親和性を有し、そのプラスミノゲン活性化能はフィブリンにより増強される。このため、本薬は血栓部位でプラスミノゲンをプラスミンに活性化させることによりフィブリンを分解し、血栓を溶解する。(⑥)

****2. 血栓溶解作用**

イヌ冠動脈血栓モデルにおいて、本薬は急速静注で用量に依存した血栓溶解作用を示し、閉塞冠動脈を再開通した。血液凝固線溶因子のフィブリノゲン、プラスミノゲンの変動は軽度であった。(⑦)
 プタ冠動脈内皮傷害モデルにおいて、本薬は閉塞冠動脈の再開通を示した。(⑧)
 イヌ冠動脈血栓モデルにおいて、本薬の閉塞冠動脈再開通によって左室機能は速やかに回復した。(⑨)
 マウス肺塞栓症モデルにおいて、本薬は致死抑制効果を示した。(⑩)



モンテプラゼ738,000IU (6.0mg) 単回静脈内投与時の血漿中濃度 (Mean±S. E. M., n=4)

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

C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (hr)	CL (mL/min/kg)
1,643.45 ±113.69	4,454.94 ±587.05	23.66 ±5.21	7.82 ±0.57	0.35 ±0.07
1,492.63 ±165.75	1,081.53 [#] ±111.38	29.43 ±4.58		1.41 ±0.17

(Mean±S. D., n=4)

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

2. 尿中排泄

健康成人男子にモンテプラゼ (遺伝子組換え) 492,000 IU (4.0mg) を3分間で単回静脈内投与した時の尿中モンテプラゼ濃度をELISA法により検討した結果、尿中にモンテプラゼは検出されなかった。(①)

****【臨床成績】**

臨床効果

1. 急性心筋梗塞を対象とした用量設定試験及び二重盲検比較試験において、本剤を単回静注 (約2分間) で27,500 IU/kg投与した成績は以下の通りである。(②③)
 なお、対象は発症から本剤投与までの時間が6時間以内の急性心筋梗塞で、硝酸薬の冠動脈内投与後も責任冠動脈の完全閉塞が確認された患者である。

臨床試験	再開通率 (TIMI grade 2以上)		全般改善率 (改善以上)
	30分	60分	
用量設定試験	52.9% (27/51)	78.4% (40/51)	78.4% (40/51)
二重盲検比較試験	61.9% (60/97)	79.4% (77/97)	79.2% (76/96)

**2. 急性肺塞栓症を対象とした用量設定試験及び二重盲検比較試験において、本剤を単回静注 (約2分間) で13,750 IU/kg又は27,500 IU/kgを投与した成績は以下のとおりである。(④⑤)
 なお、対象は発症から本剤投与までの時間が5日以内の急性肺塞栓症で、肺動脈造影において陰影欠損又は血流途絶が確認された患者である。

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

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: モンテプラゼ (遺伝子組換え)

Montepase (genetical recombination)

本質: ヒト melanoma 細胞より得られた mRNA をもとにクローン化されたヒト組織プラスミノゲン活性化因子遺伝子のシステイン84をコードする塩基配列をセリンをコードする塩基配列に改変したヒト組織プラスミノゲン活性化因子誘導体遺伝子よりベビーハムスター腎細胞で産生されるアミノ酸527残基 (C₂₅₆₉H₃₈₉₆N₇₁₆O₇₈₃S₃₉; 分子量: 59,009.49) 及び530残基 (C₂₅₈₀H₃₉₁₆N₇₅₂O₇₈₆S₃₉; 分子量: 59,293.80) からなる糖蛋白質 (分子量: 約68,000; 二本鎖型80%以上; 527残基のもの約80%)

性状: 本品は無色澄明な液で、においはない。(クリアクター原液)

****【承認条件】**

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

【包装】

クリアクター注 40万 1バイアル
 クリアクター注 80万 1バイアル
 クリアクター注160万 1バイアル

****【主要文献】**

	文献請求番号
① 大西明弘ら: 臨床薬理,	25, 551 (1994) CAC-0058
② 河合忠一ら: 薬理と治療,	22, 3925 (1994) CAC-0061
③ 河合忠一ら: 薬理と治療,	22, 4411 (1994) CAC-0062
④ 社内資料	
⑤ 社内資料	
⑥ 鈴木 豪ら: 薬理と治療,	22, S-353 (1994) CAC-0033
⑦ 鈴木 豪ら: 薬理と治療,	24, 1287 (1996) CAC-0036
⑧ Adachi H. et al.: Jpn. J. Pharmacol.,	58, 309 (1992) CAC-0037
⑨ Suzuki S. et al.: Jpn. Circ. J.,	59, 205 (1995) CAC-0038
**⑩ 鈴木 豪ら: 日本血栓止血学会誌,	10, 420 (1999) CAC-0085

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン室 ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
 東京都文京区小石川4-6-10

A31525-6

CODE DI-T-CA106

