

貯法：室温保存
有効期間：3年

急性心不全治療剤

アルコールシンドロパート塩酸塩製剤

日本標準商品分類番号
872119

アデール®点滴静注用5mg

Adehl® for I.V. Infusion 5mg

毒薬、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

承認番号	22100AMX01745
販売開始	1999年1月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アデール点滴静注用5mg
有効成分	1バイアル中 アルコールシンドロパート塩酸塩5mg
添加剤	キシリトール2.5mg
	リン酸2mg
	pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アデール点滴静注用5mg
性状	白色の凍結乾燥注射剤
pH	4.3～4.6 (本剤1バイアルを生理食塩液5mLに溶解時)
	4.4～4.9 (本剤1バイアルを注射用水5mLに溶解時)
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1 (本剤1バイアルを生理食塩液5mLに溶解時)
	約0.02～0.08 (本剤1バイアルを注射用水5mLに溶解時)

4. 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

6. 用法及び用量

本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、アルコー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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。
- 7.3 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。

- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。〔11.1.1 参照〕
- 8.5 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ため、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。〔11.1.1 参照〕
- 8.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

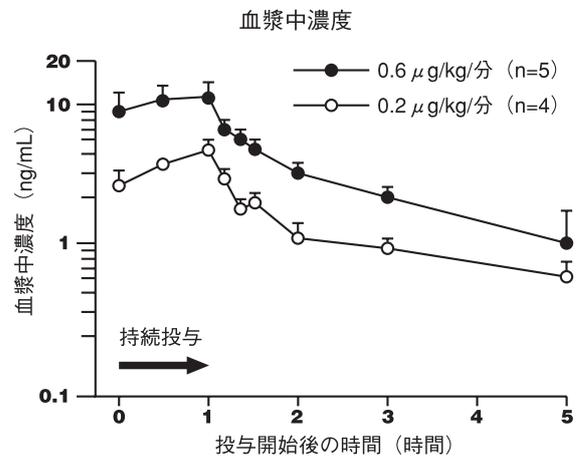
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 重篤な頻脈性不整脈のある患者
不整脈が悪化することがある。
 - 9.1.2 重篤な冠動脈疾患のある患者
高度な動脈硬化病変を有している患者では本剤による冠血流量増加が期待できない可能性がある。さらに本剤は陽性変力作用を有するため、急性心筋梗塞などの冠動脈疾患を増悪させるおそれがある。
 - 9.1.3 大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄等がある患者
血圧低下又は肺動脈圧上昇、肺動脈楔入圧上昇により状態が悪化することがある。
 - 9.1.4 心房細動等の心電図異常のある患者
動悸・頻脈、不整脈の発現が高まる可能性がある。
 - 9.1.5 著しく血圧の低い患者
血圧がさらに低下することがある。
- 9.2 腎機能障害患者
心室性頻拍、心房細動等の発現率が高くなる。〔11.1.1 参照〕
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与量を減らすこと。血中濃度が高くなるおそれがある。
- 9.5 妊婦
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。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3Aで代謝される。〔16.4 参照〕

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。



健康成人男性に本剤を1時間静脈内持続投与したときの未変化体の血漿中濃度（平均値±標準偏差）

投与量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）	0.2（n=4）	0.6（n=5）
Cmax（ng/mL）	4.36	11.65
T _{1/2α} （時間）	0.07	0.08
T _{1/2β} （時間）	2.81	1.86

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心室性頻拍（3.0%）、心室細動（頻度不明）

[8.4、8.5、9.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
循環器	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上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇	
腎臓	尿蛋白増加	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、ハ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、総蛋白減少、CK上昇、尿糖増加	全身倦怠感、呼吸困難、血清K低下

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

調製後はすみやか（1日以内）に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明らかでないが、本剤投与後に、AST、ALT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. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤を静脈内持続投与（0.0125~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、1時間）したとき、未変化体は投与終了時にCmaxを示し、その後二相性で消失した。0.2及び0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を投与したときの未変化体の血漿中濃度曲線を下図に、薬物動態パラメータを下表に示す。未変化体のCmax及びAUCは投与量に比例して増加し、線形性が認められた。

16.3 分布

¹⁴C-コルホルシンドロパート塩酸塩の*in vitro*における血漿蛋白結合率は54.2%であり、結合は可逆的であると考えられた。また、結合蛋白種としてアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白が確認された。

16.4 代謝

本剤の主要代謝部位は肝臓であり、ヒト肝ミクロソーム画分及びヒトチトクロームP450発現系を用いた実験で、本剤のN-脱メチル化及び水酸化反応に関与する代謝酵素はCYP3Aであることが示唆された（*in vitro*試験）。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性に本剤を静脈内持続投与（0.0125~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、1時間）したときの24時間後までの未変化体の尿中排泄率は、10.8~17.8%であった。

ラットにおいて主排泄経路は胆汁を介した糞排泄（90.2%）であり、また、腸肝循環が示唆された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）患者を対象に本剤0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （本剤群）及び本剤0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （対照群）を30分間静脈内持続投与し本剤の有用性を検討した。その結果、改善率（改善以上）は本剤群で70.4%（19/27例）であり対照群の26.7%（8/30例）に比べ有意に優れていた。また有用率（有用以上）は本剤群で70.4%（19/27例）であり対照群23.3%（7/30例）に比べ有意に優れており、本剤の高い有用性が確認された。本剤投与により肺動脈楔入圧及び全身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¹⁾。

副作用発現頻度は、本剤群で12.9%（4/31例）、対照群で3.2%（1/31例）であった。本剤群での主な副作用は、頻脈・動悸6.5%（2/31例）、心室性期外収縮3.2%（1/31例）、顔面潮紅・熱感3.2%（1/31例）であった。

17.1.2 国内一般臨床試験

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）患者を対象に本剤0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を30分間静脈内持続投与し急性期を評価した後、0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の用量で継続し、本剤の長時間投与における有用性を検討した。

その結果、急性期の改善率（改善以上）は45.8%（27/59例）であり、継続投与後の総合評価での改善率は49.2%（29/59例）であった。また急性期の有用率（有用以上）は47.5%（28/59例）、継続投与後の総合評価での有用率は39.0%（23/59例）であり、本剤の長時間投与における有用性が確認された。本剤投与により肺動脈楔入圧、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²⁾。

副作用発現頻度は、63.4% (40/63例)であった。主な副作用は、頻脈・動悸34.9% (22/63例)、心室性期外収縮12.7% (8/63例)、頭痛12.7% (8/63例)、悪心・嘔吐9.5% (6/63例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はβ受容体を介さずに、cAMP合成酵素である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した。

18.2 陽性変力作用及び血管拡張作用

18.2.1 急性心不全患者を対象とした臨床薬理試験の結果から、本剤の心機能改善には、心収縮性及び左室弛緩能の改善作用並びに前負荷軽減作用及び後負荷軽減作用が関与することが明らかとなった^{3,4)}。

18.2.2 モルモット及びラットの摘出心筋において、濃度依存的な陽性変力作用を示した。また、β受容体脱感作ラット心臓標本において陽性変力作用は減弱しなかった^{5,6)}。

18.2.3 イヌの摘出血管標本において、濃度依存的な弛緩作用を示し、特に冠動脈、脳底動脈、腎動脈に対し強い弛緩作用を示した。また、ウサギ摘出血管標本において、大腿動脈及び静脈で同程度の収縮抑制作用を示した⁷⁾。

18.2.4 麻酔イヌにおいて、用量依存的に心収縮力、心拍出量、心拍数、冠血流量及び大腿動脈血流量を増加させ、血圧、肺動脈圧及び全末梢血管抵抗を低下させた⁸⁾。

18.3 実験的心不全に対する作用

18.3.1 イヌ心肺標本においてペントバルビタール、プロプラノロール及びベラパミルで誘発した実験的心不全を用量依存的に改善した⁹⁾。

18.3.2 麻酔イヌの冠動脈結紮及び僧帽弁腱索切断によって作成した急性心不全モデルにおいて、心機能を改善した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コルホルシンドロパート塩酸塩

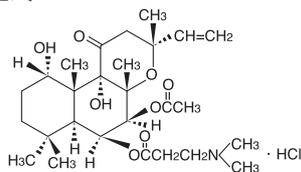
(Colforsin Daropate Hydrochloride)

化学名：(+)-(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

分子式：C₂₇H₄₃NO₈・HCl

分子量：546.09

化学構造式：



性状：コルホルシンドロパート塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、水及び酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

5バイアル

23. 主要文献

- 1) 細田瑛一ほか：臨床薬理 1997；28：583-602
- 2) 川名正敏ほか：臨牀と研究 1997；74：955-974
- 3) 森益規ほか：臨牀と研究 1995；4：1004-1010
- 4) 百村伸一ほか：臨牀と研究 1995；6：1529-1534
- 5) 細野誠ほか：薬理と臨床 1996；6：1061-1072
- 6) 石塚修ほか：日本薬理学雑誌 1996；108：23-30
- 7) 姫田美穂子ほか：薬理と治療 1998；5：775-785

8) Hosono M, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1992；19：625-634

9) Fujita A, et al. : Jpn J Pharmacol. 1992；58：375-381

10) 高平孝ほか：循環制御 1995；2：196-203

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

