＊＊2026年11月改訂（第３版）
＊2024年5月改訂（第２版）
貯法：室温保存
有効期間：3年

FK

日本標準商品分類番号
873959

生物由来製品、処方箋医薬品注）

血栓溶解剤（rt-PA製剤）

アルテプラーゼ（遺伝子組換え）静注用

アクチバシン®注 600万
アクチバシン®注 1200万
アクチバシン®注 2400万
Activacin® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	600万	1200万	2400万
承認番号	20300AMZ00230	20300AMZ00231	20300AMZ00232
販売開始	1991年5月	1991年5月	1991年5月

1．警告

〈効能共通〉

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

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）〉

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

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

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

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）〉

2.6 くも膜下出血の疑いのある患者
2.7 脳出血を起こすおそれの高い以下の患者

・投与前に適切な降圧治療を行っても、収縮期血圧が185mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者[9.1.7参照]
・投与前の血糖値が400mg/dLを超える患者[9.1.6参照]
・投与前CTで早期虚血性変化（脳実質の吸収値がわずかに低下あるいは脳溝の消失）が広範に認められる患者
・投与前CT（又はMRI）で正中線偏位などの圧排所見が認められる患者
・頭蓋内出血の既往又は頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤などの出血性素因のある患者
・脳梗塞の既往のある患者（3ヵ月以内）[9.1.1参照]
・頭蓋内あるいは脊髄の手術又は傷害を受けた患者（3ヵ月以内）

2.8 出血するおそれの高い以下の患者[出血を助長するおそれがある。]

・消化管出血又は尿路出血の既往のある患者（21日以内）
・大手術後、日の浅い患者（14日以内）
・投与前の血小板数が100,000/mm^{3}以下の患者[9.1.8参照]

2.9 経口抗凝固薬やヘパリンを投与している患者においては、投与前のプロトロンビン時間－国際標準値（PT-INR）が1.7を超えるか又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が延長している患者
2.10 投与前の血糖値が50mg/dL未満の患者[低血糖状態による意識障害との鑑別が困難である。]
2.11 発症時に痙攣発作が認められた患者[てんかんによる痙攣発作との鑑別が困難である。]

〈急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後6時間以内）〉

2.12 出血するおそれの高い以下の患者[出血を助長するおそれがある。]

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

2.13 重篤な高血圧症の患者[脳出血を起こすおそれがある。]

3．組成・性状

3.1 組成

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

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

注1）アルテプ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。
注2）本剤は、アルテプラーゼ（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。
注3）アルテプラーゼ（遺伝子組換え）の1mgは58万国際単位（IU）に相当する。

®登録商標

3.2 製剤の性状

販売名	アクチバシン注600万	アクチバシン注1200万	アクチバシン注2400万
色・性状	白色の多孔質の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)		
pH	6.8～7.8		
浸透圧比	0.6～0.8(60万IU/mL)		

4. 効能又は効果

○虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)。
○急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)〉

5.1 投与前に頭蓋コンピューター断層撮影(CT)や核磁気共鳴画像(MRI)を実施し、出血を認めた場合は本剤を投与しないこと。

5.2 臨床症状が急速に改善しつつある又はごく軽度の臨床症状(失調、感覚障害、構音障害、軽度の運動障害)のみの患者では、本剤投与による危険性が有益性を上回る可能性があるので、投与しないことが望ましい。

〈急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)〉

5.3 本剤は、冠動脈造影により血栓を確認した後、投与を開始することが望ましいが、冠動脈造影の実施が困難な場合は、強い胸痛を伴い心電図上明らかなSTの上昇が認められ、かつ、冠血管拡張剤投与によっても胸痛が緩解しない患者に対して投与すること。

6. 用法及び用量

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)〉

通常、成人には体重kg当たりアルテプラーゼ(遺伝子組換え)として34.8万国際単位(0.6mg/kg)を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は3,480万国際単位(60mg)までとする。投与は総量の10%は急速投与(1～2分間)し、その後残りを1時間で投与する。
なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。
[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]

〈急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)〉

通常、成人には体重kg当たりアルテプラーゼ(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。
[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]

7. 用法及び用量に関連する注意

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)〉

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

〈急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)〉

7.2 本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 重篤な出血が起こることがあるので、出血の早期発見に留意し、血液凝固能等の血液検査を頻回に行うこと。[11.1.1参照]

8.2 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理、尿道カテーテル挿入等に十分注意すること。

8.3 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー反応等が起きる可能性があるので、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)〉

8.4 本剤の投与により脳出血の危険性が高まるため、本剤の投与はSCU、ICUあるいはこれに準ずる体制の整った施設において実施し、患者の状態の観察を十分に行うこと。[1.2参照]

8.5 本剤投与中及び投与後24時間以内は、意識状態や神経症状の観察を頻回に行い、意識状態や神経症状の急激な悪化に注意すること。なお、急激な意識状態又は神経症状の悪化が認められた場合にはCT等の画像診断を行い、脳出血の有無を確認すること。

8.6 本剤投与中及び投与後は血圧のモニタリングを頻回に行い、収縮期血圧を180mmHg以下及び拡張期血圧を105mmHg以下に保つよう降圧薬の投与等適切なコントロールをすること。
なお、米国における虚血性脳血管障害に対する治療ガイドラインでは、本剤投与開始後24時間の血圧管理について、次のように推奨されている。
投与開始2時間までは15分毎、次の6時間は30分毎、24時間までは60分毎に血圧を確認すること、各時点での収縮期血圧が180mmHg又は拡張期血圧が105mmHgを超えていた場合、血圧を5～10分おいて再度確認し、適切な方法で降圧療法を行うこと、降圧治療中は頻回に血圧の確認を行い低血圧の防止に努めること。

8.7 本剤投与後24時間以内に血液凝固阻止作用を有する薬剤並びに血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤を投与した場合の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤投与後24時間以内は、これらの薬剤を投与しないことが望ましい。本剤投与後24時間以降は、これらの薬剤による標準的治療が実施可能であるが、画像所見で頭蓋内出血の有無を確認すること。ただし、ヘパリンについては本剤投与後24時間以内でも血管造影時のフラッシュヘパリン等で5,000単位を超えない場合は医療上の必要性に応じて投与できる。なお、その際、脳出血発生のリスクに十分に注意すること。[10.2参照]

8.8 エダラボンの併用投与については、本剤の臨床試験において併用が禁止されたため、併用時の効果・安全性について情報はない。エダラボンの併用投与に際しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与の際は継続して十分な観察を行うこと。

8.9 虚血部位の再開通にて血流が再開することにより、梗塞部位に脳浮腫や出血性梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.10 本剤投与の対象となる虚血性脳血管障害は、心疾患を合併していることが多いため、本剤投与中あるいは投与後には心電図モニター、輸液の管理など全身状態に対する観察・管理を慎重に行うこと。

8.11 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。

〈急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)〉

8.12 本剤の投与は、CCU又はこれに準ずる設備を有する施設において実施し、継続して心電図のモニタリング等患者の状態の観察を十分に行い、望ましくない変化があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.13 本剤の投与並びに本剤と血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤との併用により出血の危険性が増大するので出血の有無を十分確認すること。[9.1.1、10.2参照]

8.14 ヘパリンは、再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。[10.2参照]

8.15 冠動脈血栓の溶解にて、血流が再開通することにより、不整脈(心室細動、心室頻拍、心室固有調律、心室性期外収縮等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

8.16 本剤の投与開始後に心破裂が起こることがあるので十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 出血するおそれがある以下の患者

・臓器生検、血管穿刺(動注療法、動脈穿刺等)後、日の浅い患者(10日以内)
・外傷後、日の浅い患者(10日以内)
・脳梗塞の既往歴のある患者(3ヵ月以内に脳梗塞の既往のある患者を除く)[2.7、2.12参照]
・消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者
・活動性結核のある患者
・月経期間中又は分娩・流早産後､日の浅い患者(10日以内)
・糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者
・血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与中の患者[8.13、10.2参照]

9.1.2 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)〉

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

[9.8.2参照]

9.1.4 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者

心嚢液貯留を起こすおそれがある。

9.1.5 コントロール不良の糖尿病の患者

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。

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

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。[2.7参照]

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

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。[2.7参照]

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

脳出血の危険性が高まるとの報告がある。[2.8参照]

〈急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)〉

9.1.9 左心房内血栓の疑いのある患者(心房細動を伴う僧帽弁狭窄症患者等)

脳塞栓を起こすおそれがある。

9.1.10 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者

脳塞栓又は心嚢液貯留を起こすおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

腎障害が悪化したり、出血するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が悪化したり、出血するおそれがある。[2.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で高用量にて胚・胎児死亡が報告されていること及び本剤の線維素溶解作用からみて、早期胎盤剝離が起こる可能性が考えられる。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

慎重に投与すること。出血の危険性が高まるおそれがある。

9.8.1 75歳以上の高齢者

他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。脳出血等の重篤な出血が起こることがある。

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

適応を十分に検討し､より慎重に投与すること。[9.1.3参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デフィブロチドナトリウム(デファイテリオ)[2.1参照]	出血の危険性が増大するおそれがある。	マウスの血栓塞栓症モデルにおいて、組換え型t-PAの抗血栓作用が増強された[1]。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので､観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な出血

脳出血(2.5%：脳、0.4%：心)、消化管出血(0.7%：脳、0.6%：心)、肺出血(0.1%未満：脳、0.1%未満：心)、後腹膜出血(0.1%未満：脳、0.1%未満：心)等の重篤な出血があらわれることがある。また、出血の増大に伴い出血性ショックに至ることがあるので注意すること。[8.1参照]

11.1.2 出血性脳梗塞(14.4%：脳)

11.1.3 脳梗塞(0.6%：脳)

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

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

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

＊＊11.1.6 血管性浮腫(0.1%未満：脳)

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

11.1.7 重篤な不整脈(0.13%：脳、0.1%未満：心)

心室細動、心室頻拍等があらわれることがある。

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

11.2 その他の副作用

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

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

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

14.1.3 本剤の主薬であるアルテプラ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、2400万国際単位/100mL、1200万国際単位/50mL、600万国際単位/25mL以上の濃度で使用すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

溶解後は速やかに使用すること。

15．その他の注意

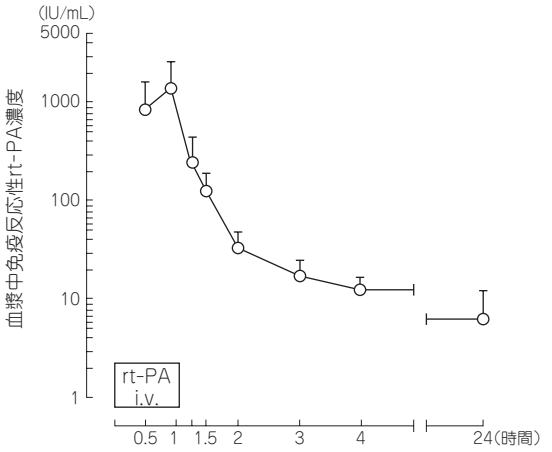
＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

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

16．薬物動態

16.1 血中濃度

急性心筋梗塞患者7例にrt-PA 43.5万国際単位(IU)/kgを1時間で静脈内投与したときの血漿中免疫反応性rt-PA濃度(ELISA法)の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。



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

静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

mean±S.D., n=7

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

雄性ラットに^{125}I-rt-PA 58万IU/kgを静脈内投与したときの投与5分後の組織内放射能濃度を測定したとき、肝臓＞骨髄＞脾臓＞副腎＞腎臓の順で分布が認められた。なお、脳へはほとんど分布しなかった[3]。

16.3.2 血液－胎盤関門通過性

^{125}I-rt-PA 58万IU/kgを妊娠ラットに静脈内投与したとき、胎児への放射能の移行が認められたが、その多くはTCA非沈殿性であり、^{125}I-rt-PAが代謝されて生成した低分子の代謝物又は遊離の^{125}Iが移行したものと推察された[4]。

16.3.3 母乳中への移行性

^{125}I-rt-PA 58万IU/kgを授乳ラットに静脈内投与したとき、乳汁中に放射能が移行したが、免疫反応性rt-PAは検出されず、^{125}I-rt-PAが代謝されて生成した低分子の代謝物又は遊離の^{125}Iが移行したものと考えられ、未変化体は、乳汁中に移行しないと推察された[4]。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

健康成人15例にrt-PA 1.45万、2.9万及び5.8万IU/kg(各5例)を1時間静脈内持続投与し、投与後24時間までの尿中の免疫反応性rt-PA濃度及び線溶活性を測定した。その結果、尿中には免疫反応性rt-PA及びrt-PAによる線溶性は認められず、未変化体は尿中に排泄されないものと推察された[5]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

発症3時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者103例を対象に、本剤0.6mg(34.8万国際単位(IU))/kgを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36.9%(38/103例)であった[6]。

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

17.1.2 海外二重盲検試験

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

Part 2試験(本剤投与群：168例、プラセボ投与群：165例)において、本剤0.9mg/kgを静脈内投与した際の発症3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%、プラセボ投与群で26%であった[7]。

Part 1とPart 2を合計した症候性頭蓋内出血発現率は、投与後36時間以内では、本剤投与群6.4%(20/312例)、プラセボ投与群0.6%(2/312例)であった。投与後36時間後から発症3ヵ月後までは、本剤投与群1.3%(4/312例)、プラセボ投与群0.6%(2/312例)であった。また、発症3ヵ月後の死亡率は、本剤投与群17.3%(54/312例)、プラセボ投与群20.5%(64/312例)であった。

〈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）〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

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

発症6時間以内に冠動脈造影が施行され、ニトログリセリンあるいは硝酸イソソルビドを冠動脈内投与した後も責任冠動脈の完全閉塞あるいはdelay3の造影遅延を伴う99%の閉塞が確認された急性心筋梗塞患者82例を対象に、本剤29万～43.5万IU/kgを静脈内投与した。その結果、冠血流の改善度、再開通率、全般改善度、安全度、有用度は以下のとおりであった[8]。

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

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

18．薬効薬理

18.1 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転化させ、これがフィブリンを分解し、血栓を溶解する[9,10]。

18.2 血栓溶解作用

イヌ冠動脈血栓モデルを作製して血栓溶解作用について検討した結果、rt-PAは用量に相関した血栓溶解効果を示した[11]。また、ウサギ頸静脈血栓モデルを用いた実験においても同様の結果が得られた[12]。他方、*in vitro*の実験においてrt-PAはヒト血漿クロットを濃度の増加に伴って減少させた[10]。

18.3 血栓溶解作用による神経症状の改善

光増感反応によりラット中大脳動脈血栓モデルを作製し血栓溶解作用及び神経症状の改善効果について検討した結果、rt-PAは血栓溶解作用により神経症状を改善した[13]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

アルテプラーゼ（遺伝子組換え）
（Alteplase（genetical recombination））

分子量

約64,000

性状

無色澄明の液（アルテプラーゼ原液）

本質

本品はアミノ酸527個から成る糖蛋白質である。

22．包装

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

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

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

23．主要文献

1）Paul W, et al.：Br J Pharmacol. 1993; 110: 1565-1571
2）社内資料：急性心筋梗塞患者における体内動態（1991年3月29日承認、申請資料概要へ-2-1、3.）
3）飯田成宇ほか：薬物動態. 1988; 3: 309-329
4）岩本正人ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1259-1268
5）社内資料：第Ⅰ相臨床試験成績（第1報）（1991年3月29日承認、申請資料概要ト-1-1）
6）Yamaguchi T, et al.：Stroke. 2006; 37: 1810-1815
7）The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group：N Engl J Med. 1995; 333: 1581-1587
8）新谷博一ほか：医学のあゆみ. 1991; 156: 429-451
9）Hoylaerts M, et al.：J Biol Chem. 1982; 257: 2912-2919
10）山本登志弘ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1203-1213
11）比護勝哉ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1223-1229
12）山本登志弘ほか：薬理と治療. 1988; 16: 1215-1221
13）Umemura K, et al.：Pathophysiol Haemost Thromb. 2008; 36: 245-250

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2