

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

酵素止血剤

レプチラーゼ® 注1単位
レプチラーゼ® 注2単位
REPTILASE® INJECTION

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)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レプチラーゼ注1単位：ヘモコアグラゼ液0.04mL (1KU) レプチラーゼ注2単位：ヘモコアグラゼ液0.08mL (2KU)
一般名	和名：ヘモコアグラゼ 洋名：Hemocoagulase
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：レプチラーゼ注1単位 2007年 3月22日 レプチラーゼ注2単位 2007年 3月22日 薬価基準収載年月日：レプチラーゼ注1単位 2007年 6月15日 レプチラーゼ注2単位 2007年 6月15日 発売年月日：レプチラーゼ注1単位 1966年12月10日 レプチラーゼ注2単位 1981年 9月10日
開発・製造販売（輸入） 会社名	製造販売元：東菱薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東菱薬品工業株式会社 安全性情報課 TEL 03-3213-3923 FAX 03-3214-4070 受付時間 9：00～17：00（土日祝日・弊社休業日を除く）

本IFは2015年6月改訂の添付文書（第6版）の記載に基づき作成した。

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
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版のe-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ① 規格はA 4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表を除く）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。
- ② I F 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「I F 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。

〔 I F の作成 〕

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「 I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔 I F の発行 〕

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2013」においては、 P D F 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 I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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もあり、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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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	1	2. 薬理作用	8
1. 開発の経緯	1	VII. 薬物動態に関する項目	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	1. 血中濃度の推移・測定法	9
II. 名称に関する項目	2	2. 薬物速度論的パラメータ	9
1. 販売名	2	3. 吸収	9
2. 一般名	2	4. 分布	9
3. 構造式又は示性式	2	5. 代謝	10
4. 分子式及び分子量	2	6. 排泄	10
5. 化学名（命名法）	2	7. トランスポーターに関する情報	10
6. 慣用名、別名、略名、記号番号	2	8. 透析等による除去率	10
7. CAS登録番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11
III. 有効成分に関する項目	3	1. 警告内容とその理由	11
1. 物理化学的性質	3	2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	11
3. 有効成分の確認試験法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	11
4. 有効成分の定量法	3	5. 慎重投与内容とその理由	11
IV. 製剤に関する項目	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	11
1. 剤形	4	7. 相互作用	11
2. 製剤の組成	4	8. 副作用	12
3. 注射剤の調製法	4	9. 高齢者への投与	13
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
5. 製剤の各種条件下における安定性	4	11. 小児等への投与	13
6. 溶解後の安定性	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	13
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4	13. 過量投与	13
8. 生物学的試験法	4	14. 適用上の注意	13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	13
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	16. その他	13
11. 力価	5	IX. 非臨床試験に関する項目	14
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	1. 薬理試験	14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5	2. 毒性試験	15
14. その他	5	X. 管理的事項に関する項目	16
V. 治療に関する項目	6	1. 規制区分	16
1. 効能又は効果	6	2. 有効期間又は使用期限	16
2. 用法及び用量	6	3. 貯法・保存条件	16
3. 臨床成績	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	16
VI. 薬効薬理に関する項目	8		
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	8		

5. 承認条件等	16
6. 包装	16
7. 容器の材質	16
8. 同一成分・同効薬	16
9. 国際誕生年月日	16
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	16
11. 薬価基準収載年月日	16
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	17
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	17
14. 再審査期間	17
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	17
16. 各種コード	17
17. 保険給付上の注意	17
X I. 文 献	18
1. 引用文献	18
2. その他の参考文献	18
X II. 参考資料	19
1. 主な外国での発売状況	19
2. 海外における臨床支援情報	19
X III. 備 考	20
その他の関連資料	20

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

蛇毒に止血作用があることは、すでに 18 世紀頃から知られていた。しかし、その作用が数種の酵素の存在によるものであることを確認したのは近年のことである。その後、D.V.Klobusitzky 教授等によって、ブラジル産の Bothrops 属の蛇毒から血液凝固、止血作用を有する酵素が分離精製され、ヘモコアグララーゼ (Hemocoagulase) と命名、酵素止血剤として治療効果をあげている^{1),2)}。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 蛇毒由来の酵素止血剤であり主に下記作用を有する。

1) トロンビン様作用

フィブリノーゲンをフィブリンに転換するときフィブリノペプチドAのみを遊離するので比較的可溶性のフィブリン塊を形成する。また、この作用はヘパリンによって阻害されない。

2) トロンボプラスチン様作用

プロトロンビンをトロンビンに転換させる。

(2) レプチラーゼのトロンビン様作用はフィブリノーゲンに作用してフィブリンを析出させるが、生体内のトロンビンと異なりフィブリノペプチドA (des Aフィブリンモノマー)のみを遊離させる。よってこのフィブリン塊はトロンビン由来のものと違い架橋形成しないため比較的加溶性フィブリン塊を形成する。

ゆえに、血栓性エンボリズムを起こす危険性は低いと考えられている^{3),4)}。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	レプチラーゼ注1単位 レプチラーゼ注2単位
(2) 洋名	REPTILASE INJECTION
(3) 名称の由来	なし
2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	ヘモコアグララーゼ
(2) 洋名（命名法）	Hemocoagulase
(3) ステム	
3. 構造式又は示性式	不明
4. 分子式及び分子量	Thrombin様酵素： m. w. 約 44,000 Thromboplastin様酵素： m. w. 約 77,000 (ゲルろ過による) ⁵⁾
5. 化学名（命名法）	なし
6. 慣用名、別名、略名、 記号番号	慣用名：なし 別名：なし 略名：なし 記号番号：RP-093
7. CAS登録番号	9039-61-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	淡黄色澄明な粘性のある液である。
(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	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	pH：6.0～7.0 ・比重 ヘモコアグラゼ $d^{20}=1.008$ ・粘度 (20±0.02℃) ヘモコアグラゼ 1.048 センチストークス
2. 有効成分の各種条件下 における安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	トロンビン様活性度試験 pH6.5の等張リン酸塩緩衝液*中フィブリノーゲン0.1%を含む液1mL に、試料溶液0.2mLを加えて振り混ぜ、15秒間ごとに観察するとき、2 ～3分間以内に白色の繊維を認める。 * pH6.5の等張リン酸塩緩衝液 リン酸二水素カリウム20.41gを水900mLに溶かした後、塩化ナトリウ ム0.88gを加えて溶かし、水酸化ナトリウム試液でpHを正確に6.5に調 整し、水を加えて1000mLとする。
4. 有効成分の定量法	活性度試験 シュウ酸ナトリウム0.3%を含む新鮮な馬血液5mLに、試料溶液1mLを加 え振り混ぜたのち、15秒間ごとに観察し凝固時間を測定するとき、10 分間以内に凝固する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

性状：無色澄明な液で、弱いフェノールの臭いおよび塩味がある。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘液、比重、安定なpH域等

pH 6.0～7.0

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販 売 名		レプチラーゼ注 1単位	レプチラーゼ注 2単位	備 考
		1管(1mL)	1管(2mL)	
有効成分	ヘモコアグラージェ液	0.04mL (1クロブスイ ツキー単位*)	0.08mL (2クロブスイ ツキー単位*)	ヘビの毒液に 由来する。
(3) 電解質の濃度	ゼラチン加水分解物	2.0 μL	4.0 μL	ブタの骨と皮 膚に由来する。
	フェノール	3mg	6mg	
	アミノ酢酸	0.01mg	0.02mg	
	塩化カルシウム、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム			

(2) 添加物

(3) 電解質の濃度

(4) 添付溶解液の組成及び容量

(5) その他

* 1クロブスイツキー (1Klobusitzky) 単位とは、約22℃において、脱カルシウムを施した新鮮馬血5mLを10分間以内に凝固せしめるHemocoagulaseの量を示す。

3. 注射剤の調製法

該当しない

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

冷所保存（15℃以下）で約30ヵ月間、室温保存で6ヵ月間安定であった。（pH、トロンビン様活性度試験、活性度試験）

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

なし

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) ニンヒドリン反応 (2) ビウレット反応 (3) トロンビン様活性度試験 試験は恒温槽を用い、約37℃に保って行う。清浄な径7mm、長さ80mmの共せん試験管にpH6.5の等張リン酸塩緩衝液中フィブリノーゲン(Behring社製) 0.1%を含む液1mLをとりこれに本品0.2mLを加えて振り混ぜ、15秒間ごとに試験管を傾斜して観察するとき、2～3分間以内に白色の繊維を認める。
10. 製剤中の有効成分の 定量法	<活性度試験> 試験は恒温槽を用い、20～22℃に保って行う。清浄な径16mm、長さ160mmの共せん試験管にシュウ酸ナトリウム0.3%を含む新鮮な馬血液5mLを正確に量り、本品1mLを正確に少量ずつ加え、振り混ぜたのち、せんをし、15秒間ごとに試験管をおだやかに傾斜して観察し、凝固時間を測定するとき、混液は10分間以内に完全に凝固する。 この試験法により、約22℃で脱カルシウム馬血液5mLを5～10分以内に凝固せしめる蛇毒凝血酵素の量(力価)を1クロブスイツキー単位(Klobusitzky unit)と定義する。
11. 力 価	該当しない
12. 混入する可能性の ある夾雑物	なし
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	該当しない
14. その他	なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	肺出血、鼻出血、口腔内出血、性器出血、腎出血、創傷よりの出血など
2. 用法及び用量	通常、成人1日1～2クロブスイツキー単位、小児は1日0.3～1.0クロブスイツキー単位を静脈内又は筋肉内注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
3. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない
(2) 臨床効果	レプチラーゼ注の臨床試験は、国内52施設で計948例について実施された。その概要は次のとおりである ^{6)～11)} 。 1) 創傷よりの出血 創傷よりの出血に対し、レプチラーゼ注を投与したところ、有効率79.5% (264例中210例) を認めた。また、やや有効を含めると85.6% (264例中226例) を認めた。 2) 鼻出血 鼻出血に対しレプチラーゼ注を投与したところ、有効率68.1% (251例中171例) を認めた。また、やや有効を含めると81.7% (251例中205例) を認めた。 3) 性器出血 性器出血に対しレプチラーゼ注を投与したところ、有効率81.3% (182例中148例) を認めた。また、やや有効を含めると87.9% (182例中160例) を認めた。 4) 腎出血 腎出血に対しレプチラーゼ注を投与したところ、有効率60.6% (71例中43例) を認めた。また、やや有効を含めると80.3% (71例中57例) を認めた。 5) 口腔内出血 口腔内出血に対しレプチラーゼ注を投与したところ、有効率93.0% (100例中93例) を認めた。また、やや有効を含めると94.0% (100例中94例) を認めた。 6) 肺出血 肺出血に対しレプチラーゼ注を投与したところ、有効率62.5% (80例中50例) を認めた。また、やや有効を含めると75.0% (80例中60例) を認めた。
(3) 臨床薬理試験	該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験	該当資料なし
(5) 検証的試験	
1) 無作為化並行用量 反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
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）	該当資料なし
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	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

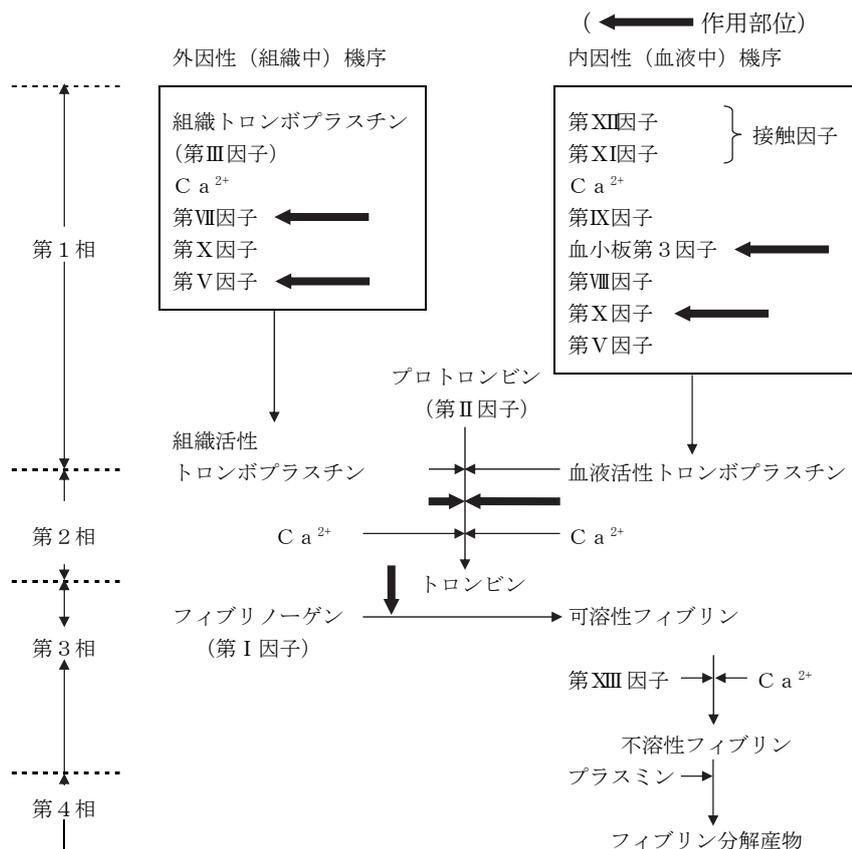
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トロンビン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トロンビン様作用、トロンボプラスチン様作用、血小板機能亢進と凝固系に広く作用する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

- (1) in vitroにおいてレプチラーゼはクエン酸加血漿Ca²⁺を加えることなく凝固させる。また正常多血小板血漿にレプチラーゼのみを添加した場合、血餅退縮は起らなかった¹²⁾。
- (2) 正常血漿にレプチラーゼと0.025M塩化カルシウムを加え温浴中にて凝固時間を測定したところレプチラーゼを128倍希釈しても短縮が見られた¹³⁾。
- (3) 正常血漿にレプチラーゼを添加すると血小板は集塊するが、かなりゆるい集合で血小板変形は起きなかった¹³⁾。
- (4) 動物実験において血液凝固時間、出血時間、プロトロンビン時間、および部分トロンボプラスチン時間を短縮させるが、血小板数、フィブリノーゲン量にほとんど影響を与えない¹⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

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	該当資料なし
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	
(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	<参考> イヌおよびウサギを用いてレプチラーゼ1クロブスイツキー単位/kgの静脈内投与で血漿中濃度を測定したところ、血漿中濃度の減少は共に1相性を示し、半減期はウサギで25分、イヌで1時間であった。
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(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
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(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
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(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	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)
トロンビンを投与中の患者〔「7. 相互作用」の項参照〕

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

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 血栓のある患者 (脳血栓、心筋梗塞、血栓静脈炎等) および血栓症を起こすおそれのある患者〔血栓・塞栓症を増悪させるおそれがある〕
- 2) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3) ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー様症状 (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等) 等の過敏症の既往歴のある患者¹⁵⁾

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意
本剤は、安定剤としてゼラチン加水分解物を含有している。ゼラチン含有製剤の投与により、ショック、アナフィラキシー様症状 (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等) があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、投与後は観察を十分に行うこと¹⁵⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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
トロンビン	血栓形成傾向があらわれおそれがある。	血栓形成を促進する作用があり、併用により血栓形成傾向が増大する。

(2) 併用注意とその理由

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
抗プラスミン剤 トラネキサム酸 ε-アミノカプロン酸等	大量併用により血栓形成傾向があらわれるおそれがある ¹⁶⁾ 。	本剤によって形成されたフィブリン塊が抗プラスミン剤により比較的長く残存し閉塞状態を持続させるおそれがある ¹⁶⁾ 。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験2, 183例中、副作用が報告されたのは9例 (0.41%) で、その内訳は蕁麻疹(発疹)、顔面紅潮各3件 (0.14%)、呼吸困難、のぼせ感、注射部硬結各2件(0.09%)、眠気、心悸亢進、咽喉頭の腫脹感各1件(0.05%)である。(再評価結果時および1985年までの文献報告)^{17)~21)}

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック：ショック症状(頻度不明^{注1)})を起こすことがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹、顔面紅潮		痒痒感、発赤
注射部位		硬結	発疹、痒痒感

注1) 自発報告のため頻度不明

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再評価結果時および1985年までの文献報告

調査症例数：2, 183例

副作用発現症例数： 9例 (0.41%)

副作用発現件数： 15件 (0.69%)

副作用の種類	発現件数
蕁麻疹(発疹)	3 (0.14%)
顔面紅潮	3 (0.14%)
呼吸困難	2 (0.09%)
のぼせ感	2 (0.09%)
注射部硬結	2 (0.09%)
眠気	1 (0.05%)
心悸亢進	1 (0.05%)
咽喉頭の腫脹感	1 (0.05%)

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

過敏症：発疹、蕁麻疹、顔面紅潮 (0.1~5%未満)、痒痒感、発赤 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

試験法：特別な方法は定められていない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与	高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない〕
11. 小児等への投与	なし
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	(1) 静脈内注射時 急速に投与すると、ときに悪心、胸内不快感、心悸亢進、一過性の熱感、頭痛等があらわれることがあるのでゆっくりと静脈内に投与すること。 (2) 筋肉内注射時 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。 1) 神経走行部位を避けるように注意すること。 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えて行うこと。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて行うこと。 (3) アンプルカット時 アンプルカット時に異物混入を避けるため首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
15. その他の注意	なし
16. その他	なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験
(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

Behavior観察（マウス、ネコ）では、20クロブスイツキー単位/kg以上を静注した場合に変化を認めた以外、皮下注、経口投与で著変なく、死亡例もなかった。自発運動（マウス）、鎮痛作用（マウス）、抗痙攣作用（マウス）、正常体温（ラット）に及ぼす影響はほとんどなかった²²⁾。

2) 呼吸・循環系に及ぼす影響

犬の血圧・呼吸および心電図に対する作用では、単独投与では変化は認められなかった。また、Ach., Hist., 5-HTおよびKallikrein投与により惹起された種々の反応も、影響はなかった。しかし、Adr. 2×10^{-6} g/kg静注による血圧上昇および心拍数の低下は、レプチラーゼ1クロブスイツキー単位/kg静注により軽度に増強された。モルモットの心房標本に対する影響はなかった²²⁾。

3) 自律・末梢神経系に及ぼす影響

摘出平滑筋に対する作用（モルモット、ラット）では、モルモット摘出腸管にレプチラーゼの高濃度で軽度の痙攣を認めた以外、諸種収縮薬との拮抗作用も認められなかった。また、頸部交感神経節前および節後繊維の刺激によるネコ瞬膜の収縮には、全く影響を及ぼさなかった。局所麻酔作用（モルモット、ウサギ）にも影響しなかった。

4) その他の作用

抗炎症作用（ラット）は、ホルマリン、カラゲニン足蹠浮腫ならびに濾紙pellet法においてわずかな抑制を認めた。毛細血管透過性に及ぼす影響（マウス）は、レプチラーゼ20クロブスイツキー単位/kg静注という大量投与で顕著な抑制作用を認め、それ以外でも軽度に認められた。ウサギの血球で溶血作用は全く認められなかった²²⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀ Klobusitzky Unit/kg)

投与経路	種別 性別	ICR系マウス		Wistar系ラット	
		♂	♀	♂	♀
静脈内		2030	4450	165	165
筋肉内		>3000	>3000	>1000	>1000

(Lichfield-Wilcoxon法)²³⁾

(2) 反復投与毒性試験

ラットにレプチラーゼを4、40および400クロブスイツキー単位/kgを36日間皮下注射したところ、発育、摂餌量、尿、中毒症状、生化学および臓器重量に影響を及ぼさなかった。血液所見で、血小板の軽度減少および出血時間短縮を認めた。病理組織では、肺、肝、副腎等でうっ血をみたが、重篤な病変は見られなかった²⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットおよびマウスの妊娠母体に4および40クロブスイツキー単位/kgを皮下注射したとき、母体にほとんど影響を示さないが、着床数はラット、マウスとも大量投与群で減少を示した。胎仔体重、胎盤重量に変化はなかった。

外形観察からはラット大量群に屈尾1例、マウスでは対照群に矮小仔、少量群に口蓋裂、大量群に腎欠損各1例を認めたが、いずれも単発で発現頻度は低く薬物の影響とは結び付け難い。

育生児の所見からは、その生後発育にほとんど差はなく、哺育率、行動等には変化はみられなかった²⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 溶血性

ウサギの血球で検討したところ溶血性は認められなかった²⁵⁾。

2) 抗原性

レプチラーゼの抗原性について、沈降反応、感作血球凝集反応およびPCA反応により検討したところ、100倍濃縮液にAdjuvantを加えて免疫したウサギ血清では明らかに抗体の産生が認められたが、臨床用濃度で免疫ウサギ血清では抗体産生は考えにくかった²⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	本成分は生物由来製品の指定成分である。
2. 有効期間又は使用期限	2年（使用期限を過ぎたものには使用しないこと） 冷所保存において30ヵ月間pH、活性に経時変化は認められない ²⁷⁾ 。
3. 貯法・保存条件	凍結をさけ冷所保存すること
4. 薬剤取扱い上の注意点	本剤は「一点カットアンプル」を使用しているのでヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	なし
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	なし
(3) 調剤上の留意点について	なし
5. 承認条件等	なし
6. 包装	レプチラーゼ注1単位：10管、50管 レプチラーゼ注2単位：10管、50管
7. 容器の材質	無色透明のガラス
8. 同一成分・同効薬	なし
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	レプチラーゼ=S注 輸入承認年月日：1966年8月18日 承認番号：1mL（41A輸）第360号 2mL（41A輸）第360号 平成16年6月2日付 薬食発第0602009号「医薬品関連医療事故防止対策強化・徹底について」に基づく販売名変更に伴う承認 承認番号 レプチラーゼ注1単位：21900AMX00776000 レプチラーゼ注2単位：21900AMX00777000
11. 薬価基準収載年月日	レプチラーゼ=S注1mL：1967年7月1日 レプチラーゼ=S注2mL：1981年9月1日 平成16年6月2日付 薬食発第0602009号「医薬品関連医療事故防止対策強化・徹底について」に基づく販売名変更に伴う薬価基準収載 レプチラーゼ注1単位：2007年6月15日 レプチラーゼ注2単位：2007年6月15日

X. 管理的事項に関する項目

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

「13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公示年月日 1977年10月28日

「効能・効果」「用法・用量」の変更

【効能・効果】

[変更前]

1. 外科、内科、耳鼻科領域の手術前後の出血
2. 婦人科領域…搔爬時出血・異常子宮出血

[変更後]

肺出血、鼻出血、口腔内出血、性器出血、腎出血、創傷よりの出血など

【用法・用量】

[変更前]

成人1日1～2クロブスイツキー単位（1～2管）、小児1日0.3～1.0クロブスイツキー単位（0.3～1.0管）を筋注する。

緊急時…1クロブスイツキー単位（1管）を直ちに静注し、症状に応じて更に1クロブスイツキー単位（1管）を筋注する。

手術時…手術施行30分前1クロブスイツキー単位（1管）を筋注又は15分前に静注する。

手術後…3日間1日1クロブスイツキー単位（1管）を筋注する。

婦人科

異常子宮出血の場合…初めに2クロブスイツキー単位（2管）以後1クロブスイツキー単位（1管）を筋注する。

[変更後]

通常、成人1日1～2クロブスイツキー単位、小児は1日0.3～1.0クロブスイツキー単位を静脈内又は筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

14. 再審査期間

なし

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

16. 各種コード

販売名	包装		HOT(13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
レプチラーゼ注 1単位	1mL	×10管	1081084010104	3329402A1037	620005237
		×50管	1081084010105		
レプチラーゼ注 2単位	2mL	×10管	1081091010104	3329402A2033	620005238
		×50管	1081091010105		

17. 保険給付上の注意

特になし

X I. 文 献

1. 引用文献

- 1) D. V. Klobusitzky : Wien Med. Wschr. 109(32)631 (1959)
- 2) D. V. Klobusitzky : P. König : Arch. exper. Path. u. Pharm. 181, 387 (1936)
- 3) T. Laurent et al. : Acta Chem. Scand. 12(9)1875~1877 (1958)
- 4) K. Stocker : Thromb. Diath. Haemorrh. 24(1/2)248~255 (1970)
- 5) 東菱薬品社内資料
- 6) 福武 勝博 他 : 基礎と臨床 9(13)3331~3347 (1975)
- 7) 金子 兵庫 他 : 基礎と臨床 9(9)2076~2078 (1975)
- 8) 古内 一郎 他 : 基礎と臨床 9(10)2073~2075 (1975)
- 9) 荻田 幸雄 他 : 基礎と臨床 9(10)2353~2357 (1975)
- 10) 田中 敏晴 他 : 臨床産婦人科20(5)401~405 (1966)
- 11) 志澤 壽郎 : 診療と新薬10(8)1819~1821 (1973)
- 12) 半沢 敦正 他 : 新薬と臨床 21(10)1829~1833 (1972)
- 13) 加々美光安 : レプチラーゼ講演要旨集 29-34 (1968)
- 14) 大羽 光興 他 : 基礎と臨床 9(10)2262~2276 (1975)
- 15) John M. K. MD. : J. Allergy Clin. Immunol. 91(4)867 (1993)
- 16) 有馬進太郎 他 : 医学のあゆみ 104(5)341~344 (1978)
- 17) 青木 茂 他 : レプチラーゼ文献集 51 (1963)
- 18) 斎藤 乾 : レプチラーゼ文献集 29 (1963)
- 19) 田中 敏晴 他 : 臨床産婦人科 20(5) 401~405 (1966)
- 20) 星崎 東明 : レプチラーゼ講演要旨集 79 (1968)
- 21) 佐々木達夫 他 : 社内資料
- 22) 浜中 敏義 他 : 基礎と臨床 9(10)89~102 (1975)
- 23) 社内資料
- 24) 尾崎 正毅 他 : 基礎と臨床 9(10)110~142 (1975)
- 25) 登坂 邦雄 他 : 基礎と臨床 9(10)143~150 (1975)
- 26) 寺前 順也 他 : 基礎と臨床 9(10)103~109 (1975)
- 27) 社内資料

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

- | | |
|---------------------|-----------|
| 1. 主な外国での発売状況 | 中国、インド、韓国 |
| 2. 海外における臨床支援
情報 | |

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

特になし

文献請求先

東菱薬品工業株式会社 安全性情報課
〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-10-1
TEL 03-3213-3923
FAX 03-3214-4070