

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

対血管薬剤

アドナ[®]錠10mgアドナ[®]錠30mgアドナ[®]散10%ADONA[®] Tablets 10mg・Tablets 30mg・
10% Powder

剤形	素錠，散剤			
規格・含量	錠 10mg：1 錠中カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 10mg 含有 錠 30mg：1 錠中カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 30mg 含有 散 10%：1g 中カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 100mg 含有			
一般名	和名：カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 洋名：Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate			
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	剤形	承認年月日 (販売名変更に伴う 再承認)	薬価基準収載年月日 (変更銘柄名での 収載日)	発売年月日
	錠 10mg	2005 年 2 月 24 日	2005 年 6 月 10 日	1965 年 6 月 21 日
	錠 30mg	2005 年 2 月 24 日	2005 年 6 月 10 日	1970 年 8 月 10 日
	散 10%	2005 年 2 月 24 日	2005 年 6 月 10 日	1959 年 4 月 1 日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社			
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX 番号	TEL. FAX.			

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

IF 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下, MR と略す)等にインタビューし, 当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを, 昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し, その記載様式を策定した。そして, 平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし, 薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報, 製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判, 横書きとし, 原則として 9 ポイント以上の字体で記載し, 印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し, 原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが, 本 IF 記載要領は, 平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり, 既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また, 再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ, 記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ, MR へのインタビュー, 自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ, IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として, 開発の経緯, 製剤的特徴, 薬理作用, 臨床成績, 非臨床試験等の項目が挙げられる。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, 当該医薬品の製薬企業の協力のもと, 医療用医薬品添付文書, お知らせ文書, 緊急安全性情報, Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆, 整備する。そのための参考として, 表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量, 効能・効果が記載されている場合があり, その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
4. 有効成分の確認試験法…………… 4
5. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 8
7. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
8. 溶出試験…………… 9
9. 生物学的試験法…………… 10
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 11
12. 力価…………… 11
13. 容器の材質…………… 11
14. その他…………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 用法及び用量…………… 12
3. 臨床成績…………… 12

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…………… 14
2. 薬理作用…………… 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
3. 吸収…………… 17
4. 分布…………… 17
5. 代謝…………… 18
6. 排泄…………… 18
7. 透析等による除去率…………… 19

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…………… 20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 20
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 20
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 20
5. 慎重投与内容とその理由…………… 20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 20
7. 相互作用…………… 20
8. 副作用…………… 21
9. 高齢者への投与…………… 21
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 22
11. 小児等への投与…………… 22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 22
13. 過量投与…………… 22
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) …… 22

15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	23
2. 毒性	23

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	24
2. 貯法・保存条件	24
3. 薬剤取扱い上の注意点	24
4. 承認条件	24
5. 包装	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	25
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	25
12. 再審査期間	25
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

X I. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

X II. 参考資料

主な外国での発売状況	28
------------	----

X III. 備考

その他の関連資料	29
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アドレナリンの生体内酸化生成体であるアドレノクロムに止血作用のあることが発見されて以来、化学的に安定なカルバゾクロムが最初に医薬品として登場したが、水に難溶であり注射剤化が困難であった。そこで、その誘導体のうち適度の水溶性と強い細血管抵抗値増強作用(モルモット, ウサギ), 血管透過性抑制作用(ウサギ)があるものとしてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物が開発された。

1959年に「アドナ(AC-17) 10倍散」、1965年に「アドナ(AC-17)錠(10mg)」, 1973年に「アドナ(AC-17)錠 30mg」を発売した。その後、1979年2月の再評価結果により、承認事項の変更は必要ないと判定された。

また、2004年6月2日付薬食発第0602009号医薬食品局通知「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づく販売名変更により、2005年2月に「アドナ散 10%」「アドナ錠 10mg」「アドナ錠 30mg」として再承認され、同年6月に薬価収載された。

2009年10月には田辺製薬販売株式会社(現ニプロESファーマ株式会社)が田辺三菱製薬株式会社より移管を受け販売を開始した。

2017年10月にニプロESファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 細血管に作用して、血管透過性亢進を抑制し(ウサギ), 血管抵抗値を増強する(モルモット, ウサギ)。血液凝固・線溶系に影響を与えることなく、出血時間を短縮し止血作用を示す(ウサギ)。

[詳細はVI-2-(2)項参照。]

(2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。総症例1,521例中、副作用が報告されたものは19例(1.25%)で、主な副作用は食欲不振・胃部不快感5例(0.33%)等であった。(再評価結果)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

アドナ錠 10mg

アドナ錠 30mg

アドナ散 10%

(2) 洋名：

ADONA Tablets 10mg

ADONA Tablets 30mg

ADONA 10% Powder

(3) 名称の由来：

成分の基本骨格であるアドレノクロム・モノセミカルバゾンと、合成した誘導体の種類の番号(Adrenochrome 誘導体の第 17 番目)により、アドナ(AC-17)と名づけられた。

その後、2005 年に販売名変更を行い、“AC-17”は削除した。

2. 一般名

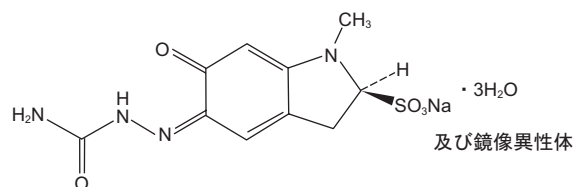
(1) 和名(命名法)：

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate (JAN)

3. 構造又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S \cdot 3H_2O$

分子量：376.32

5. 化学名(命名法)

Monosodium (2*RS*)-1-methyl-6-oxo-5-semicarbazono-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-sulfonate trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

52422-26-5 (無水物)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

なし

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

橙黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)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。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 210°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa₁：1.6, pKa₂：3.6, pKa₃：11.0

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

水溶液(1→100)は施光性は示さない。

水溶液(0.8→50)の pH は 5.0 ～ 6.0

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C, 60%RH	ポリエチレン袋＋ ミニファイバードラム	4年1ヵ月	変化なし
		ポリエチレン袋＋ 金属缶	4年1ヵ月	変化なし

試験項目：性状, 確認試験, pH, 純度試験, 水分, エンドトキシン試験, 微生物限度試験, 含量

4. 有効成分の確認試験法

日局「カルバズクロムスルホン酸ナトリウム水和物」の確認試験による。

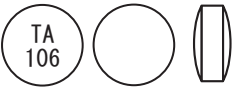
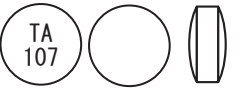
5. 有効成分の定量法

日局「カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

販売名	アドナ錠 10mg	アドナ錠 30mg	アドナ散 10%
剤形	素錠		微粒状の散剤
色	橙黄色	橙黄色～ 橙黄褐色	橙黄色
外形			/
サイズ(mm)	直径：7.0 厚さ：2.7	直径：8.0 厚さ：3.6	
重さ(g)	0.11	0.20	

(2) 製剤の物性：

- ・ アドナ錠 10mg
硬度：6kg 以上
- ・ アドナ錠 30mg
硬度：4kg 以上
- ・ アドナ散 10%
安息角：40° 以下
嵩密度：0.7～0.9 (g/mL)

(3) 識別コード：

(錠剤表面)：

- ・ アドナ錠 10mg：TA 106
- ・ アドナ錠 30mg：TA 107

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

(5) 酸価, ヨウ素価等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

- ・ アドナ錠 10mg
1錠中カルバズクロムスルホン酸ナトリウム水和物 10 mg含有
- ・ アドナ錠 30mg
1錠中カルバズクロムスルホン酸ナトリウム水和物 30 mg含有
- ・ アドナ散 10%
1g 中カルバズクロムスルホン酸ナトリウム水和物 100 mg含有

(2) 添加物：

- ・ アドナ錠 10mg
カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, デキストリン, 二酸化ケイ素, 乳糖水和物
- ・ アドナ錠 30mg
ステアリン酸マグネシウム, セルロース, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, 無水ケイ酸
- ・ アドナ散 10%
二酸化ケイ素, 乳糖水和物, ポビドン, ラウリル硫酸ナトリウム

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

<アドナ錠 10mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	6 年	変化なし
			褐色ガラス瓶 + 紙箱	5 年	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	PTP*2	6 ヶ月	変化なし
			気密容器*3	3 ヶ月	硬度の上昇がみられた。
	湿度	25℃, 75%RH	PTP*2	3 ヶ月	変化なし
		30℃, 75%RH	開放*3	3 ヶ月	硬度の低下がみられた。
	光	—	PTP*2	60 万 lx・h	変化なし
		25℃, 1,000lx	開放*3	120 万 lx・h	淡黒色を帯びた色むらがみられた。

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 崩壊試験, 質量偏差試験, 含量

*2. 試験項目：外観, 含量

*3. 試験項目：性状, 硬度, 含量

<アドナ錠 30mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH		PTP + ポリプロピレンラミネート袋 + 紙箱*1	6年1ヵ月	変化なし
			褐色ガラス瓶 + 紙箱*2	5年2ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	PTP*3	6ヵ月	変化なし
			気密容器*4	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃, 75%RH	PTP*3	3ヵ月	変化なし
			開放*4	3ヵ月	硬度の低下がみられた。
	光	—	PTP*3	60万lx・h	変化なし
			開放*4	120万lx・h	淡黒色を帯びた色むらがみられた。

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 溶出試験, 質量偏差試験, 含量

*2. 試験項目：性状, 確認試験, 崩壊試験, 質量偏差試験, 含量

*3. 試験項目：外観, 含量

*4. 試験項目：性状, 硬度, 含量

<アドナ散 10% >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		褐色ガラス瓶 + 紙箱	6年	変化なし
苛酷試験*2	温度	40℃	褐色ガラス瓶	6ヵ月	変化なし
	湿度	25℃, 75%RH	褐色ガラス瓶	3ヵ月	変化なし
	光	—	褐色ガラス瓶	60万lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 粒度, 含量

*2. 試験項目：外観, 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

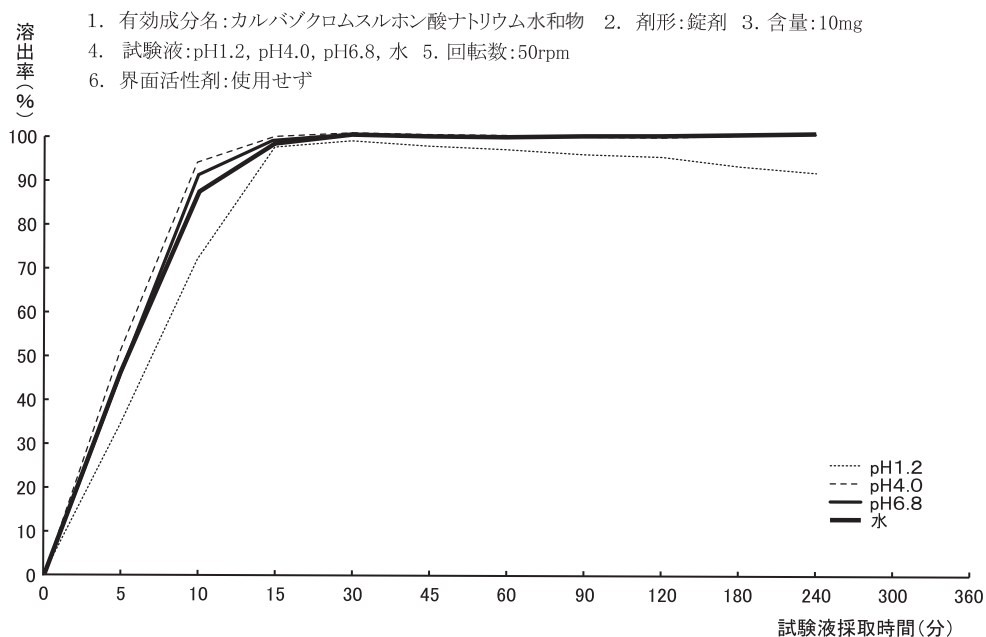
該当資料なし

8. 溶出試験

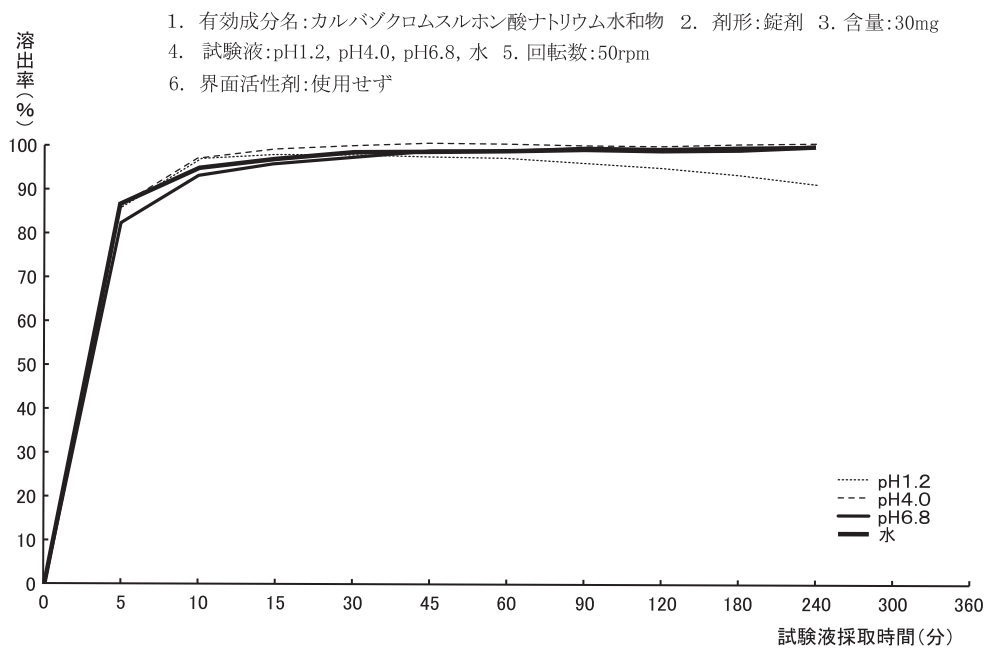
アドナ錠 10mg, アドナ錠 30mg

「局外規」カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物錠の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、錠 10mg は 15 分間の溶出率が 85%以上、錠 30mg は 15 分間の溶出率が 80%以上である。

アドナ錠10mg



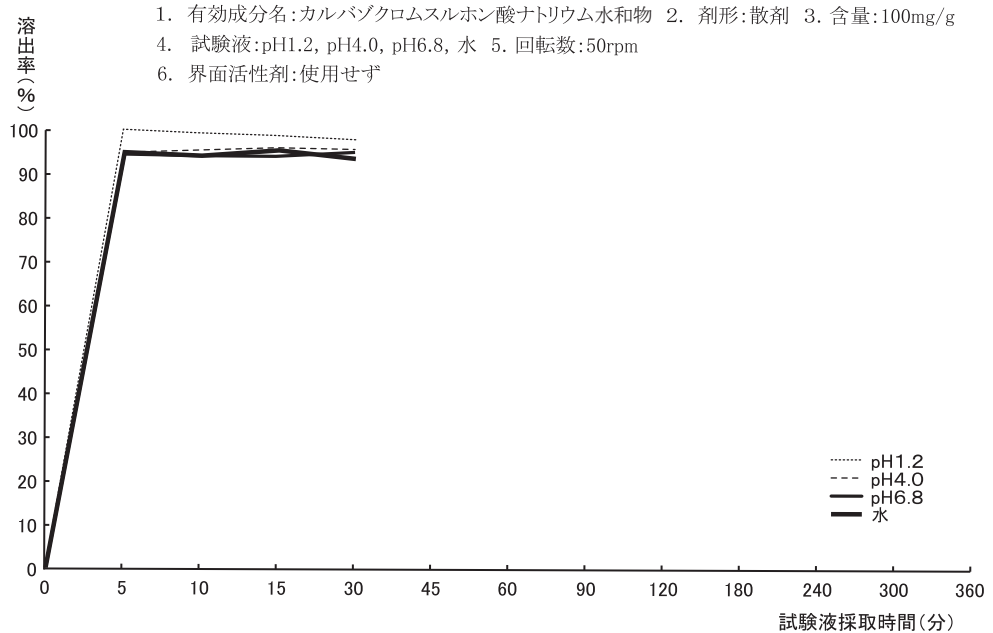
アドナ錠30mg



アドナ散 10%

「局外規」カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物散の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率が 85%以上である。

アドナ散10%



9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

・ アドナ錠 10mg

(1) 硫酸による呈色反応(黄緑色→緑色)

(2) 吸光度測定法(λ_{\max} : 228 ~ 230nm, 362 ~ 364nm)

(3) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒: 1-ブタノール/水/エタノール(99.5)/酢酸(100)混液(8:3:2:1)

・ アドナ錠 30mg

(1) 粉末として、水を加えてよくふり混ぜた後のろ液は黄橙色～黄褐色を呈する。

(2) 吸光度測定法(λ_{\max} : 363±2nm)

・ アドナ散 10%

(1) 硫酸による呈色反応(黄緑色→緑色)

(2) 吸光度測定法(λ_{\max} : 362 ~ 364nm)

(3) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒: 1-ブタノール/水/エタノール(99.5)/酢酸(100)混液(8:3:2:1)

11. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

- ・ アドナ錠 10mg
PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）＋
アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱
バラ包装：褐色ガラス瓶, 金属キャップ＋紙箱
- ・ アドナ錠 30mg
PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）＋
ポリプロピレン袋（ポリプロピレンラミネートフィルム）＋紙箱
バラ包装：褐色ガラス瓶, 金属キャップ＋紙箱
- ・ アドナ散 10%
褐色ガラス瓶, 金属キャップ＋紙箱

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 毛細血管抵抗性の減弱及び透過性の亢進によると考えられる出血傾向(例えば紫斑病等)
- 毛細血管抵抗性の減弱による皮膚あるいは粘膜及び内膜からの出血・眼底出血・腎出血・子宮出血
- 毛細血管抵抗性の減弱による手術中・術後の異常出血

2. 用法及び用量

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物として、通常、成人 1 日 30 ～ 90mg を 3 回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(1 日量剤形換算)

剤形		成人
錠	10mg	3 ～ 9 錠
	30mg	1 ～ 3 錠
散	10%	0.3 ～ 0.9g

3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

2 種の二重盲検比較試験を含む 74 施設、1521 例の臨床試験の結果、毛細血管抵抗値の増強及び出血傾向・出血症状の改善が認められている。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 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：

- ・ 血管脆弱の認められる高血圧症及び動脈硬化症 41 例を対象とした二重盲検比較試験の結果、血管抵抗値の有意な増強効果が認められている¹⁾。

・血管脆弱の認められる高血圧症・糖尿病・紫斑病等の患者 51 例を対象とした二重盲検比較試験の結果, 血管抵抗値を有意に増強し, 皮下出血等の出血症状を改善することが確認されている²⁾。

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

(5) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特別調査・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

カルバゾクロム

アドレノクロムモノアミングアニジンメシル酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

末梢血管

アドレノクロムに止血作用のあることが見出されて以来、生化学的、薬理的な研究がなされているが、今日にいたってもその作用機序については、血管の病態生理の確立されていないこととあいまって明確ではない。現状では微小循環系の血管透過性抑制、更には血管抵抗性に関する基礎実験に基づいた作用が明らかにされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

細血管に作用して、血管透過性亢進を抑制し(ウサギ)、血管抵抗値を増強する(モルモット、ウサギ)。血液凝固・線溶系に影響を与えることなく出血時間を短縮し、止血作用を示す(ウサギ)。

1) 血管透過性抑制作用

- ・ウサギに 5, 10mg/kg を筋肉内投与すると、カリクレンによる血管透過性亢進を投与後 60 分で、それぞれ 20%, 30%抑制した³⁾。
- ・ウサギに 0.5, 2.5, 5.0mg/kg を静脈内投与すると、ヒアルロニダーゼ拡散率をそれぞれ 28%, 40%, 65%抑制する⁴⁾。

2) 細血管抵抗性増強作用

- ・モルモットに 0.5mg/kg を腹腔内投与することにより、細血管抵抗値を最高 41.9Pa 増強し、その作用は約 5 時間持続する⁵⁾。
- ・ウサギに 10mg/kg を筋肉内投与することにより、瞬膜血管抵抗値を投与後 60 分で 1.3 倍増強する³⁾。

3) 出血時間短縮作用

- ・ウサギに 2.5, 5.0mg/kg を静脈内投与することにより、出血時間を投与後 60 分でそれぞれ 18%, 42%短縮し、その作用は 3 時間以上持続する⁴⁾。

4) 血小板・血液凝固系に対する作用

- ・ウサギに 5.0mg/kg を静脈内投与することにより、血小板数の変化は認められない⁴⁾。
- ・ウサギに 4.0mg/kg を筋肉内投与することにより、血液凝固時間の変化は認められない⁶⁾。

5) 呼吸器系, 循環器系に対する作用

- ウサギに 5.0, 10mg/kg を静脈内投与することにより, 呼吸, 血圧の変化は認められない^{6,7)}。
- ウサギに 4%の耳管灌流及び 5×10^{-4} 液抽出腸間膜血管灌流において, 血管の収縮は認められなかった^{6,7)}。

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：

健康成人男子(n=6)に 150mg (5錠)経口投与した場合,速やかに血中に移行し,血中濃度は 0.5～1 時間後に最高 25ng/mL (plasma)に達する⁸⁾。血中濃度の半減期は約 1.5 時間である⁸⁾。

※本剤の承認を受けている用法・用量は,「カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物として,通常成人 1 日 30～90mg を 3 回に分割経口投与する。なお,年齢,症状により適宜増減する。」です。

(3) 通常用量での血中濃度：

該当資料なし,尚,作用発現持続時間は 5～6 時間⁹⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数：

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

3. 吸収

消化管

<参考>動物でのデータ

ddY系マウスに¹⁴C-カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 25mg/kgを経口投与した場合、2時間後で約20%、6時間後で約45%が吸収された¹⁰⁾。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

マウスでは通過しない¹⁰⁾。

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

妊娠マウスを用いて胎児への移行性について調べたオートラジオグラムでは、¹⁴C-カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物及びその放射性代謝物の胎児への移行は非常にわずかに認められた¹⁰⁾。

(3) 乳汁中への移行性：

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

<参考>動物でのデータ

ddY系マウスにて、¹⁴C-カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物を用いて全身オートラジオグラフィを検討した。

経口投与後10分で腎に放射能がみられるが、全身への移行量は少ない。しかし、時間の経過とともに全身へ放射能移行は増加し、2～4時間にそのピークがみられた。ピーク時点での分布については、静注投与と顕著な差異は見られなかった¹⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

アドレノクロムあるいはカルバゾクロムは、それぞれ還元成績体である、5,6-dihydroxy-N-methylindole とその硫酸抱合体あるいは 5-amino-6-hydroxy-N-methylindole とその硫酸抱合体に代謝されることが知られている。

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物についてもその還元成績体は 5-amino-6-hydroxy-N-methylindole を証明しており、カルバゾクロムと同一の代謝経路であると推定されている。

(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：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

代謝物の活性はない。

(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：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ddY 系マウスに ^{14}C -カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 25mg/kg を経口投与した場合、尿中に糞中の約 2 倍量が排泄され、ほぼ 90%以上が 48 時間で排泄される¹⁰⁾。

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ddY 系マウスに ^{14}C -カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 25mg/kg を経口投与した場合、尿中に糞中の約 2 倍量が排泄され、ほぼ 90%以上が 48 時間で排泄される¹⁰⁾。

(3) 排泄速度：

尿中排泄動態は、血中濃度の推移とよく対応し、投与後 0.5 ～ 1.5 時間で最大となり、24 時間までに排泄される⁸⁾。

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析：
該当資料なし
- (2) 血液透析：
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流：
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

現段階では定められていない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

現段階では定められていない

3. 効能・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・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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

現段階では定められていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

現段階では定められていない

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。総症例 1,521 例中、副作用が報告されたものは 19 例(1.25%)で、主な副作用は食欲不振・胃部不快感 5 例(0.33%)等であった。(再評価結果)

1) 重大な副作用と初期症状：

現段階では定められていない

2) その他の副作用：

副作用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。

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振, 胃部不快感	悪心, 嘔吐	
過敏症			発疹, そう痒

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用<抜粋>

副作用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。

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			発疹, そう痒

9. 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

現段階では定められていない

<参考>

晩期妊娠(6～10ヵ月)中毒症に, 200～300mg/日を3～60日間投与した例がある¹¹⁾。

11. 小児等への投与

現段階では定められていない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の代謝物により, 尿ウロビリノーゲン試験が陽性になることがある。
また, 橙黄色がかかった着色尿があらわれことがある。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
〔PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

現段階では定められていない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

LD₅₀ (mg/kg)¹²⁾

	経口	静脈内
ICR-JCL系マウス 雄/雌	>10,000	>600
Wistar-KBL系ラット 雄/雌	>10,000	>600
ビーグル犬 雄/雌	>5,000	>600

(2) 反復投与毒性試験：

- ・ Wistar系ラットに 50, 100, 200, 500mg/kg/日, 1ヵ月間の腹腔内投与において, 一般所見及び血液, 尿, 病理組織学的所見において, 対照群と比較して有意な変化は認められない¹³⁾。
- ・ Wistar-KBL系ラットに 60, 120, 250, 500mg/kg/日, 6ヵ月間の連続経口投与において, 60mg/kg投与では一般所見及び尿検査所見に对照群と比較して, 有意な変化は認められなかった。しかし, 120mg/kg以上の投与では, 網状赤血球数の増加, 250mg/kg以上投与では, ヘマトクリット値・ヘモグロビン量の減少, 脾臓の鬱血・血鉄素の沈着が認められ(1ヵ月の回復試験で軽減), 最大安全量は 60mg/kgであった¹⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

ICR-JCL系マウス, Wistar系ラットを用いて検討した結果, 催奇形作用は認められない¹⁵⁾。

(「医薬品の安全確保の方策について」厚生省通達による。)

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：

- ・ アドナ錠 10mg／アドナ錠 30mg
瓶 4年(安定性試験結果に基づく)
PTP 3年(安定性試験結果に基づく)
- ・ アドナ散 10%
瓶 5年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

- ・ アドナ錠 10mg
100錠(10錠×10),
1,000錠(10錠×100),
500錠(バラ)
- ・ アドナ錠 30mg
100錠(10錠×10),
1,000錠(10錠×100),
2,100錠(21錠×100),
500錠(バラ)
- ・ アドナ散 10%
100g (バラ)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

アーツェー(マルコ=日医工), タジン(あすか製薬=武田), ラノビ(イセイ)等

同効薬：

アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物, カルバゾクロム配合剤

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日 (販売名変更に伴う再承認)	承認番号
アドナ錠 10mg	2005年2月24日	21700AMZ00205000
アドナ錠 30mg	2005年2月24日	21700AMZ00206000
アドナ散 10%	2005年2月24日	21700AMZ00204000

9. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日 (変更銘柄名での収載日)
アドナ錠 10mg	2005年6月10日
アドナ錠 30mg	2005年6月10日
アドナ散 10%	2005年6月10日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1979年2月2日(その15)

内容：

各適応(効能又は効果)に対する評価判定
有効であることが推定できるもの ○毛細血管抵抗性の減弱及び透過性の亢進によると考えられる出血傾向(例えば紫斑病など) ○毛細血管抵抗性の減弱による皮膚あるいは粘膜及び内膜からの出血, 眼底出血・腎出血・子宮出血 ○毛細血管抵抗性の減弱による手術中・術後の異常出血

12. 再審査期間

該当しない

13.長期投与の可否

該当しない

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

- ・ アドナ錠 10mg 3321002F1092
- ・ アドナ錠 30mg 3321002F2366
- ・ アドナ散 10% 3321002B1139

15.保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1)堀 慶久 他：臨牀と研究 1974 ; 51 (7) : 1953-1965
- 2)加藤作郎 他：臨牀と研究 1975 ; 52 (5) : 1567-1585
- 3)小寺 稔 他：臨牀と研究 1966 ; 43 (2) : 357-362
- 4)志水 浩 他：診療と新薬 1965 ; 2 : 421-426
- 5)平井国明 : 体質医学研究所報告 1958 ; 8 : 417-423
- 6)蛭間政和 他：大阪市立大学医学雑誌 1957 ; 6 : 793-799
- 7)小澤 光 他：薬学雑誌 1956 ; 76 (12) : 1408-1414
- 8)鈴木健彦 他：田辺製薬研究報告 1985 ; 9-13
- 9)神村端夫 他：皮膚科紀要 1966 ; 61 (4) : 314-320
- 10)大塚峯三 他：応用薬理 1975 ; 9 (4) : 585-599
- 11)成田 太 他：産婦人科の世界 1969 ; 21 (5) : 531-532
- 12)井上明美 他：田辺製薬研究報告 1977 ; 1-11
- 13)豊島 滋 他：田辺製薬研究報告 1977 ; 12-23
- 14)久世 博 他：田辺製薬研究報告 1977 ; 47-59
- 15)藤井建男 他：応用薬理 1970 ; 4 (1) 39-46

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない)

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし