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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

鎮痛消炎剤

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム/サリチル酸ナトリウム

カシワドール静注

Kashiwadol Injection

剤 形	水性注射剤
製剤の規制区分	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	規格:20mL1 管 含量:1 管(20mL)中、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 200mg、日 局サリチル酸ナトリウム 400mg 含有
一 般 名	和名:コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、サリチル酸ナトリウム 洋名:Chondroitin Sulfate Sodium, Sodium Salicylate
製造販売承認年月日薬 価 基 準 収 載・販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日 (販売名変更による) 2007年2月28日
	薬価基準収載年月日 (販売名変更による) 2007年6月15日
	販売開始年月日 1960年6月
製造販売(輸入)·提携· 販売会社名	製造販売元:ネオクリティケア製薬株式会社
医薬情報担当者の 連 絡 先	
問い合わせ窓口	ネオクリティケア製薬株式会社 学術情報フリーダイヤル TEL 0120-265-321 FAX 03-5840-5145 医療関係者向けホームページ URL https://www.neocriticare.com

本 IF は 2022 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

-日本病院薬剤師会-

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている.この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した.

1988 年に日本病院薬剤師会(以下,日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け,IF記載様式,IF記載要領を策定し,その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が,2008 年,2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた.

IF記載要領 2008 以降, IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった. これにより, 添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった. 最新版のIFは, 医薬品医療機器総合機構(以下, PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)にて公開されている. 日病薬では, 2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し, 個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している.

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わ る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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない.

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある.

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

IFを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いただきたい. IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない. 製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

目 次

I. 概要に関する項目	V. 治療に関する項目
1. 開発の経緯1	1. 効能又は効果9
2. 製品の治療学的特性	2. 効能又は効果に関連する注意9
3. 製品の製剤学的特性	3. 用法及び用量9
4. 適正使用に関して周知すべき特性1	4. 用法及び用量に関連する注意9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項1	5. 臨床成績9
6. RMPの概要 ·························1	VI. 薬効薬理に関する項目
Ⅱ. 名称に関する項目	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群14
1. 販売名2	2. 薬理作用14
2. 一般名2	Ⅷ.薬物動態に関する項目
3. 構造式又は示性式2	1. 血中濃度の推移
4. 分子式及び分子量3	2. 薬物速度論的パラメータ
5. 化学名(命名法)又は本質3	3. 母集団(ポピュレーション)解析
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号3	4. 吸収
Ⅲ. 有効成分に関する項目	5. 分布
1. 物理化学的性質4	6. 代謝17
2. 有効成分の各種条件下における安定性5	7. 排泄18
3. 有効成分の確認試験法, 定量法5	8. トランスポーターに関する情報19
Ⅳ. 製剤に関する項目	9. 透析等による除去率
1. 剤形	10. 特定の背景を有する患者
2. 製剤の組成6	11. その他19
3. 添付溶解液の組成及び容量7	WI. 安全性(使用上の注意等)に関する項目
4. 力価7	1. 警告内容とその理由
5. 混入する可能性のある夾雑物7	2. 禁忌内容とその理由20
6. 製剤の各種条件下における安定性7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 20
7. 調製法及び溶解後の安定性7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 20
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)7	5. 重要な基本的注意とその理由20
9. 溶出性7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意20
10. 容器•包装8	7. 相互作用22
11.別途提供される資材類8	8. 副作用
12. その他8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響23
	10. 過量投与23
	11. 適用上の注意23
	12. その他の注意23

IX.	丿	臨床試験に関する項目
]	1.	薬理試験24
2	2.	毒性試験24
Χ.	曾	管理的事項に関する項目
1	1.	規制区分26
4	2.	有効期間26
3	3.	包装状態での貯法26
4	1.	取扱い上の注意26
5	5.	患者向け資材26
6	3.	同一成分•同効薬26
7	7.	国際誕生年月日26
8	3.	製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
		収載年月日,販売開始年月日26
Ç	9.	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27
]	10.	再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
		内容27
]	11.	再審査期間27
]	12.	投薬期間制限に関する情報27
]	13.	各種コード27
]	14.	保険給付上の注意27
XI.	. 3	文献
]	1.	引用文献28
2	2.	その他の参考文献28
XII	[. :	参考資料
1	1.	主な外国での発売状況29
2	2.	海外における臨床支援情報29
X	Ш.	備考
]	1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
		の参考情報30
4	2.	その他の関連資料30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カシワドール静注はコンドロイチン硫酸エステルナトリウムとサリチル酸ナトリウムを配合した鎮痛・消炎剤である。

配合成分のコンドロイチン硫酸エステルナトリウムは、人体各部の結合組織ならびに間葉組織において重要な役割を果たしている物質で、1936年 Crandall らにより、コンドロイチン硫酸エステルナトリウムの偏頭痛に対する臨床効果が報告され、これに続いて、我国での大島らによる神経痛、筋肉痛等に対する臨床効果の発見が契機となり、今日まで神経痛、筋肉痛、関節痛、腰痛などの治療に広く臨床使用されてきた。

本剤は、このコンドロイチン硫酸エステルナトリウムに、さらに鎮痛・消炎作用の増強を求めてサリチル酸ナトリウムを配合した製剤で、炎症、腫瘤、阻血など、なんらかの局所的、全身的異常による末梢神経刺激に伴う神経痛(症候性神経痛)や腰痛症に有用性が認められている。

2. 製品の治療学的特性

(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	
RMP	無
追加リスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

1. 販売名

(1) 和名

カシワドール静注

(2) 洋名

Kashiwadol Injection

(3) 名称の由来

財団法人 柏戸記念財団(千葉県)元理事の柏戸孝雄の考案による処方で、その名前に由来。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム(JAN) サリチル酸ナトリウム(JAN)

(2) 洋名(命名法)

 $\begin{aligned} & Chondroitin \ Sulfate \ Sodium \ (JAN) \\ & Sodium \ Salicylate \ (JAN) \end{aligned}$

(3) ステム(stem)

不明

3. 構造式又は示性式

有効成分	構造式
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	COONa NaO3SO CH2OH O H H H H H H H H H H H H H H H H H
サリチル酸ナトリウム	CO ₂ Na OH

Ⅱ.名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

有効成分	分子式	分子量
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	(C ₁₄ H ₁₉ NNa ₂ O ₁₄ S)n	_
サリチル酸ナトリウム	C ₇ H ₅ NaO ₃	160.10

5. 化学名(命名法)又は本質

サリチル酸ナトリウム: Monosodium 2-hydroxybenzoate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

CHS-76

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分	性状
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	白色〜微黄褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なに おい及び味がある。
サリチル酸ナトリウム	白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

有効成分	溶解性
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	水に溶けやすく、エタノール(95)、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
サリチル酸ナトリウム	水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)にや や溶けやすい。

(3) 吸湿性

有効成分	吸湿性
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	吸湿性である。
サリチル酸ナトリウム	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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

有効成分	その他の主な示性値
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	コンドロイチン硫酸エステルナトリウムの水溶液(1→100)の pH は 5.5 ~7.5 である ¹⁾ 。
サリチル酸ナトリウム	該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分	各種条件下における安定性
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	該当資料なし
サリチル酸ナトリウム	光によって徐々に着色する。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

有効成分	確認試験法
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム ¹⁾	局外規「コンドロイチン硫酸エステルナトリウム」の確認試験による。
サリチル酸ナトリウム ²⁾	日局「サリチル酸ナトリウム」の確認試験による。

有効成分	定量法		
コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム ¹⁾	局外規「コンドロイチン硫酸エステルナトリウム」の定量試験による。		
サリチル酸ナトリウム ²⁾	日局「サリチル酸ナトリウム」の定量試験による。		

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色~淡黄褐色のやや粘性の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pН	5.6~7.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類:窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		カシワドール静注	
		1 管(20mL)中	
有効成分	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	200mg	
	日局サリチル酸ナトリウム	400mg	
泛加如	亜硫酸水素ナトリウム	20mg	
添加剤	pH 調節剤(2 成分)	適量	

(2) 電解質等の濃度

製品名	電解質の濃度	
カシワドール静注	1 管(20mL)中に	
カンクトール 在	Na ⁺ :3.48mEq を含有する。	

(3) 熱量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3 年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、カシワドール静注は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3)。 長期保存試験(室温、段ボールに50管ずつ詰めて保存)

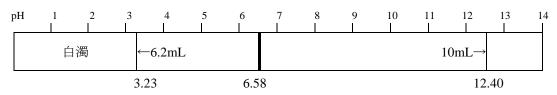
		規格	試験開始時	3年経過品
性状		無色~淡黄褐色澄明	無色澄明	無色澄明
浸透圧		1.0~1.2	1.0	1.0
pH		5.6~7.0	6.6	6.8
定	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム(%)	95~105	100	99
量	サリチル酸ナトリウム(%)	95~105	100	101

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

pH 変動スケール



9. 溶出性

該当しない

10. 容器·包装

(1) 注意が必要な容器・包装,外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

20mL×50 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

症候性神経痛、腰痛症

2. 効能又は効果に関連する注意

特になし

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常成人1回20mLを1日1回3分間以上かけて緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

本剤は、鎮痛剤の経口投与が不可能な場合又は急速に症状を改善する必要がある場合のみ使用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

特になし

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内 21 施設で総試験例数(適用例数)309 例について実施された二重盲検試験成績 4) 〈対象〉

症候性神経痛及び腰痛症の成人(年齢の上限 70歳)患者

〈試験方法〉

カシワドール静注とその配合成分であるサリチル酸ナトリウム単味並びにコンドロイチン硫酸エステルナトリウム単味による3群並列。

薬剤投与量、投与方法:各薬剤とも20mL(1A)/日の連続5日間静注投与。

〈効果判定〉

薬剤投与前の自覚症状(自発痛、圧痛、運動痛、運動制限)の重症度が被検薬剤の投与によって、翌日如何に改善されたかを全般改善度として項目ごとに 5 段階で毎日評価し、ついで被検薬剤の最終投与の翌日に試験期間全般を通じて、投与前の自覚症状がどの程度改善されたかを重症度及び全般改善度から総合改善度として評価判定がなされた。

〈結果〉

投与前の自覚症状の重症度(自発痛、圧痛、運動痛、運動制限)の程度には 3 群間に有意の 差はみられなかった。

一般に自覚症状は各群とも時間を追って改善傾向がみられ(いずれも1%有意)特に圧痛、運動痛、運動制限に関しては、腰痛症と症候性神経痛の間には有意の差がなく、どちらも時期を追って改善した。ただし、自発痛は症候性神経痛において腰痛症にくらべ改善が著しい(5%有意)。

全般改善度においては 3 群間に有意差(5%有意)が認められ、A 群は B 群、C 群にくらべ有意に優れていた。

また、総合改善度においても 3 群間に有意差(5%有意)が認められ、A 群は B 群、C 群にくら べ有意に優れていた。

そこで、A 群、B 群、C 群の 2 群ずつの組合せ 3 通りにつき総合改善度の優劣比較を行った結果、A 群は B 群と比較して危険率 1%以下で、また C 群と比較し危険率 5%以下で有意に優れていることが認められた。一方、B 群と C 群との間には有意差は認められなかった。

なお、総合改善度についての群間有意差検定は次に示すとおりであった。

V. 治療に関する項目

総合改善度の有意差検定

総合改善度	著名	中等度	軽度	不変	不変 悪化	計	除外	脱落
	改善	改善	改善					
A 群(CHS)	15	31	25	19		90	6	8
B 群(C H)	12	20	21	38		91	1	11
C 群(S)	10	21	16	34	1	82	6	14
計	37	72	62	91	1	263	13	33

CHS:カシワドール静注

CH:コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

S:サリチル酸ナトリウム

3 群間の有意差

Kruskal-Wallis 'H-Tset: P₀=0.0114*

累積法による一元配置分散分析両側確率:P₀=0.0103*

2 群間の有意差

A-B Mann-Whitney 𝒪 U 検定:P₀=0.0086**

累積法による一元配置分散分析両側確率:P₀=0.0028**

A-C Mann-Whitney の U 検定:P₀=0.0121*

累積法による一元配置分散分析両側確率:P₀=0.0069**

B-C Mann-Whitney の U 検定:P₀=0.9758

累積法による一元配置分散分析両側確率:P₀=0.8635

(注)**危険率1%以下、* 危険率5%以下

〈安全性の検討〉

副作用発現例はA群4例、B群3例、C群5例で群間に有意差は認められなかった。 内訳は血管痛6例(A群2例、C群4例)、紅斑1例(A群)、頭痛1例(A群)、胃部膨満感1例(B群)、四肢しびれ感(B群)、悪心・血圧軽度低下1例(B群)、嘔気1例(C群)となっているが、いずれも一過性で重篤なものはない。

なお、安全性についての群間有意差検定は次に示すとおりであった。

安全性の有意差検定

		A 群	B群	C 群
		(CHS)	(C H)	(S)
安全性分析対象*		91	92	85
副作	用なし	87	89	80
副作用あり		4	3	5
	血 管 痛	2		4
副	大腿内側紅斑	1		
作	頭痛	1		
用	胃 部 膨 満 感		1	
内	四肢しびれ感		1	
訳	悪心・血圧降下		1	
	注射直後・嘔気			1

*:副作用のため脱落した合計 5 例を含む

CHS:カシワドール静注

CH:コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

S:サリチル酸ナトリウム

3 群間の有意差

Fisher の直接確率: P₀=0.6596

X² 検定:P₀=0.7005

度数法による一元配置分散分析両側確率:P₀=0.7029

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査,特定使用成績調査,使用成績比較調査),製造販売後データベース調査,製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

V. 治療に関する項目

(7) その他

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

サリチル酸、スルピリン、ピラゾン、ピラビタール、フェネチジン、カフェイン剤 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位•作用機序

サリチル酸ナトリウム:解熱、鎮痛作用、抗リウマチ作用、利胆作用、尿結石生成防止作用などを持つことはアスピリンと同様であるが、その効力は一般にアスピリンより弱い。本薬は古くから使用されているが、局所刺激作用が比較的強く胃障害を起こしやすいため、注射剤として静注されることが多く、内服には本薬より胃障害の少ないアスピリンが多用される²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮痛作用

酢酸ストレッチング法を用いて鎮痛作用を検討した結果、本剤投与による抑制率は配合成分単独投与群、対照群と比較して有意差が認められ、サリチル酸ナトリウムとコンドロイチン硫酸ナトリウムの配合による相乗効果が認められた50。

(3) 作用発現時間・持続時間

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

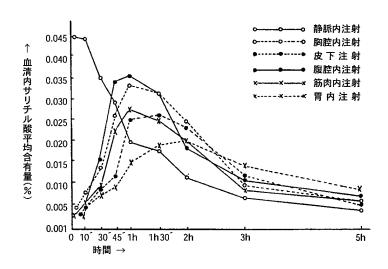
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

ウサギ(雄)にサリチル酸ナトリウムを各種ルートで投与した場合の血清中での消長はグラフの通りであり、当然のことながら静注投与の場合は、サリチル酸の血中濃度は直ちに最高値を示し、時間の経過と共に漸減する⁶。



家兎体重 1kg に対しサリチル酸ナトリウム 0.1g(10%溶液)注射

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 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) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

体組織への分布:

コンドロイチン硫酸は脊椎動物の軟骨をはじめ、種々の結合組織(connective tissue)の基質部分(ground substance)として骨などの支持組織に分布する 7)。

サリチル酸ナトリウムは全身の組織や体液中に分布されるが、特に腎皮質、肝、心、肺に多く、脳には少ない²⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<参考>

コンドロイチン硫酸エステルナトリウムをヒト及びイヌに静脈内投与した場合、血中の酸性ムコ多糖体は約4時間でほとんど消失し8、またウサギに静注した場合も14Cーコンドロイチン硫酸エステルナトリウムは投与後約5時間で血清中からほとんど消失したと報告されている9。

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

コンドロイチン硫酸:

体内のコンドロイチン硫酸の代謝過程を要約すると、一部はそのまま尿中に排泄され、大部分はヒアルロニダーゼなどの作用でオリゴ糖に分解され、これが β – グルクロニダーゼや、N – アセチル – β – グルコサミニダーゼにより単糖類にまで分解されるらしい γ 0.

サリチル酸ナトリウム:

体内でグリシン抱合体(Salicyluric acid: $0\sim50\%$)グルクロン酸抱合体(フェノール性: $12\sim30\%$ 、エステル型: $0\sim10\%$)、ゲンチジン酸(1%)となる 2)。

<参考>

ラットに ³⁵Sーコンドロイチン硫酸エステルナトリウムを静注したのち全身オートラジオグラムで検討したところ、投与後約 30 分で放射活性の普遍的な全身分布がみられ、肝で最大の取り込みを示したが、血中にもかなりの量が存在しており、1 時間後には血中濃度は減少して小腸での蓄積が

みられ、胆汁排泄が示唆された。2 時間後では肝の放射活性は減少して膀胱に放射活性がみられ、3~4 時間後では全身の放射活性は弱くなり小腸が主な蓄積部位であった。なお、24 時間では長骨の骨端部に取り込みがみられたと報告されている 10)。

また、ラットに ³⁵**S**ーコンドロイチン硫酸エステルナトリウムを静注して **24** 時間後の血管系における 分布を検討し、その結果、心臓、胸部大動脈、腹部大動脈、大腿動脈の順で、末梢血管に及ぶ にしたがい活性は低値を示したと報告している ¹¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種,寄与率

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活性比,存在比率

該当資料なし

7. 排泄

腎臓

コンドロイチン硫酸:

該当資料なし

サリチル酸塩:

代謝物と未変化体の尿中排泄の比率は尿の pH によって変わってくる。アルカリ尿の時は投与量の 85%が未変化体で排泄され、酸性尿の時は 10%ぐらいになる。

排泄の割合はおそく、50%が24時間に排泄されるが、残りは48時間以上かかる2)。

<参考>

静脈内投与されたコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの排泄については、 35 Sーコンドロイチン硫酸エステルナトリウムをラットに投与した場合、24 時間以内に 68%が、72 時間では 71%が尿中に検出され 11 、モルモットでも 35 Sーコンドロイチン硫酸エステルナトリウムを静注して1時間のちに投与量の $36\sim40\%$ がそのまま尿中に排泄されたと報告されている 12 。

ウサギを用いての実験で、Tinacci らは 24 時間までの尿中に 31.5%の結合型へキソサミンを回収 しており ¹³⁾、横山らは ¹⁴C コンドロイチン硫酸エステルナトリウムの静注後 24 時間までに約 20% が、また総排泄量の 2/3 は 2 時間以内に尿中排泄されることを報告している ⁹⁾。

一方、比較的多量のコンドロイチン硫酸エステルナトリウムをウサギに静注した場合、尿中コンドロイチン硫酸エステルナトリウムが正常レベルにもどるまでには 2~4 日間を要し、この期間に排泄されたコンドロイチン硫酸エステルナトリウムは投与量の 5~10%であると報告されている 140。

Ⅲ. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤又はサリチル酸系化合物 (アスピリン等)、コンドロイチン硫酸に対し過敏症の既往歴 のある患者 [8.1、11.1.1 参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

該当しない

5. 重要な基本的注意とその理由

- 8. 重要な基本的注意
- 8.1 ショックを起こすことがあるので、経口投与が不可能な場合又は緊急に鎮痛が必要な場合 にのみ投与を考慮すること。なお、本剤の使用に際しては、常時直ちに救急処置のとれる準 備をしておくことが望ましい。[2.1、11.1.1 参照]
- 8.2 投与後少なくとも 10 分間は患者を安静な状態に保たせ、観察を十分に行うこと。
- 8.3 長期連用を避けること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

- (1) 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 出血傾向のある患者

血小板機能異常を起こすおそれがある。

9.1.2 消化性潰瘍のある患者

消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。

9.1.3 潰瘍性大腸炎の患者

他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。

9.1.4 クローン病の患者

他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。

9.1.5 消耗性疾患の患者

投与後の患者の状態に十分注意すること。作用が急激にあらわれ、過度の体温下降、虚脱、 四肢冷却等があらわれることがある。

Ⅲ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 腎障害のある患者

腎障害を悪化させるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 肝障害のある患者

肝障害を悪化させるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 サリチル酸ナトリウムは動物実験で催奇形作用が報告されている。「2.2 参照]
- 9.5.2 サリチル酸系製剤 (アスピリン) を妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている ¹⁵⁾。[2.2 参照]

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告がある。

[ライ症候群:小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣(急性脳浮腫)と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST・ALT・LDH・CKの急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。]

9.7.2 高熱を伴う幼児・小児においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。作用が急激にあらわれ、過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがある。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

- 9.8.1 副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 9.8.2 高熱を伴う高齢者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。作用が急激にあらわれ、過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

10.2 所用注意(所用に注意すること)						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				
クマリン系抗凝血剤	クマリン系抗凝血剤の作用	サリチル酸製剤 (アスピリン				
ワルファリン	を増強することがあるので、	等) は血小板凝集抑制作用に				
	減量するなど慎重に投与す	よる出血作用を有する。ま				
	ること。	た、血漿蛋白に結合したクマ				
		リン系抗凝血剤と置換し、こ				
		れらの薬剤を遊離させる。				
糖尿病用剤	糖尿病用剤の作用を増強す	サリチル酸製剤(アスピリン				
インスリン製剤	ることがあるので、減量する	等) は血漿蛋白に結合した糖				
トルブタミド	など慎重に投与すること。	尿病用剤と置換し、これらの				
等		薬剤を遊離させる。				

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック (頻度不明)

胸内苦悶、血圧低下、顔面蒼白、脈拍異常、呼吸困難等の症状があらわれた場合には直ち に投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1、8.1 参照]

- 11.1.2 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症 (はく脱性皮膚炎) (いずれも頻度不明)
- 11.1.3 再生不良性貧血(頻度不明)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

頻度不明		
過敏症	発疹、浮腫、鼻炎様症状、結膜炎等	
血液	白血球減少、血小板減少、貧血等	
精神神経系	耳鳴、難聴、めまい	
肝臓	黄疸、AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P の上昇	
腎臓	腎障害	
消化器	胃痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、消化管出血	
注射部位	血管痛、しびれ感、発赤、そう痒感、腫脹等	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

- 14. 適用上の注意
- 14.1 薬剤投与時の注意

使用に際しては、患者を横臥させ 20 mL を 3 分間以上かけて、できるだけゆっくり静脈内注射すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

本剤の一般薬理試験として中枢神経系、末梢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋及び凝固線溶系等に及ぼす影響を検証し、それらの実験結果よりサリチル酸ナトリウム・コンドロイチン硫酸エステルナトリウム配合剤はその臨床投与量より考えて、目的とする抗炎症・鎮痛等の作用以外には著明な薬理作用は認められず、安全性の高い薬剤であると推定された 160。

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

カシワドール静注とその配合成分であるサリチル酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸エステルナトリウムのそれぞれについて、静脈内投与あるいは筋肉内投与により投与量、投与期間、Adjuvant の併用等を組合せてモルモットに感作を試み、感作動物につき、体液性免疫及び細胞性免疫を検

IX. 非臨床試験に関する項目

出するための種々の試験①皮内反応、②全身性アナフィラキシー反応、③角膜反応、④ Schutz-Dale 反応、⑤マクロファージ遊走阻止反応及び脾臓細胞幼若化反応、⑥ PCA 反応、⑦沈降反応、⑧感作血球凝集反応を実施したが、いずれの試験法においても明らかな免疫学的反応は認められなかった 170。

1. 規制区分

製剤 : 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: 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:無し くすりのしおり:無し

6. 同一成分•同効薬

同一成分: ザルソロイチン静注 等

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,薬価基準収載年月日,販売開始年月日

15. 古夕	製造販売承認	平到平口.	薬価基準収載	販売開始	
販売名	年月日	承認番号	年月日	年月日	
旧販売名:	1961年	(阪薬)	1961年	1960年6月	
カシワドール-BBank	10月9日	第 3553 号	12月1日	1900 平 6 月	
旧販売名:	1965年	14000AZZ012			
カシワドール	4月8日	97000	_	_	
カシワドール静注	2007年	21900AMX001	2007年	2007年	
カンンド ル 評任	2月28日	46000	6月15日	6月15日	

X. 管理的事項に関する項目

9. **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

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用コード
カシワドール静注	1149500A1110	1149500A1110	101109803	620005153

14. 保険給付上の注意

特になし

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002
- 2) 第十八改正日本薬局方 解説書
- 3) ネオクリティケア製薬社内資料:安定性試験(2006)
- 4) 青木虎吉 他:診療と新薬, 14(8), 2041-2048(1977)
- 5) 浜野哲夫 他:新薬と臨床, 26(4), 755-764(1977)
- 6) 小川正善:日本薬物学雑誌,12(1),1-9(1931)
- 7) 長谷川栄一 他:ムコ多糖の構造と機能,南光堂,東京(1976)
- 8) Kaplan, D. et al.: J Clin Invest., 41:743(1962)
- 9) 横山和正 他: Medical Postgraduates, 7(3), 131-140(1969)
- 10) Wood, K. M. et al.:Biochem. J., 134, 1009(1973)
- 11) 後藤:名古屋医学, 80, 955(1959)
- 12) Revell, P. A. et al.: Biochem. J., 130, 597(1972)
- 13) Tinacci, et al.: Arch. Sci. Biol., 37: 114(1953)
- 14) Smith, W. S. et al.: Proc. Aoc. Exp. Biol. Med., 103, 562(1960)
- 15) 門間和夫 他:小児科の進歩. 1993; 2: 95-101
- 16) 平松保造 他:新薬と臨床, 26(9), 1727-1743(1977)
- 17) 中川考五 他:科研薬化工社内資料(1977)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料