

処方箋医薬品※

日本標準商品分類番号

872119

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

サイクリックAMP製剤

アクトシン® 注射用300mg

(ブクラデシナトリウム注)

ACTOSIN® For Injection 300mg

承認番号	22000AMX01459
薬価収載	2008年6月
販売開始	2008年6月
再審査結果	1991年12月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

1. 組成

1 アンブル中にブクラデシナトリウム300mgを含有。
添付溶解液は1 アンブル中日本薬局方注射用水5 mLを含有する。

2. 製剤の性状

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 アンブルを添付溶解液5 mLに溶解した時。

【効能・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

【用法・用量】

用時、添付の溶解液に溶解し、ブクラデシナトリウムとして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。

【使用上の注意】

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)

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。

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。

(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。

(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、倦怠感、熱感、四肢冷感、発汗	注射部発赤

注)自発報告で認められている副作用のため頻度不明。

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。

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のみ投与すること。

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。)

7. 適用上の注意

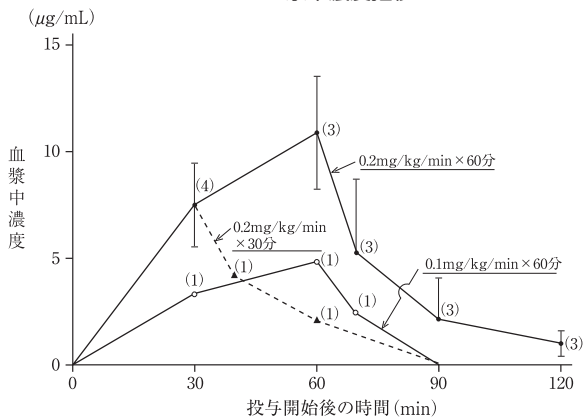
- (1) 投与方法：点滴あるいは持続注入器により静脈内に投与すること。
- (2) 調製方法：
 - 1) 必要に応じ、日局ブドウ糖注射液、ブドウ糖・乳酸ナトリウム・無機塩類剤で希釈して用いることができる。
 - 2) イスジリン及びエフオーワイと混合しないこと。(白濁又は不溶性物質の生成が認められる。)
- (3) 開封時：アンブルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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



2. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-ブクラデシンナトリウムを投与した場合、多くの組織に移行するが、肝、腎で高く、筋肉、睾丸、脂肪、脳では低く、消失は血液と同様緩やかである。母体血液から胎児への移行は軽度である。

3. 代謝

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N⁶-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。

4. 排泄

健康成人(5例)及び開心術後患者(5例)にブクラデシンナトリウムを点滴静注した場合、尿中未変化体排泄率は次のとおりであった。

	投与量	尿中未変化体排泄率	
		2時間後	24時間後
健康成人	6 mg/kg	13.6%	16.6%
開心術後患者	6~12mg/kg	14.6%	15.1%

【臨床成績】

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。

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^{1,2)}。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³⁾。さらに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^{1,4)}。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^{1,4,5,6)}。

【薬効薬理】

1. 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. 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)。

3. 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)。

4. 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⁷⁾、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)⁸⁾。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)^{8,9)}。

5. 末梢循環改善作用^{1~5,9,10)}

末梢血管を拡張し、血管抵抗を軽減する(イヌ)。

6. 利尿作用¹¹⁾

腎血流量を増加し、尿排泄量を増加する(イヌ)。

7. 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)^{1~6,12)}。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)^{12,13)}。

8. 生存率増加作用^{12,14)}

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブクラデシンナトリウム(Bucladesine Sodium)

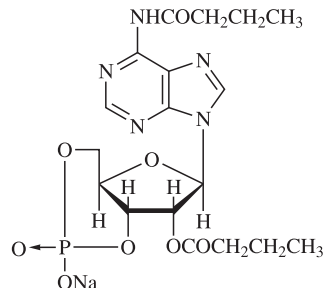
略名：DBcAMP

化学名：sodium N⁶,2'-O-dibutyryl adenosine 3',5'-cyclic phosphate

分子式：C₁₈H₂₃N₅NaO₈P

分子量：491.37

構造式：



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おいがある。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。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、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。

【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 5 mL 10アンプル添付)

【主要文献】

- 1) 山村秀夫ほか：医学のあゆみ 1982；123(12・13)：1100-1114
- 2) 吉武潤一ほか：臨床と研究 1983；60(4)：1279-1286
- 3) 山田崇之ほか：日本胸部外科学会雑誌 1982；30(10)：1712-1718
- 4) 呉 大順ほか：医学と薬学 1982；8(5)：1745-1754
- 5) 佐藤清春：日本胸部外科学会雑誌 1980；28(3)：425-437
- 6) 末盛郁男ほか：麻酔 1977；26(5)：528-533
- 7) 松下 哲ほか：心臓 1985；17(4)：379-387
- 8) Imai S, et al. : Jpn J Pharmacol. 1974；24(4)：499-510
- 9) Nozaki H, et al. : Tohoku J Exp Med. 1975；115(2)：145-154
- 10) 野崎洋文ほか：脈管学 1975；15(5)：329-333
- 11) 岡原 猛：大阪市立大学医学雑誌 1974；23(1-13)：71-83
- 12) 末盛郁男：麻酔 1976；25(6)：547-557
- 13) 小田利通ほか：麻酔 1981；30(7)：672-680
- 14) 宮川富三雄ほか：医学と薬学 1982；8(5)：1735-1739

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

alfresa
製造販売元
アルフレッサファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号