

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

生物由来製品
処方箋医薬品

血栓溶解剤(静注用rt-PA製剤)

グルトパ[®]注 600万

グルトパ[®]注 1200万

グルトパ[®]注 2400万

アルテプラゼ(遺伝子組換え)注射剤

GRTPA[®] inj.

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	グルトパ注 600万：600万 国際単位/瓶 グルトパ注 1200万：1200万 国際単位/瓶 グルトパ注 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：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（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 http://medical.mt-pharma.co.jp/

本IFは2019年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

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

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	8	VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 販売名	8	1. 血中濃度の推移・測定法	29
2. 一般名	8	2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 構造式又は示性式	8	3. 吸収	30
4. 分子式及び分子量	8	4. 分布	30
5. 化学名（命名法）	9	5. 代謝	31
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	9	6. 排泄	32
7. CAS 登録番号	9	7. トランスポーターに関する情報	32
III. 有効成分に関する項目	10	8. 透析等による除去率	32
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	33
3. 有効成分の確認試験法	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	34
4. 有効成分の定量法	10	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
IV. 製剤に関する項目	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
1. 剤形	11	5. 慎重投与内容とその理由	36
2. 製剤の組成	11	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38
3. 注射剤の調製法	12	7. 相互作用	41
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	12	8. 副作用	43
5. 製剤の各種条件下における安定性	12	9. 高齢者への投与	55
6. 溶解後の安定性	13	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	55
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	11. 小児等への投与	55
8. 生物学的試験法	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	56
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	56
11. 力価	13	15. その他の注意	56
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	57
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	IX. 非臨床試験に関する項目	58
14. その他	14	1. 薬理試験	58
V. 治療に関する項目	15	2. 毒性試験	59
1. 効能又は効果	15		
2. 用法及び用量	15		
3. 臨床成績	15		

X. 管理的事項に関する項目	61
1. 規制区分.....	61
2. 有効期間又は使用期限.....	61
3. 貯法・保存条件.....	61
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	61
5. 承認条件等.....	61
6. 包装.....	61
7. 容器の材質.....	61
8. 同一成分・同効薬.....	62
9. 国際誕生年月日.....	62
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	62
11. 薬価基準収載年月日.....	62
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容.....	62
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	62
14. 再審査期間.....	62
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	63
16. 各種コード.....	63
17. 保険給付上の注意.....	63
X I. 文献	64
1. 引用文献.....	64
2. その他の参考文献.....	64
X II. 参考資料	66
1. 主な外国での発売状況.....	66
2. 海外における臨床支援情報.....	71
X III. 備考	73
その他の関連資料.....	73

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

組織性プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) は血栓上にてプラスミノゲンをプラスミンに変換する生体内生理活性物質である。

1981年 Collen がヒト t-PA を精製することに成功し、翌 1982 年、米国ジェネンテック社は遺伝子組換え法により、高純度のヒト組換え型 t-PA (rt-PA) の大量生産に成功し、1987 年に急性心筋梗塞に対する血栓溶解剤として米国で承認を取得・販売した。本邦においては協和発酵工業 (株) (現: 協和キリン (株)) と三菱化成 (株) (現: 田辺三菱製薬 (株)) が、1986 年から臨床試験を開始し 1991 年 3 月に承認を取得・販売した。

また、1991 年 3 月 29 日から 1997 年 3 月 28 日まで、アルテプラザーゼ (遺伝子組換え) として 3,318 例の使用成績調査を実施し、1997 年 6 月に再審査申請を行った結果、1998 年 3 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旨の再審査結果が通知された。

この間、米国では 1996 年に発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する血栓溶解剤として承認され、その後、欧州やアジアなど世界各国において承認・販売されている。このため本邦においては、日本人での虚血性脳血管障害に対する有効性、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 2002 年から行われ、海外 (0.9mg/kg) と同等の有効性、安全性が確認された。これらの臨床成績に基づき、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) に対する追加効能を取得した。

また、2009 年 11 月にアルテプラザーゼの製造過程で使用するヒトインスリン (遺伝子組換え) を産生するセルバンクに使用しているカナダ産ウシ由来原材料*について、これを使用しない製造方法の一部変更承認を取得した。

また、2005 年 10 月に効能追加された「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 例の使用成績調査及び 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。

また、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薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」) に、治療可能時間枠を発症後 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。

※カナダ産ウシ由来原材料は生物由来原料基準の規制対象外である。

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。(I. 概要に関する項目-1 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 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予後の改善が期待できる。(V. 治療に関する項目-3- (2) -1) 参照)
- (4) 発症 6 時間以内の急性心筋梗塞に対し再開通が期待できる。(V. 治療に関する項目-3- (2) -2) 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ので、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を使用すること。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) 副作用は、以下のとおり認められた。

虚血性脳血管障害急性期：

承認時までの臨床試験において、103 例中、副作用の発現例は 50 例 (発現率 48.5%) で、95 件であった。主な副作用は出血性脳梗塞 32 件 (31.1%)、皮下出血 12 件 (11.7%)、脳出血 6 件 (5.8%)、消化管出血 4 件 (3.9%)、頭痛 4 件 (3.9%)、穿刺部位出血 4 件 (3.9%) 等であった。

なお、国内における本剤の臨床試験 (103 例) において投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血が 6 件 (脳出血 4 件、出血性脳梗塞 2 件) 発現し、うち 5 件は本剤投与開始前の NIH Stroke Scale が 19 以上であった。(承認時)

使用成績調査において、7,483 例 (安全性解析対象) 中、副作用の発現例は 1,627 例 (発現率 21.7%) で、1,959 件であった。主な副作用は出血性脳梗塞 1,055 件 (14.1%)、脳出血 145 件 (1.9%)、皮下出血 86 件 (1.1%) 等であった。

また、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。主な副作用は出血性脳梗塞 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 2 件 (3.4%) 等であった。(再審査終了時)

急性心筋梗塞：

承認時までの臨床試験及び使用成績調査において、3,767 例中、副作用の発現率は 267 例 (発現率 7.1%) で、314 件であった。主な副作用は血尿 75 件 (2.0%)、穿刺部位出血 36 件 (1.0%)、歯肉出血 30 件 (0.8%)、消化管出血 24 件 (0.6%)、血腫 21 件 (0.6%)、脳出血 14 件 (0.4%)、出血傾向 14 件 (0.4%)、皮下出血 14 件 (0.4%) 等であった。

また、再開通時随伴症状として不整脈が 3,400 例中 688 例 (20.2%) に発現した。(再審査終了時)

なお、重大な副作用^注として、脳出血 (2.5% : 脳, 0.4% : 心)、消化管出血 (0.7% : 脳, 0.6% : 心)、肺出血 (0.04% : 脳, 0.08% : 心)、後腹膜出血 (0.03% : 脳, 0.05% : 心) 等の重篤な出血、出血性脳梗塞 (14.4% : 脳)、脳梗塞 (0.6% : 脳)、ショック (0.07% : 脳, 0.1% : 心)、アナフィラキシー様症状、心破裂 (0.2% : 心)、心タンポナーデ (0.01% : 脳, 0.08% : 心)、舌、口唇、顔面、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫 (0.03% : 脳)、心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈 (0.13% : 脳, 0.08% : 心) があらわれることがある。(VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-8 参照)

注) () 内は脳：虚血性脳血管障害急性期使用時、心：急性心筋梗塞使用時の発現頻度を表す。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

グルトパ注 600 万
グルトパ注 1200 万
グルトパ注 2400 万

(2) 洋名：

GRTPA inj.

(3) 名称の由来：

Gene (遺伝子) Recombinant (組換え) Tissue (組織性)
Plasminogen (プラスミノゲン) Activator (アクチベータ) より命名した。

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)：

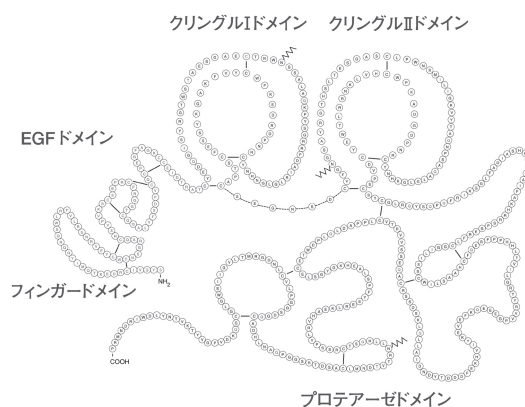
Alteplase (genetical recombination) (JAN, INN)

(3) ステム：

組織性プラスミノゲン活性化因子：-teplase

3. 構造式又は示性式

アミノ酸 527 個から成る糖蛋白質



アルテプラゼの推定構造式

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 plasminogen activator）

記号番号：GMK-527「治験番号」

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われるが、その過程で溶解補助剤、吸着防止剤が添加され、工程検査後、高純度アルテプラゼ原液となる。したがって、本剤の原薬はなく、液体（アルテプラゼ原液）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：

比吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (280nm) =19

等電点：pI=6.8～8.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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	-20℃	ステンレス瓶（密栓）	2年	変化なし

試験項目：性状、確認試験（SDS-PAGE）、構成アミノ酸、ペプチド分析、糖含量（中性糖、シアル酸、アミノ酸）、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

電気泳動試験法（SDS-PAGE 法）

4. 有効成分の定量法

力価試験：フィブリン塊の溶解時間から求める。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状:

区別: 注射剤 (用時溶解して用いる凍結乾燥製剤)

		グルトパ注 600 万	グルトパ注 1200 万	グルトパ注 2400 万
有効成分 (1 瓶中)	アルテプララーゼ (遺伝子組換え)	600 万国際単位	1200 万国際単位	2400 万国際単位
性状・剤形		白色・多孔質の塊又は粉末 (凍結乾燥)・注射剤		
備考		アルテプララー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。		

本剤は, アルテプララーゼ (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。

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

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等:

		グルトパ注 600 万	グルトパ注 1200 万	グルトパ注 2400 万
溶解液	日局注射用水	10mL	20mL	40mL
pH*		6.8~7.8		
浸透圧比*		0.6~0.8 (60 万 IU/mL)		

※1 瓶を添付溶解液に溶かした水溶液

(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:

		グルトパ注 600 万	グルトパ注 1200 万	グルトパ注 2400 万
有効成分 (1 瓶中)	アルテプララーゼ (遺伝子組換え)	600 万国際単位	1200 万国際単位	2400 万国際単位

(2) 添加物:

		グルトパ注 600 万	グルトパ注 1200 万	グルトパ注 2400 万
添加物 (1 瓶中)	日局 L-アルギニン	327mg	653mg	1307mg
	日局ポリソルベート 80	0.9mg	1.8mg	3.6mg
	リン酸	適量		

日局 L-アルギニン, 日局ポリソルベート 80 の添加はアルテプララーゼの製造工程に由来する。

(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:

		グルトパ注 600 万	グルトパ注 1200 万	グルトパ注 2400 万
溶解液	日局注射用水	10mL	20mL	40mL

(5) その他:

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

- (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。
- (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。
- (3) 本剤の主薬であるアルテプララー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、2400万国単位/100mL、1200万国単位/50mL、600万国単位/25mL以上の濃度で使用する。
- (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。
- (5) 溶解後は速やかに使用すること。

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

<グルトパ注 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ヵ月	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）

<グルトパ注 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ヵ月	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）

<グルトパ注 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ヵ月	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。

注) 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。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「XⅢ.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ラーゼ (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塊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に換算する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

電気泳動試験法 (SDS-PAGE 法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

力価試験: フィブリン塊の溶解時間から求める。

11. 力価

アルテプララーゼ (遺伝子組み換え) 1mg は 58 万国際単位に相当する。

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

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし

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

- (1) 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) 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. 用法及び用量

(1) 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。〕

(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）

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。〕

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）（2013 年 2 月）
「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。

(2) 臨床効果：

1) 虚血性脳血管障害急性期

① 国内で実施された臨床試験〔発症後 3 時間以内〕^{1,2)}

本剤の虚血性脳血管障害に対する適応拡大に際し、欧米では既に本剤が虚血性脳血管障害に使用されており当該効能は国内外の文献、資料等から医学薬学上公知であったが、日本人における想定至適用量における有効性と安全性の確認が必要と判断された。そのため、海外の臨床試験と比較し、本剤の有効性、安全性を確認すべく発症後 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/kg（34.8 万国単位/kg）を静脈内投与する多施設共同によるオープン試験を実施した。

V. 治療に関する項目

<患者選択基準>

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

<患者背景>

		包括解析対照 (n=103)
年齢 (歳)	平均値±SD	70.9±9.8
性別 (女性)		39 (37.9)
体重 (kg)	平均値±SD	58.6±11.0
投与前 NIHSS	中央値 Range	15 5-30
病型	心原性脳塞栓症 アテローム血栓性脳梗塞 ラクナ梗塞 その他・鑑別困難	80 (77.7) 12 (11.7) 2 (1.9) 9 (8.7)
血圧 (mmHg)	収縮期血圧 平均値±SD 拡張期血圧 平均値±SD	151.0±19.0 82.3±11.9
血糖 (mg/dL)	平均値±SD	141.3±48.3
脳卒中の既往歴 (頭蓋内出血以外)		21 (20.4)
合併症	高血圧 糖尿病	55 (53.4) 19 (18.4)

<判断基準>

有効性及び安全性の判断基準は、既に本剤が虚血性脳血管障害に使用されている欧米の臨床成績から設定された。

- ・有効性に関する判断基準：50例以上に本剤が投与されている臨床文献の「3ヵ月後の機能予後良好 (modified Rankin Scale (mRS) 0-1) の割合」の加重平均値 (42.0) の母数100例の場合における90信頼区間 (33.9~50.1) の下限 (33.9) を下回らないこと。
- ・安全性に関する判断基準：50例以上に本剤が投与されている臨床文献の「投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率」の加重平均値 (5.8) の母数100例の場合における90信頼区間 (2.0~9.6) の上限 (9.6) を上回らないこと。

<結果>

- ・有効性評価項目：発症3ヵ月後の機能予後良好 (modified Rankin Scale 0-1) の割合

本試験における mRS0-1 の割合は 36.9% (38 例) であり、判断基準値を上回った。

mRS			
0-1	2-3	4-5	死亡
36.9% (38 例)	20.4% (21)	33.0% (34)	9.7% (10)

患者の割合

- ・安全性評価項目：投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率
症候性頭蓋内出血の発現率は 5.8% (6 例) であり、判断基準値を下回った。

	例数 (%) n=103
症候性頭蓋内出血	6 (5.8%)
頭蓋内出血による死亡	1 (1.0%)
全頭蓋内出血	32 (31.1%)

1) 峰松一夫 他：脳卒中 2004；26(4)：603-606

2) Yamaguchi, T. et al.: Stroke 2006；37(7)：1810-1815

なお、本試験における患者除外基準は以下のとおりである。

<除外基準>

1995年に報告されたNINDS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」「NIHSS 4点以下」「JCS100以上」などを追加した以下の25項目を設定した。

- (1) 虚血性脳血管障害による神経症候が極めて軽いか（NIHSSで4点以下）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
- (2) 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）
- (3) CT所見で脳内出血又はくも膜下出血が認められる患者
- (4) 臨床症状からくも膜下出血が疑われる患者
- (5) 授乳中かあるいは妊娠又は妊娠の疑いがある患者。月経期間中の患者
- (6) 血小板数 100,000/mm³ 未満の患者
- (7) 発症前48時間以内にヘパリンが投与されactivated partial thromboplastin time（aPTT）が延長（医療機関基準値の上限を超えるか、もしくは投与前値の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、international normalized ratio（INR）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。）あるいは発症後すでに併用禁止薬（血栓溶解薬、オザグレネルナトリウム、アルガトロバン水和物、エダラボン）が投与されている患者
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 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、脳腫瘍などを有する患者
- (12) 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。）
- (13) 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
- (14) 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良い）
- (15) 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
- (16) 血糖値が50mg/dL未満又は400mg/dLを超える患者
- (17) 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
- (18) 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
- (19) 発症時に痙攣を認めた患者
- (20) 投与直前に昏睡状態（JCS100以上）にある患者
- (21) 発症前よりmRSの2以上に相当する障害があった患者
- (22) 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (23) 治験責任（分担）医師が、3ヵ月後の観察ができないと判断した患者

V. 治療に関する項目

- (24) 他の治験の参加から3ヵ月以上経過していない患者
- (25) その他、治験責任（分担）医師が対象として不適切と判断した患者

② 海外で実施された臨床試験〔発症後3時間以内〕⁶⁾

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 試験において、本剤を0.9mg/kg 静脈内投与した際の発症3ヵ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%、プラセボ群で26%であった。

6) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: N. Engl. J. Med. 1995 ; 333(24) : 1581-1587

注) 本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

<参考>

〔発症後4.5時間以内〕

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）については承認取得のための新たな臨床試験は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。

a) ECASS-III試験³⁾（European Cooperative Acute Stroke Study-III）

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ヵ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 二乗検定）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。

3) Hacke W. et al.: N. Engl. J. Med 2008 ; 359 : 1317-1329

注) 本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

- b) SITS-ISTR（Safe Implementation of Treatments in Stroke, a prospective internet-based audit of the International Stroke Thrombolysis Registry）⁴⁾
 SITS-ISTR は、欧州、オーストラリアをはじめとした 35 ヶ国 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。

V. 治療に関する項目

発症～投与開始までの時間	症候性頭蓋内出血		3ヵ月後の 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%

4) Wahlgren N. et al.: Lancet 2008 ; 372 : 1303-1309

注) 本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

c) メタ・アナリシス⁵⁾

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。

5) Lees KR. et al.: Lancet 2010 ; 375 : 1695-1703

2) 急性心筋梗塞

本剤の 29 万～43.5 万国際単位/kg を投与した急性心筋梗塞患者のうち，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えた 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⁷⁻⁹⁾。

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）

7) 新谷博一 他：臨牀と研究 1989 ; 66(2) : 576-586

8) 新谷博一 他：臨牀と研究 1989 ; 66(2) : 587-601

9) 新谷博一 他：臨牀と研究 1989 ; 66(2) : 602-614

(3) 臨床薬理試験：

- 1) 虚血性脳血管障害急性期
実施していない

2) 急性心筋梗塞

投与量は1.45, 2.9, 5.8万国際単位/kgとした。各投与量ごとに、それぞれ別個の健康成人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、5.8万国際単位/kgまでの用量で終了した¹⁰⁾。

また、健康成人5例に対して2.9万国際単位/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¹¹⁾。

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^{10, 11)}。

10) 田辺三菱製薬(株): GMK-527(rt-PA)の第I相臨床試験(第1報)(社内資料)

11) 田辺三菱製薬(株): GMK-527(rt-PA)の第I相臨床試験(第2報)(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には体重kg当たりアルテプラーゼ(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。」である。

(4) 探索的試験:

1) 虚血性脳血管障害急性期

実施していない

<参考>用量設定根拠^{1), a, b)}

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ーゼの用量は、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、アルテプラーゼと性質の類似したrt-PA製剤であるデュテプラー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、デュテプラーゼの至適用量は2000万国際単位と報告されている。デュテプラーゼの2000万国際単位の力価はアルテプラーゼの0.57mg/kgに相当する。以上より、欧米白人を主な対象とした虚血性脳血管障害急性期における臨床試験でのアルテプラーゼの用量0.9mg/kgに対応する用量として、0.6mg/kgに設定した。

2) 急性心筋梗塞

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, 58万国際単位/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43.5万国際単位/kg、58万国際単位/kg群が14.5万国際単位/kg、29万国際単位/kg群よりいずれも高値であったが、安全度は用量依存性がなかった⁷⁾。

7) 新谷博一 他: 臨牀と研究1989; 66(2): 576-586

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には体重kg当たりアルテプラーゼ(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。」である。

(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＞

実施していない

＜急性心筋梗塞＞

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29万，43.5万，58万国単位/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。ただし，安全性では，58万国単位/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29万国単位/kg～43.5万国単位/kgと推定した⁸⁾。

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14.5万国単位/kgあるいは43.5万国単位/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43.5万国単位/kg群は14.5万国単位/kg群より有効性，有用性で有意に優り，安全性では差がなかった⁹⁾。

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29万国単位/kg～43.5万国単位/kgであることが確認された。

8) 新谷博一 他：臨牀と研究 1989；66(2)：587-601

9) 新谷博一 他：臨牀と研究 1989；66(2)：602-614

注) 本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

2) 比較試験：

＜虚血性脳血管障害急性期＞

実施していない

＜急性心筋梗塞＞

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29万国単位/kg～43.5万国単位/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，96万国単位を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¹²⁾。

12) 新谷博一 他：医学のあゆみ 1991；156(6)：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>

① 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.安全性（使用上の注意等）に関する項目8.副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照のこと。

有効性：

機能予後良好とされる発症3ヵ月後の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影響していると考えられた。

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。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。

② 製造販売後臨床試験

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%*の上限值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.安全性（使用上の注意等）に関する項目8.副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照のこと。

V. 治療に関する項目

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¹³⁾。

*：90%信頼区間での参考値もしくは基準値

13) Mori, E. et al. : Stroke 2010 ; 41 : 461-465

<急性心筋梗塞>

市販後調査の結果，グルトパ注は承認適応に対し，承認用法・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・用量，効能・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>

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) 項を参照のこと。

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

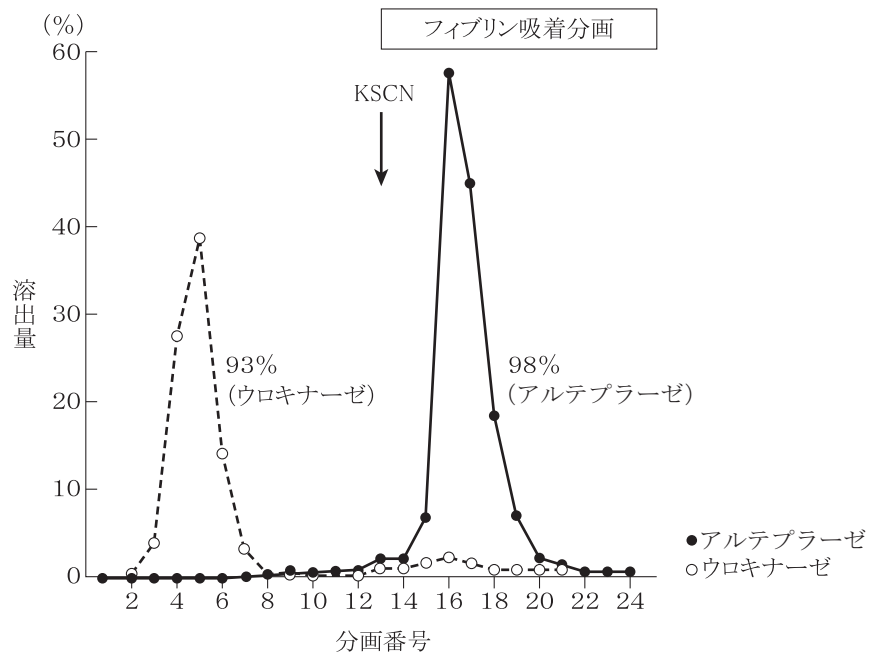
作用部位：血栓

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¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) フィブリン・セファロースカラムからの溶出試験 (*in vitro*)¹⁴⁾

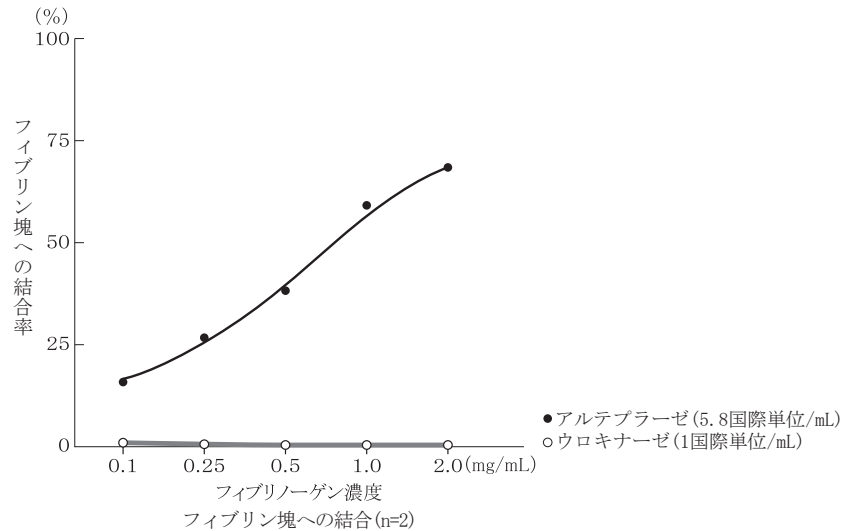
アルテプララーゼはフィブリン・セファロースカラムに吸着され、アルテプララーゼとフィブリンの結合を切断するチオシアン化カリウム緩衝液により溶出された。一方ウロキナーゼはフィブリン・セファロースカラムに吸着されなかった。



VI. 薬効薬理に関する項目

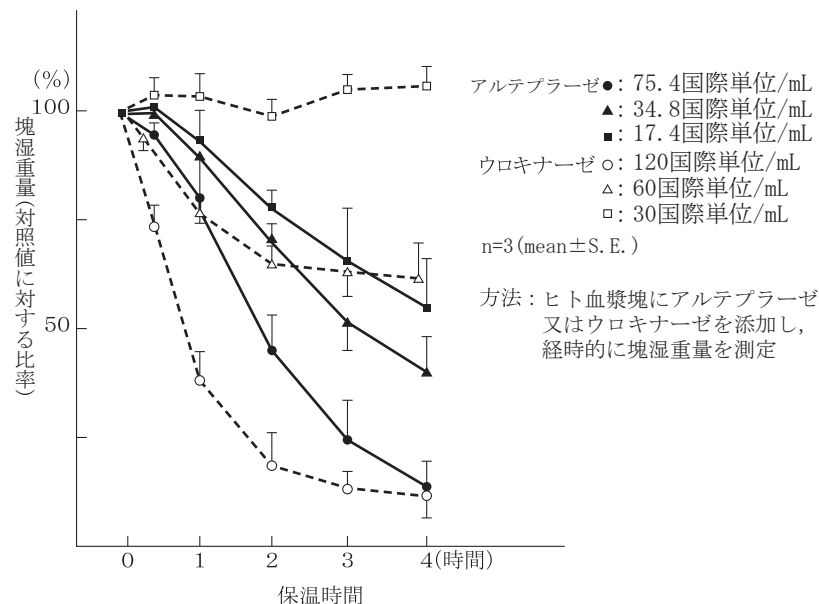
2) フィブリン塊への結合試験 (*in vitro*)¹⁴⁾

各種濃度のフィブリノーゲンにアルテプラナーゼ又はウロキナーゼを加え、トロンビンでフィブリン塊を調製した。アルテプラナーゼは添加するフィブリノーゲンの濃度に依存してフィブリン塊への結合率が増加したが、ウロキナーゼではフィブリン塊に対する結合は認められなかった。



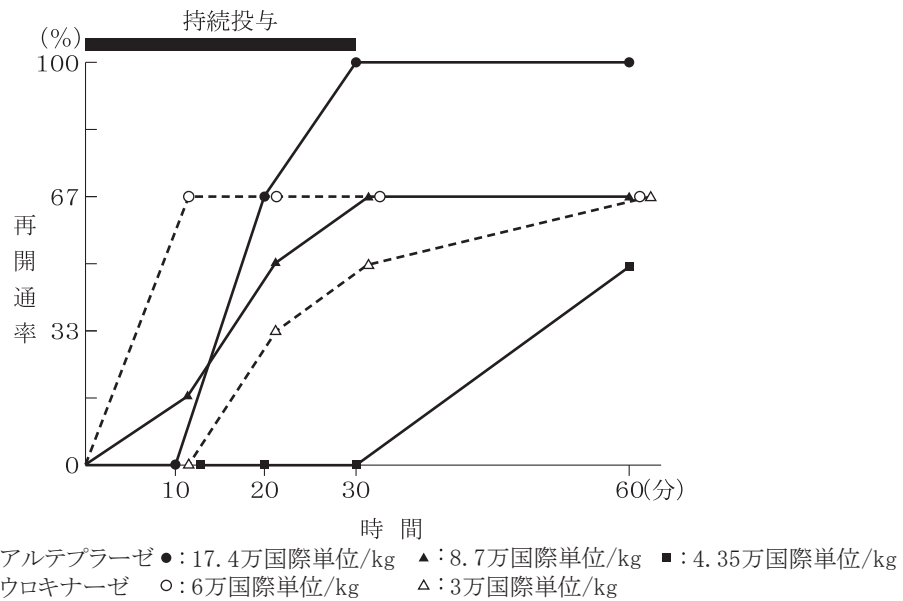
3) ヒト血漿塊溶解作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト血漿にトロンビンを加え血漿塊を作成し各種薬剤の溶解作用を検討した。その結果、アルテプラナーゼ及びウロキナーゼはヒト血漿塊を濃度依存的に減少させた。アルテプラナーゼの 17.4 国際単位/mL とウロキナーゼ 60 国際単位/mL がほぼ同様な効果を示した。



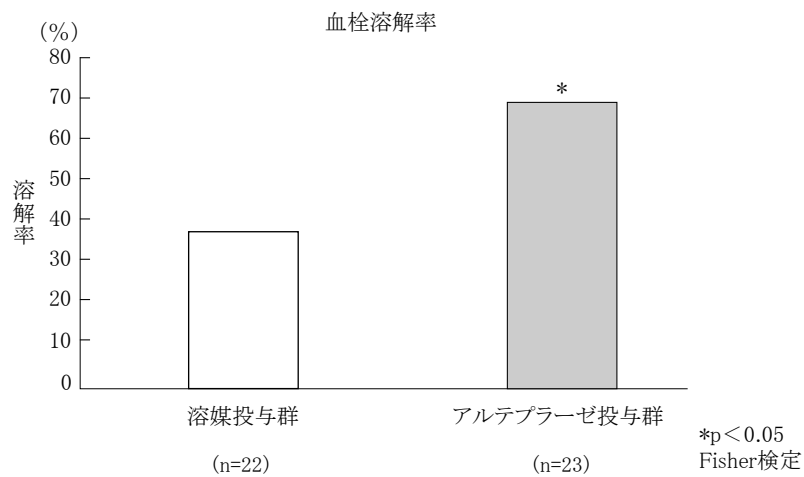
4) イヌ冠動脈血栓溶解作用 (*in vivo*)¹⁵⁾

銅コイル法によるイヌ冠動脈血栓モデル (n=6) に対する再開通率を検討したところ、アルテプララーゼの投与量に応じて再開通率は増加した。



5) ラット光増感反応誘発中大脳動脈血栓モデルにおける血栓溶解作用 (*in vivo*)¹⁶⁾

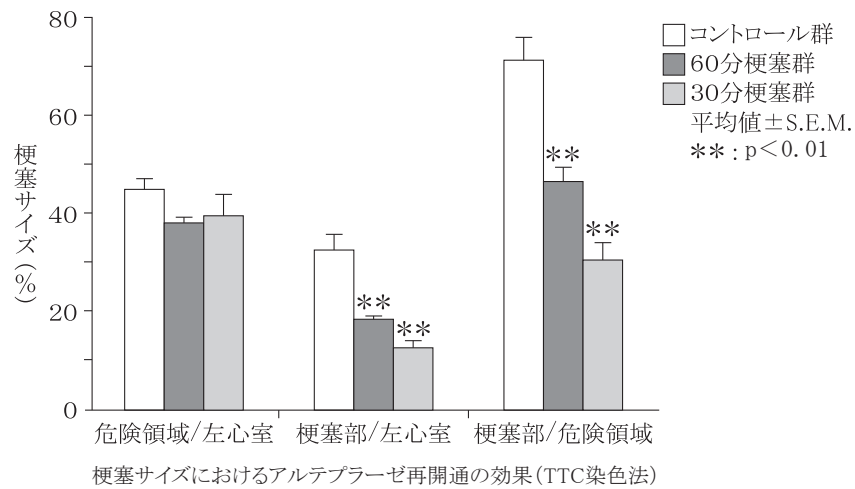
ラット光増感反応誘発中大脳動脈血栓モデルに対して、血栓溶解作用を検討したところ、アルテプララーゼ投与群 69.6 は溶媒投与群 36.4 に比し有意に血栓溶解率が高かった。



VI. 薬効薬理に関する項目

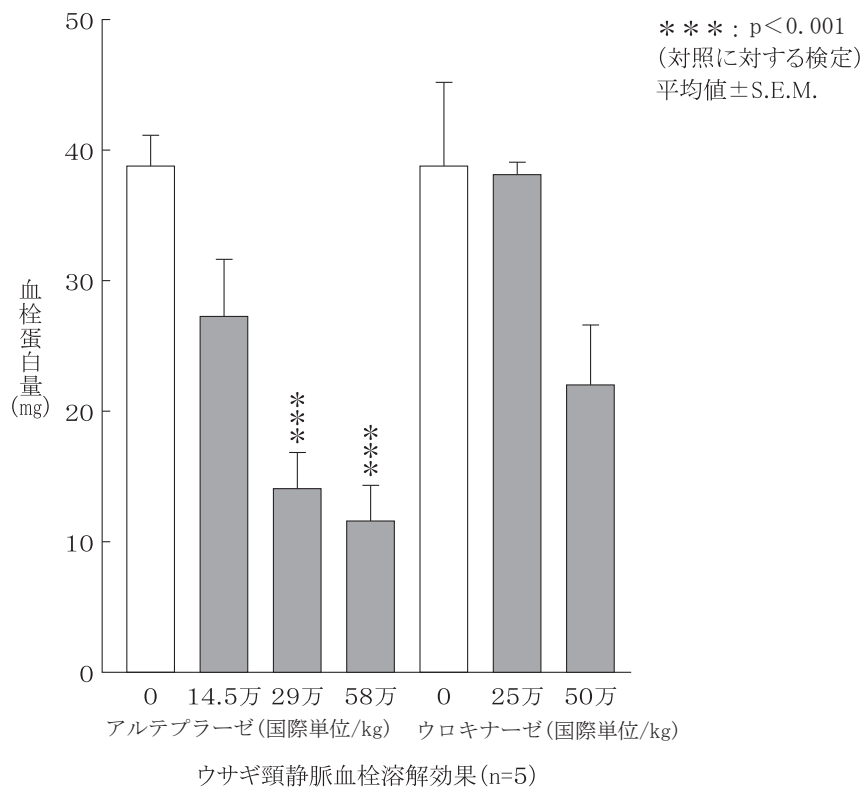
6) 梗塞サイズに対する効果 (*in vivo*)

イヌ・トロンビン血栓モデルに対するアルテプララーゼの心筋梗塞サイズへの影響を検討したところ、梗塞サイズの進展を有意に抑制した。



7) ウサギ頸静脈血栓溶解作用 (*in vivo*)¹⁷⁾

ウサギ頸静脈血栓モデルに対する血栓溶解効果を検討したところ、アルテプララーゼは投与量に応じて血栓を減少させた。



(静脈内血栓への適応は効能外である。)

(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

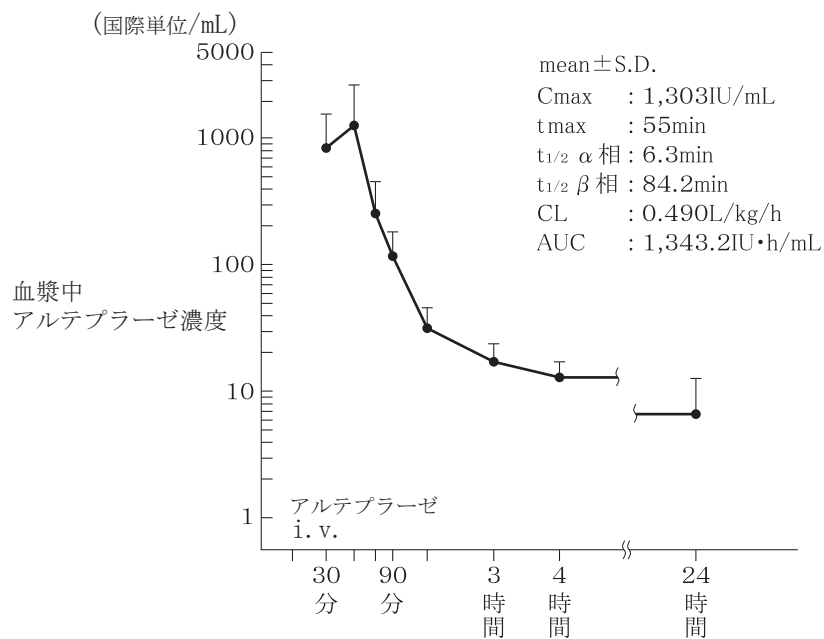
(2) 最高血中濃度到達時間：

(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：

急性心筋梗塞患者 7 例に本剤 43.5 万国単位/kg を総量の 10% を急速静注後、残りを 1 時間静脈内投与した時の血漿中アルテプララーゼ濃度の推移を下記に示した¹⁸⁾。

	Cmax (国際単位/mL)	tmax (min)	t _{1/2} (min)	
			α相	β相
アルテプララーゼ濃度	1,303	55	6.3	84.2



(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

(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：

2-コンパートメントモデル (MULTI) ¹⁸⁾

(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：

α 相：0.12±0.04 (min⁻¹)

β 相：0.01±0.01 (min⁻¹)

(5) クリアランス：

急性心筋梗塞患者 7 例に本剤を 43.5 万国単位/kg の用量で 1 時間静脈内投与した時のアルテプラーゼ濃度推移から算出した ¹⁸⁾。

0.490±0.393 (L/kg/h) (Mean±S.D.)

(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

<参考>

in vitro においてヒト血漿と ¹²⁵I-アルテプラーゼとをインキュベートしたところ α_2 -macroglobulin, α_2 -plasmininhibitor 及び C₁-esterase inhibitor と ¹²⁵I-アルテプラーゼとの複合体が形成されたことから、アルテプラーゼは血漿中において一部これらの成分と複合体の形で存在しているものと考えられる。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ (ラット) ^{19, 20)}

ラットに ¹²⁵I-アルテプラーゼ 1mg/kg を静脈内に単回投与及び 15 日間連続投与した場合、5 分後の脳の放射能濃度はわずかであった。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（ラット）²¹⁾

¹²⁵I-アルテプラーゼを妊娠 14 日目及び 19 日目のラットに静脈内投与したときの胎児移行性について検討した結果、胎児への放射能の移行が認められたが、¹²⁵I-アルテプラーゼ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：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（ラット）²¹⁾

¹²⁵I-アルテプラーゼを正常分娩後 10 日目の哺乳ラットに静脈内投与した結果、乳汁中へは放射能の移行が認められたが、アルテプラーゼは検出されなかった。したがって、未変化体は乳汁中に移行しないと推察される。

(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>動物でのデータ（ラット）^{19,20)}

ラットに ¹²⁵I-アルテプラーゼを静脈内投与したときの 5 分後の放射能濃度は肝で最も高く、次いで骨髄、脾、副腎、腎、卵巣、甲状腺、肺、心の順で高い放射能の分布が認められた。脳、睾丸、子宮を含む他の臓器では低かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：主な代謝部位は肝臓と推定される。

代謝経路：該当資料なし

<参考>動物でのデータ（ラット）¹⁹⁾

ラットに ¹²⁵I-アルテプラーゼを静脈内投与したとき、血漿中において α_2 -macroglobulin, α_2 -plasmin inhibitor, C₁-esterase inhibitor 等との複合体を速やかに形成して不活性化され、肝のリソゾームに速やかに取り込まれ、低分子化するものと推察された。アルテプラーゼ静脈内投与後の尿中には分子量 1.4 万以下の代謝物のみが認められた。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

健康成人男子に本剤を 1.45 万、2.9 万及び 5.8 万国単位/kg の用量で、1 時間静脈内持続投与し、投与後 24 時間までの尿中のアルテプラーゼ濃度を測定した結果、未変化体は尿中に排泄されないものと推察されている。

<参考>動物でのデータ (ラット) ¹⁹⁾

ラットに ¹²⁵I-アルテプラーゼ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。尿中には未変化アルテプラーゼは認められなかった。

また、カンクイザルにアルテプラーゼを静脈内投与した時の尿中にも未変化アルテプラーゼは全く認められなかった。

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

- (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、「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」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。
- (2) 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ので、以下の基準を満たす状況下に使用すること。
- 1) 随時コンピュータ断層撮影 (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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
- (3) 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、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) 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。
- (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つながり、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）
- (3) 本剤の胸部大動脈解離や胸部大動脈瘤を合併している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報告がある。また、AHA（American Heart Association）及びASA（American Stroke Association）により作成された成人虚血性脳卒中急性期ガイドライン（Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke）^o に大動脈解離に関する記述がある。

<参考> 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 Stroke 誌において AHA と ASA により作成された成人虚血性脳卒中急性期ガイドラインが公表された。その中の「大動脈解離」に関する記述部分を抜粋する。

- 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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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の転帰に悪影響がある。

(1672 頁「E. Arterial Hypotension」の項)

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

効能共通

デフィブロチドナトリウムを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

<解説>

効能共通

デフィブロチドナトリウムの禁忌および相互作用（併用禁忌）の項に「アルテプラゼ（遺伝子組換え）」が記載されたことを受けて、記載の整合を図るため、グルトパの添付文書の同項目に「デフィブロチドナトリウム」を追記した。

虚血性脳血管障害急性期

- (1) 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）
- (2) くも膜下出血の疑いのある患者
- (3) 脳出血を起こすおそれの高い患者
 - 1) 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（「重要な基本的注意」の項(5)参照）
 - 2) 投与前の血糖値が 400mg/dL を超える患者（「重要な基本的注意」の項(5)参照）
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 脳梗塞の既往のある患者（3 ヶ月以内）
 - 7) 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）
- (4) 出血するおそれの高い患者〔出血を助長するおそれがある。〕
 - 1) 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者（21 日以内）
 - 2) 大手術後，日の浅い患者（14 日以内）
 - 3) 投与前の血小板数が 100,000/mm³ 以下の患者
- (5) 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
- (6) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化したり，出血するおそれがある。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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ため。〕
- (9) 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ため。〕
- (10) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

虚血性脳血管障害急性期

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。

(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。

(2) ~ (7)

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。

(3) 1)

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。

< AHA/ASA ガイドライン（2007）より抜粋 >

- ・ 本剤投与前の血圧が 185/110mmHg 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）、経皮吸収硝酸薬又はニカルジピン点滴静注により降圧。
- ・ ニトロプルシドナトリウムの点滴を必要とする高血圧症の患者では、rtPA 投与を受けると、血圧が安定しない場合もある。

(8), (9)

AHA 及び ASA のガイドライン及び欧米のアルテプラザー製剤の添付文書等を勘案し、設定した。

(10) 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。

急性心筋梗塞

(1) 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）

(2) 出血するおそれの高い患者〔出血を助長するおそれがある。〕

- 1) 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
- 2) 脳梗塞の既往のある患者（3 ヶ月以内）
- 3) 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）
- 4) 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者（21 日以内）
- 5) 大手術後、日の浅い患者（14 日以内）

(3) 重篤な高血圧症の患者〔脳出血を起こすおそれがある。〕

(4) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化したり、出血するおそれがある。〕

(5) 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。〕

(6) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

急性心筋梗塞

従来の添付文書、AHA 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。

(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。

(2) ~ (5)

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

虚血性脳血管障害急性期

(1) 出血するおそれがある下記の患者

1) 高齢者、特に 75 歳以上の患者〔脳出血等の重篤な出血が起こるおそれがある。〕

特に重度の神経障害（NIH Stroke Scale 23 以上）又は重度の意識障害（Japan Coma Scale 100 以上）のある患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。

2) 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) 脳梗塞の既往歴のある患者（「禁忌」の項参照）

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

9) 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（「相互作用」の項参照）

(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）のある患者

特に 75 歳以上の患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。

(3) 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。〕

(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。〕

(5) コントロール不良の糖尿病の患者（「重要な基本的注意」の項参照）

(6) 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

虚血性脳血管障害急性期

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。

(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。

(2) 欧米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危険性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危険性が考えられる。

(3) 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。

- (4) 本剤の血栓溶解作用により、亜急性細菌性心内膜炎を伴う塞栓症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。
- (5) コントロール不良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^{d)}があることから設定した。
- (6) 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。

急性心筋梗塞

- (1) 出血するおそれがある下記の患者
 - 1) 高齢者、特に 75 歳以上の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
 - 2) 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（「禁忌」の項参照）
 - 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・流早産後、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
 - 9) 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（「相互作用」の項参照）
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

急性心筋梗塞

- (1) 1) 欧米のアルテプララーゼ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こと。
- 2) ～9)
- 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

虚血性脳血管障害急性期

- (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。〕
- (2) 本剤は静脈内投与により使用すること。
- (3) 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。
- (4) 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) 血圧、血糖値の高い患者あるいは血小板数の低い患者については、脳出血の危険性が高まるとの報告があるため、十分に注意すること。（「禁忌」の項参照）
- (6) 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。
- (7) 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) 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。

- (9) 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。
- (10) 本剤投与開始後 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）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。
- (11) 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。
- (12) 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。

- (13) 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。
- (14) 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。
- (15) 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、観察を十分に行い、これら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。
- (16) 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。**

<解説>

虚血性脳血管障害急性期

- (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 時間を越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共に低下し^{e)}、症候性頭蓋内出血の危険性が高まるとの報告^{e)}がある。
- (2) 本剤の有効性及び安全性は静脈内投与で評価され、その他の用法での有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 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を使用すること。
- (4) 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。
- (5) 血圧や血糖値の高い患者、血小板数の低い患者では脳出血の危険性が高まるとの報告^{d)}がある。
- (6) 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。
- (7) 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) 重症の高血圧症は脳出血の危険因子である。
- (9) 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。

<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。

- (10) 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）並びに血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、オザグレネルナトリウム、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。また、本

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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こと。

- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 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。
- (14) 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（心原性脳塞栓症等）していることが多いことから全身状態の管理に対する注意喚起の観点から設定した。
- (15) 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。
- (16) 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こと。

急性心筋梗塞

- (1) 本剤は**静脈内投与**により使用すること。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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) 75 歳以上の**高齢者で特に脳出血の危険性**が高まるのでこれらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。
 - 2) 本剤の投与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。
 - 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、血液凝固能等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、尿道カテーテル挿入等に十分注意すること。
 - 5) ヘパリンは、再閉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。
- (5) 冠動脈内血栓の溶解にて、**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。
- (6) 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。
- (7) 本剤は**発症から 6 時間以内**に投与を開始すること。
- (8) 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、観察を十分に行い、これら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。

<解説>

急性心筋梗塞

- (1) 本剤の有効性及び安全性は静脈内投与で評価され、その他の用法での有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 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。
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。
- (3) 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を使用すること。

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

- (4) 1) 欧米のアルテプラゼ製剤の添付文書において、75歳以上の高齢者で脳出血の危険性が高まるとの記載がある。
- 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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時間を越えた症例における有効性及び安全性は確立していない。
- (8) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デフィブロチドナトリウム (デファイテリオ)	出血の危険性が増大するおそれがある。	マウスの血栓塞栓症モデルにおいて、組換え型 t-PA の抗血栓作用が増強された ²²⁾ 。

<解説>

デフィブロチドナトリウムの禁忌および相互作用（併用禁忌）の項に「アルテプラゼ（遺伝子組換え）」が記載されたことを受けて、記載の整合を図るため、グルトパの添付文書の同項目に「デフィブロチドナトリウム」を追記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由：

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サルホン酸塩, リバーロキサバン等)	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)		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)		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。

<解説>

(1) 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^{h, i, k, l)}。

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プロタミン硫酸塩の使用を考慮する。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, イブ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。止血効果がなを得られない場合には, 新鮮凍結血漿を投与する^{h~j)}。

(2) 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^{l)}。

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。

(3) 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^{l)}。

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。

(4) アプロチニン：

本剤は血栓中で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。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^{m)}。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。

併用した場合には, 血液凝固阻止剤による処置を行う。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

虚血性脳血管障害急性期

承認時までの臨床試験において、103 例中、副作用の発現例は 50 例（発現率 48.5%）で、95 件であった。主な副作用は出血性脳梗塞 32 件（31.1%）、皮下出血 12 件（11.7%）、脳出血 6 件（5.8%）、消化管出血 4 件（3.9%）、頭痛 4 件（3.9%）、穿刺部位出血 4 件（3.9%）等であった。

なお、国内における本剤の臨床試験（103 例）において投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血が 6 件（脳出血 4 件、出血性脳梗塞 2 件）発現し、うち 5 件は本剤投与開始前の NIH Stroke Scale が 19 以上であった。（承認時）

使用成績調査において、7,483 例中、副作用の発現例は 1,627 例（発現率 21.7%）で、1,959 件であった。主な副作用は出血性脳梗塞 1,055 件（14.1%）、脳出血 145 件（1.9%）、皮下出血 86 件（1.1%）等であった。

また、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。主な副作用は出血性脳梗塞 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 2 件（3.4%）等であった。（再審査終了時）

急性心筋梗塞

承認時までの臨床試験及び使用成績調査において、3,767 例中、副作用の発現例は 267 例（発現率 7.1%）で、314 件であった。主な副作用は血尿 75 件（2.0%）、穿刺部位出血 36 件（1.0%）、歯肉出血 30 件（0.8%）、消化管出血 24 件（0.6%）、血腫 21 件（0.6%）、脳出血 14 件（0.4%）、出血傾向 14 件（0.4%）、皮下出血 14 件（0.4%）等であった。

また、再開通時随伴症状として不整脈が 3,400 例中 688 例（20.2%）に発現した。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用^{注)}

- 1) 脳出血（2.5%：脳，0.4%：心）、消化管出血（0.7%：脳，0.6%：心）、肺出血（0.04%：脳，0.08%：心）、後腹膜出血（0.03%：脳，0.05%：心）等の重篤な出血があらわれることがあるので、投与中は観察を十分に行い、これら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。
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。
- 2) 出血性脳梗塞（14.4%：脳）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) 脳梗塞（0.6%：脳）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、適切な処置を行うこと。
- 4) ショック（0.07%：脳，0.1%：心）、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難、蕁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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 5) 心破裂（0.2%：心）、心タンポナーデ（0.01%：脳、0.08%：心）を起こすことがあるので、投与開始後は観察を十分に行い、これらの発現が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 6) 舌、口唇、顔面、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫（0.03%：脳）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。
 - 7) 心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈（0.13%：脳、0.08%：心）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。
- 注）（ ）内は脳：虚血性脳血管障害急性期使用時，心：急性心筋梗塞使用時の発現頻度を表す。

<解説>

- 1) 脳出血，消化管出血，肺出血，後腹膜出血等の重篤な出血：
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。
- 2) 出血性脳梗塞
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。
- 3) 脳梗塞：
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。
- 4) ショック，アナフィラキシー様症状：
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。
- 5) 心破裂，心タンポナーデ：
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。
- 6) 血管浮腫
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ゼ製剤の添付文書に記載されていることから設定した。
- 7) 心室細動，心室頻拍等の重篤な不整脈：
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。

(3) その他の副作用：

下記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適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	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(GOT), ALT(GPT), 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

<解説>

- 1) 出血傾向：出血関連の異常が認められた。
- 2) 神経系：頭痛が認められた。
- 3) 呼吸器：しゃっくりが認められた。
- 4) 肝臓：肝機能検査値の異常が認められた。
- 5) 皮膚：紅斑が認められた。
- 6) 消化器：悪心・嘔吐が認められた。
- 7) その他：貧血，発熱，微熱，血圧低下，発汗が認められた。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

1) 虚血性脳血管障害急性期

① 承認時及び使用成績調査における副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

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	7,483	7,586
副作用等の発現症例数	50	1,627	1,677
副作用等の発現件数	95	1,959	2,054
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（％）		
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)
高アミラーゼ血症	—	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)	1,288 (17.21)	1,327 (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)
頭蓋内出血	2 (1.94)	1 (0.01)	3 (0.04)
出血性脳梗塞	32 (31.07)	1,055 (14.10)	1,087 (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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（％）		
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)
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)
膵炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時	使用成績調査	合計
副作用等の種類	発現症例（件数）率（％）		
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)
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（％）		
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）
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発現頻度

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。

2) 急性心筋梗塞

	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）
皮下血腫	—	1（0.03）	1（0.03）
穿刺部位皮下血腫	—	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）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	市販後調査	計
出血		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)		1 (0.03)
後腹膜出血		2 (0.06)	2 (0.05)
血痰		2 (0.06)	2 (0.05)
肺出血		1 (0.03)	1 (0.03)
貧血	1 (0.22)	7 (0.21)	8 (0.21)
貧血の悪化		2 (0.06)	2 (0.05)
血小板減少		3 (0.09)	3 (0.08)
血漿フィブリノーゲン減少		1 (0.03)	1 (0.03)
線溶能亢進		4 (0.12)	4 (0.11)
中枢・末梢神経系傷害	2 (0.45)	1 (0.03)	3 (0.08)
意識障害	2 (0.45)		2 (0.05)
痙攣	1 (0.22)		1 (0.03)
冷感		1 (0.03)	1 (0.03)
視覚障害		1 (0.03)	1 (0.03)
瞳孔不同		1 (0.03)	1 (0.03)
消化管傷害	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		8 (0.24)	8 (0.21)
ALT(GPT)上昇		2 (0.06)	2 (0.05)
肝機能障害		4 (0.12)	4 (0.11)
肝障害		1 (0.03)	1 (0.03)
肝不全		1 (0.03)	1 (0.03)
胆管道系酵素上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
代謝・栄養障害		1 (0.03)	1 (0.03)
A1-P 上昇		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)		1 (0.03)
ショック		2 (0.06)	2 (0.05)
ショック症状		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		4 (0.12)	4 (0.11)
徐脈		1 (0.03)	1 (0.03)
心室性頻拍		1 (0.03)	1 (0.03)
心室細動		1 (0.03)	1 (0.03)
心停止		1 (0.03)	1 (0.03)
血管（心臓外）障害		1 (0.03)	1 (0.03)
動脈塞栓症		1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器系障害		1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸困難		1 (0.03)	1 (0.03)
泌尿器系障害		1 (0.03)	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	市販後調査	計
BUN 上昇		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)		1 (0.03)
発熱	1 (0.22)		1 (0.03)
胸部圧迫感		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。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

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		7,483	329	4.4
性別	男	4,652	219	4.7
	女	2,831	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	1,840	87	4.7
	70 歳以上 79 歳以下	2,786	125	4.5
	80 歳以上 89 歳以下	1,521	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	1,859	66	3.6
	65 歳以上 74 歳以下	2,498	120	4.8
	75 歳以上	3,118	143	4.6
	不明・未記載	3	0	0.0
臨床病型	心原性脳塞栓症	4,507	245	5.4
	アテローム血栓性脳梗塞	1,836	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	3,540	144	4.1
	150～185mmHg 未満	3,750	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	3,059	118	3.9
	80～110mmHg 未満	4,179	198	4.7
	110mmHg 以上	167	9	5.4
	不明・未記載	78	4	5.1
投与前 JCS	0	1,302	28	2.2
	1～3	3,331	163	4.9

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

背景因子		例数	症候性頭蓋内出血発現例		
			例数	%	
投与前 JCS	10～30	2,159	107	5.0	
	100～300	583	31	5.3	
	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	1,471	36	2.4	
	10～14	1,542	67	4.3	
	15～20	1,965	115	5.9	
	21 以上	1,738	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		1,548	47	3.0	
11～15		1,540	78	5.1	
16～20		1,629	88	5.4	
21～25		1,099	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	5,909	244	4.1
	有	1,370	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	7,198	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	6,464	302	4.7	
	不明・未記載	52	2	3.8	
合併症（種類）	高血圧症	無	3,581	142	4.0
		有	3,850	185	4.8
	糖尿病	無	6,160	245	4.0
		有	1,271	82	6.5
	心疾患	無	3,127	96	3.1
		有	4,304	231	5.4
	虚血性心疾患	無	6,729	281	4.2
		有	702	46	6.6
	心房細動	無	4,100	135	3.3
		有	3,331	192	5.8
	弁膜症	無	7,113	308	4.3
		有	318	19	6.0
	心不全	無	6,752	296	4.4
		有	679	31	4.6
	心疾患その他	無	6,948	306	4.4
		有	483	21	4.3
	肝機能障害	無	7,261	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	7,231	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	4,930	171	3.5	
	有	2,444	152	6.2	
	不明・未記載	109	6	5.5	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

背景因子			例数	症候性頭蓋内出血発現例		
				例数	%	
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	6,609	267	4.0	
		有	765	56	7.3	
	アスピリン	無	5,848	227	3.9	
		有	1,526	96	6.3	
	塩酸チクロピジン	無	7,056	297	4.2	
		有	318	26	8.2	
	硫酸クロピドグレル	無	7,363	323	4.4	
		有	11	0	0.0	
	シロスタゾール	無	7,255	317	4.4	
		有	119	6	5.0	
	ジピリダモール	無	7,338	323	4.4	
		有	36	0	0.0	
	併用薬剤	無		540	30	5.6
		有		6,844	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	4,098	266	6.5	
		有	3,286	63	1.9	
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤	無	4,958	295	5.9	
		有	2,426	34	1.4	
	血栓溶解剤	無	7,357	327	4.4	
		有	27	2	7.4	
	脳保護剤	無	1,829	102	5.6	
		有	5,555	227	4.1	
	スタチン系薬剤	無	7,083	323	4.6	
		有	301	6	2.0	
	併用薬剤（薬剤別） (記載全体)	ヘパリン	無	6,117	301	4.9
			有	1,267	28	2.2
ワーファリン		無	5,836	307	5.3	
		有	1,548	22	1.4	
アルガトロバン		無	6,940	327	4.7	
		有	444	2	0.5	
アスピリン		無	6,215	314	5.1	
		有	1,169	15	1.3	
オザグレルナトリウム		無	6,965	323	4.6	
		有	419	6	1.4	
塩酸チクロピジン		無	7,239	325	4.5	
		有	145	4	2.8	
硫酸クロピドグレル		無	7,169	327	4.6	
		有	215	2	0.9	
シロスタゾール		無	6,956	325	4.7	
		有	428	4	0.9	
ジピリダモール		無	7,379	329	4.5	
		有	5	0	0.0	
ウロキナーゼ		無	7,360	327	4.4	
		有	24	2	8.3	
エダラボン		無	1,829	102	5.6	
		有	5,555	227	4.1	
画像診断の種類		CTのみ		4,167	195	4.7
		MRIのみ		779	33	4.2
	CT + MRI		2,414	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		5,673	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	無		6,449	289	4.5	
	有		79	5	6.3	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

背景因子	例数	症候性頭蓋内出血発現例		
		例数	%	
(分母は画像診断の種類がCTのみとCT + MRI)	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	1,940	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	7,322	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
	0.55以上0.65mg/kg 未満	6,635	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	1,945	92	4.7
	121～150分	2,148	99	4.6
	151～180分	2,163	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	2,677	123	4.6
	121～180分	4,311	192	4.5
	181分以上	150	4	2.7
	不明・未記載	147	4	2.7

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞</p> <p>虚血性脳血管障害急性期</p> <p>（10）本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>急性心筋梗塞</p> <p>（6）本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>
<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）＜抜粋＞</p> <p>虚血性脳血管障害急性期</p> <p>（6）蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>急性心筋梗塞</p> <p>（5）蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者</p>

重要な基本的注意<抜粋>

虚血性脳血管障害急性期

(15) 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、観察を十分に行い、これら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。

急性心筋梗塞

(8) 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、観察を十分に行い、これら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。

重大な副作用^{注)}<抜粋>

4) **ショック (0.07% : 脳, 0.1% : 心)**, **アナフィラキシー様症状**を起こすことがあるため、観察を十分に行い、**血圧低下, 発汗, 脈拍の異常, 呼吸困難, 蕁麻疹等**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。

注 () 内は脳 : 虚血性脳血管障害急性期, 心 : 急性心筋梗塞使用時の発現頻度を表す。

9. 高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。重度の神経障害、意識障害のある高齢者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

<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。

10. 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、早期胎盤剝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婦人に対する使用経験はない。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おいて胚・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剝離が起こる可能性が示唆された。

11. 小児等への投与

虚血性脳血管障害急性期

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（低出生体重児、新生児、乳児、幼児には使用経験がなく、小児には使用経験が少ない）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

急性心筋梗塞

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（使用経験がない）。

<解説>

本剤の臨床試験は成人を対象に実施し，小児を対象としていない。
虚血性脳血管障害急性期について実施した使用成績調査において，小児への使用は3例であり，その結果を踏まえて「小児には使用経験が少ない」と設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 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。
- 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。
- 3) 本剤の主薬であるアルテプララー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，2400万国単位/100mL，1200万国単位/50mL，600万国単位/25mL以上の濃度で使用すること。
- 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。

(2) 投与時：

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。

15. その他の注意

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^{*)}及び欧米のアルテプラ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。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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²³⁾：

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	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	マウス	
自発脳波	ネコ		
呼吸・循環器系に対する作用	血圧	麻酔イス 無麻酔イス 麻酔ネコ	特記すべき作用は認められない。
	呼吸	麻酔イス	
	心拍数	麻酔イス 無麻酔イス 麻酔ネコ	
	心電図	麻酔イス	
	大腿動脈血流量	麻酔イス	
	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	
自律神経系及び消化器系に対する作用	尿量・電解質排泄	ラット	特記すべき作用は認められない。
	摘出平滑筋収縮	モルモット回腸	
	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	
	胃酸分泌	ラット	
	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	580 万国単位/kg で軽度延長 58~174 万国単位/kg で軽度短縮 174 万国単位/kg 以上で軽度低下 580 万国単位/kg で低下
	活性化部分トロンボ プラスチン時間	ラット	
	フィブリノーゲン量	ラット	
	プラスミノゲン量	ラット	
	血小板凝集 Collagen (3-6 μ g/mL) ADP (1-2 μ M)	ラット ラット	影響なし 580 万国単位/kg で抑制

(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，ラットの中毒症状はともに跳躍，痙攣及び呼吸抑制等であった²⁴⁾。

【LD₅₀ 値】

(国際単位/kg)

		急速静注	皮下	点滴静注
マウス (ICR系)	♂	3004万～3289万	>5800万	
	♀	3451万	>5800万	
ラット (Wistar系)	♂	1763万	>3480万	
	♀	2111万	>3480万	
サル (カニクイ)	♂			>580万
	♀			>580万

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性試験

① ラット (Wistar 系)²⁵⁾

[アルテプラゼ；11.6万，58万，290万国単位/kg，静脈内，13週間投与]

58万国単位/kg投与群で血清総蛋白及び血小板数の増加，290万国単位/kg投与群で更に脂質の増加と腎臓の糸球体糸球体係蹄壁の肥厚が認められた。ラットにおける毒性学的無影響量は11.6万国単位/kgと考えられた。

② サル (カニクイ)²⁶⁾

[アルテプラゼ；5.8万，58万，116万国単位/kg，静脈内，13週間投与]

58万国単位/kg群で投与部位の内出血・腫れと線溶系の亢進が認められ，116万国単位/kg投与群では更に貧血が認められた。死亡は116万国単位/kg投与群の一例に認められた。

サルにおける毒性学的無影響量は5.8万国単位/kgと考えられた。

③ サル (カニクイ) における点滴静注と急速静注

[アルテプラゼ；58万，290万国単位/kg，14日間投与]

点滴静注と急速静注の投与方法によるちがいについて検討したところ，凝固線溶能検査において急速静注の方が点滴静脈内投与よりも線溶活性の亢進がやや強かったが，他の検査項目では差は認められなかった。

2) 慢性毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験 (ラット)²⁷⁾

[アルテプラゼ；58万，174万，580万国単位/kg]

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，580万国単位/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。

IX. 非臨床試験に関する項目

2) 器官形成期投与試験

① ラット²⁸⁾

[アルテプラゼ；58万，174万，580万国際単位/kg]

580万国際単位/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。

② ウサギ²⁹⁾

[アルテプラゼ；17.4万，58万，174万，580万国際単位/kg]

58万国際単位/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580万国際単位/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580万国際単位/kg投与群に胚死亡率の増加，580万国際単位/kg投与群で胎児の発育抑制が認められたが，催奇形作用は認められなかった。

3) 周産期・授乳期投与試験（ラット）³⁰⁾

[アルテプラゼ；58万，174万，580万国際単位/kg]

580万国際単位/kg投与群に母動物の死亡例及び切迫屠殺例が認められたが，生殖機能に本来の影響は認められなかった。580万国際単位/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：

1) 抗原性試験³¹⁾

アルテプラゼはモルモット，マウスに対し抗原性を示した。hetero-PCAによる検討の結果，アルテプラゼ（58万国際単位/匹）と水酸化アルミニウムによる3回感作群において微量ながら混在する可能性のあるウシ胎児血清に対する抗原性が弱いながら認められた。

2) 遺伝毒性試験^{32, 33)}

ネズミチフス菌，大腸菌を用いた細菌変異原性試験，チャイニーズハムスター肺由来の株化細胞D-6細胞染色体異常試験，BALB/cマウス胎児由来の株化細胞BALB/c3T3細胞を用いたセル・トランスフォーメーション試験を実施したが，アルテプラゼには点突然変異誘発能，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。

3) 造腫瘍性試験

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しアルテプラゼは造腫瘍性を示さなかった。またマウスメラノーマB16-F10及び線維肉腫Meth・Aの転移に対して影響を与えなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 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
- (2) 有効成分：なし

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

患者向医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり

(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、色調等に注意すること。

販売名	グルトパ注 600 万	グルトパ注 1200 万	グルトパ注 2400 万
フタ色調	紫	橙	青

※本剤は溶解液として日局注射用水（フタ色調：水色）を添付している。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

グルトパ注 600 万：1 瓶（溶解液 10mL，溶解液注入針添付）
 グルトパ注 1200 万：1 瓶（溶解液 20mL，溶解液注入針添付）
 グルトパ注 2400 万：1 瓶（溶解液 40mL，溶解液注入針添付）

7. 容器の材質

無色ガラスバイアル，ゴム栓，アルミニウム製キャップ＋紙箱
 溶解液注入針：ABS 樹脂

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

アクチバシン注（協和キリン）

同効薬：

ウロキナーゼ，モンテプラーゼ

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

承認年月日 1991年3月29日

承認番号： グルトパ注 600万：20300AMZ00233000

グルトパ注 1200万：20300AMZ00234000

グルトパ注 2400万：20300AMZ00235000

11. 薬価基準収載年月日

1991年5月24日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加承認年月日：2005年10月11日

内容：効能・効果に下記を追加

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）

一部変更承認年月日：2013年2月28日

内容：効能・効果を一部変更

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）を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

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

- 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後6時間以内）

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

- 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）

再審査結果公表年月日：2012年3月26日

内容：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。

14. 再審査期間

- 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後6時間以内）

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3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

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
グルトバ注 600 万	108689801	3959402D1035	643950059
グルトバ注 1200 万	108691101	3959402D2031	643950060
グルトバ注 2400 万	108693501	3959402D3038	643950061

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 峰松一夫 他 : 脳卒中 2004 ; 26(4) : 603-606
- 2) Yamaguchi, T. et al.: Stroke 2006 ; 37(7) : 1810-1815
- 3) Hacke W. et al.: N. Engl. J. Med 2008 ; 359 : 1317-1329
- 4) Wahlgren N. et al.: Lancet 2008 ; 372 : 1303-1309
- 5) Lees KR. et al.: Lancet 2010 ; 375 : 1695-1703
- 6) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group:N. Engl.J.Med. 1995 ; 333(24) : 1581-1587
- 7) 新谷博一 他 : 臨牀と研究 1989 ; 66(2) : 576-586
- 8) 新谷博一 他 : 臨牀と研究 1989 ; 66(2) : 587-601
- 9) 新谷博一 他 : 臨牀と研究 1989 ; 66(2) : 602-614
- 10) 田辺三菱製薬 (株) : GMK-527(rt-PA)の第 I 相臨床試験 (第 1 報) (社内資料)
- 11) 田辺三菱製薬 (株) : GMK-527(rt-PA)の第 I 相臨床試験 (第 2 報) (社内資料)
- 12) 新谷博一 他 : 医学のあゆみ 1991 ; 156(6) : 429-451
- 13) Mori, E. et al. : Stroke 2010 ; 41 : 461-465
- 14) 山本登志弘 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1203-1213
- 15) 比護勝哉 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1223-1229
- 16) Umemura, K. et al. : Pathophysiol Haemost.Thromb. 2008 ; 36(5) : 245-250
- 17) 山本登志弘 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1215-1221
- 18) 田辺三菱製薬 (株) : アルテプラゼの薬物動態に関わる資料 (急性心筋梗塞患者における GMK-527(rt-PA)持続静脈内投与時の体内動態) (社内資料)
- 19) 飯田成宇 他 : 薬物動態 1988 ; 3(3) : 309-329
- 20) 飯田成宇 他 : 薬物動態 1988 ; 3(3) : 331-347
- 21) 岩本正人 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1259-1268
- 22) Paul W. et al.: Br. J. Pharmacol. 1993 ; 110(4) : 1565-1571
- 23) 戸部昭広 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1231-1257
- 24) 山次貞義 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1043-1051
- 25) 山次貞義 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1053-1080
- 26) 山次貞義 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1081-1103
- 27) 田中栄治 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1105-1127
- 28) 田中栄治 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1129-1142
- 29) 小島夏樹 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1143-1159
- 30) 田中栄治 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1161-1178
- 31) 加藤 薫 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1197-1202
- 32) 室田哲郎 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1179-1189
- 33) 安永勝昭 他 : 薬理と治療 1988 ; 16(Suppl.5) : 1191-1195

2. その他の参考文献

- a) Ueshima, S. et al. : Thromb. Haemost.2002 ; 87(3) : 544-546
- b) Yamaguchi, T. et al. : Cerebrovasc. Dis. 1993 ; 3 : 269-272
- c) Adams, H.P. Jr. et al. : Stroke 2007 ; 38(5) : 1655-1711
- d) Tanne, D. et al. : Circulation 2002 ; 105 : 1679-1685

-
- e) The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators., Lancet 2004 ;
363 : 768-774
 - f) Marler, J. et al. : Neurology 2000 ; 55 : 1649-1655
 - g) Uchino, K. et al. : Cerebrovasc. Dis. 2005 ; 19 : 260-266
 - h) 岩出和徳 : ICU と CCU 1994 ; 18(8) : 747-754
 - i) 青崎正彦 他 : Medical Practice 1991 ; 8(1) : 133-141
 - j) 服部 晃 他 : 内科 1993 ; 72(6) : 1072-1076
 - k) 藤井正純 : 脳神経外科速報 1999 ; 9(2) : 97-102
 - l) 仲川義人 編 : 医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 772-773
 - m) 小栗 隆 他 : 愛知医科大学医学会雑誌 1973 ; 1(3) : 174-178
 - n) Hill, M.D. et al. : Neurology 2003 ; 60 : 1525-1527

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1987年以來アメリカ、ドイツ、フランスを始め、世界数十カ国以上で承認、発売されている。

外国における発売状況

国名	販売名	会社名	発売年	効能・効果
米国	ACTIVASE	ジェネンテック社	1987年	急性心筋梗塞 [※] 急性肺塞栓症 ^{※※} 急性虚血性脳卒中 [※]
カナダ	ACTIVASE	ロシュ社	1988年	急性心筋梗塞 [※] 急性肺塞栓症 ^{※※} 急性虚血性脳卒中 [※]
英国	ACTILYSE	ベーリンガー・インゲルハイム社	1988年	急性心筋梗塞 [※] 急性肺塞栓症 ^{※※} 急性虚血性脳卒中 [※]
フランス	ACTILYSE	ベーリンガー・インゲルハイム社	1987年	急性心筋梗塞 [※] 急性肺塞栓症 ^{※※} 急性虚血性脳卒中 [※]
ドイツ	ACTILYSE	ベーリンガー・インゲルハイム社	1987年	急性心筋梗塞 [※] 急性肺塞栓症 ^{※※} 急性虚血性脳卒中 [※]

ただし、※の効能・効果については、本邦において承認された用法・用量と異なり、※※の効能・効果については、本邦にて承認されていない。

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能又は効果

1. 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. 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）

用法及び用量

1. 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。〕

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）

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。〕

国名	米国
販売名	ACTIVASE
会社名	Genentech, Inc.
承認年月	1987年
剤形	凍結乾燥粉末：50mg および 100mg を USP 注射用水で 1mL あたり 1mg となるように溶解する。
効能・効果	本剤は組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) で、以下の治療に適応される。 <ul style="list-style-type: none"> 急性虚血性脳卒中 (AIS) 急性心筋梗塞 (AMI) での死亡率および心不全発生率の軽減 <u>AMI での使用制限</u> ：心因性の死亡リスクが低い患者では、脳卒中の危険性が有益性を上回る可能性がある。 <ul style="list-style-type: none"> 急性広範性肺塞栓症 (PE) での肺塞栓溶解
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <u>急性虚血性脳卒中</u>：至適投与量は 0.9mg/kg (総用量が 90mg を超えないこと) で、60 分かけて持続静注 (最初の 1 分間で総用量の 10% を急速静注) すること。 <u>急性心筋梗塞</u>：至適総投与量は患者の体重を基準とし、100mg を超えないこと。 <u>急性広範性肺塞栓症</u>：至適投与量は 100mg で、2 時間かけて持続静注すること。 本剤を含む注入液に他の薬剤を添加しないこと。

DailyMed [ACTIVASE (Genentech, Inc.), 2018 年 12 月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c669f77c-fa48-478b-a14b-80b20a0139c2>) 2019 年 11 月 19 日アクセス] より

国名	英国
販売名	Actilyse
会社名	Boehringer Ingelheim Limited
承認年月	1988 年 10 月
剤形	1 バイアルに以下のアルテプラゼ粉末を含む 10mg Alteplase (5,800,000 IU 相当) 20mg Alteplase (11,600,000 IU 相当) 50mg Alteplase (29,000,000 IU 相当)
効能・効果	<u>急性心筋梗塞での血栓溶解治療</u> <ul style="list-style-type: none"> 90 分の (急速) 投与レジメン：症状発生後 6 時間以内に治療開始が可能な患者 3 時間の投与レジメン：診断が明確で症状発生後 6～12 時間に治療開始が可能な患者 本剤は、急性心筋梗塞患者での 30 日死亡率を軽減することが証明されている。 <u>血行動態の不安定化を示す急性広範性肺塞栓症での血栓溶解治療</u> 可能な限り客観的な方法 (肺血管造影または肺スキャンのような非侵襲的方法) で診断を確認すること。肺塞栓症に関連する死亡率および晩期罹病率に対する効果のエビデンスはない。 <u>急性虚血性脳卒中の線溶療法</u> 脳卒中発症後 4.5 時間以内および適切な画像検査 (頭部コンピューター断層撮影または出血部を感知できる他の診断的画像検査) による頭蓋内出血の排除後できるだけ早期に治療を開始すること。治療効果は時間依存性であるので、早期に治療するほど良好な転帰の可能性が増す。

用法・用量	<p>本剤は、発症後できる限り早期に投与すること。下記の投与ガイドラインを適用する。</p> <p>急性心筋梗塞</p> <p>用量</p> <p>a) 発症後 6 時間以内に投与可能な患者に対する 90 分（急速注入）の投与レジメン</p> <p>体重が 65kg 以上の患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">アルテプラゼ濃度に応じた投与量</th> </tr> <tr> <th>1mg/mL</th> <th>2mg/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15mg を急速静注直後に</td> <td>15mL</td> <td>7.5mL</td> </tr> <tr> <td>50mg を最初の 30 分で定速持続静注直後に</td> <td>50mL</td> <td>25mL</td> </tr> <tr> <td>35mg を 60 分かけて定速持続静注し、最大総投与量を 100mg とする</td> <td>35mL</td> <td>17.5mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>体重が 65kg 未満の患者では、下記の表に従って投与量を調整する</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">アルテプラゼ濃度に応じた投与量</th> </tr> <tr> <th>1mg/mL</th> <th>2mg/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15mg を急速静注直後に</td> <td>15mL</td> <td>7.5mL</td> </tr> <tr> <td>0.75mg/kg を最初の 30 分で定速持続静注直後に</td> <td>0.75 mL/kg bw</td> <td>0.375 mL/kg bw</td> </tr> <tr> <td>0.5mg/kg を 60 分かけて定速持続静注</td> <td>0.5 mL/kg bw</td> <td>0.25 mL/kg bw</td> </tr> </tbody> </table> <p>b) 発症後 6～12 時間に治療開始が可能な急性心筋梗塞患者における 3 時間の投与レジメン</p> <p>体重が 65kg 以上の患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">アルテプラゼ濃度に応じた投与量</th> </tr> <tr> <th>1mg/mL</th> <th>2mg/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10mg を急速静注直後に</td> <td>10mL</td> <td>5mL</td> </tr> <tr> <td>50mg を最初の 1 時間で定速持続静注直後に</td> <td>50mL</td> <td>25mL</td> </tr> <tr> <td>40mg を 2 時間かけて定速持続静注し、最大総投与量を 100mg とする</td> <td>40mL</td> <td>20mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>体重が 65kg 未満の患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">アルテプラゼ濃度に応じた投与量</th> </tr> <tr> <th>1mg/mL</th> <th>2mg/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10mg を急速静注直後に</td> <td>10mL</td> <td>5mL</td> </tr> <tr> <td>最大総投与量 1.5mg/kg bw まで 3 時間かけて定速持続静注する</td> <td>1.5 mL/kg bw</td> <td>0.75 mL/kg bw</td> </tr> </tbody> </table> <p>補助療法：抗血栓補助療法は、ST 上昇型心筋梗塞患者の診療に関する現行国際ガイドラインに準拠することを推奨する。</p> <p>用法 溶解液は直ちに使用し、静脈内投与すること。 本剤 2mg のバイアルは本適応症での使用に適応はない。</p>		アルテプラゼ濃度に応じた投与量		1mg/mL	2mg/mL	15mg を急速静注直後に	15mL	7.5mL	50mg を最初の 30 分で定速持続静注直後に	50mL	25mL	35mg を 60 分かけて定速持続静注し、最大総投与量を 100mg とする	35mL	17.5mL		アルテプラゼ濃度に応じた投与量		1mg/mL	2mg/mL	15mg を急速静注直後に	15mL	7.5mL	0.75mg/kg を最初の 30 分で定速持続静注直後に	0.75 mL/kg bw	0.375 mL/kg bw	0.5mg/kg を 60 分かけて定速持続静注	0.5 mL/kg bw	0.25 mL/kg bw		アルテプラゼ濃度に応じた投与量		1mg/mL	2mg/mL	10mg を急速静注直後に	10mL	5mL	50mg を最初の 1 時間で定速持続静注直後に	50mL	25mL	40mg を 2 時間かけて定速持続静注し、最大総投与量を 100mg とする	40mL	20mL		アルテプラゼ濃度に応じた投与量		1mg/mL	2mg/mL	10mg を急速静注直後に	10mL	5mL	最大総投与量 1.5mg/kg bw まで 3 時間かけて定速持続静注する	1.5 mL/kg bw	0.75 mL/kg bw
	アルテプラゼ濃度に応じた投与量																																																					
	1mg/mL	2mg/mL																																																				
15mg を急速静注直後に	15mL	7.5mL																																																				
50mg を最初の 30 分で定速持続静注直後に	50mL	25mL																																																				
35mg を 60 分かけて定速持続静注し、最大総投与量を 100mg とする	35mL	17.5mL																																																				
	アルテプラゼ濃度に応じた投与量																																																					
	1mg/mL	2mg/mL																																																				
15mg を急速静注直後に	15mL	7.5mL																																																				
0.75mg/kg を最初の 30 分で定速持続静注直後に	0.75 mL/kg bw	0.375 mL/kg bw																																																				
0.5mg/kg を 60 分かけて定速持続静注	0.5 mL/kg bw	0.25 mL/kg bw																																																				
	アルテプラゼ濃度に応じた投与量																																																					
	1mg/mL	2mg/mL																																																				
10mg を急速静注直後に	10mL	5mL																																																				
50mg を最初の 1 時間で定速持続静注直後に	50mL	25mL																																																				
40mg を 2 時間かけて定速持続静注し、最大総投与量を 100mg とする	40mL	20mL																																																				
	アルテプラゼ濃度に応じた投与量																																																					
	1mg/mL	2mg/mL																																																				
10mg を急速静注直後に	10mL	5mL																																																				
最大総投与量 1.5mg/kg bw まで 3 時間かけて定速持続静注する	1.5 mL/kg bw	0.75 mL/kg bw																																																				

用法・用量	<u>急性広範性肺塞栓症</u>	
	用量	
	体重が 65kg 以上の患者 総用量 100mg の本剤を 2 時間で投与すること。多くの実績により、下記の投与レジメンが可能である。	
		アルテプララーゼ濃度に応じた 投与量
		1mg/mL 2mg/mL
	10mg を 1～2 分で急速静注直後に	10mL 5mL
	90mg を 2 時間かけて定速持続静注し、最大総投与量を 100mg とする	90mL 45mL
	体重が 65kg 未満の患者	
		アルテプララーゼ濃度に応じた 投与量
		1mg/mL 2mg/mL
10mg を 1～2 分で急速静注直後に	10mL 5mL	
最大総投与量 1.5mg/kg bw まで 2 時間かけて定速持続静注する	1.5 mL/kg bw 0.75 mL/kg bw	
補助療法：本剤治療後のヘパリン併用療法後は、aPTT 値が正常値の上限の 2 倍未満の場合に開始（または再開）すること。持続静注は、aPTT が 50～70 秒（基準値の 1.5～2.5 倍）を維持するように調整すること。		
用法		
溶解液は直ちに使用し、静脈内投与すること。 本剤 2mg のバイアルは本適応症での使用に適応はない。		
<u>急性虚血性脳卒中</u>		
神経血管治療の訓練を受けた熟練医師の責任と経過観察下でのみ治療をすること。		
本剤はできる限り早期に（発症から 4.5 時間以内）投与を開始すること。脳卒中の発症後 4.5 時間を超えると、本剤投与によるベネフィット・リスク比が負となるので、投与しないこと。		
用量		
推奨される総用量はアルテプララーゼとして 0.9mg/kg（最大 90mg）であり、最初に総投与量の 10%を急速静注し、続いて残りの投与量を 60 分かけて静注すること。		

用法・用量

急性虚血性脳卒中患者の投与量表			
1mg/mLの推奨標準濃度を用いることにより、 投与量(mL)は推奨投与量(mg)に等しくなる			
体重(kg)	総投与量(mg)	急速投与量(mg)	持続投与量*(mg)
40	36.0	3.6	32.4
42	37.8	3.8	34.0
44	39.6	4.0	35.6
46	41.4	4.1	37.3
48	43.2	4.3	38.9
50	45.0	4.5	40.5
52	46.8	4.7	42.1
54	48.6	4.9	43.7
56	50.4	5.0	45.4
58	52.2	5.2	47.0
60	54.0	5.4	48.6
62	55.8	5.6	50.2
64	57.6	5.8	51.8
66	59.4	5.9	53.5
68	61.2	6.1	55.1
70	63.0	6.3	56.7
72	64.8	6.5	58.3
74	66.6	6.7	59.9
76	68.4	6.8	61.6
78	70.2	7.0	63.2
80	72.0	7.2	64.8
82	73.8	7.4	66.4
84	75.6	7.6	68.0
86	77.4	7.7	69.7
88	79.2	7.9	71.3
90	81.0	8.1	72.9
92	82.8	8.3	74.5
94	84.6	8.5	76.1
96	86.4	8.6	77.8
98	88.2	8.8	79.4
100+	90.0	9.0	81.0

* 1mg/mLの濃度で60分かけて定速注入する。

補助療法：発症初期24時間以内にヘパリンおよびアセチルサリチル酸などの血小板凝集抑制剤との併用投与による安全性と有効性は十分に調査されていない。本剤の投与開始後24時間は出血リスクが増加するため、ヘパリンまたはアセチルサリチル酸など血小板凝集抑制剤の静脈内投与は避けること。ヘパリンが他の適応症（例えば、深部静脈血栓症の予防）に必要であるならば、一日あたり10000 IU未満の用量を皮下投与すること。

用法

溶解液は直ちに使用し、静脈内投与すること。

本剤2mgのバイアルは本適応症での使用に適応はない。

用法・用量	<p>小児</p> <p>本剤の小児および青年での使用経験は限られている。本剤は、16歳未満の小児および青年における急性虚血性脳卒中の治療には禁忌である。16～17歳の青年に対する用量は成人と同じである。</p>
-------	--

eMC [Actilyse (Boehringer Ingelheim Limited), 2019年5月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/898/smpc) 2019年11月19日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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。〕

出展	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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.</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><u>Maternal Adverse Reactions</u></p> <p>The most common complication of thrombolytic therapy is bleeding. Pregnancy may increase this risk.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>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>
英国の SPC*2	<p>4 CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There is limited amount of data from the use of Actilyse in pregnant women. Nonclinical studies performed with alteplase in doses higher than human doses exhibited fetal immaturity and/or embryotoxicity, secondary to the known pharmacological activity of the drug. Alteplase is not considered to be teratogenic. In cases of an acute life-threatening disease the benefit has to be evaluated against the potential risk.</p>

X II. 参考資料

英国の SPC*2	<p>Breast-feeding It is not known if alteplase is excreted into human milk.</p> <p>Fertility Clinical data on fertility are not available for Actilyse. Nonclinical studies performed with alteplase showed no adverse effect on fertility.</p>
-----------	---

*1. DailyMed [ACTIVASE (Genentech, Inc.), 2018年12月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c669f77c-fa48-478b-a14b-80b20a0139c2) 2019年11月19日アクセス] より

*2. eMC [Actilyse (Boehringer Ingelheim Limited), 2019年5月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/898/smhc) 2019年11月19日アクセス] より

	分類
オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2019年11月) *3

*3. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) (http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm) 2019年11月22日アクセスより

参考 : 分類の概要

オーストラリアの分類 : 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) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」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 SPC とは異なる。

<p>【使用上の注意】小児等への投与</p> <p>虚血性脳血管障害急性期 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（低出生体重児，新生児，乳児，幼児には使用経験がなく，小児には使用経験が少ない）。</p> <p>急性心筋梗塞 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（使用経験がない）。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of Activase in pediatric patients have not been established.</p>
英国の SPC*2	<p>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.</p>

*1. DailyMed [ACTIVASE (Genentech, Inc.), 2018年12月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c669f77c-fa48-478b-a14b-80b20a0139c2) 2019年11月19日アクセス] より

*2. eMC [Actilyse (Boehringer Ingelheim Limited), 2019年5月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/898/smhc) 2019年11月19日アクセス] より

XIII. 備考

その他の関連資料

他剤との配合変化

- ・本資料は、グルトパ注を他剤と混和した時のグルトパ注の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。
- ・記載した薬剤の中にはグルトパ注と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を確認すること。

なお、文中ならびに表中の品名、メーカー名は試験実施当時のものを記載している。

(1) 輸液容器への吸着

ポリプロピレン (PP) 製及びポリエチレン (PE) 製ボトル、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 100mL 又は 500mL 容器の製品を用いてグルトパ注の容器への吸着の有無を検討した。グルトパ注 2400 万に注射用水 40mL を加えて溶かした液 40mL を各輸液容器に入れ、室温にて 0, 1, 3, 6 及び 24 時間保存後に pH, 外観及び残存率を調べた。その結果、すべての容器でわずかに微粒子が認められたが、pH の変動はほとんど認められず、残存率はいずれの容器でも 97.7% 以上であった。

付表 1. グルトパ注の輸液容器への吸着試験

品名 (メーカー名)	容量 (材質)	試験項目	保存時間				
			0h	1h	3h	6h	24h
テルモ生食 (テルモ)	500mL (EVA 袋)	pH	7.34	7.31	7.37	7.35	7.35
		外観	-	-	±	±	±
		残存率(%)	100	101.6	100.6	101.5	97.7
大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	500mL (PE 袋)	pH	7.36	7.38	7.37	7.37	7.36
		外観	-	-	±	±	±
		残存率(%)	100	101.5	100.9	101.4	99.2
大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	500mL (PP ボトル)	pH	7.37	7.37	7.36	7.37	7.36
		外観	-	-	±	±	±
		残存率(%)	100	101.7	101.6	102.1	99.1
生理食塩液バッグ「フソー」 (扶桑)	500mL (PE 袋)	pH	7.37	7.37	7.36	7.36	7.38
		外観	-	-	±	±	±
		残存率(%)	100	101.3	101.3	101.8	99.3
大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	100mL (PE ボトル)	pH	7.32	7.33	7.34	7.32	7.36
		外観	-	-	±	±	±
		残存率(%)	100	100.4	100.8	100.4	99.3

外観の評価基準

- : 無色澄明 ± : 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
残存率 : 調製直後(0 時間時点) の力価を 100% としたときの各時点での力価を百分率で算出

(2) 各種輸液との配合変化

グルトパ注と各社の輸液製品を混合した際の配合変化を検討した。グルトパ注 2400 万に注射用水 40mL を加えて溶かした液 12mL を共栓付きガラス試験管にとり、各輸液 18mL を加えてよく混合し、室温にて 0, 1, 3, 6 及び 24 時間保存後に pH, 外観及び残存率を調べた。その結果、外観においては「大塚糖液 5%」の保存後 6-24 時間、「クリニザルツ輸液」の保存後 24 時間及び「ヴィーン D 輸液」の保存後 24 時間で微粒子を認めた。また、「ヘスパンダー輸液」の保存後 6 時間で微粒子を認め、24 時間でやや多くの微粒子を認めた。さらに、「低分子デキストラン L 注」はすべての保存時間でやや多くの微粒子を認め、試料原液は白濁した。その他の輸液でも保存後 24 時間までにわずかに微粒子の発

ⅩⅢ. 備考

生を認めた。pHにおいては、すべての輸液で変動はほとんど認められなかった。残存率においては、「プラスアミノ輸液」及び「アミノレバン点滴静注」との配合でやや低下が認められたが、他の輸液ではいずれも平均残存率は97.0%以上であった。

付表 2. グルトパ注の各種輸液との配合変化

品名 (メーカー名) 容量	pH	試験項目	保存時間				
			0h	1h	3h	6h	24h
大塚糖液 5% (大塚工場=大塚製薬) 100mL	5.23 ↓ 5.19	pH 外観 残存率(%)	7.37 — 100	7.34 ± 100.8	7.33 ± 101.2	7.32 + 無色 101.2	7.35 + 無色 99.5
マンニトール S 注射液 (陽進堂) 500mL	5.29 ↓ 5.36	pH 外観 残存率(%)	7.28 ± 100	7.28 ± 97.6	7.27 ± 98.4	7.28 ± 97.6	7.29 ± 97.8
ラクテック注 (大塚工場=大塚製薬) 250mL	6.24 ↓ 6.32	pH 外観 残存率(%)	7.34 — 100	7.33 ± 101.2	7.30 ± 100.3	7.35 ± 99.8	7.34 ± 100.3
ラクテック G 輸液 (大塚工場=大塚製薬) 250mL	6.50 ↓ 6.43	pH 外観 残存率(%)	7.37 — 100	7.35 — 100.2	7.30 — 98.6	7.34 — 100.9	7.31 ± 99.5
ポタコール R 輸液 (大塚工場=大塚製薬) 250mL	4.87 ↓ 4.89	pH 外観 残存率(%)	7.24 — 100	7.23 — 98.7	7.20 — 98.2	7.23 ± 100.8	7.19 ± 99.0
クリニザルト輸液 (共和クリティケア) 500mL	5.70 ↓ 5.63	pH 外観 残存率(%)	7.12 — 100	7.10 — 102.2	7.09 — 101.4	7.09 ± 103.0	7.11 + 無色 101.4
ソリター-T2 号輸液 (エイワイファーマ=陽進堂) 200mL	4.97 ↓ 4.96	pH 外観 残存率(%)	7.10 — 100	7.09 — 101.1	7.06 — 101.1	7.06 ± 102.4	7.08 ± 100.5
ソリター-T3 号輸液 (エイワイファーマ=陽進堂) 200mL	5.52 ↓ 5.52	pH 外観 残存率(%)	7.37 — 100	7.36 — 103.7	7.33 ± 102.7	7.33 ± 101.7	7.29 ± 100.1
ソリター-T3 号 G 輸液 (エイワイファーマ=陽進堂) 200mL	5.43 ↓ 5.41	pH 外観 残存率(%)	7.33 ± 100	7.32 ± 102.4	7.30 ± 101.8	7.30 ± 102.4	7.26 ± 99.4
フィジオゾール 3 号輸液 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	4.60 ↓ 4.61	pH 外観 残存率(%)	7.21 — 100	7.21 — 101.4	7.19 ± 100.2	7.20 ± 100.3	7.24 ± 99.5
KN3 号輸液 (大塚工場=大塚製薬) 200mL	5.51 ↓ 5.50	pH 外観 残存率(%)	7.35 — 100	7.33 — 103.0	7.35 ± 101.0	7.35 ± 102.3	7.35 ± 100.6
EL-3 号輸液 (エイワイファーマ=陽進堂) 500mL	5.46 ↓ 5.49	pH 外観 残存率(%)	7.12 — 100	7.10 — 101.0	7.10 — 100.8	7.09 ± 102.3	7.11 ± 100.3
アクチット輸液 (興和=興和創薬) 200mL	5.36 ↓ 5.36	pH 外観 残存率(%)	7.07 — 100	7.04 — 101.0	7.04 — 101.0	7.03 ± 101.3	7.05 ± 99.5
ヴィーン D 輸液 (興和=興和創薬) 200mL	5.40 ↓ 5.42	pH 外観 残存率(%)	7.16 — 100	7.18 — 102.0	7.17 — 102.1	7.17 ± 103.4	7.16 + 無色 100.9
ヘスパンダー輸液 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	5.85 ↓ 5.85	pH 外観 残存率(%)	7.36 — 100	7.34 — 100.5	7.34 ± 100.8	7.35 + 無色 103.1	7.34 ++ 無色 97.0
プラスアミノ輸液 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	4.58 ↓ 4.56	pH 外観 残存率(%)	6.80 — 100	6.75 — 99.7	6.79 — 98.7	6.79 — 95.2	6.79 ± 91.4
アミノレバン点滴静注 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	5.98 ↓ 6.00	pH 外観 残存率(%)	6.98 — 100	6.94 — 100.4	6.99 — 97.1	6.99 — 96.1	6.97 ± 91.9

品名 (メーカー名) 容量	pH	試験項目	保存時間				
			0h	1h	3h	6h	24h
低分子デキストラン L 注 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	5.43	pH	7.37	7.31	7.32	7.33	7.31
	↓	外観	++	++	++	++	++
	5.41	残存率(%)	100	99.8	100.4	101.3	97.4
グリセオール注 (中外) 300mL	3.98	pH	7.31	7.39	7.30	7.30	7.29
	↓	外観	—	—	—	—	±
	3.96	残存率(%)	100	102.4	100.7	104.3	102.5

外観の評価基準

—：無色澄明 ±：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
 残存率：調製直後（0 時間時点）の力価を 100% としたときの各時点での力価を百分率で算出
 pH の項：試験開始時の測定値→24 時間後の測定値

(3) 各種注射剤との配合変化

グルトパ注と各社の注射剤製品を混合した際の配合変化を検討した。グルトパ注 2400 万に注射用水 40mL を加えて溶かした液 12mL を共栓付きガラス製フラスコにとり、生理食塩液 18mL 及び各注射剤（配合量は付表 3 参照）を加えてよく混合し、室温にて 0, 1, 3, 6 及び 24 時間保存後に pH, 外観及び残存率を調べた。その結果、外観においては「ガスター注射液 20mg」において微粒子の発生を認めなかったが、「ドブトレックス注射液 100mg」, 「リスモダン P 静注 50mg」, 「ニトロール注 5mg」及び「ラジカット点滴静注バッグ 30mg」, 「ホリゾン注射液 10mg」及び「セルシン注射液 10mg」で微粒子の発生を認め、「ペルサンチン静注 10mg」, 「ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL 「モチダ」」, 「ペルジピン注射液 10mg」及び「ミリスロール注 25mg/50mL」でやや多くの微粒子を認めた。他の注射剤はいずれもわずかに微粒子の発生を認めた。pH においては、すべての注射剤で変動はほとんど認められなかった。残存率においては「プリンペラン注射液 10mg」, 「レギチーン注射液 10mg」, 「プロタノール L 注 1mg」, 「ラジカット注 30mg」, 「ラジカット点滴静注バッグ 30mg」及び「アミサリン注 100mg」でやや低下が認められ、「ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL 「モチダ」」では明確な力価の低下を認めた。他の注射剤では顕著な低下は認められなかった。

付表 3. グルトパ注の各種注射剤との配合変化

品名 (メーカー名)	含量/容量 配合量	試験項目	保存時間				
			0h	1h	3h	6h	24h
インデラル注射液 2mg (アストラゼネカ)	2mg/2mL 1A	pH	7.38	7.36	7.35	7.35	7.36
		外観	—	—	—	—	±
		残存率(%)	100	96.1	97.6	98.9	98.3
ペルサンチン静注 10mg (日本ベーリンガー)	10mg/2mL 1A	pH	7.33	7.33	7.32	7.31	7.32
		外観	++	++	++	++	++
		残存率(%)	100	98.0	97.5	98.6	96.9
プリンペラン注射液 10mg (アステラス)	10mg/2mL 1A	pH	7.35	7.34	7.34	7.34	7.33
		外観	—	—	—	—	±
		残存率(%)	100	99.1	96.4	97.3	91.4
ガスター注射液 20mg (アステラス)	20mg/2mL 1A	pH	7.31	7.33	7.35	7.31	7.32
		外観	—	—	—	—	—
		残存率(%)	100	101.3	99.9	100.4	98.9
ノルアドレナリン注 1mg (第一三共)	1mg/1mL 1A	pH	7.36	7.32	7.33	7.32	7.36
		外観	—	—	±	±	±
		残存率(%)	100	100.1	100.5	102.4	97.3
レギチーン注射液 10mg (ノバルティス)	10mg/1mL 2A	pH	7.31	7.27	7.27	7.26	7.32
		外観	—	±	±	±	±
		残存率(%)	100	99.7	99.9	100.9	93.8
ザンタック注射液 100mg (GSK)	100mg/4mL 1A	pH	7.31	7.34	7.29	7.31	7.34
		外観	—	—	—	—	±
		残存率(%)	100	99.9	100.6	101.7	98.2

ⅩⅢ. 備考

品名 (メーカー名)	含量/容量 配合量	試験項目	保存時間				
			0h	1h	3h	6h	24h
ニコリン H 注射液 1g (武田)	1g/4mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.35 — 100	7.36 — 101.4	7.36 — 99.2	7.35 — 100.0	7.35 ± 99.0
イノバン注 100mg (協和発酵キリン)	100mg/5mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.34 — 100	7.34 — 99.4	7.33 — 98.4	7.34 — 98.6	7.34 ± 96.4
ドブトレックス注射液 100mg (塩野義)	100mg/5mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.33 ± 100	7.33 ± 100.9	7.33 + 100.3 無色	7.34 + 100.1 無色	7.33 + 96.8 無色
静注用キシロカイン 2% (アストラゼネカ)	100mg/5mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.32 ± 100	7.32 ± 99.8	7.32 ± 99.2	7.31 ± 100.1	7.32 ± 98.9
メキシチール注射液 125mg (日本ベーリンガー)	125mg/5mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.36 — 100	7.36 ± 102.7	7.36 ± 103.3	7.36 ± 104.0	7.33 ± 100.5
リスモダン P 静注 50mg (サノフィ)	50mg/5mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.24 ± 100	7.24 ± 101.4	7.24 ± 102.9	7.24 ± 103.1	7.22 + 99.5 無色
ヘパリン Na 注 1 万単位 /10mL 「モチダ」 (持田)	10000 単位/10mL	pH 外観 1 瓶 残存率(%)	7.37 ++ 白濁 100	7.36 ++ 白濁 86.7	7.36 ++ 白濁 81.7	7.36 ++ 白濁 79.0	7.34 ++ 白濁 72.2
アドナ注 (静脈用) 50mg (田辺三菱=田辺販売)	50mg/10mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.33 ± 橙黄色 100	7.33 ± 橙黄色 101.3	7.34 ± 橙黄色 102.2	7.33 ± 橙黄色 102.2	7.31 ± 橙黄色 98.6
プロタノール L 注 1mg (興和=興和創薬)	1mg/5mL	pH 外観 2A 残存率(%)	7.24 — 100	7.24 — 101.2	7.24 — 98.7	7.24 ± 97.3	7.25 ± 86.5
ニトロール注 5mg (エーザイ)	5mg/10mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.34 — 100	7.33 — 100.4	7.33 ± 100.9	7.32 ± 101.2	7.34 + 96.7 無色
ラジカット注 30mg (田辺三菱)	30mg/20mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.10 — 100	7.09 ± 99.1	7.10 ± 97.2	7.09 ± 94.0	7.10 ± 86.9
ラジカット点滴静注バック 30mg (田辺三菱)	30mg/100mL	pH 外観 1 袋 残存率(%)	7.11 — 100	7.10 ± 100.5	7.10 ± 96.9	7.10 ± 95.1	7.10 + 84.6 無色
ヘルベッサー注射用 10 (田辺三菱)	10mg/生理食塩液 5mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.34 — 100	7.33 — 102.6	7.34 — 100.8	7.34 ± 100.3	7.34 ± 99.2
ヘルベッサー注射用 50 (田辺三菱)	50mg/生理食塩液 5mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.33 — 100	7.33 ± 101.7	7.33 ± 100.1	7.33 ± 101.3	7.33 ± 98.9
ペルジピン注射液 10mg (アステラス)	10mg/10mL	pH 外観 2A 残存率(%)	7.32 ++ 白濁 100	7.31 ++ 白濁 101.9	7.32 ++ 白濁 101.2	7.32 ++ 白濁 100.7	7.32 ++ 白濁 99.5
ミリスロール注 25mg/50mL (日本化薬)	25mg/50mL	pH 外観 1 瓶 残存率(%)	7.38 ± 100	7.37 + 101.1 無色	7.37 + 98.2 無色	7.37 + 100.0 無色	7.37 ++ 98.3 無色
ホリゾン注射液 10mg (丸石)	10mg/2mL	pH 外観 1A 残存率(%)	7.35 ± 100	7.35 + 100.7 無色	7.33 + 98.6 無色	7.33 + 100.6 無色	7.34 + 97.1 無色

品名 (メーカー名)	含量/容量 配合量	試験項目	保存時間				
			0h	1h	3h	6h	24h
セルシン注射液 10mg (武田)	10mg/2mL	pH	7.34	7.34	7.33	7.33	7.34
		外観	±	+	+	+	+
		1A 残存率(%)	100	100.2	100.0	101.8	98.7
アミサリン注 100mg (第一三共)	100mg/1mL	pH	7.30	7.29	7.29	7.29	7.30
		外観	-	±	±	±	±
		4A 残存率(%)	100	101.0	96.9	96.1	87.8

外観の評価基準

- : 無色澄明 ± : 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
残存率 : 調製直後 (0 時間時点) の力価を 100% としたときの各時点での力価を百分率で算出