
医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

急性心不全治療剤

アデール[®]点滴静注用 5mg

コルホルシンダロパート塩酸塩製剤

Adehl[®] for I.V. Infusion 5mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	毒薬、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バイアル中 コルホルシンダロパート塩酸塩 5mg 含有
一般名	和名：コルホルシンダロパート塩酸塩 洋名：Colforsin daropate hydrochloride
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：2009年7月1日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：1999年1月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2020 年 8 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://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 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、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に審査・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。
- ②I 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】

- ①I 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。
②I 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（PDF）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、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、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、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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
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 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 22
2. 薬理作用 22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 30
2. 薬物速度論的パラメータ 33
3. 吸収 33
4. 分布 33
5. 代謝 34
6. 排泄 34
7. トランスポーターに関する情報 35
8. 透析等による除去率 35

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 36
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 36
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 36
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 36
5. 慎重投与内容とその理由 36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 37
7. 相互作用 37
8. 副作用 38
9. 高齢者への投与 41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 41
11. 小児等への投与 41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 41
13. 過量投与 41
14. 適用上の注意 41

15. その他の注意	41	XI. 文献	
16. その他	41	1. 引用文献	47
		2. その他の参考文献	48
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	42	1. 主な外国での発売状況	49
2. 毒性試験	43	2. 海外における臨床支援情報	49
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	45	その他の関連資料	50
2. 有効期間又は使用期限	45		
3. 貯法・保存条件	45		
4. 薬剤取扱い上の注意点	45		
5. 承認条件等	45		
6. 包装	45		
7. 容器の材質	45		
8. 同一成分・同効薬	45		
9. 国際誕生年月日	45		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46		
11. 薬価基準収載年月日	46		
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	46		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	46		
14. 再審査期間	46		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46		
16. 各種コード	46		
17. 保険給付上の注意	46		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インド地方に自生するシソ科植物 *Coleus forskohlii* は、古代ヒンズー医学書に、心臓病、腹痛、呼吸器疾患、排尿痛などの治療に有効であることが記載されている。この *Coleus forskohlii* の根から抽出されたジテルペンに強心効果を伴う降圧効果があることが見出され、フォルスコリンと名付けられた。1978年には Lindner らにより、陽性変力作用と血管拡張作用を有すること、1981年には、Metzger らにより、 β 受容体を介さずにアデニル酸シクラーゼを活性化することが報告された。このような結果に基づき、Baumann らはうつ血性心不全患者にフォルスコリンの適応を試み、血行動態が改善することを報告した。当初、フォルスコリンはヘキスト社(ドイツ)により、心不全治療薬として開発が試みられたが、水に難溶性であり注射剤としての臨床適用が困難であったため、開発を中止した。その後日本化薬とヘキスト社は共同で水溶性誘導体の探索研究を開始し、1988年に日本化薬が合成したアデル注を見出すに至った。

1989年から臨床応用を開始し、1998年10月製造販売承認を受け、1999年1月上市に至った。その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長(当時)通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名の剤形表示を変更し、含量の表示を含めることとし、2009年7月1日に「アデル点滴静注用5mg」、「同10mg」として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) シソ科の植物 *Coleus forskohlii* の根から抽出されたフォルスコリン(コルホルシン)をもとに、臨床適用可能な水溶性誘導体を新規に合成し、急性心不全治療薬アデル注として開発した。

(「I. 概要に関する項目」の「1. 開発の経緯」を参照)

2) β 受容体を介さず、cAMPの合成酵素であるアデニル酸シクラーゼを直接活性化するという新しい機序により作用を発揮する。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1)作用部位・作用機序」を参照)

3) 強心薬(inotropic agent)と血管拡張薬(vasodilator)を併せ持つ、イノダイレーター(inodilator)として治療効果を発揮する。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照)

4) 総症例231例中86例(37.2%)に副作用が認められ、主な副作用は動悸・頻脈16.9%、心室性期外収縮10.8%、頭痛・頭重感5.6%、熱感5.2%等であった。また、臨床検査値異常は230例中54例(23.5%)に認められ、主な臨床検査値の異常はLDH上昇7.6%、尿たん白増加5.1%、血小板減少5.1%等であった。

[承認時]

使用成績調査548例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は21.4%であり、主なものは心室性頻拍4.9%、LDH上昇3.5%、AST(GOT)上昇2.7%、心房細動2.0%等であった。[再審査終了時]

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「8. (1)副作用の概要」を参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

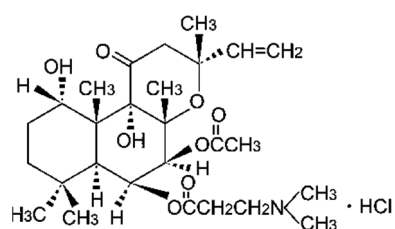
1. 販売名

- (1) 和名 アデール®点滴静注用 5mg
(2) 洋名 Adehl® for I.V. Infusion 5mg
(3) 名称の由来 特になし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) コルホルシンダロパート塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法) Colforsin daropate hydrochloride
(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: $C_{27}H_{43}NO_8 \cdot HCl$
分子量: 546.09

5. 化学名 (命名法)

(+)-(3*R*, 4*aR*, 5*S*, 6*S*, 6*aS*, 10*S*, 10*aR*, 10*bS*)-5-acetoxy-6-(3-dimethylaminopropionyloxy)-dodecahydro-10, 10*b*-dihydroxy-3, 4*a*, 7, 7, 10*a*-pentamethyl-3-vinyl-1*H*-naphtho[2, 1-*b*]pyran-1-one monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: NKH477

7. CAS登録番号

なし

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

(2) 溶解性

メタノール	溶けやすい
水	やや溶けやすい
エタノール	やや溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい
無水酢酸	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

40℃ 89%RH (ポリエチレン袋、開放) の条件下において3ヶ月間保存した結果、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、
沸点、凝固点

約 260℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.6

(6) 分配係数

(オクタノール/水系)

pH	5	6	7	8
分配係数	0.57	12.6	> 100	> 100

(7) その他の主な示性値

pH : 3 w / v% は 4.8~4.9 を示す。

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温 遮光	ポリエチレン袋 密閉/ファイバ ードラム	42箇月	含量 : 100.5 (99.8-100.9) その他の試験項目は変化なし*
苛酷試験	80℃ 遮光	ガラス瓶開放	30日	含量 : 100.0 (99.7-100.4) その他の試験項目は変化なし*
	40℃ 89%RH 遮光	ポリエチレン袋 開放	3箇月	含量 : 99.5 (99.4-99.6) その他の試験項目は変化なし*
	25℃ 白色蛍光灯 1000Lux	ポリ塩化ビニリ デンフィルムで 覆ったガラス製 シャーレ	900時間	含量 : 99.9 (99.7-100.0) その他の試験項目は変化なし*
	25℃ ケミカルラ ンプ下 30cm	ポリ塩化ビニリ デンフィルムで 覆ったガラス製 シャーレ	72時間	含量 : 98.1 (97.8-98.3) 24時間で類縁物質が増加し規格 値外となった。

試験項目 : 性状、確認試験、旋光度、pH、純度試験、乾燥減量、含量 (%)

(含量は規格値の設定なし)

*変化なしは規格値内の変動を示す。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認 試験法

- (1) 酢酸溶液に臭素試液を加えるとき、臭素試液の色は直ちに消える。
- (2) 日局一般試験法赤外吸収スペクトル測定法による。
- (3) 日局一般試験法の塩化物の定性反応 (1) (2) による。
- (4) 日局一般試験法吸光度測定法による (波長 304~308nm に吸収の極大を示す)。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 製剤の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

2) 製剤の性状

白色の凍結乾燥注射剤

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

	本剤1バイアルを生理食塩液5 mL又は10mLに溶解時	本剤1バイアルを注射用水5 mL又は10mLに溶解時
pH	4.3～4.6	4.4～4.9
浸透圧比	約1	約0.02～0.08

(浸透圧比：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

アデール点滴静注用5 mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

	成分	含有量
有効成分	コルホルシンダロパート塩酸塩	5mg
添加物	キシリトール リン酸 pH調整剤	2.5mg

(2) 添加物

前項の表を参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

用時生理食塩液等で溶解する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤（5 mg）の加速試験の結果は以下の通り。

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH	褐色バイアル/ 紙箱包装	6箇月	変化なし*

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン試験、発熱性物質試験、無菌試験、乾燥減量、含量(%)

*変化なしは規格値内の変動を示す。

<参考>

本剤 10 mg製剤（販売中止）の密封容器（褐色バイアル）保存での安定性は次の通りである。

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃*1 遮光	褐色バイアル/ 紙箱包装	42箇月	変化なし*2
加速試験	40℃ 75%RH 遮光	褐色バイアル/ 紙箱包装	6箇月	変化なし*2
苛酷試験	25℃*1 白色蛍光灯 1000Lux	褐色バイアル 横転	1200時間	変化なし*2

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、乾燥減量、含量(%)等

* 1 なりゆき湿度

* 2 変化なしは規格値内の変動を示す。

IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性

本剤 20 mgを輸液 5～25mL で溶解した。
 保存条件：25℃、白色蛍光灯下（1000Lux）
 保存容器：無色共栓付き試験管又は輸液瓶

アデール 濃度 (W/V%)	使用した輸液用剤		外 観					pH					アデール対開始時含量(%)			
	薬剤名	pH	0 hr	3 hr	6 hr	24hr	48hr	0 hr	3 hr	6 hr	24hr	48hr	0 hr	6 hr	24hr	48hr
0.4	生理食塩液	6.0	無色	無色	無色	無色	無色	4.3	4.2	4.2	4.3	4.3	100.0	99.4	100.8	99.4
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.4	5%ブドウ糖液	4.8	無色	無色	無色	無色	無色	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	100.0	102.1	102.5	102.7
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.008	生理食塩液	6.0	無色	無色	無色	無色	無色	5.5	5.4	5.6	5.7	5.3	100.0	100.2	100.1	99.9
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.008	5%ブドウ糖液	4.8	無色	無色	無色	無色	無色	4.8	4.9	4.9	5.2	5.1	100.0	99.3	98.8	98.6
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.008	10%マルトース	4.2	無色	無色	無色	無色	無色	4.7	4.8	4.6	4.7	4.7	100.0	99.9	100.7	101.2
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.008	5%キシリトール	5.9	無色	無色	無色	無色	無色	5.4	5.3	5.4	5.4	5.5	100.0	100.8	101.3	99.9
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.008	5%ソルビトール	4.8	無色	無色	無色	無色	無色	5.0	5.0	5.0	5.2	5.2	100.0	98.1	98.9	98.3
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.008	20%マンニトール	5.6	無色	無色	無色	無色	無色	5.3	5.3	5.5	5.7	5.4	100.0	95.5	96.3	96.3
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.0086	ハイカリック 2号	4.3	無色	無色	無色	無色	無色	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	100.0	98.8	98.6	97.5
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.01	アミパレン	6.9	無色	無色	無色	無色	無色	7.1	7.1	7.1	7.1	7.0	100.0	100.7	102.1	100.9
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.01	プロテアミン12X	6.1	無色	無色	無色	無色	無色	6.3	6.2	6.2	6.2	6.2	100.0	99.2	98.3	97.8
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.01	ソリタ T 3号	5.1	無色	無色	無色	無色	無色	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	100.0	96.5	97.1	96.7
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									
0.01	ラクトンゲル液	6.0	無色	無色	無色	無色	無色	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	100.0	99.9	100.5	99.7
			澄明	澄明	澄明	澄明	澄明									

(1998年12月現在)

(注) 調製後はすみやかに(1日以内)に使用すること。

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

該当しない

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)本品を水に溶かし、ライネッケ塩試液3滴を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じる。 (2)本品を酢酸に溶かし、臭素試液を加えるとき、液の色は直ちに消える。 (3)本品を水に溶かし、日局一般試験法吸光度測定法により、吸収スペクトルを測定するとき、波長304~308nmに吸収の極大を示す。
10. 製剤中の有効成分 の定量法	液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性の ある夾雑物	5位、6位の置換異性体
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	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

急性心不全で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合

2. 用法及び用量

本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、コルホルシンダロパート塩酸塩として通常成人には1分間あたり0.5 μ g/kgを点滴静脈内投与する。

なお、点滴投与量は、病態に応じて1分間あたり0.75 μ g/kgを上限として心行動態、心電図をモニターしながら適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合（急性期を脱した場合）には、他の治療法に変更すること。
- (2) 0.5 μ g/kg/分以上の投与量で3時間以上投与することにより、動悸・頻脈、不整脈等の副作用の発現頻度が高まるので、本剤を0.5 μ g/kg/分以上の投与量で3時間以上投与する場合には副作用発現に留意し、必要により減量又は投与を中止すること。
- (3) 本剤は長時間投与の使用経験は少なく、長時間投与における安全性は確認されていないことから、原則として72時間を超える長時間投与は避けること。十分な効果が得られ、やむを得ず長時間投与が必要と判断される場合には、効果が認められた用量を長く維持することなく、血行動態等を観察しながら漸減すること。

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

本剤における臨床試験成績の概要は次のとおりである。

- (1) 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対する改善率（改善以上）は55.1%（109/198）であった。
- (2) 本剤は急性心不全患者の肺動脈楔入圧、全身血管抵抗及び肺血管抵抗を減少させ、心係数及び1回心拍出係数を増加させた。また、呼吸困難等の自覚症状及び四肢冷感等の身体所見を改善させた。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

1) 第 I 相試験¹⁾

項目	内容
試験の目的	安全性、薬物動態及び薬理作用を検討する
試験の種類	単回投与試験 単盲検試験法 反復投与試験 オープン試験法
対象	健康な成人男子
目標症例数	単回投与試験 29例、反復投与試験 5例
実施例数	単回投与試験 29例、反復投与試験 5例
使用薬剤	1 バイアル中にNKH477を20mg含有する注射用凍結乾燥製剤 プラセボは生理食塩液
用法・用量	単回投与試験 0.0125µg/kg/分～0.8µg/kg/分を1時間静脈内持続投与する 反復投与試験 0.6µg/kg/分の1時間静脈内持続投与を1日1回、3日間反復する
観察項目	①自覚症状 ②他覚所見 ③血圧、脈拍数、体温、呼吸数 ④心電図(12誘導心電図、第Ⅱ誘導心電図、ホルター心電図) ⑤心エコー図(Mモード) ⑥臨床検査 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCHC、MCH、血小板数、白血球分画 血液生化学的検査：総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、γ-GTP、ChE、総たん白、アルブミン、A/G、BUN、尿酸、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、血糖、Ca、P、Na、K、Cl、NEFA、Fe 尿検査：ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、糖、たん白、潜血、比重、pH ⑦血漿中濃度：NKH477、M-1 ⑧尿中排泄：NKH477、M-1 ⑨血小板凝集能
検査・観察時期	投与前観察時間：1時間、投与時間：1時間、投与後観察時間：23時間
結果	単回投与試験 0.2µg/kg/分以上の用量で、頭重感・頭痛、顔面潮紅などの自覚症状の発現が認められたが、投与終了により回復した。 反復投与試験 単回投与と同様な自覚症状の他、動悸、流涙が認められたが、いずれも重篤なものではなく、投与終了により回復した。 以上のことから、本用量範囲においては忍容性に問題はないと判断された。 なお、用量依存的な脈拍数の増加と0.6µg/kg/分以上の用量で左室収縮機能の増強が観察された。

2) カテコラミン併用による検討^{2, 3)}

ドパミン、ドブタミンで心係数、肺動脈楔入圧等の血行動態が改善しない心不全患者 10 例に 0.4~0.6 μ g/kg/分投与した。血行動態が改善し、本剤がカテコラミン抵抗性の心不全患者にも有用であることが示唆された。(「V. 治療に関する項目」の「(5) 検証的試験 3) 安全性試験」を参照)

3) 左心機能に対する作用の検討^{3, 4)}

心不全患者 10 例に、本剤を 0.5 μ g/kg/分で投与した。左室収縮不全患者の心収縮性を高め、かつ後負荷を低下させることによって、心室動脈整合を改善した。更に、機械的仕事効率を高めることによって総合的に心機能を改善することが示された。

4) 強心効果の検討^{3, 5)}

0.5 μ g/kg/分を心不全患者 4 例に投与し左心機能を検討した結果、本剤の心機能改善作用には、左室弛緩能に対する改善効果も寄与することが示された。

<承認された用法・用量>

本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、コルホルシンドロパート塩酸塩として通常成人には 1 分間あたり 0.5 μ g/kg を点滴静脈内投与する。

なお、点滴投与量は、病態に応じて 1 分間あたり 0.75 μ g/kg を上限として心血行動態、心電図をモニターしながら適宜増減する。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

前期第Ⅱ相試験⁶⁾

項目	内容
試験の目的	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対する有効性及び安全性を検討する
試験の種類	オープン試験法
対象症例	下記の条件を満たす急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期と診断された入院患者 ①NYHA心機能分類がⅢ又はⅣ度 ②肺動脈楔入圧又は肺動脈拡張期圧が15mmHg以上 ③年齢は原則として20～69歳
除外症例	肥大型閉塞性心筋症、高度弁狭窄症、不安定狭心症、重篤な狭心症、重篤な不整脈、高度の低血圧、心原性ショック、重症高血圧、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、重篤な脳・肝・腎機能障害、薬物アレルギー、妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人、その他担当医が対象として不適当と判断した患者
目標症例数	20例
実施例数	19例
使用薬剤	1 バイアル中にNKH477を20mg含有する注射用凍結乾燥製剤
用法・用量	0.2μg/kg/分を30分間投与後、0.4μg/kg/分を30分間静脈内投与する。増量30分で十分な効果が得られない場合は、0.6μg/kg/分に増量し、効果が得られない場合には、更に0.8μg/kg/分に増量する。最終の用量で2時間継続投与する。
併用薬剤及び併用療法	(1) 併用禁止薬剤 ①カテコラミン製剤 ②血管拡張薬 ③cAMP製剤及びPDE阻害薬 上記の併用禁止薬が投与されている場合は、薬剤の消失半減期の2倍以上の休薬期間をおく (2) 併用可能薬剤 従来より使用されていた①ジギタリス製剤 ②降圧薬（ACE阻害薬、β遮断薬は基本的に併用禁止）③利尿薬、経口糖尿病薬は用法・用量を変更せずに併用可能
観察項目	①自覚症状 ②身体所見 ③血行動態 ④尿量 ⑤血中濃度：NKH477、M-1 ⑥血漿カテコラミン濃度：アドレナリン、ノルアドレナリン ⑦心電図：連続モニター、12誘導心電図 ⑧臨床検査 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画 血液生化学的検査：総たん白、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、CPK、LAP、γ-GTP、総コレステロール、BUN、血清クレアチニン、血清尿酸、血清電解質（Na、K、Cl） 尿検査（定性）：たん白、糖、ウロビリノーゲン ⑨副作用
検査・観察時期	投与前観察時間：15分、投与時間：2時間30分～3時間30分
評価項目	試験終了時に治療薬剤投与直後からの推移を総合的に判断して、以下の項目につき判定する ①自覚症状改善度 ②身体所見改善度 ③血行動態改善度 ④全般改善度 ⑤概括安全度 ⑥有用度

V. 治療に関する項目

項目	内容
結果	用量依存的な心係数の増加、肺動脈楔入圧の低下が認められ、血行動態が改善された。試験終了時の改善率は50% (7/14)、有用率は50% (7/14)であった。副作用として19例中7例 (37%)に頻脈、不整脈等が認められ、これらの症例の中で重度の頻脈と心電図上ST上昇の増強による投与中止がそれぞれ1例認められた。これらから本剤の有効用量は0.4~0.8 μ g/kg/分と判断された。

<承認された用法・用量>

本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、コルホルシンドロパート塩酸塩として通常成人には1分間あたり0.5 μ g/kgを点滴静脈内投与する。

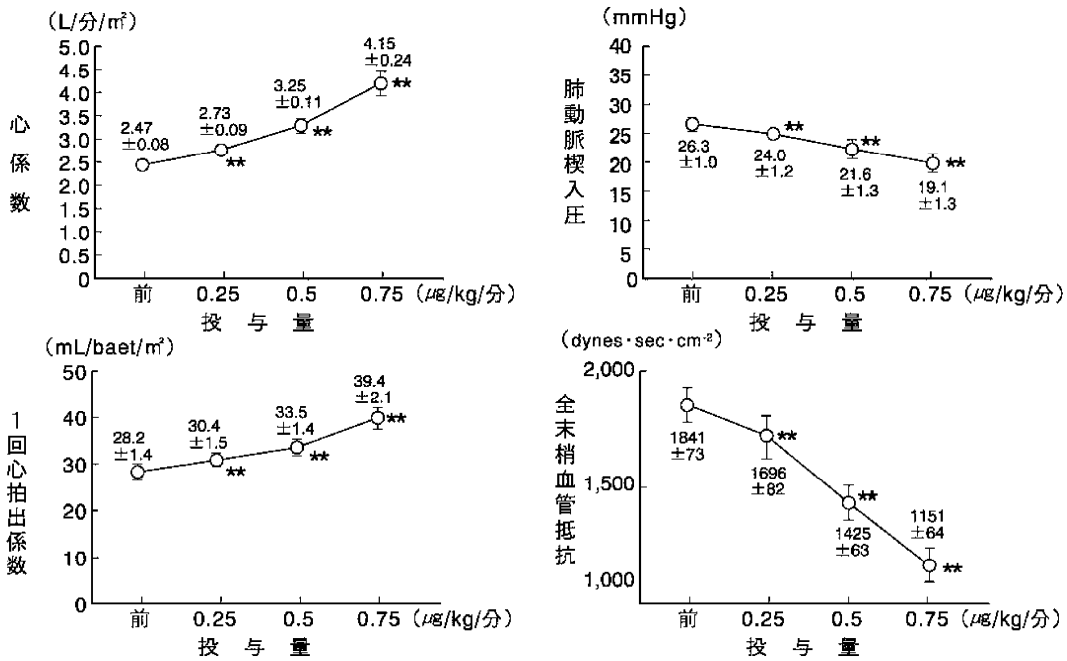
なお、点滴投与量は、病態に応じて1分間あたり0.75 μ g/kgを上限として心行動態、心電図をモニターしながら適宜増減する。

V. 治療に関する項目

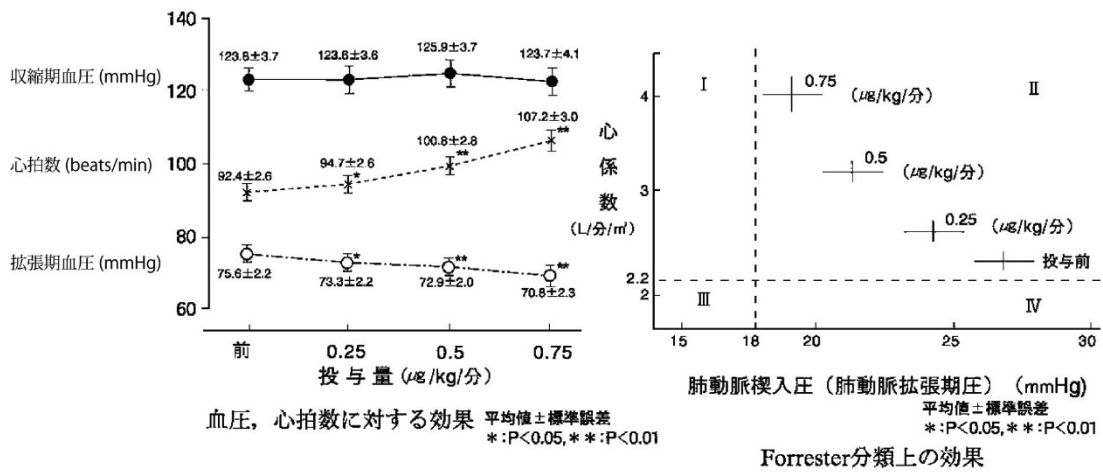
後期第Ⅱ相試験⁷⁾

項目	内容
試験の目的	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対する有効性及び安全性並びに至適用量を検討する
試験の種類	オープン試験法
対象症例	下記の条件を満たす急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期と診断された入院患者 ①肺動脈楔入圧又は肺動脈拡張期圧が18mmHg以上 ②年齢は原則として20～79歳
除外症例	心原性ショック、血圧の高い心筋梗塞症、不安定狭心症、重篤な狭心症、高度弁狭窄症、肥大型閉塞性心筋症、重篤な不整脈、重症高血圧、重症低血圧、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、重篤な脳・肝・腎機能障害、薬物アレルギー、妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人、その他担当医が対象として不相当と判断した患者
目標症例数	80例
実施例数	68例
使用薬剤	1 バイアル中にNKH477を20mg含有する注射用凍結乾燥製剤
用法・用量	0.25 μ g/kg/分から投与を開始し、1時間後に0.5 μ g/kg/分に増量し、更に1時間後に0.75 μ g/kg/分に増量して、1時間静脈内持続投与する
併用薬剤及び併用療法	(1) 併用禁止薬剤 ① cAMP製剤 ②PDE阻害薬 ③降圧薬 ④血管拡張薬 ⑤経口強心薬及び利尿薬 (2) 併用可能薬剤 従来より使用されていたジギタリス製剤は用法・用量を変更せずに併用してもよい。注射用カテコラミン製剤をやむを得ず併用する場合はドパミン投与で、投与量は10 μ g/kg/分以下とする。
観察項目	①自覚症状 ②身体所見 ③血行動態 ④尿量 ⑤心電図：連続モニター、12誘導心電図 ⑥臨床検査 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画 血液生化学的検査：総たん白、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、CPK、LAP、 γ -GTP、総コレステロール、BUN、血清クレアチニン、血清尿酸、血清電解質（Na、K、Cl） 尿検査（定性）：たん白、糖、ウロビリノーゲン ⑦副作用
検査・観察時期	投与前観察時間：15分、投与時間：2～3時間
評価項目	試験薬剤投与直前からの推移を総合的に判断して、以下の項目について各容量ごとに判定する ①血行動態改善度 ②自覚症状改善度 ③身体所見改善度 ④全般改善度 ⑤概括安全度 ⑥有用度
結果	用量依存的な心係数の増加及び肺動脈楔入圧の低下が認められた。また、拡張期圧は有意に低下したが、収縮期圧の変化はわずかであり、心拍数は有意に増加した。全般改善度（「改善」以上）は0.25 μ g/kg/分群が19.0%（11/58）、0.5 μ g/kg/分群が49.1%（28/57）、0.75 μ g/kg/分群が70.6%（36/51）であった。投与量の増加にしたがって、頻脈、不整脈などの副作用の発現率が増大し、概括安全度（「副作用なし」）は、0.25 μ g/kg/分群が93.5%（58/62）、0.5 μ g/kg/分群が80.3%（49/61）、0.75 μ g/kg/分群が64.8%（35/54）であった。また、有用度（「有用」以上）は0.25 μ g/kg/分群が22.4%（13/58）、0.5 μ g/kg/分群が52.6%（30/57）、0.75 μ g/kg/分群が70.6%（36/51）であった。 以上から、急性心不全に対する本薬の至適用量は0.5 μ g/kg/分であり、0.25～0.75 μ g/kg/分の用量範囲で血行動態及び心電図をモニターし、不整脈に注意しながら投与するのが適切と考えられた。

V. 治療に関する項目



心係数, 肺動脈楔入圧, 1 回心拍出係数, 全末梢血管抵抗に対する効果 平均値 ± 標準誤差
*: P<0.05, **: P<0.01



血圧, 心拍数に対する効果 平均値 ± 標準誤差
*: P<0.05, **: P<0.01

Forrester分類上の効果

V. 治療に関する項目

副作用

副作用の種類	0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$			0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$			0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$		
	軽	中	重	軽	中	重	軽	中	重
頻脈				1	1				
心室頻拍			1			1		1	1
徐脈									1
心室性期外収縮	2			2	3	1	3	3	1
心房細動									1
血圧低下							1		1
顔面潮紅・顔面熱感				1	1		3	1	1
動悸	1			1	1		3	2	
頭痛・頭重感				1	1		2	2	
嘔吐								1	
発生件数	3	0	1	6	7	2	12	10	5
症例数	4/62(6.5%)			12/61(19.7%)			20/54(37.0%)		

軽：軽度，中：中等度，重：重度

臨床検査値の異常変動（項目別）

項目	件数
赤血球数減少	3
白血球数増加	1
ヘモグロビン量減少	2
ヘマトクリット値減少	2
リンパ球増加	1
リンパ球減少	1
血小板数減少	1
総たん白減少	3
総ビリルビン上昇	4
直接ビリルビン上昇	3
GOT 上昇	2
GPT 上昇	1

項目	件数
CPK 上昇	3
LDH 上昇	6
γ -GTP 上昇	1
Al-P 上昇	2
LAP 上昇	1
BUN 上昇	3
尿酸上昇	1
血清クレアチニン上昇	2
血清Na低下	1
尿たん白	3
尿ウロビリノゲン	3

<承認された用法・用量>

本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、コルホルシンダロパート塩酸塩として通常成人には1分間あたり0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静脈内投与する。

なお、点滴投与量は、病態に応じて1分間あたり0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を上限として心行動態、心電図をモニターしながら適宜増減する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量試験

該当資料なし

2) 比較試験

第Ⅲ相比較試験⁸⁾

項目	内容
試験の目的	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対する本剤の臨床的有用性を二重盲検比較試験で確認する
試験の種類	二重盲検比較試験 （試験1：効果発現試験 試験2：効果維持試験）
対象症例	下記の条件を満たす急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期と診断された入院患者
	①肺動脈楔入圧又は肺動脈拡張期圧が18mmHg以上
	②年齢は原則として20～79歳
除外症例	心原性ショック、血圧の高い心筋梗塞症、発症後1週間以内の急性心筋梗塞、不安定狭心症、重篤な狭心症、高度弁狭窄症、肥大型閉塞性心筋症、重篤な不整脈、重症高血圧、重症低血圧、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、重篤な脳・肝・腎機能障害、薬物アレルギー、妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人、その他担当医が対象として不相当と判断した患者
目標症例数	80例
実施例数	78例
使用薬剤及び割付方法	治験薬：1バイアル中にNKH477を20mg含有する注射用凍結乾燥製剤 対照薬： 試験1：1バイアル中にNKH477を8mg含有し、治験薬と識別不能な注射用凍結乾燥製剤 試験2：バイアル中にNKH477を含有せず、治験薬と識別不能な注射用凍結乾燥製剤 割付方法：試験1、試験2それぞれ独立して割り付ける。試験1、試験2ともに1施設当たり4バイアル（4症例分）を1組として、治験薬、対照薬それぞれ2バイアルずつ無作為に割り付ける。
用法・用量	試験1：試験薬剤をinfusionポンプを用いて30分間静脈内持続投与する。治験薬投与群、対照薬投与群のNKH477投与量はそれぞれ0.5、0.2µg/kg/分である。全般改善度で改善以上と判定され、かつ投与継続が可能な場合に引き続き試験2を実施する。 試験2：試験薬剤を交換した投与ラインからinfusionポンプを用いて60分間静脈内持続投与する。治験薬投与群のNKH477投与量はそれぞれ0.5µg/kg/分である。試験1から試験2に移行する際の試験薬剤の調製及び投与ラインの交換等は試験1の効果判定後に行う。また、この間は試験1の試験薬剤を投与する。
併用薬剤及び併用療法	（1）併用禁止薬剤 ①カテコラミン製剤 ②cAMP製剤 ③PDE阻害薬 ④降圧薬 ⑤血管拡張薬 ⑥経口強心薬及び利尿薬
	（2）併用可能薬剤 ジギタリス製剤（従来より使用されていたものに限る、用法・用量の変更は行わない）、抗不整脈薬
観察項目	①自覚症状 ②身体所見 ③血行動態 ④尿量 ⑤心電図：連続モニター、12誘導心電図 ⑥臨床検査 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画 血液生化学的検査：総たん白、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、CPK、LAP、γ-GTP、総コレステロール、BUN、血清クレアチニン、血清尿酸、血清電解質（Na、K、Cl） 尿検査（定性）：たん白、糖、ウロビリノーゲン ⑦副作用
検査・観察時期	投与前観察時間：15分、投与時間：試験1 30分間、試験2 60分間

V. 治療に関する項目

項目	内容
評価項目	<p>試験 1 :</p> <p>項目別改善度：投与開始30分後又は中止時の値を試験薬剤投与直前値と比較して、以下の項目につき判定する</p> <p>①血行動態改善度 ②自覚症状改善度 ③身体所見改善度</p> <p>総合評価</p> <p>①全般改善度（上記の血行動態改善度に自覚症状改善度と身体所見改善度を加味して総合的に判定する） ②概括安全度 ③有用度</p> <p>試験 2 :</p> <p>項目別改善度 投与終了時又は中止時の値を以下の項目について、試験 1 の投与開始30分後と比較して判定する。</p> <p>①血行動態改善度 ②自覚症状改善度 ③身体所見改善度</p> <p>総合評価</p> <p>①全般改善度（上記の血行動態改善度に自覚症状改善度と身体所見改善度を加味して総合的に判定する） ②概括安全度 ③有用度</p>
結果	<p>試験 I は、全般改善度（「改善」以上）は至適用量群で70.4%（19/27）、低用量群では26.7%（8/30）であり、至適用量群が低用量群に比べ有意（U検定 $p=0.001$、χ^2検定 $p=0.001$）に高く、有用度（「有用」以上）もそれぞれ70.4%及び23.3%であり、対象群に比べ有意（U検定 $p=0.000$、χ^2検定 $p=0.000$）に優れていた。副作用の発現件数は至適用量群の方が多かったが、概括安全度に有意差はなかった。</p> <p>試験 2 は、全般改善度（「不変」以上を改善維持率）は実薬群で83.3%（10/12）、プラセボ群で8.3%（1/12）であり、実薬群で有意（U検定 $p=0.001$、χ^2検定 $p=0.000$）に高かった。有用度（「有用」以上）も実薬群で75.0%、プラセボ群で8.3%であり、実薬群で有意（U検定 $p=0.003$、χ^2検定 $p=0.001$）に優れていた。副作用の発現件数は、0.5μg/kg/分（実薬群）で多かったが、概括安全度に差はなかった（それぞれ85.7%、93.3%）。</p>

副作用

試験 1 (効果発現試験) の副作用

項目	群 程度	低用量群 (31例)			至適用量群 (31例)		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
頻脈・動悸			1		1	1	
心室性期外収縮					1		
顔面潮紅・熱感					1		
計		1件 1例 (3.2%)			4件 4例 (12.9%)		

試験 2 (効果維持試験) の副作用

項目	群 程度	プラセボ群 (31例)			至適用量群 (31例)		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
頻脈・動悸							1
心室性期外収縮						1	
顔面潮紅・熱感					1		
血圧上昇			1				
呼吸困難						1	
背部痛						1	
計		1件 1例 (6.7%)			5件 3例 (14.3%)		

副作用により中止した症例は効果発現試験にはなく、効果維持試験において、プラセボ群に血圧上昇 1 例、至適用量群に頻脈 1 例、呼吸困難・心室性不整脈・背部痛 1 例の計 2 例を認めた。

<承認された用法・用量>

本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、コルホルシンダロパート塩酸塩として通常成人には 1 分間あたり 0.5 μ g/kg を点滴静脈内投与する。

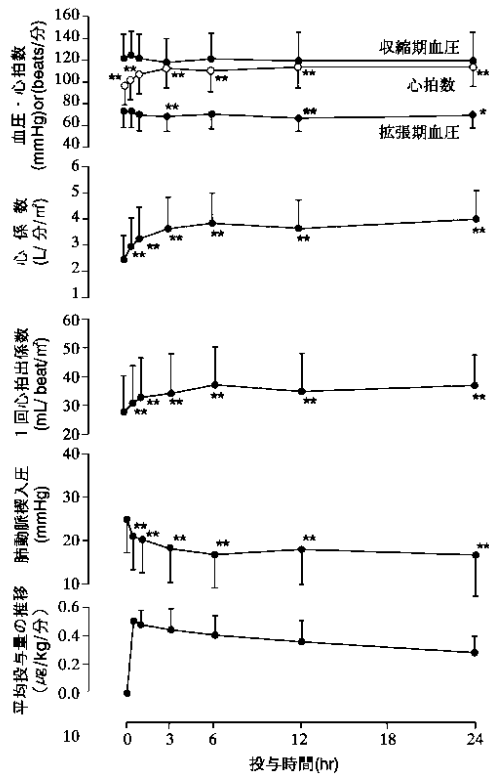
なお、点滴投与量は、病態に応じて 1 分間あたり 0.75 μ g/kg を上限として心行動態、心電図をモニターしながら適宜増減する。

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

一般臨床試験（長時間投与試験）⁹⁾

項目	内容
試験の目的	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対する、本剤の長時間投与における臨床的有用性を検討する
試験の種類	オープン試験法
対象症例	下記の条件を満たす急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期と診断された入院患者 ①肺動脈楔入圧又は肺動脈拡張期圧が15mmHg以上 ②年齢は原則として20～79歳
除外症例	肥大型閉塞性心筋症、高度弁狭窄症、不安定狭心症、重篤な狭心症、重篤な不整脈、高度の低血圧、心原性ショック、重症高血圧、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、重篤な脳・肝・腎機能障害、薬物アレルギー、妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人、その他担当医が対象として不適当と判断した患者
目標症例数	80例
実施例数	67例
使用薬剤	1 バイアル中にNKH477を20mg含有する注射用凍結乾燥製剤
用法・用量	臨床症状、血行動態を観察しながら下記の手順により、infusionポンプを用いて静脈内に持続投与する (1) 0.5µg/kg/分の用量から投与を開始し、30分間持続する (2) 0.5µg/kg/分投与30分以降は、0.25～0.75µg/kg/分の用量の範囲で、72時間を目標に可能な限り継続投与する ただし、それ以上の継続投与も妨げない なお、72時間の投与の完了又は臨床症状、血行動態が改善した時を投与終了とする
併用薬剤及び併用療法	従来使用していた薬剤は用法・用量を変更せずに併用可能とし、原則として観察期及び治療期を通じ新たな治療薬の併用は禁止
観察項目	①自覚症状 ②身体所見 ③血行動態 ④尿量 ⑤心電図：連続モニター、12誘導心電図 ⑥臨床検査 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画 血液生化学的検査：総たん白、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、CPK、LAP、γ-GTP、総コレステロール、BUN、血清クレアチニン、血清尿酸、血清電解質（Na、K、Cl） 尿検査（定性）：たん白、糖、ウロビリノーゲン ⑦副作用
検査・観察時期	投与前観察時間：15分、投与時間：～72時間
評価項目	項目別改善度：投与開始30分後と継続投与終了時又は中止時に、以下の項目につき判定する ①血行動態改善度 ②自覚症状改善度 ③身体所見改善度 総合評価 ①全般改善度（上記の血行動態改善度に自覚症状改善度と身体所見改善度を加味して総合的に判定する） ②概括安全度 ③有用度
結果	急性期全般改善度（「改善」以上）は45.8%（27/59）であり、継続投与後の最終総合評価での全般改善度（「改善」以上）は49.2%（29/59）であった。最終総合評価での有用度（「有用」以上）は39.0%（23/59）であり、急性期の有用度（「有用」以上）47.5%（28/59）よりやや低かった。これは長時間投与により、主として頻脈、不整脈等の副作用の発現件数が増えたためであった。なお、72時間以上投与した以上投与した症例が8例あり、7例が有用以上の評価を得た。その平均用量は漸減しており、最終用量は0.5µg/kg/分が1例、0.25µg/kg/分以上0.5µg/kg/分未満が4例、0.25µg/kg/分未満が3例であった。 層別解析した結果、ドパミン、ドブタミンを10µg/kg/分以上投与しても、心係数、肺動脈楔入圧等の血行動態が改善しない10症例に、本剤を併用したときの有用率は50%（5/10）であった。このことから、本剤がカテコラミン抵抗性の症例にも有用であることが示唆された。



平均値±標準偏差 * : p<0.05, ** : p<0.01,

血行動態及び平均投与量の推移

<承認された用法・用量>

本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、コルホルシンダロパート塩酸塩として通常成人には1分間あたり0.5µg/kgを点滴静脈内投与する。

なお、点滴投与量は、病態に応じて1分間あたり0.75µg/kgを上限として心血行動態、心電図をモニターしながら適宜増減する。

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)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意) に関する項目」の「8. (1) 副作用の概要」を参照

- 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

アムリノン、オルプリノン塩酸塩水和物、ミルリノン、塩酸イソプロテレノール、ドブタミン塩酸塩、ブクラデシンナトリウム、ドパミン塩酸塩

2. 薬理作用

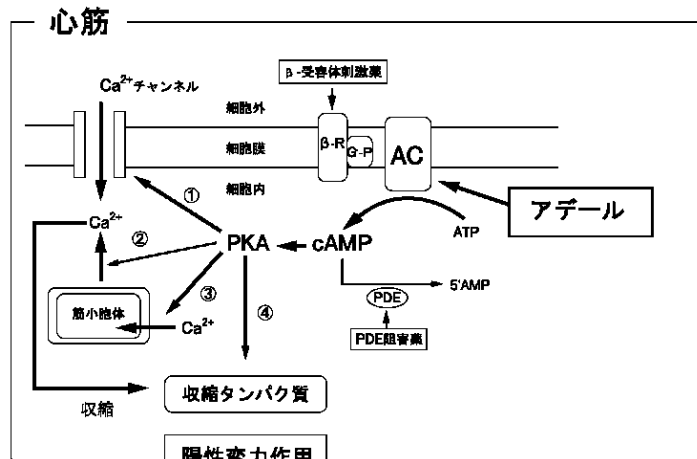
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：心臓、血管

作用機序： β 受容体を介さずアデニル酸シクラーゼを活性化し、陽性変力作用と血管拡張作用を示す。

1) 心筋における作用機序

アデールは β 受容体を介さず、cAMP合成酵素のアデニル酸シクラーゼを直接活性化させることにより心筋細胞内のcAMP量を増加させる。cAMPはプロテインキナーゼA（cAMP依存性たんぱく質リン酸化酵素）を活性化する。活性化したプロテインキナーゼAは細胞膜の電位依存性 Ca^{2+} チャンネルからの Ca^{2+} 流入を促進し、また筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離を増加させるため、細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇して心筋の収縮力を増強する。一方で、プロテインキナーゼAの活性化により、筋小胞体への Ca^{2+} 取り込みが促進され、心筋の弛緩速度も促進する。

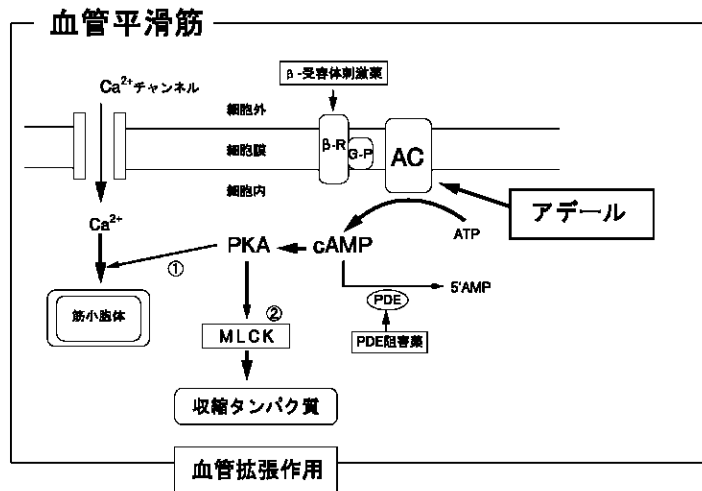


アデールの作用機序

- | | |
|--------------------|---------------------------|
| 収縮促進 | AC : アデニル酸シクラーゼ |
| ① Ca^{2+} 流入促進 | β -R : β -受容体 |
| ② Ca^{2+} 遊離増加 | G-P : G-たんぱく |
| 弛緩促進 | PKA : プロテインキナーゼA |
| ③ Ca^{2+} 取り込み促進 | PDE : ホスホジエステラーゼ |
| ④ Ca^{2+} 感受性低下 | |

2) 血管平滑筋における作用機序

心筋と同様、アデールはアデニル酸シクラーゼを直接活性化することにより血管平滑筋細胞内の cAMP 量を増加させる。cAMP はプロテインキナーゼA (cAMP 依存性たん白質リン酸化酵素) を活性化する。活性化したプロテインキナーゼAは筋小胞体への Ca^{2+} 取り込みの促進などを介して細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下をもたらし、同時にミオシン軽鎖キナーゼを不活性化するため、血管が拡張する。



アデールの作用機序

弛緩促進

- ① Ca^{2+} 取り込み促進
- ② Ca^{2+} ミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) の不活性化

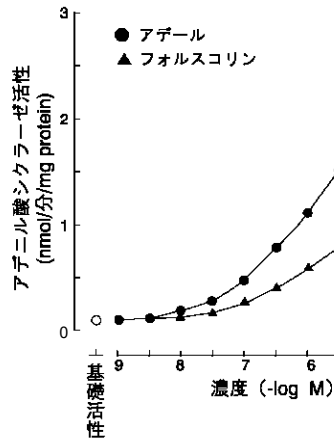
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 心筋アデニル酸シクラーゼ活性に対する作用 (モルモット *in vitro*)^{10, 11)}

モルモットの心室細胞膜標品を用いて、本剤の心筋アデニル酸シクラーゼ活性に対する作用をフォルスコリンと比較検討した。

本剤は濃度依存的にアデニル酸シクラーゼ活性を上昇させた。



アデールのアデニル酸シクラーゼ活性に対する作用。
各値は3回測定の平均値を示す。

2) 心筋 PDE 活性及び Na⁺, K⁺-ATPase 活性に対する作用 (モルモット *in vitro*)^{10, 11)}

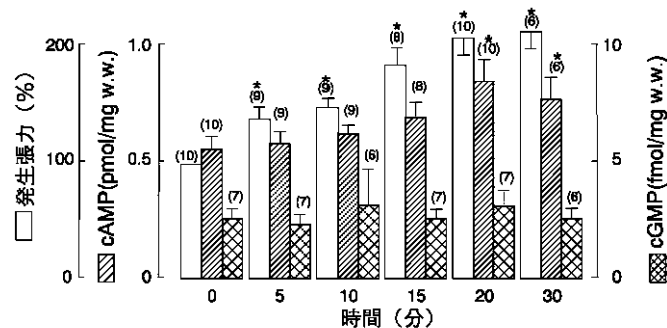
モルモット心室筋を用いて、本剤の PDE 活性及び Na⁺, K⁺-ATPase 活性に対する作用を検討した。

10⁻⁴M まで PDE 活性及び Na⁺, K⁺-ATPase 活性に影響を及ぼさなかった。

3) 心筋のサイクリックヌクレオチド含量に及ぼす影響 (イヌ *in vitro*)^{11, 12)}

イヌの右心室肉柱標本を用いて、本剤の収縮力増加時の cAMP 及び cGMP 含量に及ぼす影響並びに、ムスカリン受容体刺激薬カルバコール 3×10⁻⁶M 前処置による本剤の収縮力、cAMP 含量に及ぼす影響を検討した。

本剤の 3×10⁻⁷M の濃度で心筋収縮とほぼ同様の時間経過で cAMP 含量を増加させた。cGMP 含量には影響を及ぼさなかった。本剤による収縮力増加及び cAMP 含量増加は共にカルバコールで抑制された。



イヌ右心室肉柱標本におけるアデール 3×10⁻⁷M 投与後の収縮力及びサイクリックヌクレオチド含量の経時的変化

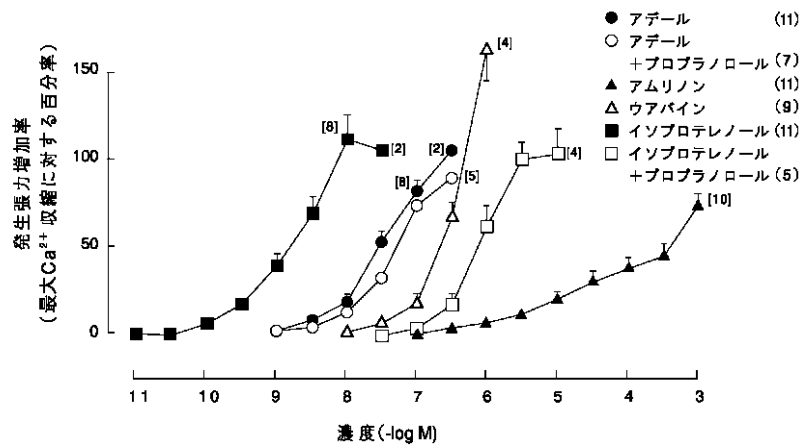
各値は平均値±標準誤差を示す。()内の数値は例数を示す。*P<0.05, 初期値との比較 (収縮力: 対応のある t 検定, cAMP: Student の t 検定)。

4) 摘出心筋収縮力に対する作用 (モルモット *in vitro*)^{11, 12)}

モルモットの心臓から右心室乳頭筋標本を作製し、本剤の収縮力に対する作用をウアバイン、アムリノン及びイソプロテレノールと比較検討した。また、本剤の作用が β 受容体を介しているか否かを検討するため、プロプラノロール(10^{-6} M)の存在下での作用も検討した。

本剤は濃度依存的に右心室乳頭筋標本の収縮力を増加させた。本剤の効力はアムリノンの11000倍、ウアバインの5倍、イソプロテレノールの1/20倍であった。

本剤の陽性変力作用はプロプラノロールの影響を受けなかったことより、本剤の作用が少なくとも β 受容体を介した作用によるものではないことが示された。



モルモット摘出乳頭筋の収縮力に対するアデールの作用
 各値は平均値±標準誤差を示す。()内には例数を示す。
 []内には自動能が発生した標本を差し引いた例数を示す。

5) イヌ各部位動脈に対する弛緩作用 (*in vitro*)^{11, 13)}

イヌから肝動脈、脳底動脈、腎動脈、腸間膜動脈及び大腿動脈を摘出しリング標本を作製し、それぞれ30~40mM KCl (100mM KClで得られる収縮の60~70%の収縮が得られる濃度)で収縮させ、本剤とニトログリセリンの弛緩作用を比較検討した。両薬剤とも濃度依存的な弛緩作用を示した。ニトログリセリンは冠動脈に対して脳底動脈及び腸間膜動脈に比べて強い弛緩作用を示し、腎動脈に対しても腸間膜動脈に比べ強い弛緩作用を示したが、本剤は特に冠動脈、脳底動脈及び腎動脈に対して、腸間膜動脈及び大腿動脈よりも強い弛緩作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

イヌ各部位動脈リング標本におけるアデールの弛緩作用

	pD ₂ 値 (KCl収縮)				
	冠動脈	脳底動脈	腎動脈	腸間膜動脈	大腿動脈
アデール	7.22±0.10	6.94±0.10	6.89±0.09	5.98±0.24 ^{ABC}	6.07±0.24 ^{ABC}
ニトログリセリン	7.24±0.14	6.40±0.16 ^A	6.92±0.25	5.88±0.24 ^{AC}	6.97±0.22

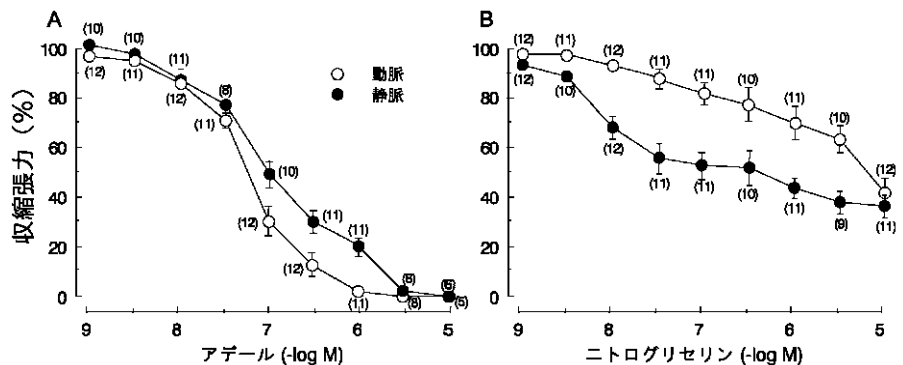
各値は6例の平均値±標準誤差を示す。

A, B, C : それぞれの冠動脈(A), 脳底動脈(B), 腎動脈(C)及び腸間膜動脈(D)との比較したときの有意差 (P<0.05, Tukeyの検定)

6) ウサギ大腿動脈及び静脈における収縮抑制作用の比較 (in vitro) ^{11, 13)}

ウサギから大腿動脈及び静脈を摘出しリング標本を作製し、 10^{-9} ~ 3×10^{-5} Mの本剤またはニトログリセリンの前処置によるノルアドレナリン収縮への影響を検討した。

本剤は濃度依存的な収縮抑制作用を示し、 3×10^{-5} Mでほぼ完全に収縮を抑制した。また、ニトログリセリンの作用が静脈に選択的であったが、本剤は動脈、静脈に対しほぼ同程度の作用を示した。



ウサギ大腿動脈及び静脈標本におけるアデール(A)及びニトログリセリン(B)のノルアドレナリン収縮抑制作用

各値は平均値±標準誤差を示す。()内の数値は例数を示す。

7) 心血管系に対する作用 (イヌ in vivo) ^{10, 11)}

i) 単回投与

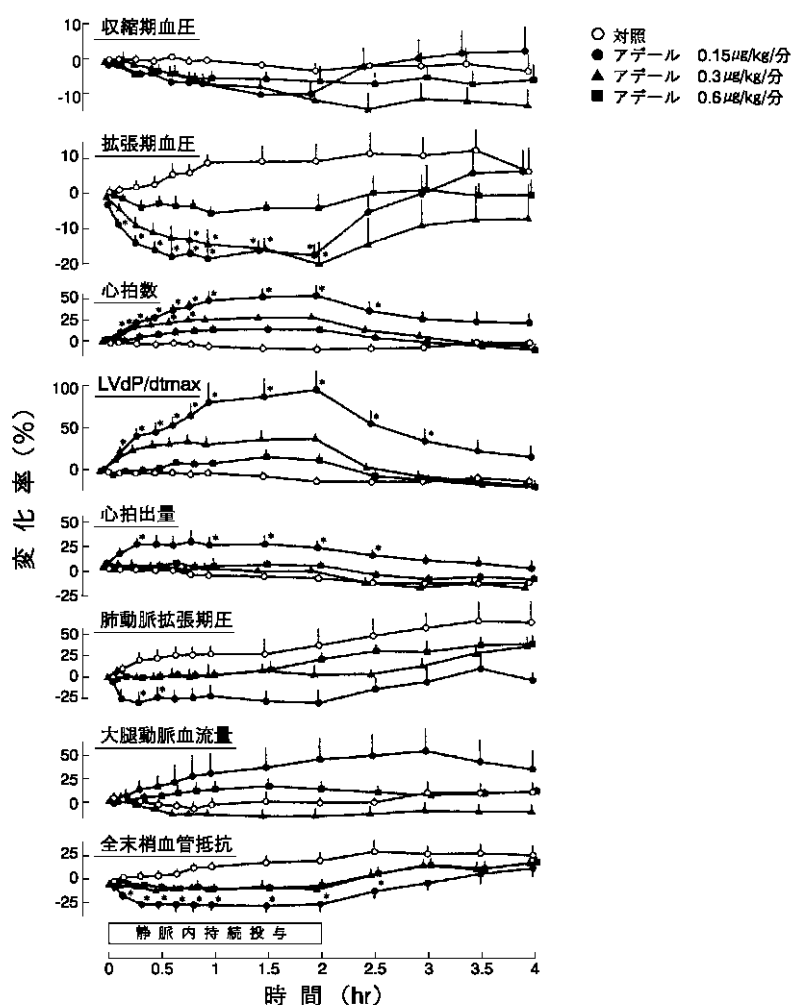
ペントバルビタールで麻酔したイヌに本剤を静脈内単回投与し、血行動態に対する作用及び心電図に対する作用を検討した。

本剤は1~30 μ g/kgにて用量依存的に心筋収縮力(dP/dtmax)、心拍数及び大動脈血流量を増加させ、血圧を低下させた。これらの作用はアムリノンと類似していた。

また、30 μ g/kgで心電図のP-R間隔の短縮とQ-T間隔の軽微な短縮及びT波の増高を認めたが、P-R間隔の短縮投与30分後で、T波の増高は投与60分後以内にほぼ回復した。

ii) 静脈内持続投与

ペントバルビタールで麻酔したイヌ（人工呼吸器下）に本剤を2時間静脈内接続投与し血行動態を検討した。投与開始後、拡張期血圧、肺動脈拡張期圧及び全末梢血管抵抗は徐々に低下し、心筋収縮力（LVdP/dtmax）、心拍出量及び心拍数は増加した。これらの作用はほぼ用量依存的で、投与開始後30分から1時間程度で最大反応を示し、0.6 μ g/kg/分では心筋収縮力が約100%増加した。これらの作用は投与終了まで持続したが、0.15及び0.3 μ g/kg/分では投与終了後ほぼ1時間で回復した。0.6 μ g/kg/分でも心拍数、心筋収縮力及び肺動脈拡張期圧に対する作用は2時間後には回復傾向が認められた。



アデールの静脈内持続投与によるイヌ血行動態に対する作用各値は平均値±標準誤差を示す。()内の数値は例数を示す。
* : P < 0.05, 対照群との比較 (Scheffe の検定)

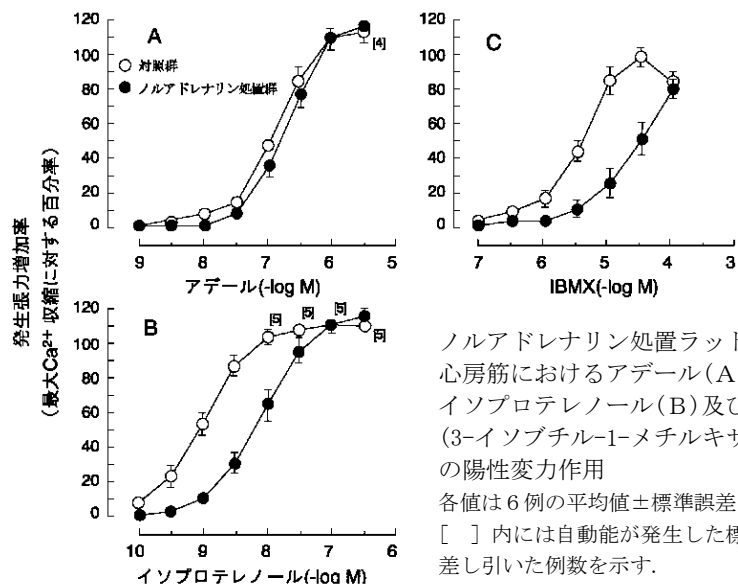
VI. 薬効薬理に関する項目

8) β 受容体脱感作心臓に対する作用 (ラット *in vitro*)^{11, 14)}

ノルアドレナリン処置 (400 μ g/kg/時、7日間、皮下投与) したラット及び無処置 (対照) ラットから摘出した左心房筋、右心房筋及び右心室筋標本を作製した。左心房筋、右心室筋標本から収縮張力を、右心房筋標本から収縮張力及び拍動数を測定した。

本剤の左心房筋における陽性変力作用は、ノルアドレナリン処置による影響を受けなかった。一方、イソプロテレノール及び IBMX (イソブチルメチルキサンチン) の陽性変力作用は、対照群に比較して有意に減弱した。また、右心室筋標本においても、本剤の陽性変力作用はノルアドレナリン処置による影響を受けなかったが、イソプロテレノールでは、対照群に比較して有意に減弱した。右心房筋標本においては、各薬物の陽性変時作用はノルアドレナリン処置による影響を受けなかった。

これらの結果から、本剤は β 受容体脱感作心臓に対しても有効であることが示唆された。



ノルアドレナリン処置ラットの摘出左心房筋におけるアデール(A), イソプロテレノール(B)及びIBMX(C) (3-イソブチル-1-メチルキサンチン) の陽性変力作用
各値は6例の平均値±標準誤差を示す。
[] 内には自動能が発生した標本を差し引いた例数を示す。

9) 実験的心不全に対する作用^{11, 15)}

i) ペントバルビタール、プロプラノロール及びベラパミル誘発心不全 (イヌ *in vitro*)

イヌ心肺標本におけるペントバルビタールの Cl⁻チャンネル開口により誘発される実験的心不全に対する作用及びウアバインとの併用効果を検討した。また、 β 受容体遮断薬プロプラノロール誘発心不全及びCa拮抗薬ベラパミル誘発心不全に対する作用も検討した。

ペントバルビタールにより右下方に移動 (心不全状態) した心機能曲線を用量依存的に左上方に移動させ、心機能を改善した。新機能改善効果はウアバインの効果に相加的であった。

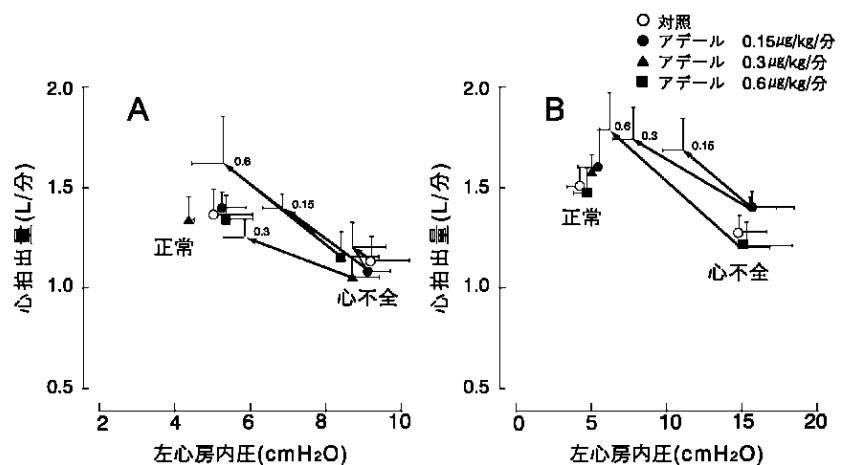
また、プロプラノロール及びベラパミルにより右下方に移動 (心不全状態)

した心機能曲線を用量依存的に左上方に移動させ、心機能を改善した。

ii) 急性心筋梗塞及び僧帽弁不全モデル

ペントバルビタールで麻酔したイヌの左冠動脈 2 段結紮により急性心筋梗塞モデルを、僧帽弁腱索切断により急性僧帽弁不全モデルを作成し、静脈内持続投与による心機能に対する作用を検討した。

左冠動脈 2 段結紮により低下した心機能は、0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上、1 時間持続投与により改善された。また、急性僧帽弁不全モデルにおいても同様の改善が認められた。



冠動脈結紮 (A) 又は僧帽弁腱索切断 (B) によるイヌ心不全モデルの左心房内圧及び心拍出量に対するアデールの効果

各値は 6 例の平均値 \pm 標準誤差を示す. 図中の数値は用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) を示す.

iii) 高頻度ペーシング心不全モデル

イヌに高頻度(260 回/分)で約 2 週間心室ペーシングを行い、心不全モデルを作成した。本剤は心不全を誘発させる前後で静脈内持続投与し、左室の収縮及び弛緩能に対する作用を無麻酔下で検討した。

左室の収縮及び弛緩能は、本剤の 0.3 及び 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、1 時間静脈内持続投与により用量依存的に改善された。

(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

10ng/mL 以上（アデールと活性代謝物M-1 の和）と推定される。

(2) 最高血中濃度到達時間

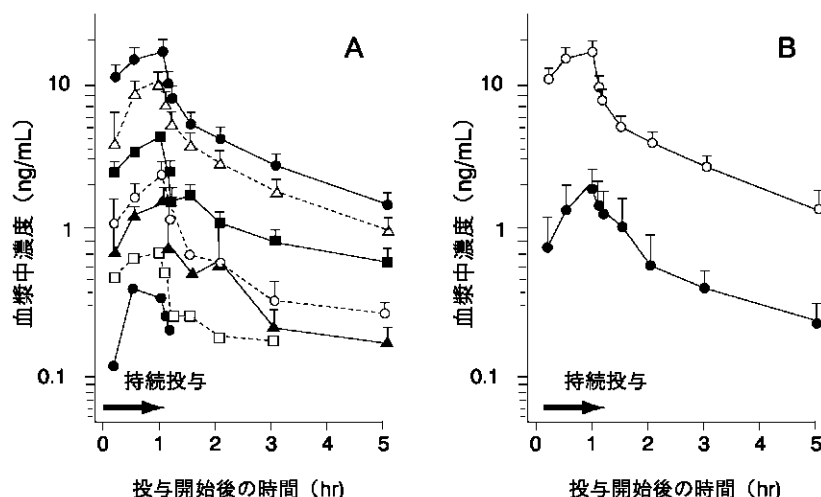
(3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人：第 I 相臨床試験¹⁾

1) 単回投与

健康成人にアデール点滴静注用を静脈内持続投与 (0.0125~0.8 μ g/kg/分、1 時間) したとき、アデールは投与終了時に C_{max} に達し、その後二相性で消失した。投与終了後 23 時間には定量限界以下であった。アデールの C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加し、線形性が認められた。アデールの半減期は α 相で約 5 分、 β 相で約 2~4 時間であった。活性代謝物M-1 の C_{max} は、アデールの約 1/10 であった。



ヒトにアデール点滴静注用を 1 時間静脈内持続投与したときのアデール及び活性代謝物M-1 の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)

A : アデールの血漿中濃度 ; 0.0125 (—◆—, n=2, 1 時間 30 分以降は定量限界以下), 0.025 (—□—, n=2, 5 時間は定量限界以下), 0.05 (—▲—, n=4), 0.1 (—○—, n=4), 0.2 (—■—, n=4), 0.4 (—△—, n=4), 0.8 (—●—, n=4) μ g/kg/分

B : 0.8 μ g/kg/分 (n=4) 投与群の血漿中濃度 ; アデール (—○—), 活性代謝物M-1 (—●—).

VII. 薬物動態に関する項目

ヒトにアデール注を1時間単回静脈内持続投与した時のアデール及び活性代謝物M-1の
血漿中濃度の薬物動態パラメータ (n=4, 平均値±標準偏差)

群	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	アデール					
		C_{max}	$[\text{AUC}]_{0-5}$	$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$	CL_{tot}	V_d
1	0.0125	0.43*	—	—	—	—	—
2	0.025	0.72*	—	0.08*	4.15*	0.76*	3.19*
3	0.05	1.55±0.12	2.56±0.54	0.06±0.02**	2.60±0.61**	0.99±0.18	2.33±0.68
4	0.1	2.38±0.28	3.56±0.34	0.09±0.04	2.66±0.52	1.32±0.10	3.58±1.02
5	0.2	4.36±0.47	7.39±0.46	0.07±0.03	2.81±0.94	1.24±0.21	3.60±0.81
6	0.4	10.74±1.43	17.29±2.14	0.08±0.02	1.87±0.22	1.22±0.16	2.35±0.37
7	0.8	17.34±3.11	27.94±3.84	0.09±0.04	1.97±0.37	1.51±0.20	2.78±0.81

群	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	活性代謝物M-1					
		C_{max}	$[\text{AUC}]_{0-5}$	$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$	CL_{tot}	$V_{d,ss}$
6	0.4	1.13±0.65	—	—	—	—	—
7	0.8	2.03±0.61	3.52±1.20	0.26±0.37	1.85±0.14	—	—

2) 反復投与

健康成人 (n = 5) にアデール点滴静注用 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、1日1時間3日間反復静脈内持続投与した。1日及び3日間投与したときのアデール及び活性代謝物M-1の血漿中濃度曲線を図に示す。そのときの薬物動態パラメータを「2. 薬物速度論的パラメータ」の表に示す。アデール及び活性代謝物M-1の薬物動態パラメータは投与1日目と3日目でほぼ同様な値を示した。

活性代謝物M-1において1日目の投与開始後3時間、3日目の投与開始後2時間以降は定量限界以下であった。

ヒトにアデール点滴静注用を0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、1日1時間3日間反復静脈内持続投与したときのアデール及び活性代謝物M-1の血漿中濃度の薬物動態パラメータ (n = 5, 平均値±標準偏差)。

	投与日数	C_{max}	$[\text{AUC}]_{0-5}$	$[\text{AUC}]_{0-\infty}$	$[\text{MRT}]_{0-\infty}$
		アデール	1日	11.65±2.49	19.04±1.84
	3日	12.38±1.95	20.04±2.84	23.28±2.71	2.44±0.34
M-1	1日	0.90±0.21	—	—	—
	3日	1.01±0.46	—	—	—

	投与日数	$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$	CL_{tot}	$V_{d,ss}$
		アデール	1日	0.08±0.02	1.86±0.38
	3日	0.09±0.03	2.10±0.40	1.56±0.18	3.05±0.71

数値は平均値±標準偏差で表した (n = 4)。

*はn = 2の平均値で表した。

**はn = 3の平均値±標準偏差で表した。

C_{max} : 最高血漿中濃度 (ng/mL)

$[\text{AUC}]_{0-5}$: 投与開始から5hrまでの血漿中濃度・時間曲線下面積 (ng・hr/mL)

$[\text{AUC}]_{0-\infty}$: 投与開始から無限時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積 (ng・hr/mL)

$[\text{MRT}]_{0-\infty}$: 投与開始から無限時間までの平均滞留時間 (hr)

$T_{1/2\alpha}$: α 相の半減期 (hr)

$T_{1/2\beta}$: β 相の半減期 (hr)

CL_{tot} : 全身クリアランス (L/kg/hr)

V_d : 分布容積 (L/kg)

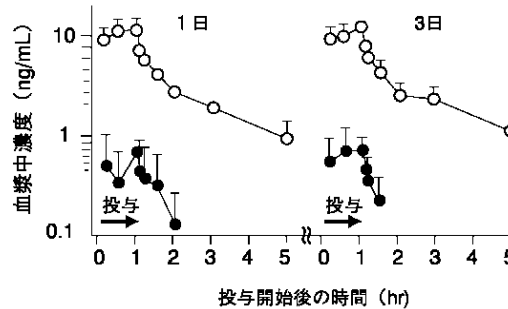
$V_{d,ss}$: 定常状態分布容積 (L/kg)

— : 血漿中濃度が定量限界以下の場合が多く算出できなかった。

活性代謝物M-1は0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の投与量では、血漿中濃度が定量限界以下の場合が多く算出できなかった。

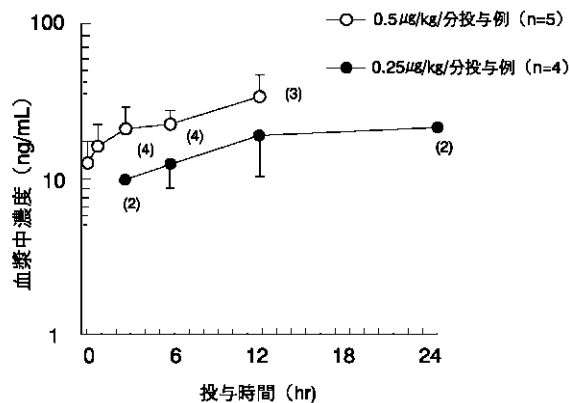
VII. 薬物動態に関する項目

3) 心不全患者（長時間投与試験）⁹⁾



ヒトにアデールを $0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、1日1時間3日間反復静脈内持続投与したときのアデール（—○—）及び活性代謝物M-1（—●—）の血漿中濃度（ $n=5$ 、平均値±標準偏差）。

アデール点滴静注用を一定用量で持続的に投与したときの血漿中濃度はほぼ12時間で定常状態に達すると推定される。効果が認められた用量を継続すると過量投与になる可能性がある。



アデール及び活性代謝物M-1の合計の血漿中濃度推移（ ）内は例数を示す。各値は平均値±標準偏差を示す。

(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」の「7. 相互作用」の項参照

(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	ノンコンパートメント解析
(2) 吸収速度定数	該当しない
(3) バイオアベイラ ビリティ	「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照
(6) 分布容積	「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照
(7) 血漿蛋白結合率	^{14}C -コルホルシンダロパート塩酸塩の <i>in vitro</i> におけるヒト血漿たん白結合率は54.2%であり、結合は可逆的であると考えられた。また、結合たん白種としてアルブミン及び α_1 -酸性糖たん白が確認された。
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
(2) 血液-胎盤関門通 過性	該当資料なし
(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

(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) (1) 肥大型閉塞性心筋症のある患者 [流出路閉塞が悪化する可能性がある。] (2) 高度の大動脈弁狭窄又は僧帽弁狭窄等のある患者 [血圧低下又は肺動脈圧上昇、肺動脈楔入圧上昇により状態が悪化することがある。]
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
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) 重篤な頻脈性不整脈のある患者 [不整脈が悪化することがある。] (2) 重篤な冠動脈疾患のある患者 [高度な動脈硬化病変を有している患者では本剤による冠血流量増加が期待できない可能性がある。さらに本剤は陽性変力作用を有するため、急性心筋梗塞などの冠動脈疾患を増悪させるおそれがある。] (3) 大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄等がある患者 [血圧低下又は肺動脈圧上昇、肺動脈楔入圧上昇により状態が悪化することがある。] (4) 腎機能障害のある患者 [副作用(心室性頻拍、心房細動等)の発現率が高くなる。] (5) 重篤な肝機能障害のある患者 [血中濃度が高くなるおそれがあるので、投与量を減ずること。] (6) 著しく血圧の低い患者 [血圧がさらに低下することがある。] (7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合に適用を考慮すること。
- (2) 本剤はアデニル酸シクラーゼに直接作用することにより作用発現をもたらすものであることから、アデニル酸シクラーゼの活性化に伴う各種ホルモン作用の発現に留意すること。
- (3) 本剤の投与前に体液減少及び電解質の是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。
- (4) 本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図、尿量、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等患者の状態を観察しながら行うこと。
- (5) 本剤の投与中に過度の心拍数増加、血圧低下があらわれた場合には、過量投与の可能性があるので、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の投与によっても、期待された改善がみられない場合には投与を中止し、他剤に切り替えるなどの必要な処置を行うこと。
- (7) 投与前に心房細動等の心電図異常のある患者では、動悸・頻脈、不整脈の発現が高まる可能性があるので注意すること。

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

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A で代謝される。

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
カテコラミン系の強心薬 ドパミン塩酸塩 ドブタミン塩酸塩 等 PDE阻害薬 ミルリノン オルプリノン塩酸塩水和物 等 cAMP製剤 ブクラデシンナトリウム	心室性期外収縮等の不整脈の発現を助長させるおそれがある。	ともに強心作用を有する。
利尿薬 フロセミド 等	心室性期外収縮等の不整脈の発現を助長させるおそれがある。	フロセミド等の利尿薬は電解質失調を引きおこし、不整脈を誘発する可能性がある。

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

総症例 231 例中 86 例 (37.2%) に副作用が認められ、主な副作用は動悸・頻脈 16.9%、心室性期外収縮 10.8%、頭痛・頭重感 5.6%、熱感 5.2%等であった。また、臨床検査値異常は 230 例中 54 例 (23.5%) に認められ、主な臨床検査値の異常はLDH上昇 7.6%、尿たん白増加 5.1%、血小板減少 5.1%等であった。〔承認時〕

使用成績調査 548 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 21.4%であり、主なものは心室性頻拍 4.9%、LDH上昇 3.5%、AST (GOT) 上昇 2.7%、心房細動 2.0%等であった。〔再審査終了時〕

(2) 重大な副作用と初期症状

心室性頻拍 (3.0%)、心室細動 (頻度不明)：心室性頻拍、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器 ^{注)}	動悸・頻脈 (16.9%)、 心室性期外収縮 (10.8%)	上室性頻拍、心房細動、心房粗動、血圧低下	
消化器		悪心・嘔吐	
肝 臓	LDH上昇	直接ビリルビン上昇、総ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、A1-P 上昇	
腎 臓	尿たん白増加	BUN 上昇、血清クレアチニン 上昇、尿酸 上昇	
血 液	血小板減少	赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、白血球増加、リンパ球減少	
その他	頭痛・頭重感、熱感	尿ウロビリノーゲン増加、総たん白減少、CK (CPK) 上昇、尿糖増加	全身けん怠感、呼吸困難、血清K低下

注) 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用

時 期	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	44	79	117
調査症例数	231	548	779
副作用等の発現症例数	117	117	234
副作用等の発現件数	255	198	453
副作用等の発現症例率	50.65	21.35	30.04
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
血液及びリンパ系障害	-	3 (0.55)	3 (0.39)
貧血	-	3 (0.55)	3 (0.39)
神経系障害	13 (5.63)	-	13 (1.67)
頭痛	13 (5.63)	-	13 (1.67)
心臓障害	84 (36.36)	70 (12.77)	154 (19.77)
心房細動	5 (2.16)	11 (2.01)	16 (2.05)
心房粗動	3 (1.30)	1 (0.18)	4 (0.51)
*徐脈	1 (0.43)	1 (0.18)	2 (0.26)
*右脚ブロック	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*心筋梗塞	1 (0.43)	-	1 (0.13)
動悸	12 (5.19)	1 (0.18)	13 (1.67)
洞性頻脈	5 (2.16)	8 (1.46)	13 (1.67)
*上室性期外収縮	1 (0.43)	5 (0.91)	6 (0.77)
上室性頻脈	3 (1.30)	7 (1.28)	10 (1.28)
頻脈	20 (8.66)	6 (1.09)	26 (3.34)
心室性不整脈	-	1 (0.18)	1 (0.13)
心室性期外収縮	25 (10.82)	8 (1.46)	33 (4.24)
心室細動	-	3 (0.55)	3 (0.39)
心室性頻脈	7 (3.03)	27 (4.93)	34 (4.36)
*離脱性不整脈	-	1 (0.18)	1 (0.13)
血管障害	10 (4.33)	8 (1.46)	18 (2.31)
潮紅 ¹⁾	8 (3.46)	-	8 (1.03)
低血圧	2 (0.87)	8 (1.46)	10 (1.28)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (0.87)	-	2 (0.26)
呼吸困難	2 (0.87)	-	2 (0.26)
胃腸障害	8 (3.46)	1 (0.18)	9 (1.16)
*腹部不快感	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*下痢	-	1 (0.18)	1 (0.13)
悪心	1 (0.43)	-	1 (0.13)
嘔吐	6 (2.60)	-	6 (0.77)
肝胆道系障害	-	3 (0.55)	3 (0.39)
肝機能異常	-	2 (0.36)	2 (0.26)
肝細胞障害	-	1 (0.18)	1 (0.13)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*背部痛	1 (0.43)	-	1 (0.13)
腎及び尿路障害	7 (3.03)	2 (0.36)	9 (1.16)
アルブミン尿	7 (3.03)	-	7 (0.90)
腎機能障害	-	2 (0.36)	2 (0.26)
全身障害及び投与局所様態	7 (3.03)	1 (0.18)	8 (1.03)
*胸部不快感	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*胸痛	-	1 (0.18)	1 (0.13)
疲労	2 (0.87)	-	2 (0.26)
熱感	4 (1.73)	-	4 (0.51)

*使用上の注意から予測できない副作用

1) 承認時においては「潮紅」を「熱感」に含む

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床検査値異常変動

時 期	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
臨床検査	123 (53.25)	52 (9.49)	175 (22.46)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [*] 増加	4 (1.73)	8 (1.46)	12 (1.54)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [*] 増加	7 (3.03)	15 (2.74)	22 (2.82)
抱合ビリルビン増加	5 (2.16)	-	5 (0.64)
血中ビリルビン増加	9 (3.90)	5 (0.91)	14 (1.80)
*血中コレステロール増加	1 (0.43)	-	1 (0.13)
血中クレアチンホスホキナーゼ [*] 増加	6 (2.60)	4 (0.73)	10 (1.28)
血中クレアチン増加	5 (2.16)	4 (0.73)	9 (1.16)
血中乳酸脱水素酵素増加	15 (6.49)	19 (3.47)	34 (4.36)
血中カリウム減少	2 (0.87)	-	2 (0.26)
*血中カリウム増加	1 (0.43)	-	1 (0.13)
血圧低下	3 (1.30)	10 (1.82)	13 (1.67)
*血圧上昇	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*血中ナトリウム減少	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*血中ナトリウム増加	1 (0.43)	-	1 (0.13)
血中尿素増加	5 (2.16)	6 (1.09)	11 (1.41)
血中尿酸増加	2 (0.87)	3 (0.55)	5 (0.64)
*中心静脈圧上昇	-	1 (0.18)	1 (0.13)
*心電図QT延長	-	1 (0.18)	1 (0.13)
*心電図ST部分下降	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*心電図ST部分上昇	1 (0.43)	-	1 (0.13)
*好酸球数増加	1 (0.43)	1 (0.18)	2 (0.26)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ [*] 増加	3 (1.30)	3 (0.55)	6 (0.77)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.87)	-	2 (0.26)
ヘマトクリット減少	3 (1.30)	-	3 (0.39)
*ヘマトクリット増加	1 (0.43)	-	1 (0.13)
ヘモグロビン減少	5 (2.16)	-	5 (0.64)
心拍数増加	2 (0.87)	-	2 (0.26)
ロイシンアミノペプチダーゼ [] 上昇	1 (0.43)	-	1 (0.13)
リンパ球数減少	2 (0.87)	-	2 (0.26)
*リンパ球数増加	1 (0.43)	-	1 (0.13)
血小板数減少	11 (4.76)	8 (1.46)	19 (2.44)
総蛋白減少	3 (1.30)	-	3 (0.39)
赤血球数減少	6 (2.60)	-	6 (0.77)
白血球数増加	4 (1.73)	5 (0.91)	9 (1.16)
尿中蛋白陽性	-	1 (0.18)	1 (0.13)
尿中ウロビリリン陽性	5 (2.16)	-	5 (0.64)
血中アルカリホスファターゼ [*] 増加	3 (1.30)	4 (0.73)	7 (0.90)
*尿量減少	-	1 (0.18)	1 (0.13)
肝酵素上昇	-	1 (0.18)	1 (0.13)

*使用上の注意から予測できない副作用

(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

該当しない

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	一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、動悸・頻脈、不整脈等の副作用が発現しやすいと推定されるので、患者の状態を十分観察しながら、慎重に投与すること。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 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(ラット)で出生児の体重減少が認められている。] (2) 本剤投与中は授乳を避けること。 [動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]
11. 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
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(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(5)」を参照)
14. 適用上の注意	(1) 調製時： 1) 調製後はすみやか(1日以内)に使用すること。 2) 配合変化：現在までに、下記の注射剤と配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。 アミノフィリン水和物、カンレノ酸カリウム、アセタゾラミドナトリウム(アルカリ性の注射液と混合した場合、混濁・沈殿を生じることがあるので注意すること。) (2) 投与時： 他の注射剤と混合せずに用いることが望ましい。 [患者の病態に応じて、本剤の点滴静脈内投与速度を調節する必要がある。]
15. その他の注意	本剤との因果関係は明らかでないが、本剤投与後に、AST(GOT)、ALT(GPT)等の異常増加を呈し、劇症肝炎と診断され、血漿交換等の処置を実施した症例が1例報告されている。
16. その他	該当資料なし

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) 一般薬理作用 (マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ)

マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギを用いて中枢及び体性神経系、自律神経系及び平滑筋、消化器系などに及ぼす影響を検討した。

・自律神経系及び平滑筋に対する作用

摘出平滑筋 (モルモットの回腸・気管およびラットの子宮・輸精管) に対し濃度依存的に弛緩作用を示した。また、イヌに 30 μ g/kg を投与したときに自律神経作動薬誘発の抑制作用が認められた。

・血液系に対する作用

ウサギを用いた試験 (*in vitro*) において血小板凝集抑制作用を示した。

・消化器系に対する作用

30 μ g/kg 以上でマウスの腸管輸送及びラットの生体位腸管運動を用量依存的に抑制し、100 μ g/kg 以上でラットの胃排出能を抑制した。

これらの作用はアデールが有するアデニル酸シクラーゼの活性化による細胞内の cAMP 含量の増加、又はそれに伴う血行動態の変化による二次的な作用に基づくものと思われた。

(2) 主代謝物 M-1 の一般薬理作用 (モルモット、ラット、ウサギ)

摘出平滑筋 (モルモットの回腸・気管・輸精管およびラットの子宮) に対し濃度依存的に弛緩作用を示した。また、ウサギを用いた試験 (*in vitro*) において血小板凝集抑制作用を示した。

これらの作用における M-1 の効力はアデールとほぼ同等であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	使用動物(数)	投与経路	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はM)	作用	備考
摘出気管平滑筋に対する作用					
①直接作用	モルモット(4)	in vitro	$10^{-10}\sim 10^{-5}$	+	弛緩、 pD_2 : 8.34 \pm 0.21
②メサコリン収縮	モルモット(4)	in vitro	$10^{-10}\sim 10^{-5}$	+	抑制、 pD_2 : 6.32 \pm 0.15
③ヒスタミン収縮	モルモット(4)	in vitro	$10^{-10}\sim 10^{-5}$	+	抑制、 pD_2 : 7.51 \pm 0.14
血小板凝集					
①コラーゲン凝集	ウサギ(3)	in vitro	$10^{-8}\sim 10^{-6}$	+	抑制、 pD_2 : 6.57 \pm 0.14
②ADP凝集	ウサギ(3)	in vitro	$10^{-8}\sim 10^{-5}$	+	抑制、 pD_2 : 6.27 \pm 0.08
腸管輸送能に対する作用	マウス(6)	i. v.	3~300	+	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で抑制 $\text{ID}_{50}\approx 300\mu\text{g}/\text{kg}$
胃排出能に対する作用	ラット(6,8)	i. p.	30~300	+	100, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でそれぞれ5%、24%抑制
生体位腸管運動に対する作用	ラット(2-8)	i. v.	10~1000	+	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で抑制 $\text{ID}_{50}=59\mu\text{g}/\text{kg}$
①カルバコール収縮					

(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¹⁷⁾

急性毒性 (LD_{50}) (ラット、イヌ)

動物類	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	LD_{50} 値 (mg/kg/日)
ラット (Jcl:Wister)	静脈内、単回	♂: 5.1~19.6 ♀: 3.0~11.5	♂: 8.9 ♀: 6.1
イヌ (Beagle)	静脈内、単回	♂♀: 0.8, 1.6, 3.2	♂: 1.6 ♀: 1.6~3.2
イヌ (Beagle)	静脈内、3時間持続	♂: 4.4, 8.9, 17.8 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	4.4~8.9 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)

単回投与時の症状は、ラットでは自発運動能の低下、伏臥・横臥位、イヌでは脱力、嘔吐、横臥位、粘液性便などが観察された。また、ラット及びイヌ共に本剤の薬理作用に由来すると思われる心拍・呼吸の更新、体表発赤、流涎、流涙が見られた。また、ラット及びイヌ共に死亡例で心筋の変性、消化管の水様物貯留、諸器官のうっ血などが、生存例で心筋の繊維化が見られた。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験はラット¹⁸⁾及びイヌ¹⁹⁾を用いて行われ、両者にみられた主要な毒性変化は心筋の変性と線維化であった。その他に、ラットでは自発運動の低下、体重増加抑制傾向、摂水量の増加、尿量の増加、副腎の重量増加と球状帯細胞の微細空胞化が、イヌでは嘔吐、脱力、体重の低下、摂水量の増加が認められた。無毒性量は、ラットでは 0.1mg/kg、イヌでは 0.03mg/kg 未満であった。その他、イヌの 72 時間静脈内投与試験が行われた。0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上で心電図異常並びに心臓における心筋の線維化及び動脈周囲炎などの毒性変化が認められた。無毒性量は 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生

毒性試験^{20, 21)}

- 1) ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 (0.1、0.3、0.9mg/kg/日) では、0.3mg/kg 以上で親動物の自発運動の低下、0.9mg/kg で親動物の死亡及び体重増加抑制、胎児の腰肋発現頻度の増加が観察された。親動物に対する一般毒性学的無影響量は0.1mg/kg、親動物の生殖能に対する無影響量は0.9mg/kg、次世代に対する無影響量は0.3mg/kg と推定された。
- 2) ラット胎児の器官形成期投与試験²³⁾ (0.1、0.3、1.0mg/kg/日) では、親動物において0.3mg/kg 以上で心筋の線維化、1.0mg/kg で死亡、自発運動低下及び摂餌量の減少が認められたが、次世代に対する影響は1.0mg/kg でも観察されなかった。無影響量は親動物に対して0.1mg/kg、次世代に対して1.0mg/kg と推定された。
- 3) ウサギ胎児の器官形成期投与試験 (0.05、0.1、0.2mg/kg/日) では、0.2mg/kg で親動物の死亡がみられたが、胎児への影響は認められなかった。無影響量は親動物に対して0.1mg/kg、次世代に対して0.2mg/kg と推定された。
- 4) ラット周産期及び授乳期投与試験 (0.03、0.1、0.3、0.6mg/kg/日) では、0.3mg/kg 以上で親動物の自発運動低下及び体重増加抑制、0.6mg/kg で親動物の死亡及び摂餌量減少、0.1mg/kg 以上で出生児体重低下が認められた。無影響量は親動物に対して0.1mg/kg、次世代に対して0.03mg/kg と推定された。
- 5) 雄マウス生殖能試験 (0.3、3.0mg/kg/日) では、雄性生殖能に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、*in vitro*)²²⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験及びヒツジ赤血球凝集反応試験における反応はいずれも陰性であり、アデルによる抗原性は認められなかった。

2) 変異原性試験 (*in vitro*、マウス、ハムスター)²³⁾

① *in vitro* 試験

遺伝子突然変異誘発性 (復帰突然変異試験：ネズミチフス菌、大腸菌) 及び DNA に対する障害性 (不定期 DNA 合成試験：ヒト株化細胞) はいずれも陰性であった。また、染色体異常誘発性はチャイニーズハムスター-V79 培養細胞で軽度陽性であったが、他のチャイニーズハムスター-CHL 培養細胞では陰性であった。

② *in vivo* 試験 (マウス、チャイニーズハムスター)

マウス小核試験、チャイニーズハムスター骨髄細胞試験では陰性であった。

3) 局所刺激性・溶血性 (ウサギ、*in vitro*)²⁴⁾

ウサギ耳介静脈に対するアデルの血管刺激性は陰性であった。ウサギ眼粘膜に対する刺激性は、0.1 及び 1.0mg/mL 溶液では無刺激物、10mg/mL 溶液では軽度刺激物と判定された。洗眼による刺激性軽減効果が認められた。

ヒト血液を用いた溶血性試験ではアデルは陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：アデル点滴静注用 5 mg 毒薬、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：コルホルシンダロパート塩酸塩 毒薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（バイアル及び外箱に記載）
3. 貯法・保存条件	遮光、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
(3) 調剤時の留意点について	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	5 mg：5バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：プラスチック、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同効薬：ブクラデシンナトリウム、アムリノン、ミルリノン、オルプリノン塩酸塩水和物、ドブタミン塩酸塩、 <i>l</i> -塩酸イソプロテレノール、ドパミン塩酸塩
9. 国際誕生年月日	1998年10月16日（国内開発）

X. 管理的事項に関する項目

- | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | <p><製造販売承認年月日>
アデール点滴静注用 5mg・10mg 2009年7月1日</p> <p><承認番号>
アデール点滴静注用 5mg 22100AMX01745</p> <p><参考>
旧販売名：アデール
承認番号：21000AMZ00814</p> | | | | | | | | |
|------------------------------------|--|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-------------------|---------------|--------------|-----------|
| 11. 薬価基準収載年月日 | 2009年9月25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 | 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 | <p>再審査結果公表年月日：2009年12月21日</p> <p>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との再審査結果を得た。</p> | | | | | | | | |
| 14. 再審査期間 | 6年：1998年10月16日～2004年10月15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 | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT（13桁）番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト
電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アデール点滴
静注用 5mg</td> <td>1024890010102</td> <td>2119409D1033</td> <td>620248901</td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | 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 | アデール点滴
静注用 5mg | 1024890010102 | 2119409D1033 | 620248901 |
| 販売名 | 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 | | | | | | |
| アデール点滴
静注用 5mg | 1024890010102 | 2119409D1033 | 620248901 | | | | | | |
| 17. 保険給付上の注意 | 該当しない | | | | | | | | |

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 百村 伸一 他：NKH477 の第 I 相試験—持続静注単回投与試験および反復投与試験による検討—。臨床と研究. 72 (5), 1241-1250 (1995)
- 2) 柳瀬 治 他：ドパミン治療に抵抗性を示す急性心不全患者に対する NKH477 の有用性. 臨床と研究. 72 (6), 1518-1528 (1995)
- 3) 承認時評価資料：臨床薬理試験
- 4) 森 益規 他：NKH477 の左室収縮不全患者に対する心収縮性、心室動脈整合および機械的エネルギーに及ぼす効果. 臨床と研究. 72 (4), 1004-1010 (1995)
- 5) 百村 伸一 他：拡張型心筋症患者の左心機能、特に拡張機能に対する NKH477 の効果. 臨床と研究. 72 (6), 1529-1534 (1995)
- 6) 百村 伸一 他：NKH477 の臨床的検討—急性心不全に対する前期第 II 相試験—。臨床と研究. 72 (5), 1251-1260 (1995)
- 7) 高野 照夫 他：急性心不全に対する NKH477 の臨床的有用性の検討—用量設定のための多施設共同後期第 2 相試験—。臨床薬理. 28 (2), 563-582 (1997)
- 8) 細田 瑛一 他：急性心不全に対する NKH477 の注射剤の臨床的有用性の検討—多施設共同第 3 相二重盲検比較試験—。臨床薬理. 28 (2), 583-602 (1997)
- 9) 川名 正敏 他：NKH477 の急性心不全に対する臨床的有用性の検討—長時間静脈内持続投与による多施設オープン試験—。臨床と研究. 74 (4), 955-974 (1997)
- 10) Hosono, M. et al: Cardiovascular and adenylate cyclase stimulant properties of NKH477, a novel water-soluble forskolin derivative. 新しい水溶性フォルスコリン誘導体 NKH477 の心血管作用及びアデニル酸シクラーゼ活性化作用. J. Cardiovasc. Pharmacol. 19 (4), 625-634 (1992)
- 11) 承認時評価資料：効力を裏付ける試験
- 12) 細野 誠 他：新しいフォルスコリン誘導体 NKH477 の摘出心筋に対する作用. 薬理と臨床. 6 (6), 1061-1072 (1996)
- 13) 姫田美穂子 他：新規フォルスコリン誘導体 NKH477 の摘出ラット大動脈、イヌ各種動脈及びウサギ大腿動静脈における血管拡張作用の特徴. 薬理と治療. 26 (5), 775-785 (1998)
- 14) 石塚 修 他： β 受容体脱感作ラット心臓標本における新規フォルスコリン誘導体 NKH477 の有効性. 日本薬理学雑誌. 108, 23-30 (1996)
- 15) 高平 孝 他：イヌの急性心不全モデルにおける NKH477 の血行動態に対する効果. 循環制御. 16 (2), 196-203 (1995)
- 16) 入江 毅 他：急性心不全治療薬 NKH477 の体内動態 (第 4 報)：ラット、イヌおよびヒトにおける NKH477 の代謝. 薬物動態. 13 (3), 237-251 (1998)

- 17) 根田 公一 他 : Colforsin dapropate hydrochloride (NKH477) のラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験. 応用薬理. 49 (6), 635-641 (1995)
- 18) 木村 均 他 : Colforsin dapropate hydrochloride (NKH477) のラットにおける 13 週間反復静脈内投与毒性試験および5週間回復性試験. 応用薬理. 49 (6), 643-669 (1995)
- 19) 前田 康行 他 : Colforsin dapropate hydrochloride (NKH477) のイヌにおける 13 週間反復静脈内投与毒性試験および5週間回復性試験. 応用薬理. 49 (6), 671-692 (1995)
- 20) 承認時評価資料 : 毒性試験 (生殖に及ぼす影響)
- 21) 赤池 雅司 他 : Colforsin dapropate hydrochloride (NKH477) のラットにおける胎児の器官形成期静脈内投与試験. 応用薬理. 49 (6), 693-706 (1995)
- 22) 承認時評価資料 : 毒性 (抗原性)
- 23) 承認時評価資料 : 毒性試験 (変異原性)
- 24) 承認時評価資料 : 毒性試験 (局所刺激性、溶血性)

2. その他の参考文献

該当資料なし

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 | 該当しない |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



文献請求 No.	ADE-10-B
----------	----------

2020年12月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>