

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

サイクリックAMP製剤
アクトシン[®]注射用300mg
 (ブクラデシンナトリウム注)
ACTOSIN[®] For Injection 300mg

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	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	1 アンプル中にブクラデシンナトリウム 300mg を含有
一般名	和名：ブクラデシンナトリウム（JAN） 洋名：Bucladesine Sodium（JAN）
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：2008年3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2008年6月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本 IF は 2019 年 3 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 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、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

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	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
(1) 和 名	2	14. その他	9
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	11
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	11
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	11
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	11
(2) 溶解性	3	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)	11
(3) 吸湿性	3	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	11
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	12
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	12
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	13
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	13
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、 比重、安定なpH域等	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(4) 中毒域	14
2. 製剤の組成	6	(5) 食事・併用薬の影響	15
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(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	15
(2) 添加物	6	2. 薬物速度論的パラメータ	15
(3) 電解質の濃度	6	(1) 解析方法	15
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 吸収速度定数	15
(5) その他	6	(3) パイオアベイラビリティ	15
3. 注射剤の調製法	6	(4) 消失速度定数	15
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(5) クリアランス	15
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(6) 分布容積	15
6. 溶解後の安定性	7		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
8. 生物学的試験法	8		

(7) 血漿蛋白結合率	15	13. 過量投与	23
3. 吸 収	15	14. 適用上の注意	23
4. 分 布	15	15. その他の注意	23
(1) 血液－脳関門通過性	15	16. その他	23
(2) 血液－胎盤関門通過性	15		
(3) 乳汁への移行性	16	IX. 非臨床試験に関する項目	24
(4) 髄液への移行性	16	1. 薬理試験	24
(5) その他の組織への移行性	16	(1) 薬効薬理試験	24
5. 代 謝	16	(2) 副次的薬理試験	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	16	(3) 安全性薬理試験	24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	16	(4) その他の薬理試験	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16	2. 毒性試験	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16	(1) 単回投与毒性試験	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16	(2) 反復投与毒性試験	24
6. 排 泄	16	(3) 生殖発生毒性試験	24
(1) 排泄部位及び経路	16	(4) その他の特殊毒性	24
(2) 排泄率	17	X. 管理的事項に関する項目	26
(3) 排泄速度	17	1. 規制区分	26
7. トランスポーターに関する情報	17	2. 有効期間又は使用期限	26
8. 透析等による除去率	17	3. 貯法・保存条件	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	26
1. 警告内容とその理由	18	5. 承認条件等	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18	6. 包 装	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	18	7. 容器の材質	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	18	8. 同一成分・同効薬	26
5. 慎重投与と内容とその理由	18	9. 国際誕生年月日	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
7. 相互作用	19	11. 薬価基準収載年月日	27
(1) 併用禁忌とその理由	19	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	27
(2) 併用注意とその理由	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
8. 副作用	20	14. 再審査期間	27
(1) 副作用の概要	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
(2) 重大な副作用と初期症状	20	16. 各種コード	27
(3) その他の副作用	20	17. 保険給付上の注意	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	21	XI. 文 献	28
(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	22	1. 引用文献	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	22	2. その他の参考文献	28
9. 高齢者への投与	23	XII. 参考資料	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23	1. 主な外国での発売状況	29
11. 小児等への投与	23	2. 海外における臨床支援情報	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23	XIII. 備 考	30
		その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1957年、Sutherlandはglycogen phosphorylaseを活性化する物質を発見し、その後それはサイクリックAMPであることを明らかにした。サイクリックAMPは細胞膜を通過しないが、その一連の誘導体の中で1962年合成されたジブチリルサイクリックAMPが細胞膜を通過し、最も高い活性を示すことが判明した。

第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）では、これらの研究に着目し、医薬品として実用化検討をすすめ、心筋収縮力の増強のほか、末梢循環の改善、代謝改善を有する特異な急性循環不全治療薬として開発し、1984年承認を得て発売に至った。その後、6年間の再審査期間を終了し、1991年12月に再審査結果の通知があり、再審査を終了した。また、医療事故防止対策として、「アクトシン注」から「アクトシン注射用300mg」に販売名の変更を申請し、2008年3月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)有効性

細胞内でのサイクリックAMPとしての作用を介して、急性循環不全を機能及び代謝の両面より改善する。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2)安全性

承認前の調査308例中報告された副作用は15.3%（47例）で、主な副作用は血圧低下4.5%（14件）、心拍数増加4.2%（13件）、心室性期外収縮1.6%（5件）等の循環器症状、悪心1.6%（5件）等の消化器症状であった。

承認後における使用成績調査I（6年間）2,095例中報告された副作用は12.5%（261例）で、主な副作用は血圧低下3.0%（62件）、頻脈0.9%（18件）等の循環器症状、悪心1.2%（24件）、嘔吐0.8%（16件）等の消化器症状、血糖値上昇4.0%（83件）であった。重大な副作用として、頻度不明であるが、高度な血圧低下、期外収縮・心室性頻拍・心房細動等の不整脈、肺動脈楔入圧上昇、心拍出量低下等が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

(3)製剤

経時変化を考慮して凍結乾燥とし、また、ワンポイントカットアンプルを使用した。（「IV. 製剤に関する項目」、「X. 管理的事項に関する項目」参照）

(4)治療（「V. 治療に関する項目」参照）

- 1) 心臓の一回拍出量を増加し、拡張期血圧を減少して脈圧を増加する。
- 2) 深部温度と皮膚温度の差を減少（末梢循環改善）し、尿量を増加する。
- 3) 血中インスリンを増加し、遊離脂肪酸及び無機リンを低減する。
- 4) ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩反応不良性急性循環不全に対しても臨床的意義が認められている。

(5)薬理学

1) ブクラデシンナトリウムは細胞膜を通過し、細胞内でサイクリックAMPとなることで、細胞内サイクリックAMP濃度を直接増加させることにより作用を発揮する。急性循環不全状態において心筋に直接作用し、心筋収縮力を増強するとともに、血管を拡張して末梢循環を改善し、心臓の後負荷を軽減する。さらに膵のインスリン分泌の亢進、肝グリコーゲンの動員等によりエネルギー代謝を改善する。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

2) β 受容体を介するドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩と異なり、 β 受容体を介さずに作用する。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

アクトシン®注射用 300mg

(2)洋 名

ACTOSIN® For Injection 300mg

(3)名称の由来

筋の収縮性蛋白であるアクトミオシンに由来する。

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

ブクラデシンナトリウム (JAN)

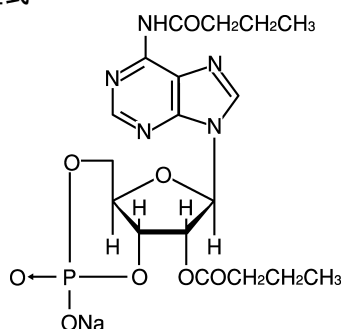
(2)洋 名 (命名法)

Bucladesine Sodium (JAN) 、 bucladesine (INN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{18}H_{23}N_5NaO_8P$

分子量 : 491.37

5. 化学名 (命名法)

sodium *N*⁶,2'-*O*-dibutyryl adenosine 3', 5'-cyclic phosphate

(IUPAC 命名法に準拠、名称調査会修正決定による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DBcAMP

治験番号 : DC-2797

7. CAS 登録番号

16980-89-5 [bucladesine sodium]

362-74-3 [bucladesine]

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(2) 溶解性

水、メタノール又はエタノールに溶けやすく、アセトン又はエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	溶解性 (日局による表現)	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)
メ タ ノ ー ル	溶けやすい	1.5
水	溶けやすい	1.7
酢 酸 (100)	溶けやすい	2.5
エタノール (95)	溶けやすい	7
<i>n</i> -ブタノール	溶けにくい	190
アセトニトリル	ほとんど溶けない	10,000 以上
テトラヒドロフラン	ほとんど溶けない	10,000 以上

(測定温度 20±5℃)

(3) 吸湿性

種々の湿度条件下で本品を保存する時、相対湿度の増加とともに含水率の増加がみられ、吸湿性であった。

本品は臨界相対湿度を持たず、また水分の性質は結晶水ではなく吸着水である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 240℃（分解）（210℃付近から微黄色を帯び始め、220～230℃では湿潤感を与え、240℃付近では発泡しつつ黒かっ色となって分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=2.7（リン酸、電位差滴定法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (273nm) : 350～370（脱水物換算 5mg、水 250mL）

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -30° ～ -33°（脱水物換算 0.1g、水 10mL、100mm）

pH 5.2～7.2（1→20）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

1) 粉末状態

本品の粉末は、気密容器中では温湿度に対して安定であり、また光に対しては極めて安定であった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	pH の低下がわずかに認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験（温度）	50℃	2 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	においの変化と pH の低下がわずかに認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験（温湿度）	40℃/ 75%RH	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	においの変化と pH の低下がわずかに認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験（温湿度）	25℃/ 75%RH	30 日	シャーレ開放	約 5% の含量低下、水分の増加、におい及び pH の変化、分解物の増加が認められた。
苛酷試験（光）	室内散光	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	実施した全試験項目において、変化は認められなかった。
苛酷試験（光）	日照灯 2500lx 連続照射	10 日	シャーレ開放	実施した全試験項目において、変化は認められなかった。

試験項目：外観、におい、確認試験、吸光度、旋光度、pH、溶状、類縁物質、水分、含量、薄層クロマトグラム

2) 水溶液状態

本品の 10% 水溶液を 10mL の無色アンプルに充填、密封し、試料とした。

本品は水溶液中では不安定であった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験（温度）	40℃	10 日	10mL 無色アンプル	約 30% の分解が認められた。
苛酷試験（温度）	室温	30 日	10mL 無色アンプル	約 15% の分解が認められた。
苛酷試験（光）	室内散光	30 日	10mL 無色アンプル	約 15% の分解が認められた。

試験項目：外観、含量、pH、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラム

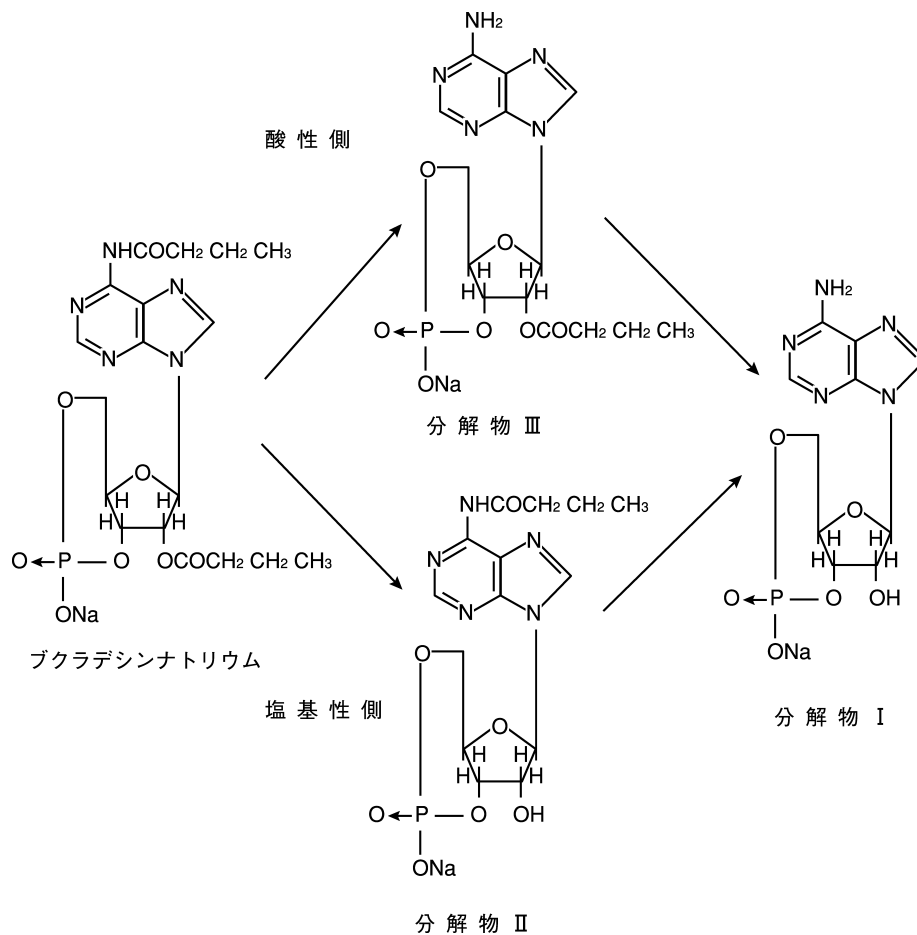
(2)強制分解による生成物

本品 1%水溶液の 60°C、51 時間加温により生成した分解物は次の 3 種である。

分解物 I : sodium adenosine 3', 5'-cyclic phosphate

分解物 II : sodium *N*⁶-butyryladenosine 3', 5'-cyclic phosphate

分解物 III : sodium 2'-*O*-butyryladenosine 3', 5'-cyclic phosphate



3. 有効成分の確認試験法

局外規「ブクラデシンナトリウム」による

4. 有効成分の定量法

局外規「ブクラデシンナトリウム」による

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：凍結乾燥注射剤

外観及び性状：1 アンプル中にブクラデシンナトリウム 300mg を含有。

添付溶解液は 1 アンプル中日本薬局方注射用水 5mL を含有する。

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

販売名	pH ^{注)}	浸透圧比 ^{注)} (生理食塩液対比)	外観
アクトシン 注射用 300mg	5.2~7.2	約 0.7~0.8	白色の塊又は粉末

注) 本剤 1 アンプルを添付溶解液 5mL に溶解した時。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(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

上記「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

なし

(3) 電解質の濃度

1 アンプル (300mg) 中 : Na⁺ 0.61mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液は 1 アンプル中日本薬局方注射用水 5mL を含有する。

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

調製方法：

1) 用時、添付の溶解液に溶解する。

2) 必要に応じ、日局ブドウ糖注射液、ブドウ糖・乳酸ナトリウム・無機塩類剤で希釈して用いることができる。

3) イスジリン及びエフオーワイと混合しないこと。（白濁又は不溶性物質の生成が認められる。）

<参考情報>

分割使用：溶解後も冷所（5℃）保存で 1 週間程度は安定であるが、汚染（細菌）等の観点から、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

長期保存試験では、4年の保存期間で規格の範囲内であった。苛酷試験ではにおい及びpHにわずかな変化を認めたが他の試験項目では変化は認められなかった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48ヵ月	最終包装 (無色アンプル/箱)	変化なし
苛酷試験 (温度)	50°C	2ヵ月	無色アンプル	においの変化と pH のわずかな低下
苛酷試験 (温湿度)	40°C/75%RH	3ヵ月	最終包装 (無色アンプル/箱)	pH のわずかな低下
苛酷試験 (光)	室内散光	3ヵ月	無色アンプル	変化なし
苛酷試験 (光)	日照灯 (2500lx)	10日	無色アンプル	変化なし

試験項目：

長期保存試験：外観、類縁物質、pH、含量

苛酷試験：性状（外観、におい）、確認試験（呈色反応、吸収の極大波長）吸光度、旋光度、pH、純度試験（溶状、類縁物質）、不溶性異物、含量、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラム

6. 溶解後の安定性

溶解後、室温7日間の保存で2～3%の含量低下とpHのわずかな低下が認められた。5°Cでの保存では変化は認められなかった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度試験	5°C	7日間	無色アンプル密封	変化なし
温度試験	室温 (20～25°C)	7日間	無色アンプル密封	7日後において含量は2～3%低下、pHは0.7～0.9低下した。
光試験	室内散光 (400～600lx、1日9時間)	7日間	無色アンプル密封	7日後において含量は2～3%低下、pHは0.7～0.9低下した。

試験項目：外観、含量、pH、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラム

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本項における医薬品名は試験実施当時のものである。

試験方法（表中の配合方法※）：

- ① 本剤1アンプルを添付溶解液（注射用水）5mLに溶解し、輸液500mLに加えて室温保存。
- ② 本剤1アンプルを添付溶解液（注射用水）5mLに溶解し、配合注射剤を1対1（容量比）で配合し室温保存。
なお、用時溶解して用いる注射剤は指定溶解液を用いて溶解したのち同様に配合した。
- ③ 本剤1アンプルを添付溶解液（注射用水）5mLに溶解し、トポテシン注（40mg/2mL）とともに500mL生理食塩液に添加し、室温保存。

結果：イスジリン-20及び注射用エフオーワイで外観変化が認められたが、輸液及びその他の注射剤には配合による変化は認められなかった。

品名		配合※ 方法	項目	配合前	配合 直後	3時間後	6時間後	24時間後
輸 液 剤	第一糖液 (5w/v%)	①	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	4.50	6.91	6.92	6.91	6.75
			含量(%)	/	100	/	99.7	100.1
	ソリタ T3号 G	①	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	5.07	5.18	5.17	5.15	5.18
			含量(%)	/	100	/	99.8	99.3
そ の 他 の 注 射 剤	イノバン注	②	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	4.27	5.62	5.60	5.59	5.53
			含量(%)	/	100	/	101.0	101.5
	メイロン 84	②	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	7.91	8.05	8.12	8.14	8.26
			含量(%)	/	100	/	98.2	98.9
	K.C.L.注射液(1号)	②	外観	黄色澄明	黄色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	5.62	5.84	5.82	5.78	5.69
			含量(%)	/	100	/	101.4	100.3
	キシロカイン 1%	②	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	6.58	6.44	6.41	6.40	6.31
			含量(%)	/	100	/	99.4	98.6
	ビタメジン静注用	②	外観	淡紅色澄明	淡紅色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	4.64	4.91	4.90	4.90	4.90
			含量(%)	/	100	/	101.1	100.8
	注射用エフォーワイ	②	外観	無色透明	白色沈殿	半透明粘着物質	半透明粘着物質	半透明粘着物質
			pH	7.18	5.75	/	/	/
			含量(%)	/	/	/	/	/
トポテシン注 ¹⁾	③	外観	無色透明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	
		pH	3.85	4.7	4.7	4.7	4.7	
		含量(%)	/	100	/	96.5	101.2	

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)クエン酸の無水酢酸溶液による呈色反応
- (2)希塩酸を加えて煮沸するとき、酪酸のにおいの発生
- (3)日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による
- (4)日局一般試験法「ナトリウム塩の定性反応(1)」による
- (5)日局一般試験法「リン酸塩の定性反応(2)」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11. 力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

ブクラデシンナトリウムの分解物

- I. sodium adenosine 3', 5'-cyclic phosphate
- II. sodium *N*⁶-butyryladenosine 3', 5'-cyclic phosphate
- III. sodium 2'-*O*-butyryladenosine 3', 5'-cyclic phosphate

「Ⅲ. 2. (2)強制分解による生成物」参照

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

急性循環不全における心収縮力増強、末梢血管抵抗軽減、インスリン分泌促進、血漿遊離脂肪酸及び無機リン低減ならびに利尿

2. 用法及び用量

用時、添付の溶解液に溶解し、ブクラデシンナトリウムとして1分間あたり0.005～0.2mg/kgを静脈内に投与する。

必要に応じて日局ブドウ糖注射液、ブドウ糖・乳酸ナトリウム・無機塩類剤で希釈する。

なお、投与量は患者の病態に応じ適宜増減する。

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

長時間体外循環を伴う開心術後の急性循環不全及び重症心不全等を対象とした総臨床症例308例のうち、効果判定が行われた298例中57.0%（170例）に著効あるいは有効の評価を得た。

(3)臨床薬理試験

1) 健康成人

健康成人（6例）に本剤200mg、7例に500mgを静脈内投与した結果、循環器系において、心拍数、心拍出量及び一回拍出量の増加、拡張期血圧の下降、尿量の増加を認め、代謝系において、インスリン及び血糖の増加を認めた。

2) 患者における臨床薬理試験

本剤は心臓の一回拍出量を増加し、拡張期血圧を減少して脈圧を増加する²⁾。さらに深部温度と皮膚温度の差を減少（末梢循環改善）し³⁾、尿量を増加する⁴⁾。また、血中インスリンを増加し、遊離脂肪酸及び無機リンを低減することが認められている³⁻⁶⁾。

2) 山田崇之ほか：日本胸部外科学会雑誌 1982;30(10):1712-1718

3) 呉 大順ほか：医学と薬学 1982;8(5):1745-1754

4) 山村秀夫ほか：医学のあゆみ 1982;123(12・13):1100-1114

5) 佐藤清春：日本胸部外科学会雑誌 1980;28(3):425-437

6) 末盛郁男、吉武潤一：麻酔 1977;26(5):528-533

(4)探索的試験

1) 用量反応探索試験⁷⁾

本剤の開心術後患者の血行動態におよぼす影響を0.05mg/kg/分～0.3mg/kg/分の用量で検討し、用量依存的な心係数の増加、1回心拍出量の増加及び全末梢血管抵抗の低下がみられた。また、これらの効果は約2時間持続した。

7) 山田崇之ほか：日本胸部外科学会雑誌 1982;30(10):1719-1724

2) ドパミン、ドブタミンとの比較

ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩反応不良性急性循環不全に対しても臨床的意義が認められている^{8,9)}。

8) 小林公也ほか：脈管学 1989;29(1):43-48

9) 的場宗敏：日本内科学会雑誌 1987;76(12):1819-1824

(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

開心術後の急性循環不全 164 例を対象として実施されたプラセボとの二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められている。

① 長時間体外循環を伴った開心術 135 症例を対象としたプラセボとの二重盲検試験の結果、代謝改善度、末梢循環改善度、全般改善度及び有用度の判定で本剤投与群はプラセボ投与群に比較して有意にすぐれていることが確認された⁴⁾。

4) 山村秀夫ほか：医学のあゆみ 1982;123(12・13):1100-1114

② 体外循環 2 時間以上を伴う開心術 29 症例を対象としたプラセボとの二重盲検試験においても本剤の有用性が認められている¹⁰⁾。

10) 吉武潤一ほか：臨床と研究 1983;60(4):1279-1286

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）

使用成績調査

本剤の承認用量（0.005～0.2mg/kg/min）投与症例での改善（改善以上）率は、承認時までの成績とほぼ同等であった。

改善率 (改善以上)	承認時までの成績	使用成績調査
	56.5% (153/271 例)	53.2% (919/1,729 例)

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

サイクリック AMP 誘導体

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ブクラデシンナトリウムの作用の基本は細胞膜を通過してそれ自身がサイクリック AMP に変化し、細胞内のサイクリック AMP を直接増加させることにある。心臓に対しては、収縮力を増強して心拍出量を増加する。さらに末梢血管を拡張して血管抵抗を軽減し、心臓の負荷を減少させるとともに末梢循環を改善する。一方、代謝面では肝グリコーゲンを動員するとともに、カテコールアミンで抑制されている膵ラ氏島からのインスリン分泌を促進する。増加したインスリンは、カテコールアミンにより亢進している脂肪分解を抑制して遊離脂肪酸を低減させる一方、糖の組織内取り込みを促進する。この結果、急性循環不全において、エネルギー代謝は促進され、組織では高エネルギーリン酸化物質の減少が抑制される。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 細胞膜通過性

サイクリック AMP と異なりブクラデシンナトリウムは細胞膜を通過し、直接細胞内で作用する（イヌ）¹¹⁾。

2) ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害作用

サイクリック AMP の分解酵素である PDE の活性を阻害するが、ブクラデシンナトリウム自身は PDE による分解を受けない（イヌ）。

3) 心機能賦活作用

ブクラデシンナトリウムは細胞内で PDE を阻害する一方、脱アシル化酵素によりサイクリック AMP に分解され、蛋白リン酸化酵素を活性化し¹²⁾、Ca⁺⁺移動を増加して（イヌ）、心筋の収縮・弛緩を活発にする（イヌ、モルモット、ラット）¹³⁾。

またこの心機能賦活作用はβ - 遮断薬によって阻害されない（イヌ）^{11,13)}。

4) 末梢循環改善作用^{2~5,10,11,14)}

末梢血管を拡張し、血管抵抗を軽減する（イヌ）。

5) 利尿作用¹⁵⁾

腎血流量を増加し、尿排泄量を増加する（イヌ）。

6) エネルギー代謝改善作用

急性循環不全時に増加するカテコールアミンのインスリン分泌抑制を解除し、さらに分泌を亢進する（ラット）^{2~6,10,16)}。これにより組織の糖の取り込みを促進し、エネルギー代謝を改善する（ラット、ウサギ）^{16,17)}。

7) 生存率増加作用

エンドトキシンショック（マウス）¹⁸⁾、ドラムショック（ラット）¹⁶⁾の生存率を増加する。

(3)作用発現時間・持続時間

作用持続時間：約 2 時間⁷⁾。「V. 3. (4).1)用量反応探索試験」参照

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

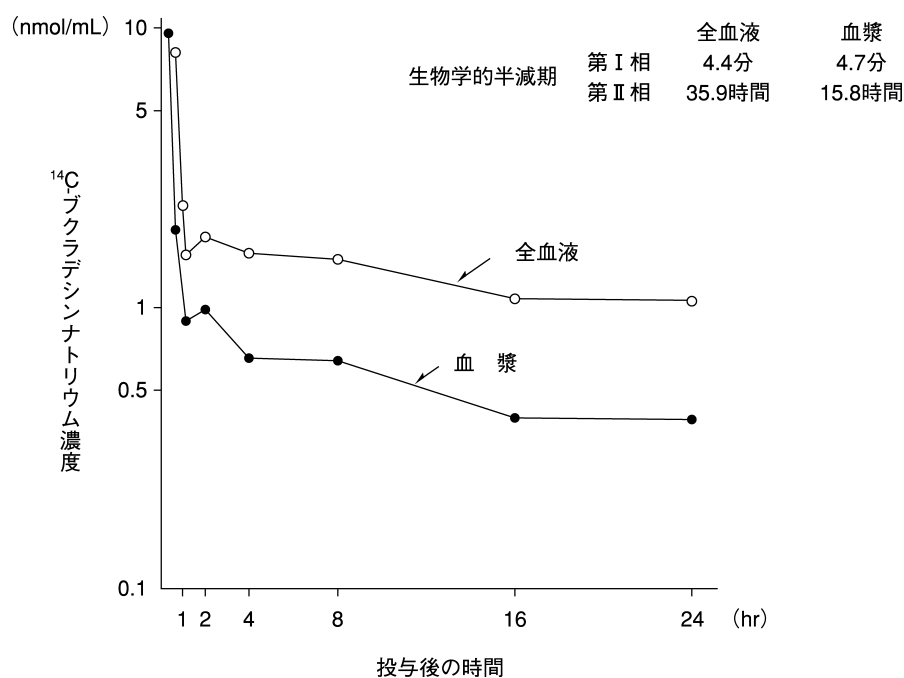
1) 単回投与における血中濃度

健康成人（5例）にブクラデシンナトリウムを 300mg 静注した場合、未変化体の $t_{1/2}$ は 5.5 分であった。

<参考：ラット、イヌ>

①ラット

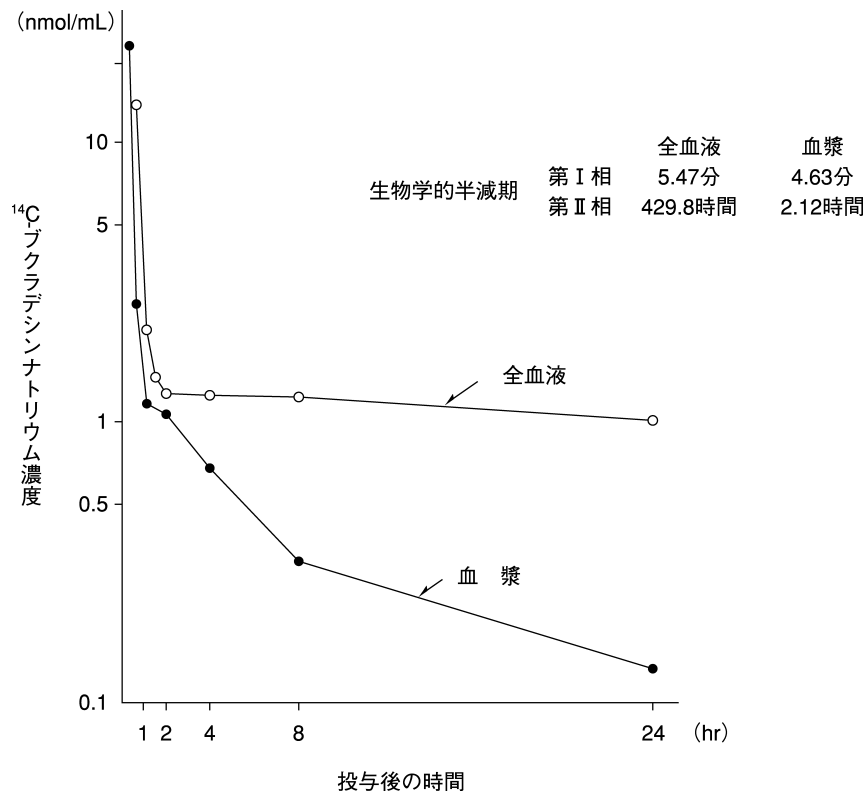
ラットに ^{14}C -ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与した場合、血中濃度は投与後 1 時間までは急速に減少したが、その後は緩やかに減少し、二相性の推移を示した。また血球結合率は経時的に増加し、投与後 24 時間では 78.6%に達した。全血液中濃度は血漿中濃度にくらべ、明らかな濃度の持続がみられたが、これはこの血球結合率の増加によるものと推察された。



^{14}C -ブクラデシンナトリウム 10mg/kg 静注後の全血、血漿中濃度推移（ラット、n=4）

②イヌ

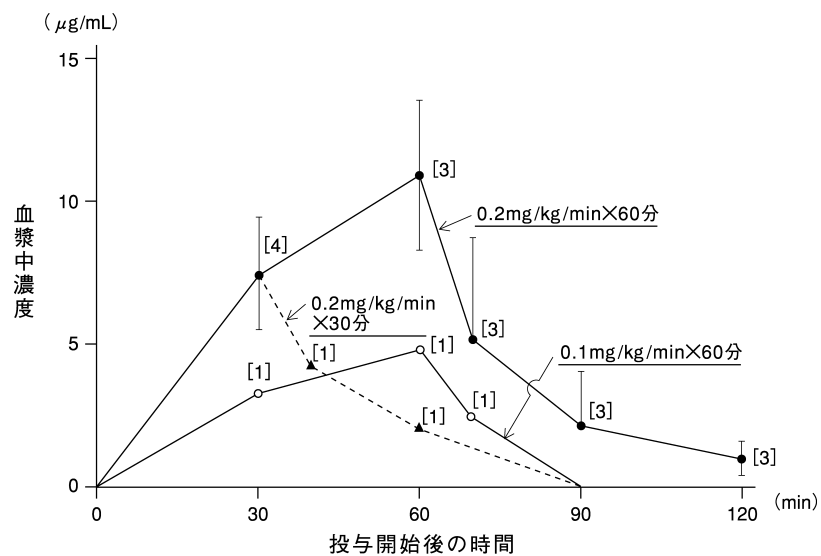
ビーグル犬に ^{14}C -ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与した場合、血中濃度は投与後 1 時間までは急速に減少したが、その後は緩やかに減少し、二相性の推移を示した。第 I 相の減少が急速であることから、ラットの場合と同様、イヌにおいても静脈内投与後体内に急速に分布すると推察された。血球結合率は投与後 24 時間以降、90%以上を維持した。全血液中濃度は血漿中濃度にくらべ、明らかな濃度の持続がみられたが、これはこの血球結合率の増加によるものと推察された。



¹⁴C-ブクラデシンナトリウム 10mg/kg 静注後の全血、血漿中濃度推移 (イヌ、n=4)

2) 点滴投与における血中濃度

開心術後患者 (5 例) にブクラデシンナトリウムを点滴静注した場合、未変化体の血漿中濃度は経時的に増加し、投与速度に比例した。点滴開始 60 分では 0.1mg/kg/min で平均 4.7 μ g/mL、0.2mg/kg/min では平均 10.83 μ g/mL に達し、点滴終了後は速やかに減少した。なお、血漿中には代謝物は認められなかった。



ブクラデシンナトリウムの血漿中濃度推移

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

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

<参考：ラット>

¹⁴C-ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与時の放射能の血漿蛋白結合率は投与 15 分、4、24、72 時間後で、それぞれ平均 31.9、44.3、47.4、44.0%とほぼ一定していた（ラット）。

3. 吸 収

(1)腸肝循環

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C-ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与した場合、胆汁中への放射能の排泄は急速に起こり、投与後 2 時間までにほぼ終了した。その後はわずかに増加し 24 時間で投与量の 17%に達した。この採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に投与すると、投与後 24 時間までに胆汁中に投与量の約 20%、尿中に約 36%が排泄された。胆汁中排泄量が糞中排泄量を上回ること、及び十二指腸内投与で再吸収が確認されたことより、腸肝循環が推察された。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C-ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与した場合、放射能は脳内に移行した。

「Ⅶ.4.(5)その他の組織への移行性」参照

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠ラットに ^{14}C -ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与した場合、胎盤及び胎児中放射能濃度は、投与 24 時間後において、それぞれ母体全血中濃度の 1.62~1.81 倍及び 0.41~0.46 倍を示した。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

分娩後ラットに ^{14}C -ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与した場合、乳汁中濃度は投与 30 分、1、2、4、24 時間後において、それぞれ母体全血中濃度の 0.48、0.73、0.96、2.49、0.83 倍を示した。

(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：ラット>

体組織への分布

ラットに ^{14}C -ブクラデシンナトリウムを 10mg/kg 単回静脈内投与した場合、放射能は急速に各組織に分布し、その後は血液中濃度とほぼ同じ推移を示し、緩やかに減少した。各組織別では、肝及び腎で著しく高く、投与後 1 時間で、全血中濃度の約 88 倍及び 57 倍であった。次いで副腎、腹部大動脈、肺、膀胱、副睾丸、唾液腺、脳下垂体（全血中濃度の約 3~6.7 倍）、続いて脾、心、胸腺、甲状腺、睾丸、脂肪（全血中濃度の約 1.3~2.8 倍）の順であり、筋肉及び脳では低かった（それぞれ全血中濃度の約 0.8 及び 0.3 倍）。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ラット>

^{14}C -ブクラデシンナトリウム投与ラットにおける尿、胆汁、血液及び組織中代謝物の検討結果より、ブクラデシンナトリウムは組織に取り込まれ脱アシル化酵素により、 N^6 -モノブチリルサイクリック AMP、 $2'$ - O -モノブチリルサイクリック AMP 及びサイクリック AMP に代謝される。そして内因性のサイクリック AMP と同様の代謝を受けると考えられている。

(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

活性代謝物： N^6 -モノブチリルサイクリック AMP 及びサイクリック AMP

(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

主として腎臓から尿中に排泄される。

(2)排泄率

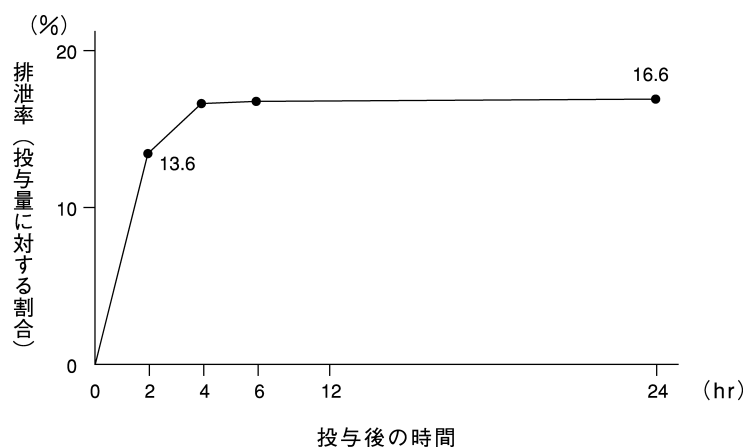
1) 健康成人

a) 単回投与

健康成人（5例）にブクラデシナトリウムを500mg単回投与した時の未変化体の尿中排泄率は、投与後3時間までで投与量の11.0%であった。2'-O-モノブチリルサイクリックAMPが投与量の0.5%排泄されたが、N⁶-モノブチリルサイクリックAMPは排泄されなかった。また、ブクラデシナトリウムを300mg単回投与した時の未変化体の尿中排泄は、投与後2時間で終了し、投与後2時間までの尿中排泄率は投与量の18.0%であった。代謝物の尿中排泄も2時間で終了し、2'-O-モノブチリルサイクリックAMP及びN⁶-モノブチリルサイクリックAMPがそれぞれ投与後2時間までに0.5%及び6.5%排泄された。サイクリックAMPの尿中排泄は認められなかった。

b) 点滴投与

健康成人（5例）にブクラデシナトリウムを0.2mg/kg/minの速度で30分間点滴静注した時の未変化体の尿中排泄率は、投与後2時間で投与量の13.6%であった。それ以降、徐々に排泄され24時間で16.6%に達した。



ブクラデシナトリウム静脈内点滴投与時の未変化体の尿中排泄率
(健康成人、0.2mg/kg/min×30分、n=5)

2) 開心術後患者

開心術後患者（5例）にブクラデシナトリウムを6~12mg/kg点滴静注した場合、尿中未変化体排泄率は2時間後14.6%に、24時間後15.1%に達した。代謝物ではN⁶-モノブチリルサイクリックAMPの排泄が5例中3例に認められ、平均で2.4%が排泄された。サイクリックAMP及び2'-O-モノブチリルサイクリックAMPの排泄は認められなかった。以上の成績より開心術後患者におけるブクラデシナトリウム投与時の尿中排泄は、健康成人の場合とほぼ同様であると考えられた。

(3)排泄速度

「VII. 6. (2) 排泄率」参照

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）

該当しない

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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 急性心筋梗塞及び心筋症の患者〔全身状態が悪化するおそれがある。〕
- (2) 不整脈のある患者〔不整脈が悪化するおそれがある。〕
- (3) 糖尿病の患者（「重要な基本的注意」の項参照）

解説：(1) 承認時、急性心筋梗塞 20 例中 6 例に心拍数増加、狭心痛等が、また心筋症 23 例中 9 例に期外収縮増加等の副作用の発現が報告されている。これらの疾患では循環動態等のわずかな変化でも致命的となる場合があるので、薬剤の投与は特に慎重に行わなくてはならない。

(2) 他の急性循環不全治療剤において、ドパミン塩酸塩で不整脈が 8.41%（201 例/2389 例）、ドブタミン塩酸塩で期外収縮が 3.5%（16 例/461 例）と比較的高率にみられたと報告されている。また本剤においても承認時、期外収縮の増加等の不整脈が 1.9%（6 例/309 例）報告されている。不整脈の悪化は、心室細動等の致命的不整脈・心停止につながる危険性があるため、慎重に投与しなくてはならない。

(3) 糖尿病の患者ではインスリン分泌が不十分で、本剤投与により高血糖を生じやすく、その回復も遅い。また処置としてのインスリン製剤等による血糖コントロールも難しくなるため、慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与前に**体液、呼吸等全身管理に必要な処置**を行うこと。
- (2) 投与中は**血圧、脈拍数、心電図、尿量、全身状態、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量、血液ガス等の観察**を行うこと。
- (3) 用量の増加に伴い、循環器系副作用（血圧低下、心拍数増加等）の発現頻度が高まる傾向がみられるので、投与開始にあたっては**少量から始める**こと。
- (4) 本剤は末梢血管収縮作用を示さないので**過度の血圧低下**を伴う場合は、末梢血管収縮薬を投与するなど、他の適切な処置を考慮すること。
- (5) 本剤は血糖上昇作用を有するため、投与中は**血糖値**に注意し、著しい上昇が認められた場合は、インスリン製剤の投与、本剤の減量・中止等適切な処置を行うこと。

解説：(1) 第二次救命処置において救急薬剤の使用前に不可欠な基本的事項である。

- (2) 一般に、末梢血管拡張作用を有するものは、血液ガスに変動をもたらすことが知られており、本剤も副作用としてそのような報告があるので観察項目として血液ガスの項を追加し、予め注意を喚起することとした（血液ガスとは、血液に含まれる酸素（O₂）、炭酸ガス（CO₂）、窒素（N₂）などをさし、最もよく利用されるものは、動脈血の酸素分圧（PaO₂）で、他に動脈血炭酸ガス分圧（PaCO₂）及び混合静脈血酸素分圧（PvO₂）がある）。
- (3) 本剤の副作用である血圧低下、心拍数増加、不整脈発現の3項目の合計が用量依存的（注入速度の増加に従い）に増加する傾向が認められている。しかし低用量でも有効性は確保できることがわかり、追加された項目である。なお、嘔気・嘔吐については用量との相関は認められず、個人差によるものと推測される。
- (4) 本剤は末梢血管拡張作用を有し、血圧は通常低下する。したがって過度の血圧低下がある場合は昇圧作用を有する薬剤（ドパミン塩酸塩、ノルアドレナリン等）を投与し、収縮期血圧を少なくとも80mmHg以上に維持する必要がある。これは心臓や脳など生命維持に重要な臓器への最少限の灌流圧を維持するためである。
- (5) 本剤は生体内サイクリック AMP と同様にグリコーゲンホスホリラーゼを活性化し、肝における解糖作用を促進する。また膵ラ氏島においては、カテコールアミンにより抑制されたインスリン分泌を促進する。したがって本剤投与後は、血糖値及び血中インスリン値の両者が上昇し、糖の組織内取り込みが促進されて、エネルギー代謝が改善される。すなわち、血糖上昇作用は本剤の薬理特性であり、たとえば本剤注入速度 0.2mg/kg/min、総投与量 200～600mg の場合、投与前に比して平均 100mg/dL 前後の血糖上昇が報告されている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1)副作用の概要

3. 副作用

承認前の調査 308 例中報告された副作用は 15.3% (47 例) で、主な副作用は血圧低下 4.5% (14 件)、心拍数増加 4.2% (13 件)、心室性期外収縮 1.6% (5 件) 等の循環器症状、悪心 1.6% (5 件) 等の消化器症状であった。

承認後における使用成績調査 I (6 年間) 2,095 例中報告された副作用は 12.5% (261 例) で、主な副作用は血圧低下 3.0% (62 件)、頻脈 0.9% (18 件) 等の循環器症状、悪心 1.2% (24 件)、嘔吐 0.8% (16 件) 等の消化器症状、血糖値上昇 4.0% (83 件) であった。

(2)重大な副作用と初期症状

3. 副作用

(1) 重大な副作用 (頻度不明^{注)})

高度な血圧低下、期外収縮・心室性頻拍・心房細動等の不整脈、肺動脈楔入圧上昇、心拍出量低下等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は減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注) 自発報告で認められている副作用のため頻度不明。

(3)その他の副作用

3. 副作用

(2) 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、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	胸部不快感、胸痛、頻脈、動悸等	
呼吸器	動脈血酸素分圧 (PaO ₂) 低下等	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振	腹痛
肝 臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等
腎 臓		BUN 上昇、血中クレアチニン上昇等
その他	尿糖、高血糖、頭痛、けん怠感、熱感、四肢冷感、発汗	注射部発赤

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時までの調査	使用成績調査	計
調査施設数	49	242	291
調査症例数	308	2,095	2,403
副作用発現症例数	47	261	308
副作用発現件数	55	338	393
副作用発現症例率	15.3%	12.5%	12.8%

時期	承認時までの調査	使用成績調査	計
副作用の種類	発現件数 (発現率%)		
中枢・末梢神経系障害	1 (0.3)	5 (0.24)	6 (0.25)
頭痛	1 (0.3)	5 (0.24)	6 (0.25)
自律神経系障害	6 (0.29) 6 (0.25)		
発汗	3 (0.14)	3 (0.12)	3 (0.12)
冷汗	2 (0.09)	2 (0.08)	2 (0.08)
口渇	1 (0.05)	1 (0.04)	1 (0.04)
胃腸系障害	7 (2.3)	64 (3.05)	71 (2.95)
嘔気	5 (1.6)	24 (1.15)	29 (1.21)
悪心		8 (0.38)	8 (0.33)
嘔吐	1 (0.3)	16 (0.76)	17 (0.71)
嘔気・嘔吐		16 (0.76)	16 (0.67)
食欲不振		3 (0.14)	3 (0.12)
上腹部痛		2 (0.09)	2 (0.08)
腹鳴	1 (0.3)	—	1 (0.04)
肝臓胆管系障害		2 (0.09)	2 (0.08)
肝障害		1 (0.05)	1 (0.04)
AST(GOT)上昇		1 (0.05)	1 (0.04)
ALT(GPT)上昇		1 (0.05)	1 (0.04)
代謝栄養障害		86 (4.11)	86 (3.58)
血糖値上昇		83 (3.96)	83 (3.45)
糖尿		3 (0.14)	3 (0.12)
BUN上昇		1 (0.05)	1 (0.04)
血中クレアチニン上昇		1 (0.05)	1 (0.04)
LDH上昇		1 (0.05)	1 (0.04)
低カルシウム血症		1 (0.05)	1 (0.04)
心臓血管障害	16 (5.2)	63 (3.01)	79 (3.25)
血圧低下	14 (4.5)	62 (2.96)	76 (3.16)
高血圧増悪		1 (0.05)	1 (0.04)
肺動脈楔入圧上昇	2 (0.6)	—	2 (0.08)
心拍出量低下	1 (0.3)	—	1 (0.04)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	2 (0.6)		2 (0.08)
狭心症	2 (0.6)	—	2 (0.08)
心拍数リズム障害	21 (6.8)	49 (2.34)	70 (2.91)
動悸	3 (1.0)	6 (0.29)	9 (0.37)
心拍数増加	13 (4.2)	1 (0.05)	14 (0.58)
頻脈		18 (0.86)	18 (0.75)
洞性頻脈		3 (0.14)	3 (0.12)
脈拍数増加		1 (0.05)	1 (0.04)
心室性期外収縮	5 (1.6)	7 (0.33)	12 (0.50)
発作性心房性頻拍症		2 (0.09)	2 (0.08)
上室性頻脈		1 (0.05)	1 (0.04)
心室性頻拍	1 (0.3)	3 (0.14)	4 (0.17)
心房細動		6 (0.29)	6 (0.25)
上室性不整脈		1 (0.05)	1 (0.04)
洞性不整脈		1 (0.05)	1 (0.04)
不整脈		2 (0.09)	2 (0.08)
徐脈		1 (0.05)	1 (0.04)

時期	承認時までの調査	使用成績調査	計
副作用の種類	発現件数 (発現率%)		
心臓外血管障害	1 (0.3)	4 (0.19)	5 (0.21)
四肢冷感		2 (0.09)	2 (0.08)
末梢冷感		1 (0.05)	1 (0.04)
毛細血管抵抗性低下		1 (0.05)	1 (0.04)
出血傾向	1 (0.3)	—	1 (0.04)
呼吸器系障害		13 (0.62)	13 (0.54)
息苦しい		1 (0.05)	1 (0.04)
喘鳴		1 (0.05)	1 (0.04)
動脈血酸素分圧低下		8 (0.38)	8 (0.33)
肺混合静脈血酸素分圧低下		1 (0.05)	1 (0.04)
動脈血ガス分析悪化		2 (0.09)	2 (0.08)
肺内シャント増加		1 (0.05)	1 (0.04)
赤血球障害	1 (0.3)		1 (0.04)
溶血	1 (0.3)	—	1 (0.04)
白血球網内系障害		1 (0.05)	1 (0.04)
好酸球増多		1 (0.05)	1 (0.04)
泌尿器系障害		6 (0.29)	6 (0.25)
腎不全		1 (0.05)	1 (0.04)
尿量減少		5 (0.24)	5 (0.21)
一般的全身障害	3 (1.0)	18 (0.86)	21 (0.87)
胸痛		3 (0.14)	3 (0.12)
胸部不快感		3 (0.14)	3 (0.12)
疲労		1 (0.05)	1 (0.04)
けん怠感	1 (0.3)	6 (0.29)	7 (0.29)
腹水		1 (0.05)	1 (0.04)
発熱	1 (0.3)	—	1 (0.04)
顔面潮紅	1 (0.3)	5 (0.24)	6 (0.25)
熱感	1 (0.3)	1 (0.05)	2 (0.08)
四肢潮紅		1 (0.05)	1 (0.04)
適応部障害		2 (0.09)	2 (0.08)
注射部発赤		2 (0.09)	2 (0.08)

使用成績調査の期間

1984年7月24日～1990年7月23日

() %

(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

背景因子		症 例 数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
性	男	1,217	149	12.2
	女	876	112	12.8
年 齢	10歳未満	80	3	3.8
	10～19歳	43	4	9.3
	20～29歳	49	4	8.2
	30～39歳	106	10	9.4
	40～49歳	232	27	11.6
	50～59歳	483	67	13.9
	60～69歳	538	70	13.0
	70～79歳	410	63	15.4
急性循環不全の状態像	80歳以上	153	13	8.5
	一般術後循環不全	349	27	7.7
	心臓術後循環不全	788	91	11.5
	心不全	658	108	16.4
	ショック	204	17	8.3
	急性心筋梗塞	78	14	17.9
*注 入 速 度	そ の 他	18	4	22.2
	0.005未満	262	18	6.9
	0.005～0.01 未満	519	46	8.9
	0.01 ～0.02 未満	348	58	16.7
	0.02 ～0.05 未満	358	49	13.7
	0.05 ～0.10 未満	352	47	13.4
併 用 薬 剤	0.10 ～0.20	246	42	17.1
	なし	280	18	6.4
手 術	あり	1,815	243	13.4
	なし	816	127	15.6
合 併 症	あり	1,279	134	10.5
	なし	590	65	11.0
	あり	1,493	194	13.0

*単位 mg/kg/min

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

4. 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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

解説：動物実験（生殖試験）において催奇形性等の問題点は認められていないが、妊娠中の急性循環不全に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ないので、少量より開始するなど慎重に投与すること。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

7. 適用上の注意

(1) 投与方法：点滴あるいは持続注入器により静脈内に投与すること。

(2) 調製方法：

1) 必要に応じ、日局ブドウ糖注射液、ブドウ糖・乳酸ナトリウム・無機塩類剤で希釈して用いることができる。

2) イスジリン及びエフオーワイと混合しないこと。（白濁又は不溶性物質の生成が認められる。）

(3) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

解説：(1) 用法・用量に示されるとおり本剤の投与は0.005～0.2mg/kg/分で持続的に静脈内投与する。

(2) 1) 承認時、主として用いられた輸液剤であり、他の輸液も用いられる可能性がある。

2) 本剤1アンプル（300mg）を添付溶解液（注射用水）5mLに溶解し、配合注射剤を1対1（容量比）で配合し、室温保存した時の結果である。なおエフオーワイは指定溶解液を用いて溶解した¹⁹⁾。

「IV.7.他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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

中枢神経系（マウス、ラット、ネコ、ウサギ）、呼吸・循環器系（イヌ）、自律神経系（ウサギ、イヌ、ネコ）、平滑筋（モルモット、マウス、イヌ、ラット）、骨格筋（ウサギ）、局所麻酔作用（モルモット）、腎機能（ラット）、内分泌系（健康成人）に及ぼす影響を検討したところ、主な薬理作用としての心・血管系への作用及びインスリン増加作用のほか弱い中枢抑制作用、平滑筋抑制作用が認められたが、自律神経系、骨格筋、内分泌機能などに対しては、臨床上、特に問題となるような作用は認められなかった。

(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

静脈内投与時の LD₅₀ はマウス 545mg/kg、ラット 459mg/kg である。

(2)反復投与毒性試験

1) 2週間投与（ラット）

ラットに2週連続して静脈内投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを調べた。10mg/kgの用量では毒性的に異常を認めなかったが、50mg/kg以上では軽度の中枢抑制症状、肝重量の増加が認められた。250mg/kgではさらに尿量増加、尿糖陽性、また雌では摂食量増加、体重増加の促進が認められ、他に間質性心筋炎などの過大用量での薬理作用と考えられる現象が認められた。

2) 26週間投与（ラット）

ラットに26週連続して静脈内投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを調べた。0.6mg/kgの用量で何ら異常を認めなかったが、2.5mg/kg以上では肝重量の増加、10mg/kg以上ではさらに尿電解質及び尿蛋白排泄量の増加、腎重量の増加ならびに腎の加齢性病変の増強が認められた。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期

ラットの静脈内投与試験において、親動物の生殖能力等に対しては30mg/kgまでの用量で、また胎児に対しては120mg/kgまでの用量で影響は認められなかった。

2) 器官形成期

ラット²⁰⁾、マウス及びウサギの静脈内投与試験において、母動物に対しては、それぞれ12.5、50及び10mg/kgまでの用量で、児に対してはそれぞれ50、300及び150mg/kgまでの用量で影響は認められず、催奇形性も認められなかった。

3) 周産期・授乳期

ラットの静脈内投与試験において30mg/kgまでの用量で母動物及び出生児へ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

モルモットにおける全身アナフィラキシー反応及びPCA反応ならびにマウスにおける特異的IgE抗体産

生について試験をした結果、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性試験

Rec-assay、*S.typhimurium* 及び *E.coli* を用いた復帰変異試験ならびにチャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験において、変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4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) 薬局での取扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照

(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）

該当しない

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

アクトシン注射用 300mg 10 アンプル

（溶解液 日局注射用水 5mL 10 アンプル添付）

7. 容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アクトシン軟膏 3%

同 効 薬：ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1984年7月24日（日本）

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX01459

注：旧販売名：アクトシン注 承認年月日：1984年7月24日

11.薬価基準収載年月日

2008年6月20日（販売名変更による）

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

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 1991年12月12日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14.再審査期間

1984年7月24日～1990年7月23日（終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

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
アクトシン注射用 300mg	102481403	2119405D1035	620007163

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 田上直美ほか：病院薬学 1996;22(5):457-465
- 2) 山田崇之ほか：日本胸部外科学会雑誌 1982;30(10):1712-1718
- 3) 呉 大順ほか：医学と薬学 1982;8(5):1745-1754
- 4) 山村秀夫ほか：医学のあゆみ 1982;123(12・13):1100-1114
- 5) 佐藤清春：日本胸部外科学会雑誌 1980;28(3):425-437
- 6) 末盛郁男、吉武潤一：麻酔 1977;26(5):528-533
- 7) 山田崇之ほか：日本胸部外科学会雑誌 1982;30(10):1719-1724
- 8) 小林公也ほか：脈管学 1989;29(1):43-48
- 9) 的場宗敏：日本内科学会雑誌 1987;76(12):1819-1824
- 10) 吉武潤一ほか：臨床と研究 1983;60(4):1279-1286
- 11) Nozaki H and Okuaki A : Tohoku J Exp Med 1975;115(2):145-154
- 12) 松下 哲ほか：心臓 1985;17(4):379-387
- 13) Imai S, et al. : Jpn J Pharmacol 1974;24(4):499-510
- 14) 野崎洋文ほか：脈管学 1975;15(5):329-333
- 15) 岡原 猛：大阪市立大学医学雑誌 1974;23(1-13):71-83
- 16) 末盛郁男：麻酔 1976;25(6):547-557
- 17) 小田利通ほか：麻酔 1981;30(7):672-680
- 18) 宮川富三雄ほか：医学と薬学 1982;8(5):1735-1739
- 19) 木村和哲ほか：病院薬学 1985;11(4):355-358
- 20) 原田滋雄ほか：応用薬理 1984;27(3):585-597

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店
日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料