

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 2008 に準拠して作成

組織呼吸賦活剤

生物由来製品

ソルコセリル®注 2mL

ソルコセリル®注 4mL

Solcoseryl® Injection 2mL・4mL

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	ソルコセリル注 2mL : 1 管中ソルコセリル 2mL ソルコセリル注 4mL : 1 管中ソルコセリル 4mL
一般名	和名 : 幼牛血液抽出物 洋名 : Deproteinized Calf Blood Extract
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 : 2006 年 8 月 24 日 (販売名変更) 薬価基準収載年月日 : 2007 年 6 月 15 日 (販売名変更) 発売年月日 : ソルコセリル注 2mL : 1963 年 10 月 1 日 ソルコセリル注 4mL : 1987 年 12 月 1 日
開発・製造販売・ (輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元 : 東菱薬品工業株式会社 (輸入元) 販売元 : 大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室 TEL : 0120-20-4527 FAX : 03-3293-2451 受付時間 : 9 時 00 分 ~ 17 時 30 分 (土・日・祝祭日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.taiho.co.jp/

本 IF は 2007 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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
ご確認下さい。

IF 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 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

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 判、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。
- ② I F 記載要項に基づき作成し、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】

- ① I 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。
- ② I 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 2008(以下、「I F 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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、今後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。

(2008年9月)

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. 注射剤の調製法…………… 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 4
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
6. 溶解後の安定性…………… 5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 5
8. 生物学的試験法…………… 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
11. 力 価…………… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 6
14. その他…………… 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 7

2. 用法及び用量…………… 7
3. 臨床成績…………… 7

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…………… 9
2. 薬理作用…………… 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 27
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 27
3. 吸 収…………… 28
4. 分 布…………… 28
5. 代 謝…………… 28
6. 排 泄…………… 29
7. 透析等による除去率…………… 29

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…………… 30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…………… 30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 30
5. 慎重投与内容とその理由…………… 30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 30
7. 相互作用…………… 30
8. 副作用…………… 30
9. 高齢者への投与…………… 32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 32
11. 小児等への投与…………… 32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 32
13. 過量投与…………… 32
14. 適用上の注意…………… 32
15. その他の注意…………… 32
16. その他…………… 32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 33
2. 毒性試験…………… 34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 36
2. 有効期間又は使用期限…………… 36
3. 貯法・保存条件…………… 36
4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 36
5. 承認条件等…………… 36
6. 包装…………… 36
7. 容器の材質…………… 36
8. 同一成分・同効薬…………… 36
9. 国際誕生年月日…………… 36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 36
11. 薬価基準収載年月日…………… 37
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…………… 37

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 37
14. 再審査期間…………… 37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 37
16. 各種コード…………… 37
17. 保険給付上の注意…………… 37

XI. 文献

1. 引用文献…………… 38
2. その他の参考文献…………… 41

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 42
2. 海外における臨床支援情報…………… 42

XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ソルコセリルは1955年 Jaeger, K.H.らにより幼牛血液中から組織呼吸促進物質として発見、抽出された。その後、基礎的・臨床的検討が行われ、1957年 Griess, F.らが消化性潰瘍の治療薬として臨床報告した。さらに、国内・外において検討が重ねられ、脳血管障害、皮膚潰瘍等にも治療効果を示すことが確認され、我国では1961年8月11日に輸入承認された。また、2006年8月24日にソルコセリル注 2mL、同 4mL が販売名変更代替新規承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ソルコセリルは細網内皮系を賦活した幼牛の血液より除タンパクして得られたいわゆる幼牛血液抽出物質で、各種アミノ酸、ポリペプチド類、グルコース、オキシ酸、核酸塩基、無機物質等を含む。

(2) 動物実験で、次のような作用が認められている。

- 1) ソルコセリルはミトコンドリアの呼吸を促進し、ATP産生を高め、組織機能を賦活する（ラット、*in vitro*）。
- 2) 胃粘膜微小循環を改善し、胃粘膜抵抗性を高め、各種実験潰瘍に対して抗潰瘍作用を示す（ラット、イヌ）。
- 3) 低酸素状態における糖代謝を改善する（ラット、イヌ）。
- 4) 組織修復過程に関与し、創傷治癒を促進する（ラット、モルモット、ウサギ、*in vitro*）。
- 5) 細網内皮系機能を賦活する（マウス）。

(3) ソルコセリル注の二重盲検比較試験を含む臨床試験の成績を集計した結果、頭部外傷後遺症 52.6% (72/137)、脳梗塞（慢性期脳血管障害を除く） 56.0% (61/109)、脳出血（慢性期脳血管障害を除く） 53.4% (55/103)、胃潰瘍 79.6% (603/758)、十二指腸潰瘍 68.8% (192/279)、ピュルガー病 85.7% (30/35)、皮膚潰瘍（放射線潰瘍、下腿潰瘍、褥瘡等） 80.8% (231/286)、アフタ性口内炎 75.7% (165/218) の有効率であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ソルコセリル注 2mL ソルコセリル注 4mL
(2) 洋名	Solcoseryl injection 2mL Solcoseryl injection 4mL
(3) 名称の由来	開発会社ソルコバーゼル社（現レガシー社、スイス）に由来する。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	幼牛血液抽出物
(2) 洋名(命名法)	Deproteinized Calf Blood Extract
(3) ステム	不明
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	該当しない
5. 化学名(命名法)	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	慣用名：ソルコセリル(Solcoseryl) 記号番号：SS-094(治験番号)
7. CAS 登録番号	該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	本品は淡かつ色澄明な塩味を有する液である。1mL 中に 40～45mg の乾燥物質を含み、その約 30%は有機成分、約 70%は無機成分である。
(2) 溶解性	該当しない
(3) 吸湿性	該当しない
(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点	該当しない
(5) 酸塩基解離定数	該当しない
(6) 分配係数	該当しない
(7) その他の主な示性値	比重(20℃) : 1.026 浸透圧比 : 約 4(生理食塩液に対する比)
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	「IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法」参照
4. 有効成分の定量法	「IV-10. 製剤中の有効成分の定量法」参照

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	区別：水性注射剤 規格：ソルコセリル注 2mL：1 管中にソルコセリル 2mL を含有する。 ソルコセリル注 4mL：1 管中にソルコセリル 4mL を含有する。 性状：淡かつ色澄明な塩味を有する液である。
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	pH：平均実測値 約 7.1(規格値 約 7.3) 浸透圧比：約 4(生理食塩液に対する比) 比重(20℃)：1.026
(3) 注射剤の容器中の特 殊な気体の有無及び 種類	窒素置換を行なっている
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分(活性成分) の含量	ソルコセリル注 2mL：1 管中にソルコセリル 2mL を含有する。 ソルコセリル注 4mL：1 管中にソルコセリル 4mL を含有する。 (備考) 生物由来製品の成分、生物の部位等： ソルコセリルは幼牛の血液抽出物である。
(2) 添加物	添加物：パラオキシ安息香酸メチル 0.18% パラオキシ安息香酸プロピル 0.02%
(3) 電解質の濃度	該当資料なし
(4) 添付溶解液の組成 及び容量	該当しない
(5) その他	該当しない
3. 注射剤の調製法	該当しない
4. 懸濁剤、乳剤の分散性 に対する注意	該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

ソルコセリル注 2mL の安定性

保存条件	期間	外 観	pH	確 認 試 験			酸素消費率	N 含量 (mg/mL)
				吸収スペクトル	ニンヒドリン反応	ビウレット反応		
室温 (長期)	0 箇月	淡かっ色澄明	6.96	確認*	陽性	陽性	238%	1.26
	12 箇月	変化なし	6.95	変化なし	変化なし	変化なし	231%	1.25
	24 箇月	変化なし	6.88	変化なし	変化なし	変化なし	234%	1.25
	36 箇月	変化なし	6.87	変化なし	変化なし	変化なし	228%	1.31
	60 箇月	変化なし	6.86	変化なし	変化なし	変化なし	228%	1.25
0 箇月		淡かっ色澄明	6.88	—	陽 性	陽 性	270%	—
40 °C	1 箇月	変化なし	6.91	—	変化なし	変化なし	263%	—
	3 箇月	変化なし	6.90	—	変化なし	変化なし	265%	—
	6 箇月	変化なし	6.90	—	変化なし	変化なし	270%	—
	9 箇月	変化なし	6.89	—	変化なし	変化なし	265%	—
	12 箇月	変化なし	6.89	—	変化なし	変化なし	260%	—
(直射日光下)	1 箇月	変化なし	6.90	—	変化なし	変化なし	265%	—
	2 箇月	変化なし	6.91	—	変化なし	変化なし	273%	—
	4 箇月	変化なし	6.89	—	変化なし	変化なし	265%	—
	6 箇月	変化なし	6.89	—	変化なし	変化なし	266%	—

*波長 245~255nm に吸収の極大を、220~230nm に吸収の極小を示した

ソルコセリル注 4mL の安定性

保存条件	期間	外 観	確 認 試 験		酸素消費率	N 含量 (mg/mL)
			吸収スペクトル	ビウレット反応		
0 箇月		淡かっ色澄明	確 認*	陽 性	281%	1.25
室温	1 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	277%	1.24
	2 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	279%	1.25
	3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	277%	1.25
40 °C	1 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	275%	1.26
	2 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	277%	1.25
	3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	278%	1.25
(直射日光下)	1 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	276%	1.25
	2 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	276%	1.24
	3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	276%	1.25

*波長 245~255nm に吸収の極大を、220~230nm に吸収の極小を示した

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

別冊配合変化表参照

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) 紫外可視吸光度測定法による。 (2) 本品にニンヒドリン試薬を加え、加熱するとき、液は紫色を呈する。 (3) 本品に活性炭を加え振り混ぜ、ろ過後蒸発乾固し水を加えて溶かし、 ビウレット試薬を加えるとき薄紫色を呈する。
10. 製剤中の有効成分の 定量法	窒素定量法(セミマイクロケルダール法)による。
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. 治療上注意が必要な 容器に関する情報	該当しない
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

- 下記に伴う随伴症状
頭部外傷後遺症、脳梗塞・脳出血（慢性期脳血管障害を除く）
- 下記疾患における自覚症状及び他覚所見の改善
胃潰瘍、十二指腸潰瘍
- ビュルガー病
- 皮膚潰瘍
- アフタ性口内炎

2. 用法及び用量

通常、成人 1 日 2～4mL を筋肉内又は静脈内注射する。
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
(2009 年 4 月以降承認
品目)

該当しない

(2) 臨床効果^{1～15)}

ソルコセリル注の二重盲検比較試験を含む臨床試験の成績を集計した結果、次のような成績が得られた。^{1～15)}

疾 患	有 効 率
頭部外傷後遺症	52.6% (72/137)
脳梗塞(慢性期脳血管障害を除く)	56.0% (61/109)
脳出血(慢性期脳血管障害を除く)	53.4% (55/103)
胃潰瘍	79.6% (603/758)
十二指腸潰瘍	68.8% (192/279)
ビュルガー病	85.7% (30/35)
皮膚潰瘍 (放射線潰瘍、下腿潰瘍、褥瘡等)	80.8% (231/286)
アフタ性口内炎	75.7% (165/218)

(3) 臨床薬理試験：
忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験

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

V. 治療に関する項目

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)	該当しない
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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

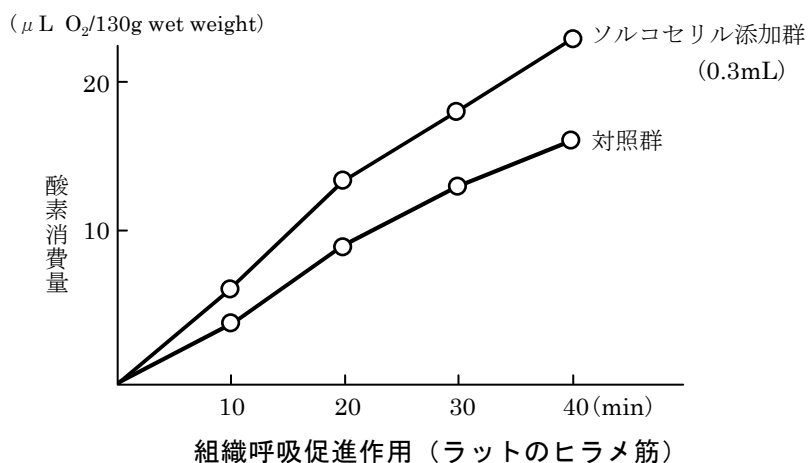
作用機序は明確ではないが、次の作用が認められている。

- ・ミトコンドリアの呼吸を促進し、ATP産生を高め、組織機能を賦活する。
- ・胃粘膜微小循環を改善し、胃粘膜抵抗を高め抗潰瘍作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}

1. 組織呼吸促進作用^{16~18)}

筋肉細胞および外側の筋膜が完全な状態で実験に使用できるラットのヒラメ筋に電気刺激を加え、ソルコセリル添加時の酸素消費量変化を検討した結果、対照群に比べて高い酸素消費活性が認められた(ラット)¹⁶⁾。



また、ミトコンドリアの呼吸促進作用(ラット)¹⁷⁾、細胞レベルにおいても細胞呼吸促進作用¹⁷⁾および細胞増殖促進作用(チャイニーズハムスター線維芽細胞)¹⁸⁾が確認された。

VI. 薬効薬理に関する項目

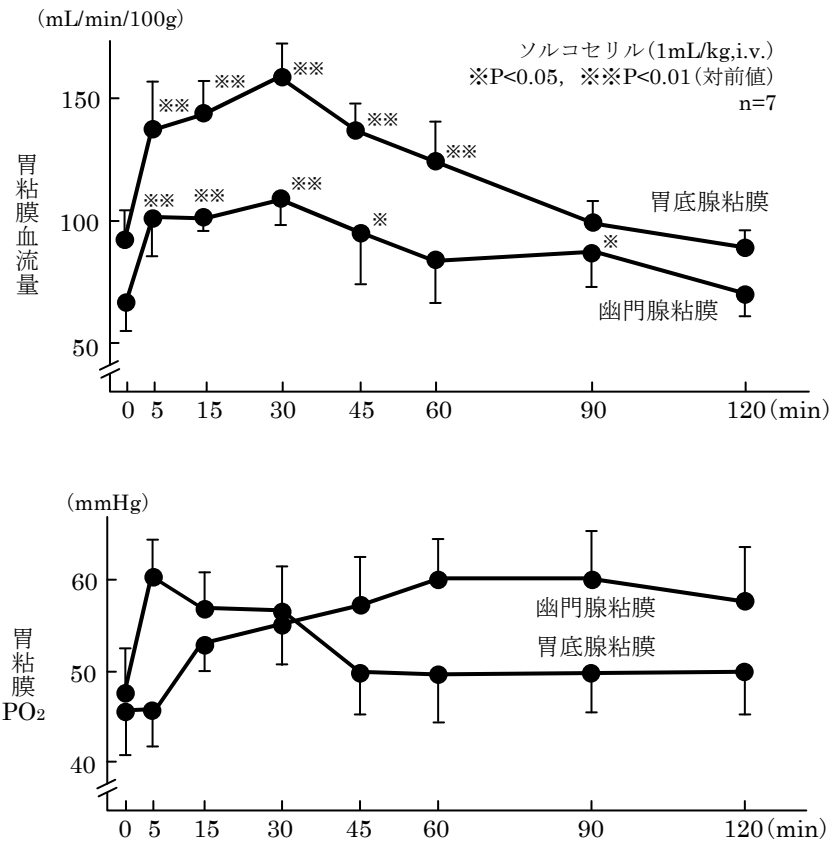
(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

2. 胃粘膜微小循環改善作用

(1) 胃粘膜血流、胃粘膜酸素分圧 (PO₂) におよぼす影響(麻醉下ラット)¹⁹⁾

ラットを用い、正常状態におけるソルコセリルの胃粘膜血流におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル前投与により、胃底腺領域および幽門腺領域の血流は有意な増大を示した。また、PO₂ もソルコセリル前投与により、上昇を示したが、幽門腺領域では血流の増大にやや遅れて上昇し、長時間持続した。

— 水素ガスクリアランス法 —



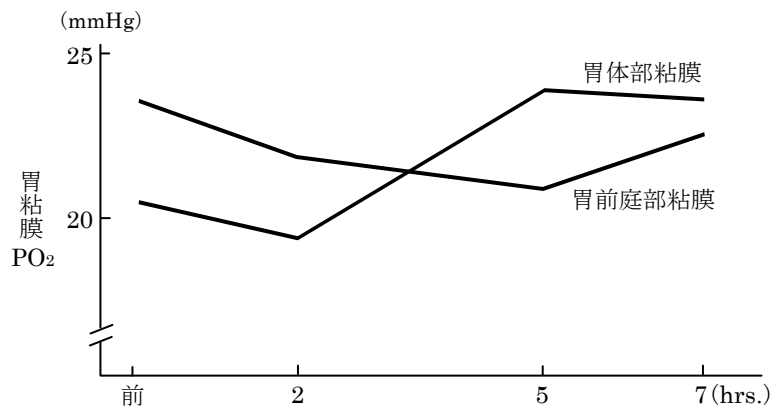
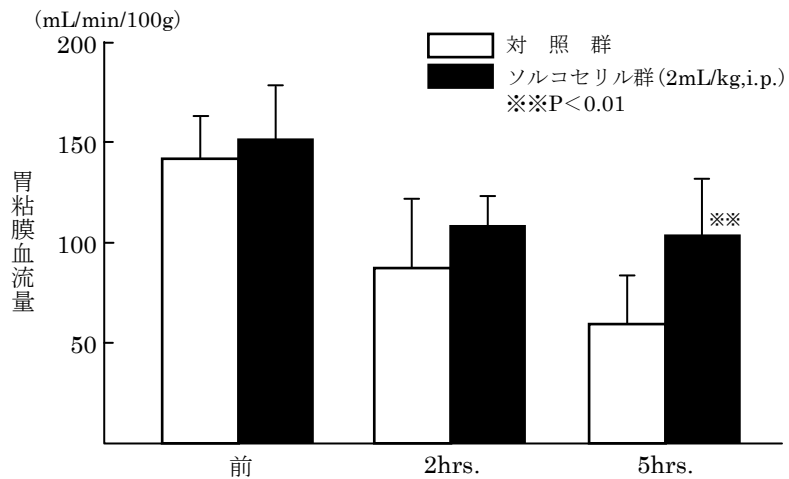
胃粘膜血流、胃粘膜 PO₂ におよぼす影響(麻醉下ラット)

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(2) 胃粘膜血流、胃粘膜 PO₂ におよぼす影響(熱傷負荷ラット)²⁰⁾

ラットを用い、熱傷負荷におけるソルコセルルの胃粘膜血流におよぼす影響を検討した結果、ソルコセルル前投与により、ストレス負荷後の胃粘膜血流の低下は改善され、胃粘膜 PO₂ の減少も抑制された。

— 水素ガスクリアランス法 —



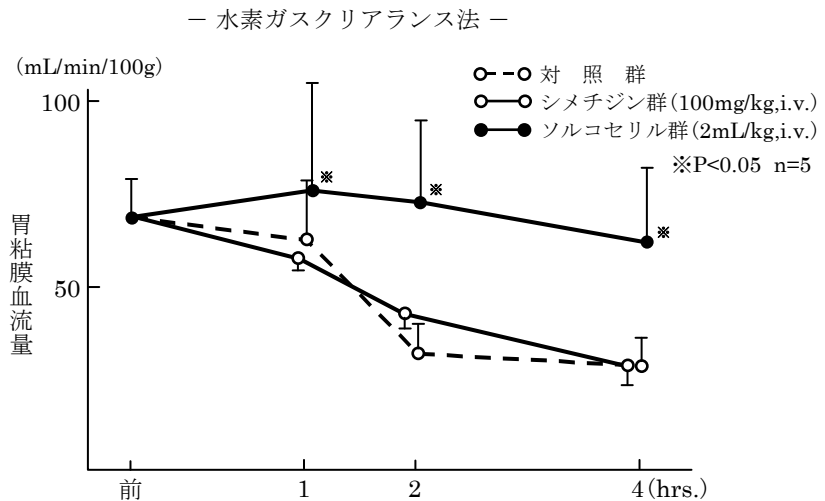
胃粘膜血流、胃粘膜 PO₂ におよぼす影響(熱傷負荷ラット)

VI. 薬効薬理に関する項目

- (2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

- (3) 胃粘膜血流量のシメチジンとの比較(水浸拘束負荷ラット)²¹⁾

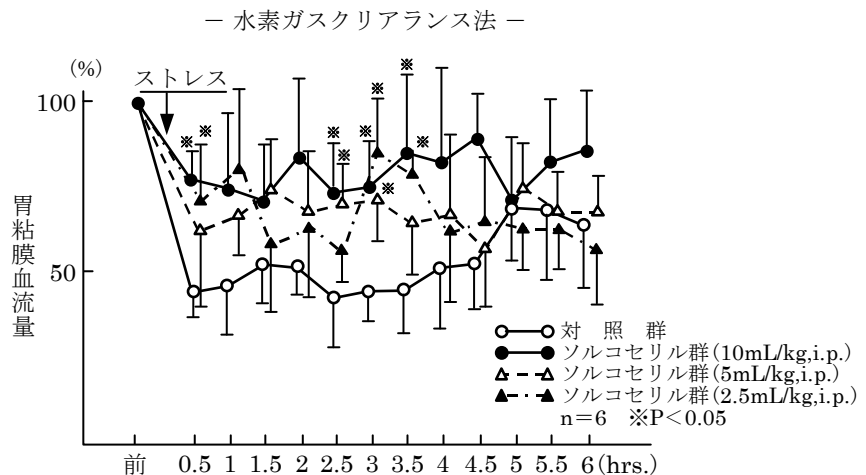
ラットを用い、水浸拘束負荷におけるソルコセリルの胃粘膜血流におよぼす影響を検討した結果、対照群およびシメチジン群の胃粘膜血流は拘束時間とともに著明に減少したが、ソルコセリル群は対照群と比較して有意な血流の増加を示した。



水浸拘束負荷ラットにおける胃粘膜血流量—シメチジンとの比較—

- (4) ソルコセリルの胃粘膜下血流におよぼす影響(水浸拘束負荷ラット)²²⁾

ラットを用い、水浸拘束負荷におけるソルコセリルの胃粘膜下血流におよぼす影響を投与量別に検討した結果、ソルコセリル前投与により、ストレス負荷後の胃粘膜下血流量減少は用量依存的に抑制される傾向が認められた。

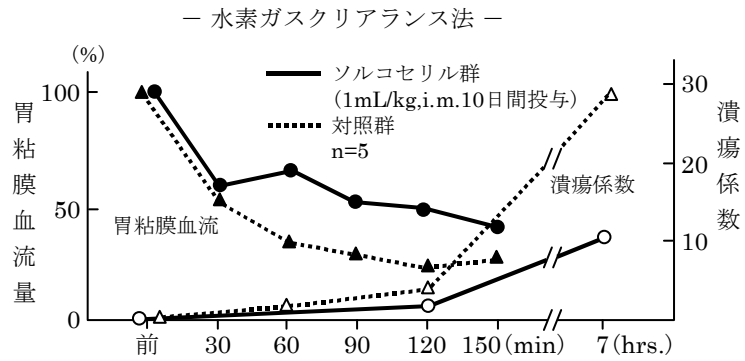


水浸拘束負荷ラットにおける胃体部粘膜下血流量—投与量別—

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(5) 胃粘膜血流と潰瘍係数(水浸拘束負荷ラット)²³⁾

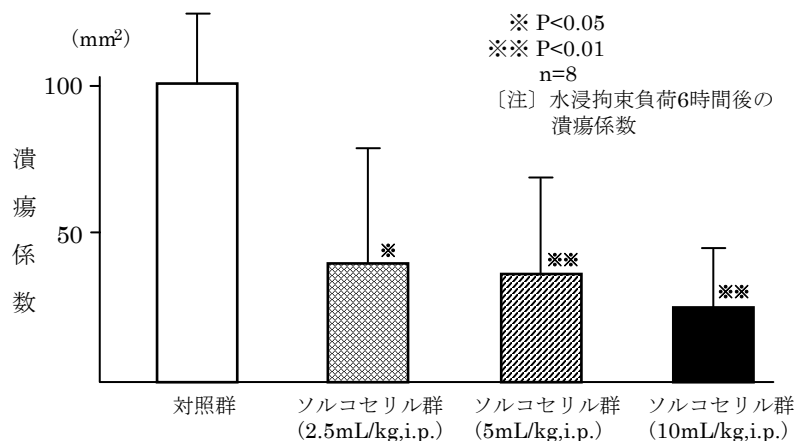
ラットを用い、水浸拘束負荷におけるソルコセリルの胃粘膜血流と潰瘍係数におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル前投与により、ストレス負荷後の胃粘膜血流減少の抑制が認められた。また、潰瘍係数の変化は対照群に比較して軽度であった。



水浸拘束負荷ラットにおける胃粘膜血流と潰瘍係数

(6) 潰瘍係数におよぼす影響(水浸拘束負荷ラット、システアミン十二指腸潰瘍)^{22, 24)}

ラットを用い、水浸拘束負荷におけるソルコセリルの潰瘍係数(胃)におよぼす影響を投与量別に検討した結果、ソルコセリル前投与により、ストレス負荷後の潰瘍係数は用量依存的に抑制された。²²⁾

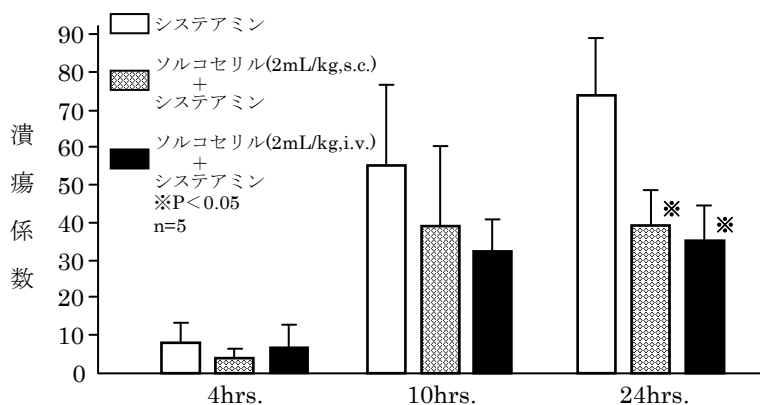


水浸拘束負荷ラットにおける潰瘍係数

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績^{16~43)} (つづき)

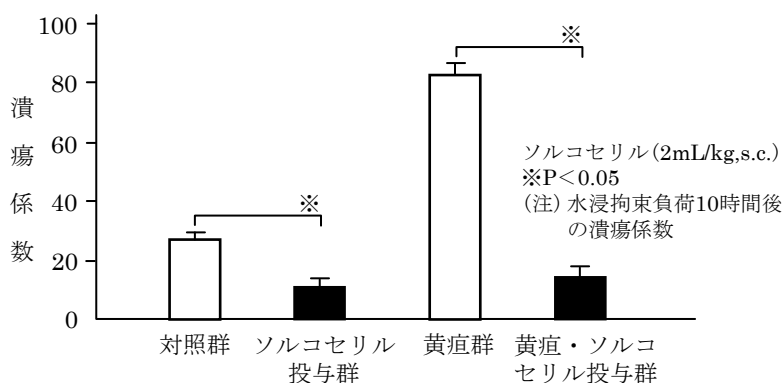
ラットを用い、システアミン十二指腸潰瘍の発生過程におけるソルコセルルの潰瘍係数におよぼす影響を検討した結果、ソルコセルル前投与により、ストレス負荷後の潰瘍係数は10時間後から抑制され、24時間後には有意差が認められた。²⁴⁾



システアミン十二指腸潰瘍における潰瘍係数

(7) 閉塞性黄疸時の潰瘍係数におよぼす影響(黄疸+水浸拘束負荷ラット)²⁵⁾

ラットを用い、閉塞性黄疸時の急性潰瘍におけるソルコセルルの潰瘍係数におよぼす影響を検討した結果、ソルコセルル前投与により、対照群および黄疸群の潰瘍係数は有意に低下した。



閉塞性黄疸時の潰瘍係数におよぼす影響

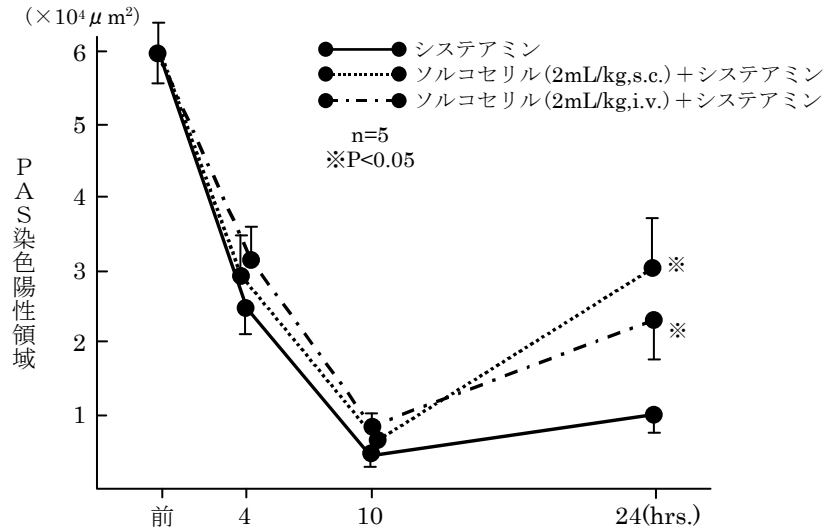
(8) 胃粘液分泌促進作用(水浸拘束負荷ラット)²²⁾

ラットを用い、水浸拘束負荷6時間後におけるソルコセルルの胃粘液分泌におよぼす影響を検討した結果、ストレス負荷後における胃体部PAS陽性粘液は、対照群では被覆粘液が減少し、また腺管腔粘液のPAS陽性物質も減少しているのに対し、ソルコセルル(2.5、5、10mL/kg,i.p.)をストレス負荷30分前に投与した群では被覆粘液及び腺管腔粘液がよく保たれていることが認められた。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(9) Brunner 腺粘液分泌におよぼす影響(ラット)²⁴⁾

ラットを用い、システアミン投与下におけるソルコセリルの Brunner 腺粘液分泌におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル前投与により、Brunner 腺粘液分泌の有意な回復が認められた。

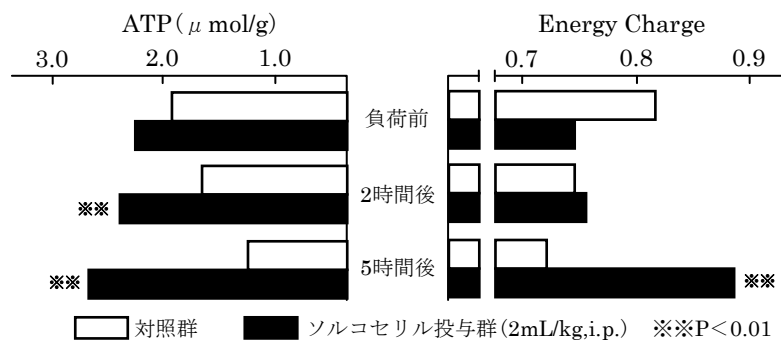


Brunner 腺の PAS 陽性粘液量の経時的変化

3. 胃粘膜抵抗性増加作用

(1) 粘膜エネルギー代謝におよぼす影響(熱傷負荷ラット・胃粘膜)²⁰⁾

ラットを用い、熱傷負荷におけるソルコセリルの粘膜エネルギー代謝におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル前投与により、ATP 産生の亢進が認められ、Energy Charge は著明な上昇を示した。



$$\text{Energy Charge} = \frac{\text{ATP} + \frac{1}{2}\text{ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$$

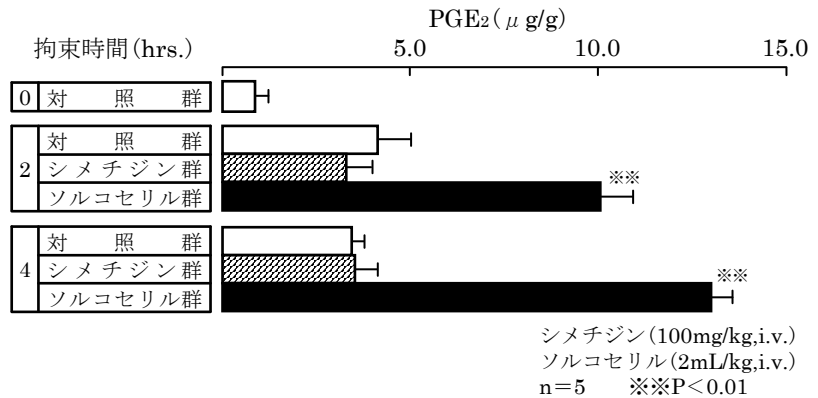
粘膜エネルギー代謝におよぼす影響

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(2) 胃粘膜内 PGE₂ 産生におよぼす影響(水浸拘束負荷ラット)²¹⁾

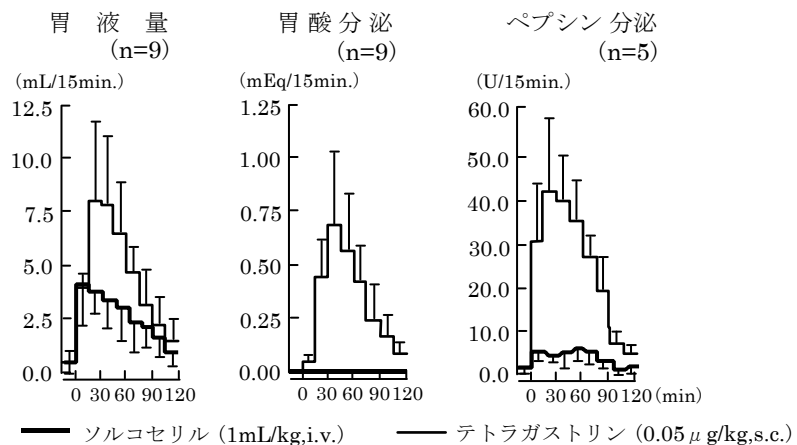
ラットを用い、水浸拘束負荷におけるソルコセルルの胃粘膜内 PGE₂ におよぼす影響を検討した結果、ソルコセルル前投与により、ストレス負荷後の胃粘膜内 PGE₂ は対照群、シメチジン群に比較して高値を示した。



胃粘膜内 PGE₂ 産生におよぼす影響
—シメチジンとの比較—

(3) 胃液分泌におよぼす影響(イヌ)²⁶⁾

胃瘻管を装着したイヌを用いて、無麻酔無拘束で、ソルコセルルの胃液分泌におよぼす影響を検討した結果、ソルコセルルは胃液分泌量を増加させるが、同時に胃酸およびペプシン分泌に対しては有意な変化を示さなかった。

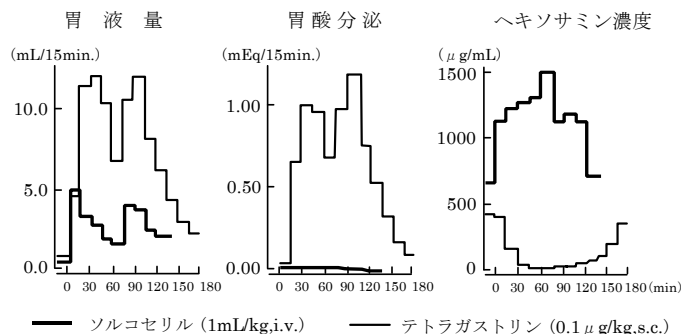


胃液量、胃酸分泌およびペプシン分泌に対する効果
(迷走神経、内臓神経無傷イヌ)

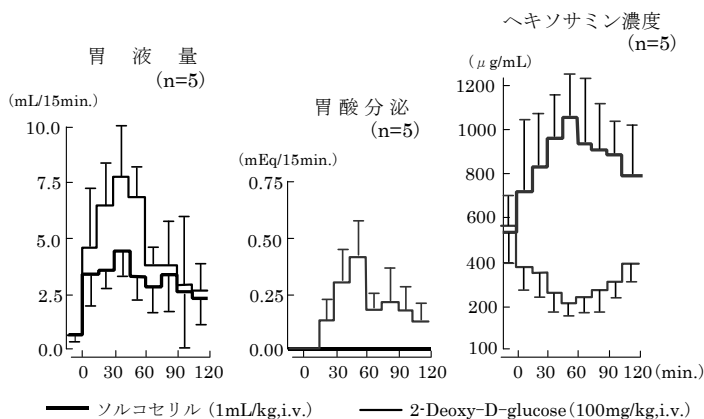
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

ソルコセリルは有意な胃液量増加反応に平行して、胃液中ヘキサミン濃度を著明に上昇させた。



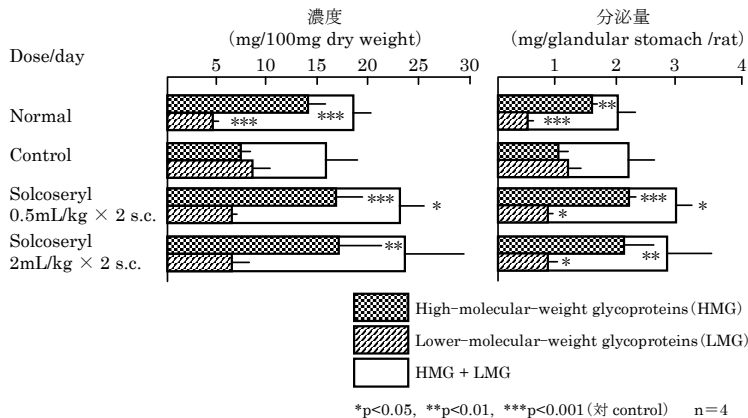
胃液量、胃酸分泌および胃液中ヘキサミン濃度に対する効果
(内臓神経切断イヌ)



胃液量、胃酸分泌および胃液中ヘキサミン濃度に対する効果
(迷走神経切断イヌ)

(4) 胃粘液中の糖蛋白質量の変動におよぼす影響²⁷⁾

ラットを用い、酢酸投与下におけるソルコセリルの胃粘液中の糖タンパク質量の変動におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル投与群は対照群に比し高分子糖タンパク質 (HMG) 濃度を著しく増加させた。一方低分子糖タンパク質 (LMG) 濃度に対してはほとんど影響をおよぼさなかった。



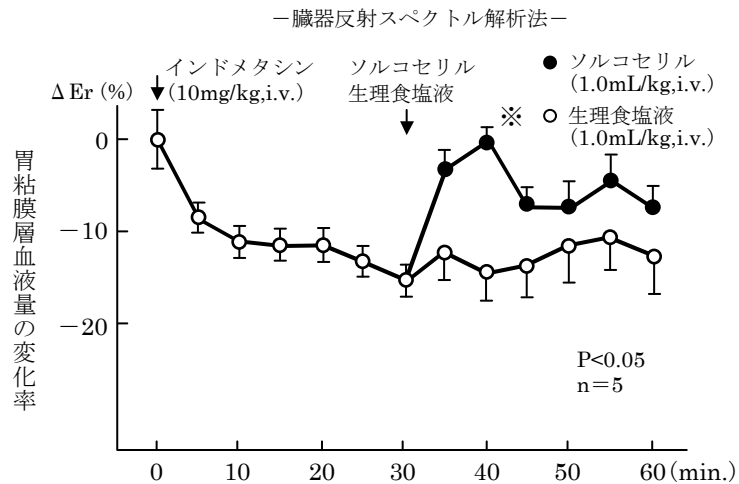
胃粘液中の糖蛋白質量

VI. 薬効薬理に関する項目

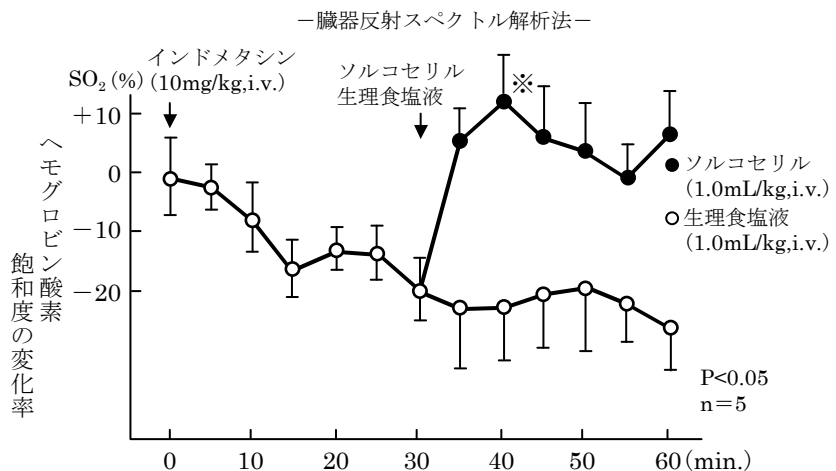
(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(5) 胃粘膜血行動態におよぼす影響(ラット)²⁸⁾

ラットを用い、インドメタシン投与下におけるソルコセルルの胃粘膜血行動態におよぼす影響を検討した結果、ソルコセルル投与により、インドメタシン投与下における胃粘膜層の血液量、およびヘモグロビン酸素飽和度 (SO₂) の減少に対し改善効果が認められた。



インドメタシン投与下における胃粘膜層血液量の改善効果



インドメタシン投与下における胃粘膜層血液中ヘモグロビン酸素飽和度 (SO₂) の改善効果

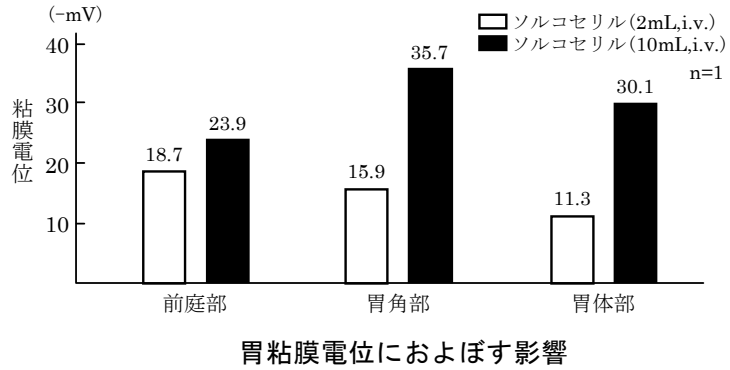
(6) 胃組織ミトコンドリア保護作用(熱傷負荷ラット)²⁰⁾

ラットを用い、熱傷負荷におけるソルコセルルの胃組織ミトコンドリアにおよぼす影響を超微形態的に観察した結果、ソルコセルルの前投与により、虚血状態におけるミトコンドリアの形態学的変化の抑制が認められた。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(7) 胃粘膜電位におよぼす影響(ヒト)²⁹⁾

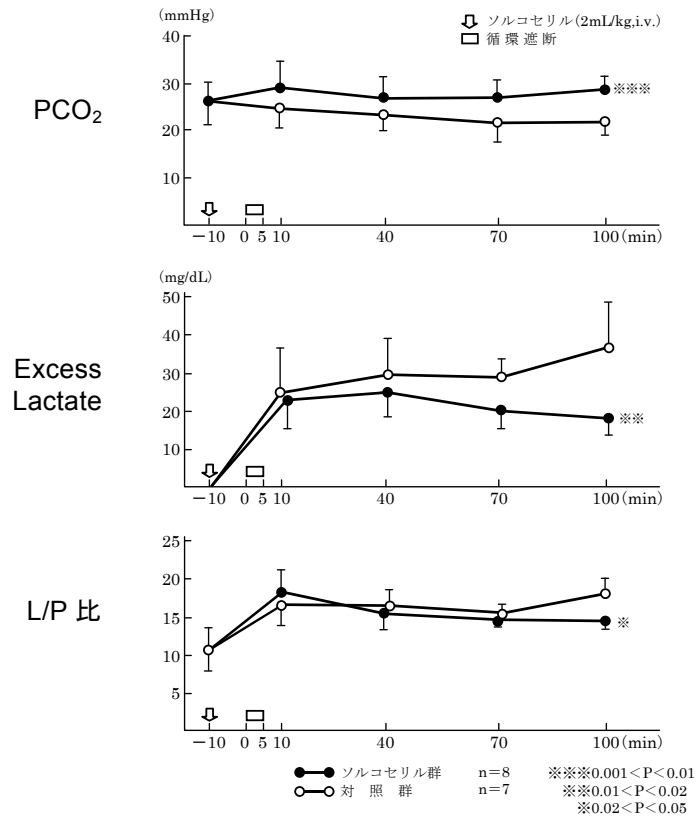
ソルコセリルの粘膜電位 (PD) におよぼす影響をヒトにおいて内視鏡的に測定した結果、ソルコセリルは PD を用量依存的に上昇させた。



4. 低酸素状態における糖代謝改善作用

(1) 脳虚血状態における保護作用(イヌ)³⁰⁾

イヌを用い、ソルコセリルの脳虚血状態におよぼす影響を検討した結果、循環遮断解除後の脳脊髄液内炭酸ガス分圧 (PCO₂)、過剰乳酸 (Excess Lactate) 並びに乳酸/ピルビン酸比 (L/P 比) の動態から、ソルコセリル投与による脳の嫌気性代謝から好気性代謝への円滑な移行が認められた。



循環遮断解除後の脳脊髄液の
PCO₂、Excess Lactate、L/P 比

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

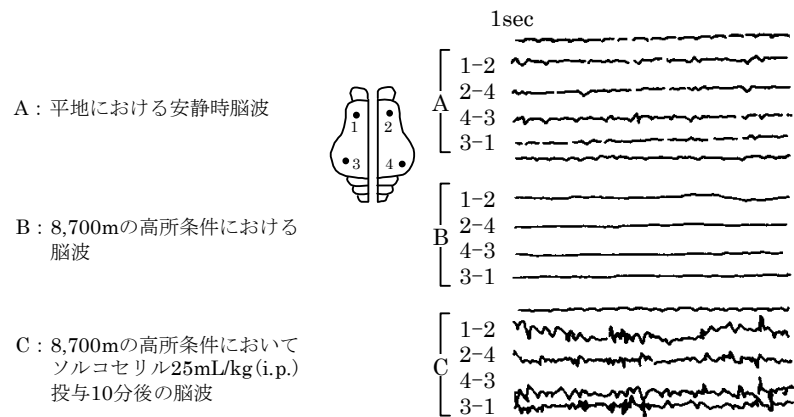
(2) 脳組織ミトコンドリアの自己修復促進作用(ネコ)³¹⁾

ネコを用い、脳表面に cold injury を作製してソルコセリルの脳組織ミトコンドリアにおよぼす影響を電子顕微鏡下で観察した。

中心から 10mm の距離における正常ミトコンドリアはソルコセリル群 (2mL/kg,i.p. 7 日間投与) で多く、自己修復能を有するミトコンドリアに対するソルコセリルの修復促進作用が認められた。

(3) 低酸素状態における脳波におよぼす影響(ラット)³²⁾

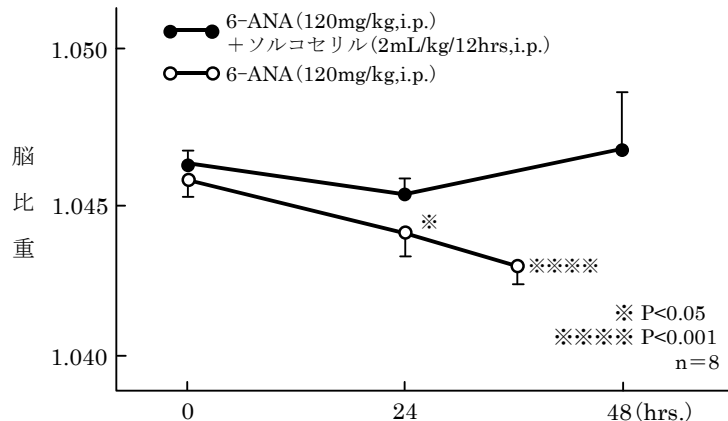
ラットを用い、低酸素状態におけるソルコセリルの脳波におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリルは 8,700m の酸素希薄な高所条件における脳波の変化を改善した。



低酸素状態における脳波に及ぼす影響

(4) 脳浮腫抑制作用(ラット)³³⁾

ラットを用い、ソルコセリルの脳浮腫におよぼす影響を脳の水分含有量(比重)により検討した結果、ソルコセリルの細胞性脳浮腫抑制作用が認められた。



[注] ソルコセリル投与30分後に6-ANAを投与し、その後12時間毎にソルコセリルを投与。
6-ANA: 6-aminonicotinamide

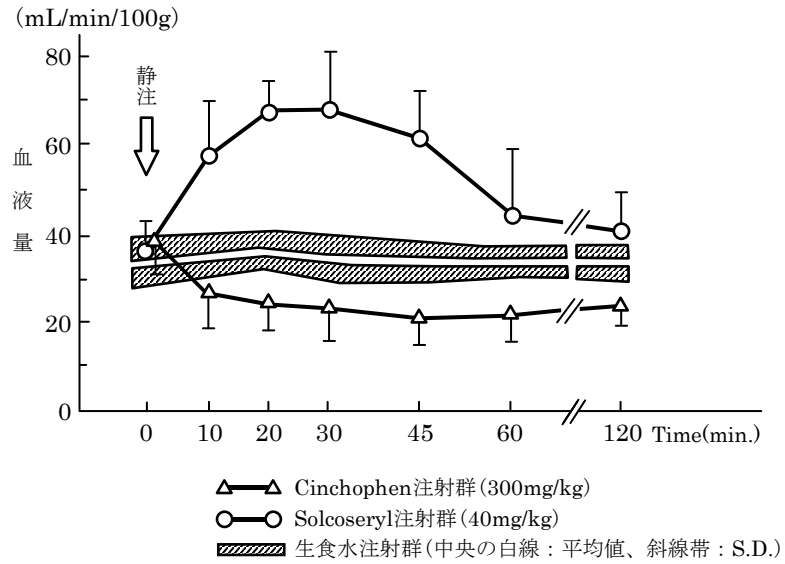
6-ANA 脳浮腫における脳水分含有量

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

5. 創傷治癒の促進作用

(1) 皮膚微小循環血流量におよぼす影響(ラット)³⁴⁾

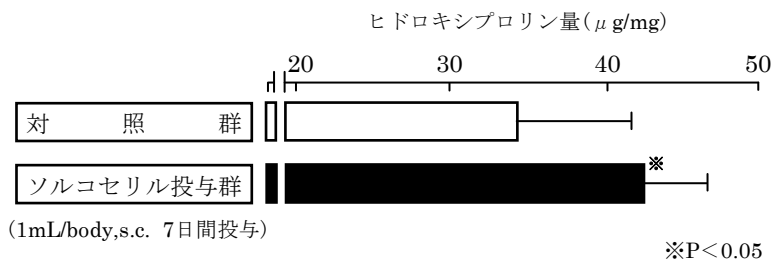
ラットを用い皮膚微小循環血流量におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリルは皮膚微小循環血流量を著明に上昇させた。



皮膚微小循環血流量におよぼす影響

(2) 組織コラーゲン中のヒドロキシプロリン(Hyp)量におよぼす影響
(モルモット)³⁵⁾

モルモットを用い、ソルコセリルの組織コラーゲン中のHyp量におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル投与により、Hyp量の増加が認められ、創傷治癒促進の可能性が示唆された。



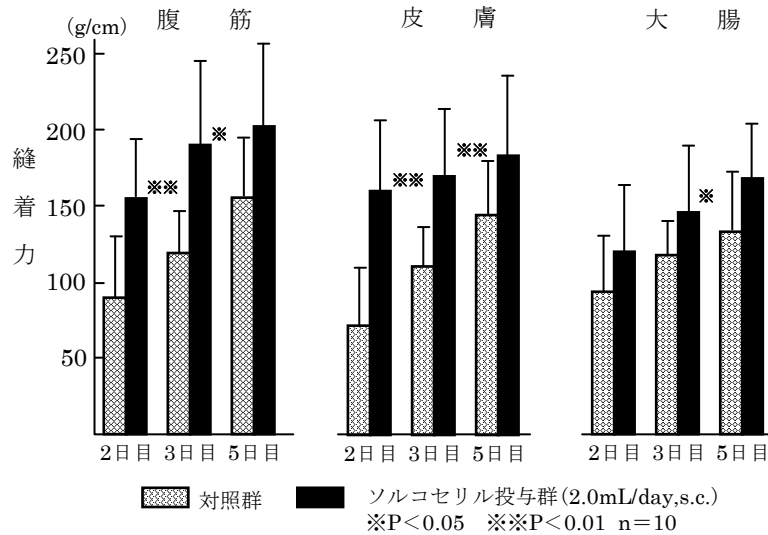
組織コラーゲン中のHyp量におよぼす影響 (皮膚欠損創)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績^{16~43)} (つづき)

(3) 創傷治癒におよぼす影響(ウサギ)¹⁸⁾

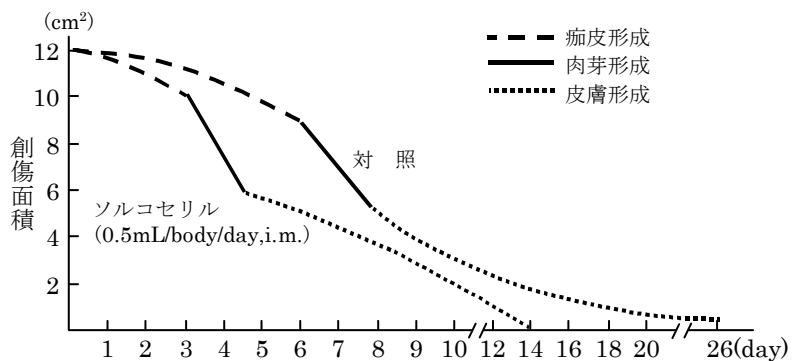
ウサギを用い、ソルコセリルの創傷治癒におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル投与により、肉芽形成が促進され、早期の切創面の縫着促進作用が認められた。



創傷治癒におよぼす影響(縫着促進作用)

(4) 創傷治癒過程におよぼす影響(モルモット)³⁶⁾

モルモットを用い、実験的皮膚欠損創を作製し、創面の状態を経時的に観察してソルコセリルの創傷治癒過程におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル投与により、肉芽形成は促進され、治癒期間の短縮が認められた。

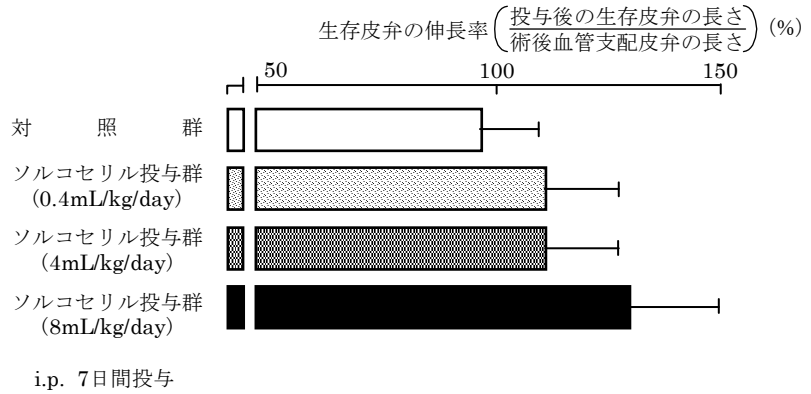


創傷治癒過程と創傷面積

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(5) 皮膚血管再生におよぼす影響(ラット・背部皮弁)³⁷⁾

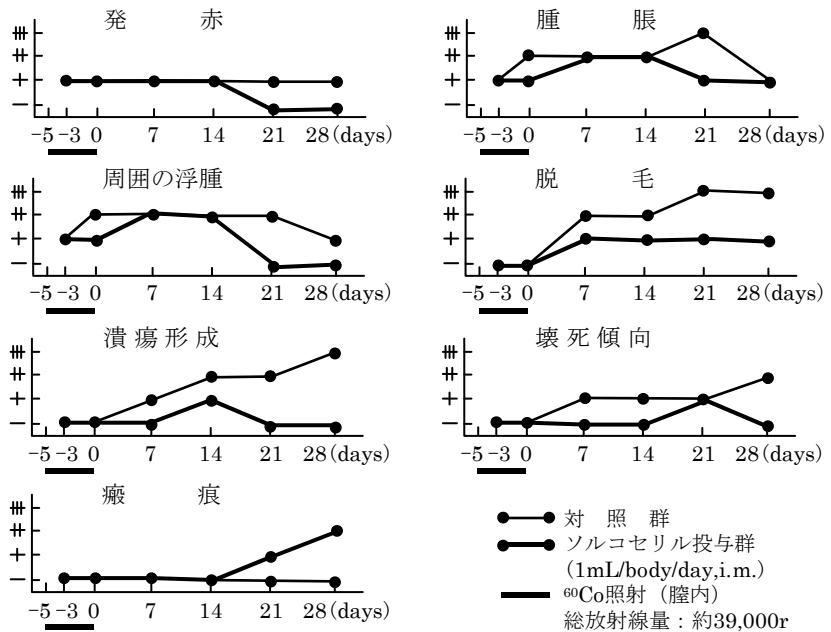
ラット背部皮弁を用い、ソルコセリルの皮膚血管再生におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル投与により、生存皮弁の伸長が認められた。また、血管造影により、皮膚血管の再生促進が確認された。



皮膚血管再生におよぼす影響 (生存皮弁の伸長率)

(6) 放射線照射による皮膚・粘膜障害の癒痕治癒に対する作用(ウサギ)³⁸⁾

ウサギを用い、腔内に⁶⁰Co棒を挿入してソルコセリルの放射線大量照射におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリルは皮膚・粘膜の炎症および潰瘍形成を抑制し、癒痕治癒を促進した。



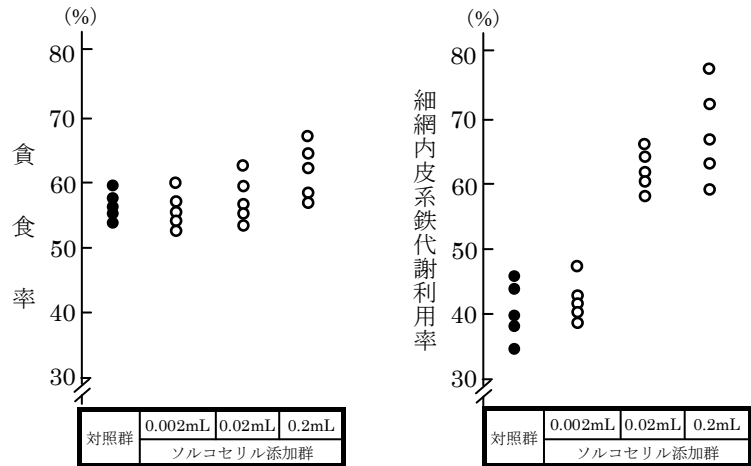
皮膚・粘膜障害に対する作用 (外陰部所見)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

6. 細網内皮系におよぼす影響(マウス)³⁹⁾

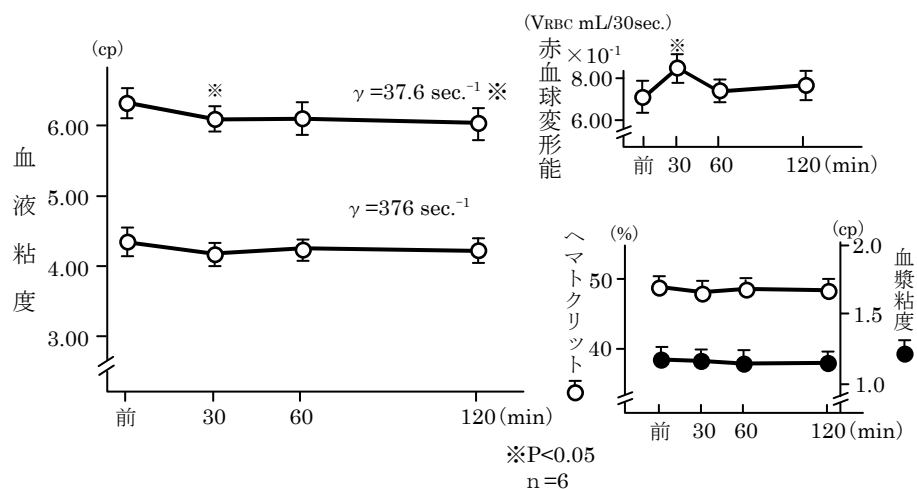
マウスを用い、グリチルリチン⁵⁹Feコロイドによる細網内皮系機能検査の結果、ソルコセルルは細網内皮系細胞の貪食率を軽度上昇させ、鉄利用代謝能の面でも細網内皮系の鉄代謝機能の賦活作用が認められた。



細網内皮系におよぼす影響

7. 赤血球変形能、血液粘度におよぼす影響^{40~43)}

(1) 健康男子 6 例にソルコセルル 10mL 投与し、血液粘度、血漿粘度、ヘマトクリット、赤血球変形能を測定した結果、ソルコセルルは血漿粘度、ヘマトクリットには影響を与えず、赤血球変形能を高め、血液粘度を低下させた。⁴⁰⁾

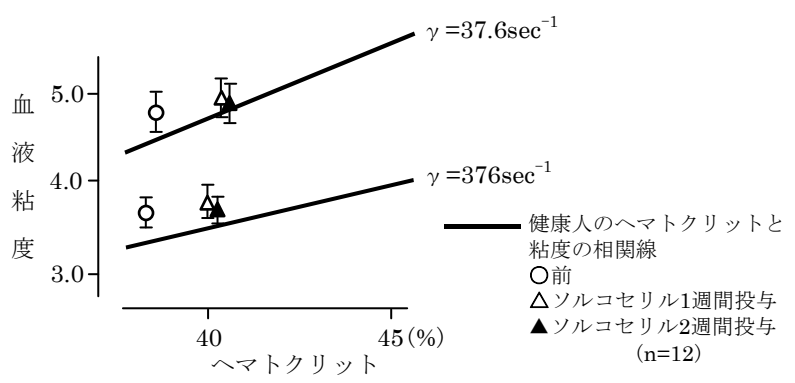


血液粘度および赤血球変形能におよぼす影響 (健康男子)

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

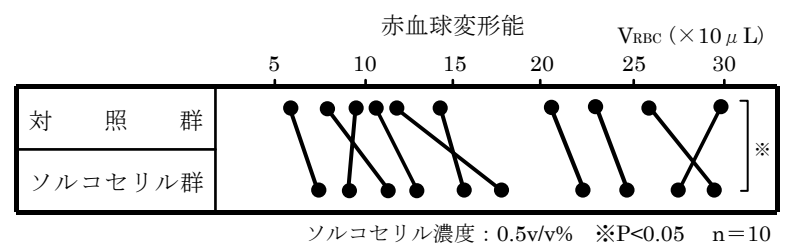
(2) 脳梗塞、心筋梗塞等の患者 12 例にソルコセリル 10mL/日、2 週間投与し血液粘度とヘマトクリットとの相関関係を検討した結果、ソルコセリル投与により、値は健康人のヘマトクリットと粘度の相関線に近づき、2 週間でほぼ正常値を示した。⁴¹⁾

(cp) 血液粘度とヘマトクリット



血液粘度とヘマトクリット (患者)

(3) 脳血管障害患者 10 例より採取した血液の赤血球 Filtrability を測定し、ソルコセリルの赤血球変形能におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル添加により、脳血管障害患者における赤血球変形能は有意に改善された。⁴²⁾

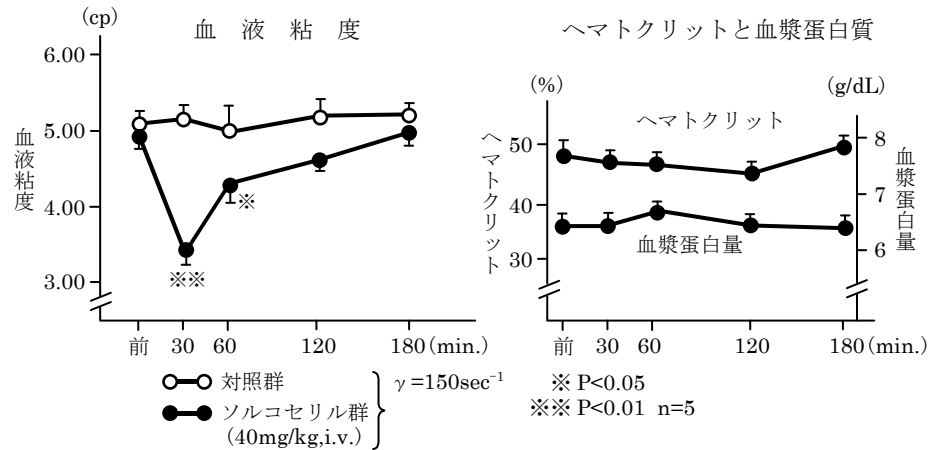


脳血管障害患者における赤血球変形能におよぼす影響

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16~43)}
(つづき)

(4) ラットを用い、ソルコセリルの血液粘度におよぼす影響を検討した結果、ソルコセリル群における血液粘度は対照群に比較して低値を示し、特に 30 分、60 分で有意差を認めた。また、血液粘度に影響を与えるヘマトクリットおよび血漿蛋白量を同一ラットで測定したところ変化は認められなかった。⁴³⁾



ラット血液粘度におよぼす影響

(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	該当資料なし
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(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) コンパートメントモデル	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

VII. 薬物動態に関する項目

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 ⁴⁴⁾	<p>該当資料なし</p> <p><参考> マウスにおける経口投与時の分布⁴⁴⁾</p> <p>Wiltzbach 法に従って標識した ³H-ソルコセリルをマウスに経口投与30分後に ³H の臓器内分布を検討したところ、胃、小腸において高濃度に、肝臓、心筋、肺、脾臓、骨髄、皮膚、胸腺、唾液腺、精巣において中濃度に、大脳皮質、筋肉においてやや低濃度に、それぞれ分布が認められた。</p>
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⁴⁵⁾

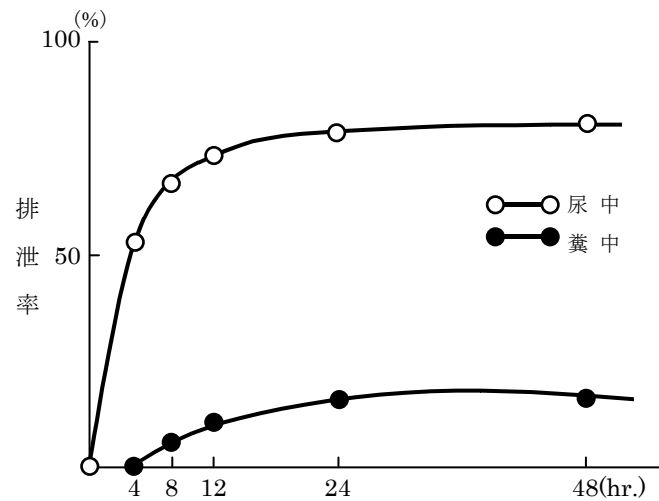
- (1) 排泄部位及び経路
 (2) 排泄率
 (3) 排泄速度

該当資料なし

<参考> ラットにおける皮下投与時の排泄⁴⁵⁾

³H-ソルコセルルを雄性 Wistar 系ラットに皮下投与し、尿中、糞中排泄を経時的に測定した。

ソルコセルルの排泄は4時間後55% (尿中54%、糞中1%)、8時間後75% (尿中67%、糞中8%)、12時間後83% (尿中73%、糞中10%)、24時間後94% (尿中78%、糞中16%)および48時間後96% (尿中80%、糞中16%)であった。



³H-ソルコセルルの尿中及び糞中排泄(ラット、皮下投与)

7. 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)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤に対し、過敏症の既往歴のある患者 2. 薬物過敏症又はその既往歴のある患者 </div>
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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者 (2) 本剤により再治療を開始する患者 [過敏症に注意すること。] </div>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>重要な基本的注意</p> <p>ショック等の反応を予測するため、十分な問診をすること。</p> </div>
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	該当しない
8. 副作用 ^{1~15, 46~57)}	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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、発現頻度は承認時及び文献報告(1983年まで)を集計している。副作用評価可能症例は3552例であり、副作用発現率は0.6%(21例)で、主な副作用は蕁麻疹、発疹等であった。また、ショック等が報告されている。^{1~15, 46~49)}</p> </div>
(2) 重大な副作用と初期症状 ⁴⁶⁾	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>重大な副作用 [()内に発現頻度を記載。]</p> <p>ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪寒、悪心・嘔吐、胸内苦悶、発汗、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。⁴⁶⁾</p> </div>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

その他の副作用

次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投与を中止すること。

頻度	0.1%未満
分類	
過 敏 症	悪寒、悪心・嘔吐、蕁麻疹、発疹
肝 臓	肝機能異常

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (2, 9, 46, 49～57)

調 査 症 例 数 : 3,552 例

副作用発現症例数 : 21 例

副作用発現件数 : 22 件

副作用の種類	発現件数	副作用の種類	発現件数
蕁 麻 疹	3	口 渴	1
発 疹	3	血 痰	1
肝 障 害	3	全 身 倦 怠 感	1
下 痢	2	血 管 痛	1
熱 感	2	頭がボーとする	1
悪 心	1	急性骨髄障害	1
悪 寒	1	シ ョ ッ ク	1

(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

注意：

(1) 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 2) 薬物過敏症又はその既往歴のある患者

(2) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者
- 2) 本剤により再治療を開始する患者[過敏症に注意すること。]

(3) ショック等の反応を予測するため、十分な問診をすること。

(4) ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪寒、悪心・嘔吐、胸内苦悶、発汗、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 蕁麻疹、発疹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投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。</p> </div>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。</p> </div>
11. 小児等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>小児等への投与</p> <p>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。]</p> </div>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	該当しない
14. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>適用上の注意</p> <p>(1) 筋肉内注射時：</p> <p style="margin-left: 20px;">1) 筋肉内注射により、注射部位に一過性の疼痛を起こすことがある。</p> <p style="margin-left: 20px;">2) 筋肉内注射にあたっては組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。</p> <p style="margin-left: 40px;">ア．筋肉内注射はやむをえない場合にのみ、必要最小限に行うこと。</p> <p style="margin-left: 40px;">なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。</p> <p style="margin-left: 40px;">また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。</p> <p style="margin-left: 40px;">イ．神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p style="margin-left: 40px;">ウ．注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</p> <p>(2) アンプルカット時：</p> <p style="margin-left: 20px;">アンプルカット時にエタノール綿等で清拭し、カットすること。</p> </div>
15. その他の注意	該当しない
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^{58, 59)}

(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

ソルコセリルの一般薬理作用の検討の結果、中枢作用はなく、大量静注で降圧、心拍数の減少を認めたほかは著変はなかった。きわめて高濃度 (*in vitro*) あるいは大量 (*in vivo*) で平滑筋の自発運動の亢進を認めたが、自律神経系への作用はなかった。^{58, 59)}

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	結果	
Behavior 観察	一般症状観察	雄性 ddN 系マウス	p.o. s.c. i.v.	最大適用可能量 50mL/kg (p.o., s.c.) 及び 25mL/kg (i.v.) まで投与した結果、立毛、沈うつ、洗顔運動などが若干認められたが、死亡例は認められなかった。	
鎮痛作用	熱板法(温湯法)	雄性 ddN 系マウス	p.o.	鎮痛作用は認められなかった。	
	電気刺激法			鎮痛作用は認められなかった。	
	p-Benzoquinone 法			鎮痛作用は認められなかった。	
自発運動に及ぼす影響	自発運動	雄性 ddN 系マウス	p.o.	0.25mL/kg、1.25mL/kg でやや減少、2.5mL/kg、12.5mL/kg でやや増加の傾向が認められた。	
	回転籠法			5mL/kg までの投与でやや増加傾向が認められた。	
睡眠時間に及ぼす影響	ペントバルビタール	単独作用 併用作用 (Thérap)	雄性 ddN 系マウス	p.o.	軽度の短縮が認められた。
					顕著な変化は認められなかった。
体温に及ぼす影響	直腸温	雄性 Donryu 系ラット	p.o.	5mL/kg 以下では影響が認められなかったが、12.5mL/kg で体温下降が認められた。	
血圧、呼吸および心拍数に及ぼす影響	観血的測定法	ネコ	i.v.	ネコ：軽度の血圧上昇後、一過性の血圧下降、心拍数の減少、呼吸数の増加が認められた。	
		イヌ		イヌ：血圧下降、呼吸数の増加、心拍数の減少が認められた。	
心房に及ぼす影響	摘出心房標本	モルモット	<i>in vitro</i>	4×10^{-8} g/mL で収縮力の増強、 4×10^{-4} g/mL で抑制が認められた。	
平滑筋に及ぼす影響	Magnus 法	腸管	モルモット	<i>in vitro</i>	わずかな自発運動の亢進を認めたものの痙縮作用はほとんど認められなかった。また、抗 Hist、抗 Ach、抗 BaCl ₂ 、抗 5-HT 作用は認められなかった。
		子宮			
生体位胃腸運動に及ぼす影響	ゴム球法	イヌ	i.v.	顕著な変化は認められなかった。	
消化管輸送能に及ぼす影響	硫酸バリウム	Donryu 系ラット	p.o. s.c.	消化管移行率の亢進が認められた。	
	炭素末乳剤				
瞳孔に及ぼす影響	瞳孔径測定法	ウサギ	点眼	顕著な変化は認められなかった。	
血液凝固に及ぼす影響	ホローグラス法	ウサギ	p.o. s.c.	1mL/kg で凝固時間の短縮、2.5mL/kg で遅延傾向が認められた。	
	試験管法				

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与 毒性試験^{58, 59)}

雌雄性 ddN 系マウスおよび Donryu 系ラットを用いてソルコセリルの静脈内、皮下および経口投与による LD₅₀ 値を検討した結果、下記の様であった。
(1 週間観察)^{58, 59)}

ソルコセリルの LD₅₀ 値 (mL/kg)

投与経路	使用動物性		ラット	
	雄	雌	雄	雌
静脈内投与	50<	50<	10<	10<
皮下投与	50<	50<	20<	20<
経口投与	100<	100<	30<	30<

中毒症状

1) マウス

静脈内および経口投与による大量群では投与直後から数時間立毛、うずくまりの状態がみられたが 4 時間後には回復し死亡例はなかった。

皮下投与においても変化はみられなかった。

2) ラット

各経路とも最大投与可能量でも中毒症状はなく、1 例の死亡も認められなかった。

(2) 反復投与 毒性試験^{60, 61)}

1) ラット 3 ヶ月反復投与毒性試験⁶⁰⁾

(雌雄性 Donryu 系ラット、ソルコセリル 5、10、20mL/kg/day、3 ヶ月間皮下投与)

10mL/kg 以上投与群で雄の体重増加抑制、雌雄で血液学的変化(赤血球・ヘモグロビン量減少、GOT・GPT・血糖値変化)、細胞内皮系細胞の増生に伴う増殖性脾炎、骨髄の赤芽球系と骨髄芽球系との比率変化等が認められた。

2) ラット 6 ヶ月反復投与毒性試験⁶¹⁾

(雌雄性 Donryu 系ラット、ソルコセリル 1.25、2.5、5mL/kg/day、6 ヶ月間皮下投与)

体重、血液学的所見にラット 3 ヶ月反復投与毒性試験と同様の傾向が認められた。しかしその程度についてははるかに少なかった。

(3) 生殖発生毒性 試験⁶²⁾

器官形成期投与試験⁶²⁾

(ddN 系マウス：ソルコセリル 1、20、50mL/kg/day、胎齢 9 日目より 6 日間皮下投与、Donryu 系ラット：ソルコセリル 1、10、30mL/kg/day、胎齢 7 日目より 6 日間皮下投与)

マウス大量投与で口蓋裂 1 例を認めたが、マウスおよびラットともに母体重、胎児重量、胚死亡率、育生児の発育等に著変を認めず、催奇形作用は示唆されなかった。

(4) その他の
特殊毒性^{58, 59, 63)}

1) 溶血性

赤石法により検討した結果、溶血性は認められなかった。

2) 組織障害性

雄性白色ウサギを用い、大腿外側広筋および脊柱仙棘筋内への局所刺激性、眼粘膜刺激性を検討した結果、ソルコセリルには薬物刺激性、障害性は認められなかった。

3) その他の特殊毒性(抗原性など)^{58, 59, 63)}

ソルコセリルは血液抽出製剤であることから、その安全性を確認するために、一般症状観察(マウス)、Histamine 様物質試験(ネコ)および抗原性試験(モルモット、ウサギ)を行った結果、Histamine 様物質の含有、アナフィラキシー反応は認められなかった。^{58, 59)}

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応および Arthus 反応、ウサギにおける Shwartzman 反応のいずれにおいても、ソルコセリルの抗原性は認められなかった。また、ソルコセリル、ウシ血清アルブミン、ウシ血清で感作したウサギの血清を用いて、重層法による沈降反応、受身皮膚アナフィラキシー反応および受身血球凝集反応を検討した結果、ソルコセリルの抗体を検出することはできなかった。⁶³⁾

その他の特殊毒性(抗原性など)

試験項目	試験方法	結果	
一般症状観察	雄性 ddN マウス使用 2mL/kg 静脈内投与 (臨床用量の 30 倍)	投与後 1 週間まで一般症状観察及び死亡の有無を観察したが、著明な症状は認められず、死亡例もなかった。	
Histamine 様物質試験	雌雄ネコ使用 静脈内投与による血圧試験	Histamine 様作用は認められなかった。	
抗原性試験	shock 症状の観察	anaphylactic shock 症状は観察されず、死亡例もなかった。	
	心電図所見	雄性モルモット使用 隔日 3 回筋注感作適用から 3 週間後に試験	anaphylactic shock 時の所見は認められなかった。
	Schultz-Dale 反応		腸管収縮は認められず、Histamine に対しても正常の収縮を示した。
	受身皮膚アナフィラキシー反応	雄性ウサギ使用 隔日 5 回足蹠皮下注感作 適用から 3 週間後に試験 被験動物雄性モルモットに静脈 内投与で試験	原液及び高濃度で上皮親和性抗体産生能がわずかに認められたが、感作量が多く、危険性との結びつきは考えがたい。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：生物由来製品 処方せん医薬品(注意－医師等の処方せんにより使用すること) (脚注：生物由来製品の該当成分 幼牛血液抽出物) 有効成分：該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：5年
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱いについて	「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項を参照。
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項等)	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包 装	・ソルコセリル注 2mL：10 管 ・ソルコセリル注 4mL：10 管
7. 容器の材質	ガラス(褐色アンプル)
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：なし
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	承認年月日：2006年8月24日(販売名変更による) ^[注] 承 認 番 号：ソルコセリル注 2mL：21800AMX10812000 ソルコセリル注 4mL：21800AMX10813000 [注] 旧販売名：ソルコセリル「注」 承認年月日：1961年8月11日

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日	<p>ソルコセリル注 2mL：2007年6月15日(販売名変更による)^[注1]</p> <p>[注1]ソルコセリル「注」(2mL)：1963年1月1日</p> <p>ソルコセリル注 4mL：2007年6月15日(販売名変更による)^[注2]</p> <p>[注2]ソルコセリル「注」(4mL)：1987年10月1日</p>												
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	<p>1963年8月22日：皮膚潰瘍などの効能・効果の追加</p> <p>1965年10月20日：頭部外傷後遺症等における酸素欠乏による諸症状の改善及びアフター性口内炎等の効能・効果の追加</p>												
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>再評価結果公表年月日：1999年6月29日</p> <p>内容：下記の効能又は効果(抜粋)の一部変更</p> <p style="padding-left: 20px;"><変更前(抜粋)></p> <p style="padding-left: 40px;">○下記に伴う慢性脳循環障害による随伴症状</p> <p style="padding-left: 60px;">脳卒中後遺症、頭部外傷後遺症</p> <p style="padding-left: 40px;">○下記に伴う随伴症状</p> <p style="padding-left: 60px;">脳梗塞、脳出血</p> <p style="padding-left: 20px;"><変更後(抜粋)></p> <p style="padding-left: 40px;">○下記に伴う随伴症状</p> <p style="padding-left: 60px;">頭部外傷後遺症、脳梗塞・脳出血(慢性期脳血管障害を除く)</p>												
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	本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。												
16. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(9桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ソルコセリル注 2mL</td> <td>104612001</td> <td>2329604A1054</td> <td>620005174</td> </tr> <tr> <td>ソルコセリル注 4mL</td> <td>104614401</td> <td>2329604A2050</td> <td>620005175</td> </tr> </tbody> </table>	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	ソルコセリル注 2mL	104612001	2329604A1054	620005174	ソルコセリル注 4mL	104614401	2329604A2050	620005175
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										
ソルコセリル注 2mL	104612001	2329604A1054	620005174										
ソルコセリル注 4mL	104614401	2329604A2050	620005175										
17. 保険給付上の注意	該当しない												

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 近藤祥昭 他:胃潰瘍に対する Solcoseryl の効果の検討—Double-blind controlled study による—, 基礎と臨床, **7**(6), 1421-1425(1973)
- 2) 林田健男 他:二重盲検法によって検討した消化性潰瘍に対する Solcoseryl 注の効果, 基礎と臨床, **8**(13),4150-4176(1974)
- 3) 玉沢佳巳:ソルコセリルの注射による十二指腸潰瘍に対する効果, 基礎と臨床, **8**(13), 4186-4192(1974)
- 4) 河村 奨 他:消化性潰瘍に対する Solcoseryl 3 Amp 点滴静注の効果, 二重盲検法による検討—, 臨床成人病, **8**(5), 671-679(1978)
- 5) 渡辺茂夫:脳神経外科関連疾患に対する Solcoseryl の効果に関する臨床的研究, 診療と新薬, **4**(3), 413-417(1967)
- 6) 窪田 惺 他:重症脳損傷患者に対するソルコセリルの臨床使用経験, 基礎と臨床, **7**(6), 1485-1490(1973)
- 7) 伊東 亨:ソルコセリル注射による脳硬塞症例に対する臨床治験成績, 基礎と臨床, **8**(13), 4193-4196(1974)
- 8) 荒木五郎:脳血管障害急性期例に対するソルコセリル注の使用経験, 基礎と臨床, **8**(13), 4208-4214(1974)
- 9) 福光太郎 他:脳血管障害に対するソルコセリルの使用経験, 基礎と臨床, **8**(13), 4295-4298(1974)
- 10) 野崎成典 他:Solcoseryl の創傷治癒過程に及ぼす効果について, 新薬と臨床, **16**(2),143-155(1967)
- 11) 吉永和恵 他:潰瘍性皮膚疾患に対する Solcoseryl 注の臨床成績—Double blind controlled study による—, 基礎と臨床, **8**(13), 4299-4311(1974)
- 12) 井上勝平 他:難治性潰瘍, とくに血管障害性潰瘍の治療における Solcoseryl 併用の有用性, 基礎と臨床, **8**(13), 4312-4318(1974)
- 13) 新国俊彦 他:ソルコセリル(注)のアфта性口内炎に対する使用成績, 基礎と臨床, **8**(13), 4331-4334(1974)
- 14) 工藤逸郎 他:口腔内アфтаに対するソルコセリル注の効果—二重盲検法による検討—, 基礎と臨床, **9**(3), 635-642(1975)
- 15) 高橋昭三 他:アфта性口内炎に対する Solcoseryl 注の臨床試験—多施設二重盲検法による Placebo との比較—, 医学と薬学, **10**(6), 1996-2008(1983)
- 16) Nakahara,M. : Polypeptide and Kinin Forming Activity of Deproteinised Calf Blood Extract, *Arzneim.-Forsch.*, **16**, 371-373(1966)
- 17) 松熊敏浩 他:Solcoseryl の各組織ミトコンドリアと細胞の呼吸能に対する作用, 薬理と治療, **9**(3), 895-902(1981)
- 18) Owada,K. et al. : Action of Tissue Respiration Stimulating Agent on the Cell Culture and Wound Healing, *応用薬理*, **22**(3), 433-442(1981)

1. 引用文献(つづき)

- 19) 長町幸雄：消化性潰瘍に対するソルコセリルの適用とその基礎的根拠, *Cyto-protection & biology*, Vol.1, pp.1-9(1983)
- 20) 北島政樹 他：ストレス潰瘍の成因と Solcoseryl の影響について, *Cyto-protection & biology*, Vol.1, pp.27-38(1983)
- 21) 岡田昌之 他：Stress 潰瘍発生過程における胃粘膜血流と胃酸分泌について—とくにソルコセリルの薬剤効果を中心に—, *Cyto-protection & biology*, Vol.1, pp.11-26(1983)
- 22) 工藤 猛 他：水浸拘束ストレス潰瘍発生における胃血流量と胃粘液分泌に関する研究, *Cyto-protection & biology*, Vol.2, pp.97-105(1984)
- 23) 小林 隆 他：急性胃粘膜病変の病態生理に関する実験的研究—胃粘膜血流動態および血管構築像からみて—, *Cyto-protection & biology*, Vol.2, pp.107-116(1984)
- 24) 布施好信 他：Cysteamine 十二指腸潰瘍の発生過程における Brunner 腺の粘液動態, *Cyto-protection & biology*, Vol.2, pp.207-214(1984)
- 25) 亀山仁一 他：閉塞性黄疸時における急性潰瘍の予防に関する実験的研究, *Cyto-protection & biology*, Vol.2, pp.215-222(1984)
- 26) 藤井一元 他：Conscious dog の胃液分泌に対する Solcoseryl 静注の影響, *Cyto-protection & biology*, Vol.1, pp.55-62(1983)
- 27) 伊藤幹雄 他：ラット酢酸潰瘍の治癒過程における胃粘液糖蛋白質量の変動に対する抗潰瘍剤の効果, *Cyto-protection & biology*, Vol.3, pp.249-255(1985)
- 28) 島津 亮 他：臓器反射スペクトル法による胃粘膜層, 粘膜下層, 筋層の血行動態の評価—インドメサシンとソルコセリルの効果—, *Cyto-protection & biology*, Vol.2, pp.127-134(1984)
- 29) 三宅健夫 他：ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤と他の抗潰瘍剤の併用, ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤, 竹本忠良編集, 医学図書出版(東京), pp.310-328(1983)
- 30) 渡辺 孝 他：循環遮断法における幼牛血液抽出物(Solcoseryl)の脳保護作用, 日低温会誌, **3**(1), 27-31(1983)
- 31) 龍 浩志 他：実験的脳損傷に対するソルコセリルの影響—脳ミトコンドリアの形態学的検討—, 基礎と臨床, **17**(2), 465-471(1983)
- 32) Quadbeck, G. et al. : Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das Höhen-EEG der Ratte, *Arzneim.-Forsch.*, **14**, 563-565(1965)
- 33) 石栗 仁 他：6-ANA(6-aminonicotinamide)脳浮腫モデルにおける総水分含有量および自由水の変動と形態学的変化, *Cyto-protection & biology*, Vol.3, pp.25-34(1985)
- 34) 長町幸雄：急性胃粘膜病変発生時の胃粘膜および皮膚血流と組織プロスタグランدين, *Cyto-protection & biology*, Vol.3, pp.151-161(1985)

1. 引用文献(つづき)

- 35) 磯部 潔 他：モルモット皮膚熱傷創の創傷治癒におよぼす Solcoseryl (SS-094) の影響 (KISO 法を用いての組織 Collagen 定量による検討), 応用薬理, **24**(4), 591-597(1982)
- 36) Broghammer,H. et al. : Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über Wirkungen von Actihaemyl, Münchener Med. Wschr., **107**(20), 1007-1013(1965)
- 37) Ueda,M. et al. : Effects of Solcoseryl on Flap Survival, Nagoya J.Med.Sci., **44**(1/2), 23-30(1981)
- 38) 中上克彦 他：ソルコセリルの皮膚, 粘膜障害治療効果に関する実験的ならびに臨床的研究, 診療と新薬, **4**(10), 1663-1676(1967)
- 39) 吉田 宏 : 幼牛血液抽出剤 Solcoseryl に関する実験的研究, 第1編 網内系機能におよぼす Solcoseryl の影響, 岡山医学会雑誌, **81**(5,6), 251-258(1969)
- 40) 小林 悟 他: SS-094 の RBC-Filtrability に及ぼす影響, Cytoprotection & biology, Vol.1, pp.125-129(1983)
- 41) 浜崎智仁 他：血液粘度と疾患, Therapeutic Research, **2**(1), 64-70(1985)
- 42) 高橋洋一 他：第2回 Cytoprotection 研究会 (1984,京都)
- 43) 長町幸雄 他：急性胃粘膜病変と血液レオロジー—粘膜浮腫発生の病態—, Cyto-protection & biology, Vol.2, pp.135-143(1984)
- 44) 伊藤 宏 他：全身オートラジオグラフィー法による ³H-Solcoseryl 内服剤の吸収に関する研究, 基礎と臨床, **7**(10), 2352-2359(1973)
- 45) 国仲晃行 他：³H-Solcoseryl の吸収, 分布, 排泄について, 基礎と臨床, **7**(10), 2342-2351(1973)
- 46) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報, No.16, p.5(1975)
- 47) 島村 修 他：脳卒中後遺症におけるソルコセリルの使用経験, 基礎と臨床, **8**(13), 4253-4257(1974)
- 48) 美原 博 他：脳血管障害に対する Solcoseryl の二重盲検法による薬効評価, 基礎と臨床, **12**(2), 311-343(1978)
- 49) 伊東 亨 他：二重盲検法によるソルコセリル注の脳動脈硬化症に対する臨床効果, 基礎と臨床, **8**(13), 4265-4287(1974)
- 50) 大西正一 他：Solcoseryl の使用経験, 日本内科学会雑誌, **52**(7), 837(1963)
- 51) 中馬康男 他：Solcoseryl の使用経験, 日本消化器病学会雑誌, **62**(9), 1150-1151(1965)
- 52) 根来良夫：ソルコセリル静注によって起こった全身発疹症例, 臨床眼科, **24**(5), 780-781(1970)
- 53) 榊原聰彦 他：癌放射線治療患者に出現する白血球減少症に対するソルコセリルの応用について, 新薬と臨床, **20**(12), 1875-1879(1971)

1. 引用文献(つづき)

- 54) 金沢正英 他：ソルコセリルのアフタ性口腔病変に対する臨床効果，日本口腔外科学会雑誌，**20**(6)，666-670(1974)
- 55) 延永 正 他：強皮症様症状と低 γ -グロブリン血症を伴った薬剤起因性肝内胆汁うっ滞症と思われる一例，臨牀と研究，**57**(6)，1889-1892(1980)
- 56) 池田康雄 他：ソルコセリルによるアレルギー性肝炎の1症例，日本消化器病学会雑誌，**79**(9)，1858(1982)
- 57) 田辺和彦 他：ソルコセリル(またはフェジン?)によると考えられる急性骨髄障害，肝障害にて死亡した1例，青森県立中央病院医誌，**27**(4)，377-383(1982)
- 58) 木村文男 他：幼牛の血液より得られた組織呼吸賦活物質 SS-094 の薬理(2)，東邦医学会雑誌，**17**(5,6)，509-517(1970)
- 59) 木村文男 他：幼牛の血液より得られた組織呼吸賦活物質 SS-094 の薬理(9)－効能裏付けと一般薬理作用－，基礎と臨床，**7**(10)，2298-2341(1973)
- 60) 登坂邦雄 他：幼牛の血液より得られた組織呼吸賦活物質 SS-094 の薬理〔Ⅲ〕－皮下亜急性毒性について－，東邦医学会雑誌，**18**(5)，788-795(1971)
- 61) 登坂邦雄 他：幼牛の血液より得られた組織呼吸賦活物質 SS-094 の薬理(7)皮下適用ラットの慢性毒性，東邦医学会雑誌，**19**(6)，666-672(1972)
- 62) 登坂邦雄 他：幼牛の血液より得られた組織呼吸賦活物質 SS-094 の薬理(10)ラット，マウスの胎仔および生後発育に及ぼす影響(皮下適用)，東邦医学会雑誌，**21**(2,3)，238-246(1974)
- 63) 国仲晃行 他：幼牛血液抽出物 Solcoseryl の抗原性に関する研究，基礎と臨床，**20**(12)，6364-6374(1986)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	アルメニア、オーストリア、アゼルバイジャン、バーレーン、ベラルーシ、エジプト、グルジア、ヨルダン、カザフスタン、キルギスタン、クウェート、レバノン、マケドニア、モーリシャス、モルドバ、モンゴル、パキスタン、ロシア、スイス、トルクメニスタン、アラブ首長国連邦、ウクライナ、ウズベキスタン、イエメン、ポーランド、アルバニア、ボスニア・ヘルツェゴビナ、コソボ、タジキスタン、ブルガリア、セルビア、モンテネグロ、オマーン、カタール
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

