

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

循環系障害改善剤

カリジノゲナーゼ錠25単位「NP」

カリジノゲナーゼ錠50単位「NP」

KALLIDINOGENASE TABLETS

剤 形	錠剤：錠25単位「NP」：腸溶性糖衣錠 錠50単位「NP」：腸溶性フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない
規 格 ・ 含 量	カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」 1 錠中 日本薬局方 カリジノゲナーゼ 25 単位 カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」 1 錠中 日本薬局方 カリジノゲナーゼ 50 単位
一 般 名	和名：カリジノゲナーゼ（JAN） 洋名：Kallidinogenase（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：2013 年 2 月 15 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2013 年 12 月 13 日（販売名変更による） 発売年月日：錠 25 単位「NP」：1988 年 7 月 22 日 錠 50 単位「NP」：1992 年 7 月 10 日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ニプロ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2013 年 11 月作成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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F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、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、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 3
- 4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 4
- 2. 製剤の組成 4
- 3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 5
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 7
- 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
- 7. 溶出性 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 7
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 7
- 11. 力価 7
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 7
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
- 14. その他 7

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 8
- 2. 用法及び用量 8
- 3. 臨床成績 8

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 10
- 2. 薬理作用 10

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 11
- 2. 薬物速度論的パラメータ 12
- 3. 吸収 12
- 4. 分布 12
- 5. 代謝 13
- 6. 排泄 13
- 7. トランスポーターに関する情報 13
- 8. 透析等による除去率 13

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 14
- 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 14
- 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 14
- 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 14
- 5. 慎重投与内容とその理由 14
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 14
- 7. 相互作用 14
- 8. 副作用 15
- 9. 高齢者への投与 15
- 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 15
- 11. 小児等への投与 15
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 15
- 13. 過量投与 15
- 14. 適用上の注意 16
- 15. その他の注意 16
- 16. その他 16

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 17
- 2. 毒性試験 17

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	19
9. 国際誕生年月日	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
11. 薬価基準収載年月日	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	19
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	20

14. 再審査期間	20
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
16. 各種コード	20
17. 保険給付上の注意	20

XI. 文献

1. 引用文献	21
2. その他の参考文献	21

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	22
2. 海外における臨床支援情報	22

XIII. 備考

その他の関連資料	23
----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カリジノゲナーゼは、別名 Kallikrein と称されギリシャ語で膵臓を意味する *Kallikreas* に由来し、1925 年に生体内降圧作用物質としてドイツの E.K. Frey によって尿中より発見された¹⁾。

カリジノゲナーゼを 25 単位含有するカルニアチン®S 錠は、ニプロファーマ(株)が後発医薬品として開発を企画し、1988 年 7 月に承認を取得し販売を開始、また、カリジノゲナーゼを 50 単位含有するカルニアチン®錠 50 は、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1992 年 3 月に承認を取得、1992 年 7 月に販売を開始した。その後、1999 年 9 月 14 日の再評価結果通知により、「効能・効果：脳循環障害の随伴症状の改善」を削除した。さらに、2001 年 9 月には医療事故防止対策*として、カルニアチン®S 錠の販売名をカルニアチン®S 錠 25 とし、カルニアチン®S 錠 25 及びカルニアチン®錠 50 のカリジノゲナーゼの規格を国際単位から日本薬局方単位に変更した。

2013 年 2 月には、販売名をカリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」及びカリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」と、ブランド名から一般名**に変更した。2013 年 11 月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。

*「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」

（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長通知）に基づく

**「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号）に基づく

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤は健康なブタの膵臓から得た、たん白質分解酵素であり、血漿中の α_2 -グロブリン分画に属するキニノーゲンを酵素的に分解し、キニン類（カリジン、ブラジキニン）を遊離させることにより血管拡張作用を示す¹⁾。

○臨床的には、高血圧症、メニエール症候群、閉塞性血栓血管炎（ビュルガー病）における末梢循環障害の改善及び更年期障害、網脈絡膜の循環障害の改善に有用性が認められている。

○副作用として、発疹、そう痒感、蕁麻疹、心悸亢進、胃部不快感、嘔気、嘔吐、食欲不振、上腹部痛、下痢、便秘、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、肝機能障害、ほてり、頭痛、頭重、眠気、倦怠感があらわれることがある（頻度不明）。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

- (1) 和 名：カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」
カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」
- (2) 洋 名：KALLIDINOGENASE TABLETS
- (3) 名称の由来：有効成分であるカリジノゲナーゼに剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

2．一般名

- (1) 和 名（命名法）：カリジノゲナーゼ（JAN）
- (2) 洋 名（命名法）：Kallidinogenase（JAN）
- (3) ステム ：酵素：-ase

3．構造式又は示性式

232 個のアミノ酸が結合した 2 本のペプチド鎖部分と、N-アセチルグルコサミン、マンノース、ガラクトースを含む糖鎖部分より成る。

4．分子式及び分子量²⁾

分子量：20,000～40,000

5．化学名（命名法）

該当しない

6．慣用名，別名，略号，記号番号

別名：カリクレイン

7．CAS 登録番号

9001-01-8

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～淡褐色の粉末で、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

水に溶けやすく、エタノール（95）又は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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(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→300）の pH は 5.5～7.5 である。

乾燥減量：2.0%以下（0.5g、減圧、酸化リン（V）、4 時間）¹⁾

強熱残分：3%以下（0.5g、650～750℃）¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「カリジノゲナーゼ」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「カリジノゲナーゼ」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

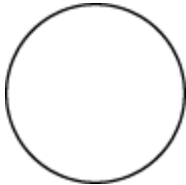
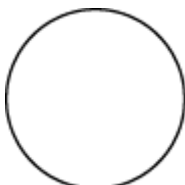
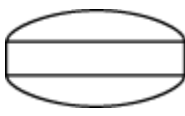
1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 区別：錠 25 単位「NP」：錠剤（腸溶性糖衣錠）

錠 50 単位「NP」：錠剤（腸溶性フィルムコーティング錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販 売 名		カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」	カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」
外 形		  	  
形 状		淡橙色の腸溶性糖衣錠	橙色の腸溶性フィルムコーティング錠
大 き さ	直径 (mm)	7.5	7.5
	厚さ (mm)	3.9	4.5
	重量 (mg)	160	179
識別コード		HD-050	HD-063

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表に記載

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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」

1 錠中 日本薬局方 カリジノゲナーゼ 25 単位

カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」

1 錠中 日本薬局方 カリジノゲナーゼ 50 単位

(2) 添加物

カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」

結晶セルロース、無水乳糖、トウモロコシデンプン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色 5 号、ヒプロメロースフタル酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、精製白糖、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム末、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、サラシミツロウ、カルナウバロウ

カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」

結晶セルロース、無水乳糖、トウモロコシデンプン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色 5 号、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、クエン酸トリエチル、ヒプロメロース、ソルビタンセスキオレイン酸エステル

(3) その他

該当しない

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

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」²⁾

PTP 包装

最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔(アルミ袋)、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状(橙色の腸溶性フィルムコーティング錠)	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合	適 合	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (90～130%)	116.6	114.2	110.4	107.8

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリプロピレン瓶）

項目及び規格	試験開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状(橙色の腸溶性フィルムコーティング錠)	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合	適 合	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (90～130%)	116.6	113.6	110.2	107.2

(n=3)

長期保存試験

試験条件：室温（1～30℃）

①カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」³⁾

PTP 包装

最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔(アルミ袋)、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（淡橙色の腸溶性糖衣錠）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（90～130％）	103.0	102.0	100.0	98.5	96.5

(n=2)

バラ包装

最終包装形態（容器：ポリプロピレン瓶(シリカゲル入り)、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（淡橙色の腸溶性糖衣錠）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（90～130％）	103.0	101.0	99.5	97.5	96.0

(n=2)

②カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」⁴⁾

PTP 包装

最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔(アルミ袋)、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（橙色の腸溶性フィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（90～130％）	99.3	99.3	98.7	98.0	97.3

(n=3)

バラ包装

最終包装形態（容器：ポリプロピレン瓶(シリカゲル入り)、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（橙色の腸溶性フィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（90～130％）	99.3	98.7	98.3	97.7	96.7

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験〔室温（1～30℃）、3 年間〕の結果、通常の市場流通下において、3 年間安定であることが確認された。

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. 溶出性

該当資料なし

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

吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

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

○下記疾患における末梢循環障害の改善

- ・ 高血圧症
- ・ メニエール症候群
- ・ 閉塞性血栓血管炎（ビュルガー病）

○下記症状の改善

- ・ 更年期障害
- ・ 網脈絡膜の循環障害

2. 用法及び用量

カリジノゲナーゼとして、通常成人 1 日 30～150 単位を 1 日 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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（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

該当資料なし

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)

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

該当資料なし

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

循環系障害改善剤、カリジン、ブラジキニン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

膵由来の蛋白質分解酵素で、カリクレインとも呼ばれる。血漿中の α_2 -グロブリン分画に属するキニノーゲンを酵素的に分解することでブラジキニンを遊離させる。ブラジキニンは、血管内皮細胞の β_2 受容体を刺激して一酸化窒素 (NO) やプロスタグランジン類の産生を亢進させることで強力な血管拡張作用を現す。また、微小循環速度の亢進作用を介して血流量を増加させ、組織の循環障害を改善する。各種血管床に作用するが、特に脳循環に対する選択性が高い。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁵⁾

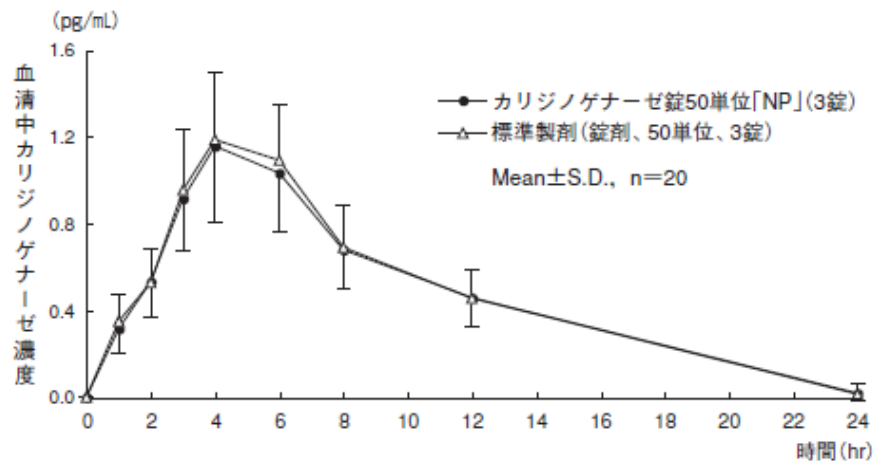
健康成人男子に、カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」を 3 錠（カリジノゲナーゼとして 150 単位、n=20）絶食時経口投与した時の Tmax は約 4 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

生物学的同等性試験ガイドライン

（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号」）

カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」と標準製剤のそれぞれ 3 錠（カリジノゲナーゼとして 150 単位）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LC/MS/MS 法にて血清中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→24hr}、Cmax) の平均値の差の 95% 信頼区間は±20%の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」(3 錠)	11.36± 2.10	1.27±0.29	4.35± 1.18	5.58± 2.02
標準製剤 (錠剤、50 単位、3 錠)	11.59± 2.21	1.28±0.27	4.80± 1.01	4.77± 1.53

(Mean±S. D. , n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血清中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(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

3. 吸収

該当資料なし

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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

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）

脳出血直後等の新鮮出血時の患者〔血管拡張作用により出血を助長するおそれがある。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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

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
アンジオテンシン変換 酵素阻害剤 （ACE 阻害剤）	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン産生作用と ACE 阻害剤のキニン分解抑制作用により、血中キニン濃度が増大し、血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹、そう痒感、蕁麻疹
循 環 器	心悸亢進
消 化 器	胃部不快感、嘔気、嘔吐、食欲不振、上腹部痛、下痢、便秘
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、肝機能障害
そ の 他	ほてり、頭痛、頭重、眠気、倦怠感

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(4) 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

(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

「8. 副作用」の項 を参照。

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

該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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へ刺入し、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

該当資料なし

16. その他

該当しない

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」	該当しない
カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」	該当しない
有効成分：日本薬局方 カリジノゲナーゼ	該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）

（「Ⅳ. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

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）

「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」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」：	100 錠（PTP）
	1,000 錠（PTP、バラ）
カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」：	100 錠（PTP）
	1,000 錠（PTP、バラ）

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

バラ包装：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カルナクリン錠 25、カルナクリン錠 50（三和化学） 他

同 効 薬：該当しない

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
カリジノゲナーゼ錠 25 単位 「NP」 ^{〔注 1, 2, 4〕}	2013 年 2 月 15 日 (販売名変更による)	22500AMX00782000
カリジノゲナーゼ錠 50 単位 「NP」 ^{〔注 3, 4〕}		22500AMX00774000

〔注 1〕カルニアチン®S 錠（旧販売名）：承認年月日：1988 年 7 月 11 日

〔注 2〕カルニアチン®S 錠 25（旧販売名）：承認年月日：2001 年 8 月 24 日

〔注 3〕カルニアチン®錠 50（旧販売名）：承認年月日：1992 年 3 月 7 日

〔注 4〕2013 年 11 月 1 日に製造販売承認を承継

11. 薬価基準収載年月日

カリジノゲナーゼ錠 25 単位「NP」^{〔注 1, 2〕}（新販売名）：2013 年 12 月 13 日

カリジノゲナーゼ錠 50 単位「NP」^{〔注 3, 4〕}（新販売名）：2013 年 12 月 13 日

〔注 1〕カルニアチン®S 錠（旧販売名）：1988 年 7 月 22 日
経過措置期間終了：2002 年 3 月 31 日

〔注 2〕カルニアチン®S 錠 25（旧販売名）：2001 年 9 月 7 日
経過措置期間終了：2014 年 3 月 31 日
(延長予定)

〔注 3〕カルニアチン®錠 50（規格単位変更前）：1992 年 7 月 10 日

〔注 4〕カルニアチン®錠 50（旧販売名）：2001 年 9 月 7 日
経過措置期間終了：2014 年 3 月 31 日
(延長予定)

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

○再評価結果通知（1999 年 9 月 14 日）に伴う「効能・効果」の変更

一部変更承認年月日：1999 年 10 月 27 日

〈効能・効果〉

「脳循環障害の随伴症状の改善」を削除

○「用法・用量」の変更

一部変更承認年月日：2001年8月24日

〈用法・用量〉

カリジノゲナーゼの規格を国際単位から日本薬局方単位に変更

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

○薬効再評価結果通知：1999年9月14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」の項を参照。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
カリジノゲナーゼ錠 25 単位 「NP」	105427901	2491001F5188	620542701
カリジノゲナーゼ錠 50 単位 「NP」	105440801	2491001F6206	620544001

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-1117 (2011)
- 2) ニプロ (株) 社内資料 : 安定性 (加速) 試験
- 3) ニプロ (株) 社内資料 : 安定性 (長期保存) 試験
- 4) ニプロ (株) 社内資料 : 安定性 (長期保存) 試験
- 5) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性 (血清中濃度測定) 試験

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

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

