

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



剤形	カルナクリン錠25：腸溶性フィルムコーティング錠 カルナクリン錠50：腸溶性フィルムコーティング錠 カルナクリンカプセル25：硬カプセル剤（内容物：腸溶性顆粒）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	カルナクリン錠25：1錠中「日局」カリジノゲナーゼ25単位 カルナクリン錠50：1錠中「日局」カリジノゲナーゼ50単位 カルナクリンカプセル25：1カプセル中「日局」カリジノゲナーゼ25単位
一般名	和名：カリジノゲナーゼ(JAN) 洋名：Kallidinogenase(JAN, r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	カルナクリン錠25 製造販売承認年月日：1988年7月11日 薬価基準収載年月日：1988年7月22日 販売開始年月日：1988年7月22日 カルナクリン錠50 製造販売承認年月日：2000年10月18日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2001年9月7日（販売名変更による） 販売開始年月日：1990年7月17日 カルナクリンカプセル25 製造販売承認年月日：1988年7月11日 薬価基準収載年月日：1988年7月22日 販売開始年月日：1988年7月22日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.sk-net.com/

本IFは2022年6月改訂の電子添文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—

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<https://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I F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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・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利用者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、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、I F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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I Fを利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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法，定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 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	11

2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
4. 吸収	13
5. 分布	13
6. 代謝	14
7. 排泄	14
8. トランスポーターに関する情報	14
9. 透析等による除去率	14
10. 特定の背景を有する患者	14
11. その他	14
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	15
2. 禁忌内容とその理由	15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
5. 重要な基本的注意とその理由	15
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
7. 相互作用	16
8. 副作用	16
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
10. 過量投与	17
11. 適用上の注意	17
12. その他の注意	18
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	19
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	21
2. 有効期間	21
3. 包装状態での貯法	21
4. 取扱い上の注意	21
5. 患者向け資材	21
6. 同一成分・同効薬	21
7. 国際誕生年月日	21
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	21
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	21
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	22
11. 再審査期間	22
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22

13. 各種コード	22
14. 保険給付上の注意	22
X I. 文献	
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24
X III. 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	25
2. その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カリジノゲナーゼは、1926年ドイツのFreyによりイヌの透析尿中より発見された降圧物質である。

カルナクリンは、健康なブタの膵臓から抽出したカリジノゲナーゼを成分とする循環障害改善剤であり、キニンによる末梢血管拡張作用の他、PGE₂量やPGI₂量を増加させ、マイルドな降圧作用を示す。

カルナクリンは1965年11月30日に承認を得て、1965年12月10日に発売開始した。

その後、1988年6月15日に再評価結果が公示され、効能又は効果、用法及び用量の整理・統一及び規格表示を「生物学的単位」から「国際単位」に変更した。

また、1997年12月26日に第十三改正日本薬局方第一追補にカリジノゲナーゼが収載されたことに伴って、規格表示を「国際単位」から「単位」に変更した。

さらに、1999年9月14日に薬効再評価結果が公示され、効能又は効果より「脳循環障害の随伴症状」を削除した。

現在上市しているカルナクリン[®]錠 25 及びカルナクリン[®]カプセル 25 は、1988年7月11日に承認を得て、1988年7月22日発売開始した。カルナクリン[®]錠 50IU（旧販売名、現カルナクリン[®]錠 50）は、1990年1月31日に承認を得て、1990年7月13日に発売開始した。カルナクリン[®]錠 50IU は 2001年10月17日にカルナクリン錠 50 へと販売名変更した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) キニンによる末梢血管拡張作用に加えて PGE₂ 量、PGI₂ 量の増加による微小循環改善作用を有する¹⁾。
- (2) 臨床的には高血圧症、更年期障害、メニエール症候群、ビュルガー病、網脈絡膜循環障害に対する有用性が認められている。（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (3) 主な副作用（0.1～5%未満）は、発疹、胃部不快感、嘔気、嘔吐、食欲不振、上腹部痛、下痢、便秘、ほてりがあらわれることがある。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	有無
RMP	無
追加の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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カルナクリン[®]錠 25

カルナクリン[®]錠 50

カルナクリン[®]カプセル 25

(2) 洋名

CARNACULIN[®] Tablets 25

CARNACULIN[®] Tablets 50

CARNACULIN[®] Capsules 25

(3) 名称の由来

ギリシャ語の Kallikreas (膵臓) から由来

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, r-INN)

(3) ステム (stem)

-ase 酵素製剤

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、フコース及びシアル酸を含む糖鎖部分より成り立つ。

4. 分子式及び分子量

分子量約 30,000 の糖蛋白質

5. 化学名 (命名法) 又は本質

なし

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名: Kallikrein

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、又は僅かに特異なにおいがある。

(2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
水	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール (95)	10000mL 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000mL 以上	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

pH5.5～7.5 (1→300 水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃	6 ヶ月	ポリ袋+アルミチャック袋 (乾燥剤入り)	規格内
40℃、75%RH	3 週間	透明ねじ口瓶 (開放)	吸湿の影響と思われる性状の変化、乾燥減量の増加、含量の低下が認められた。(規格外)
25℃、60%RH	12 ヶ月	ポリ袋+アルミチャック袋 (乾燥剤入り)	規格内

測定項目：性状、乾燥減量、定量

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法：「日局」カリジノゲナーゼの確認試験法に準拠する。

定量法：「日局」カリジノゲナーゼの定量法に準拠する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

カルナクリン錠 25：腸溶性フィルムコーティング錠

カルナクリン錠 50：腸溶性フィルムコーティング錠

カルナクリンカプセル 25：硬カプセル剤（内容物：腸溶性顆粒）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	カルナクリン錠25		カルナクリン錠50		カルナクリンカプセル25	
色・剤形	白色の腸溶性フィルムコーティング錠であり、におい及び味はない		だいたい色の腸溶性フィルムコーティング錠であり、におい及び味はない		頭部だいたい色、胴部白色の4号硬カプセル剤で、内容物は、白色の腸溶性顆粒で、におい及び味はない	
外形	表		表		頭部	胴部
	裏		裏			
	側面		側面			
直径	7.3mm		7.8mm		—	
厚さ	3.6mm		3.8mm		—	
重量	141mg		172mg		195mg (内容物：155mg)	
識別コード	—		—		Sc210	

(3) 識別コード

カルナクリンカプセル 25：表示部位：錠剤, PTP シート裏面/表示内容：Sc210

(4) 製剤の物性

「日局」崩壊試験法 腸溶性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(5) その他

該当しない

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	カルナクリン錠 25	カルナクリン錠 50	カルナクリンカプセル 25
有効成分	1 錠中「日局」カリジノゲナーゼ 25 単位	1 錠中「日局」カリジノゲナーゼ 50 単位	1 カプセル中「日局」カリジノゲナーゼ 25 単位
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルスターチ、乳糖水和物、結晶セルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、マクロゴール、タルク、シリコーン樹脂、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ	ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルスターチ、乳糖水和物、結晶セルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、マクロゴール、タルク、シリコーン樹脂、カルナウバロウ、黄色 5 号	ポビドン、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、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、タルク、クエン酸トリエチル、サラシミツロウ、無水ケイ酸、シリコーン樹脂、カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム、赤色 3 号、黄色 5 号

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
				錠 25	錠 50	カプセル 25
加速試験	40℃、 75%RH	6 カ月	PTP+アルミ袋+ 紙箱	規格内	規格内	規格内
			ブリキ製のふた 付きガラス瓶	規格内	規格内	
			アルミ袋+紙箱			規格内

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、キニン遊離活性、定量

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当資料なし

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

カルナクリン錠 25 : 100 錠 (PTP10 錠×10、乾燥剤入り)、1,000 錠 (PTP10 錠×100、乾燥剤入り)、1,000 錠 (バラ、乾燥剤入り)

カルナクリン錠 50 : 100 錠 (PTP10 錠×10、乾燥剤入り)、1,000 錠 (PTP10 錠×100、乾燥剤入り)、84 錠 (PTP21 錠×4、乾燥剤入り)、1,050 錠 (PTP21 錠×50、乾燥剤入り)、2,100 錠 (PTP21 錠×100、乾燥剤入り)、1,000 錠 (バラ、乾燥剤入り)

カルナクリンカプセル25 : 100 カプセル (PTP10 カプセル×10、乾燥剤入り)、1,000 カプセル (PTP10 カプセル×100、乾燥剤入り)、1,000 カプセル (バラ、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<PTP 包装>

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 バンディング : ポリプロピレン

ピロー : ポリプロピレン・ポリエチレン・アルミニウム箔 (乾燥剤入り)

個装箱 : 紙

<バラ包装>

(カルナクリン錠 25、カルナクリン錠 50)

瓶 : 褐色ガラス瓶 中栓 : ポリエチレン (乾燥剤入り) キャップ : ブリキ

詰物 : ポリエチレン 個装箱 : 紙

(カルナクリンカプセル 25)

中袋 : ポリエチレン 袋 : ポリプロピレン・ポリエチレン・アルミニウム箔 (乾燥剤入り)

個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈カルナクリン錠 25・カルナクリンカプセル 25〉

通常成人 1 回 1～2 錠（カプセル）、1 日 3 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈カルナクリン錠 50〉

通常成人 1 回 1 錠、1 日 3 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

再評価結果の用法・用量は次のとおりである。

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。

(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

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

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

該当しない

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

該当しない

(7) その他

1) 国内一般臨床試験（高血圧症）²⁾

本態性高血圧症等の患者 53 例を対象に、カルナクリン 150 単位/日又はプラセボを 8 週間投与して、二重盲検クロスオーバー試験を行った。開始時と投与終了時について、最高血圧及び最低血圧の変化量により分類した判定基準に基づき効果を判定した結果、それぞれの有効率は最高血圧が 68.0% (36/53 例)、最低血圧が 54.8% (29/53 例) であり、本剤の有用性が認められた。

2) 国内一般臨床試験（更年期障害）³⁾

更年期障害の患者 41 例を対象に、カルナクリン 150 単位/日又はプラセボを 3 週間投与して、二重盲検試験を行った。投与前後の更年期指数減少率が 50%以上かつ更年期指数が 19 以下、または更年期指数減少率が 80%以上を改善として判定した結果、改善が 50.0% (10/20 例) であり、本剤の有用性が認められた。

3) 国内一般臨床試験（メニエール症候群）⁴⁾

メニエール症候群の患者 36 例を対象に、カルナクリン 150 単位/日又はプラセボを 4 週間投与して、二重盲検クロスオーバー試験を行った。自覚症状の総合判定、めまいの総合判定、さらに他覚症状の総合判定において本剤の有用性が認められた。

4) 国内一般臨床試験（ビュルガー病）⁵⁾

ビュルガー病等の患者 54 例を対象に、カルナクリン 150 単位/日又はプラセボを 8 週間投与して、二重盲検試験を行った。自覚症状や他覚症状の変化をもとに総合的に判定した結果、本剤の有用性が認められた。

5) 国内一般臨床試験（網脈絡膜の循環障害）⁶⁾

網脈絡膜循環障害の患者 25 例を対象に、カルナクリン 150 単位/日を 6 カ月間投与して、臨床試験を行った。症状出現眼に対してやや有効以上改善眼を有効例とした改善率は網膜出血が 100% (16/16 例)、白斑が 100% (8/8 例)、網膜浮腫が 93.8% (15/16 例) であり、本剤の有用性が認められた。

<参考>

国内で実施されたカリジノゲナーゼ製剤の二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の概要は下記のとおりである。

疾患名	有効率 (有効以上)
高血圧症	79.2% (1023/1291)
メニエール症候群	77.9% (416/ 534)
網脈絡膜循環障害	77.6% (318/ 410)
閉塞性血栓血管炎等	78.3% (256/ 327)
更年期障害	76.8% (116/ 151)

[再評価資料]

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

カリジン、ブラジキニン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁾

血漿中の α_2 -グロブリン分画に属するキ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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血管拡張作用

末梢血管の血管平滑筋に作用して、血管拡張作用を示した。(ウサギ)⁸⁾

2) 血圧降下作用

①カリジノゲナーゼの血圧降下作用は、用量依存性が認められた。(ウサギ)⁹⁾

②腎動脈を狭窄し実験的に腎性高血圧モデルを作製し、カリジノゲナーゼを筋注すると、血中のキノーゲンの消費とそれに伴う血圧の降下が認められた。(ウサギ)⁹⁾

3) 末梢循環障害改善作用

①実験的に末梢循環障害を惹起させ、その循環障害の指標としてアルドラーゼ活性を測定したところ、対照群に比べ著しくアルドラーゼ活性を抑制した。(ウサギ)⁸⁾

②大腿動脈結紮による血行障害では、対照群に比べ副血行路の新生が認められた。(イヌ)¹⁰⁾

③カリジノゲナーゼを動脈内あるいは静脈内に投与すると椎骨動脈及び内頸動脈血流は用量に依存して増加した。(イヌ)¹¹⁾

④筋肉内投与により、螺旋靭帯毛細血管群において拡張作用が認められた。(モルモット)¹²⁾

(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

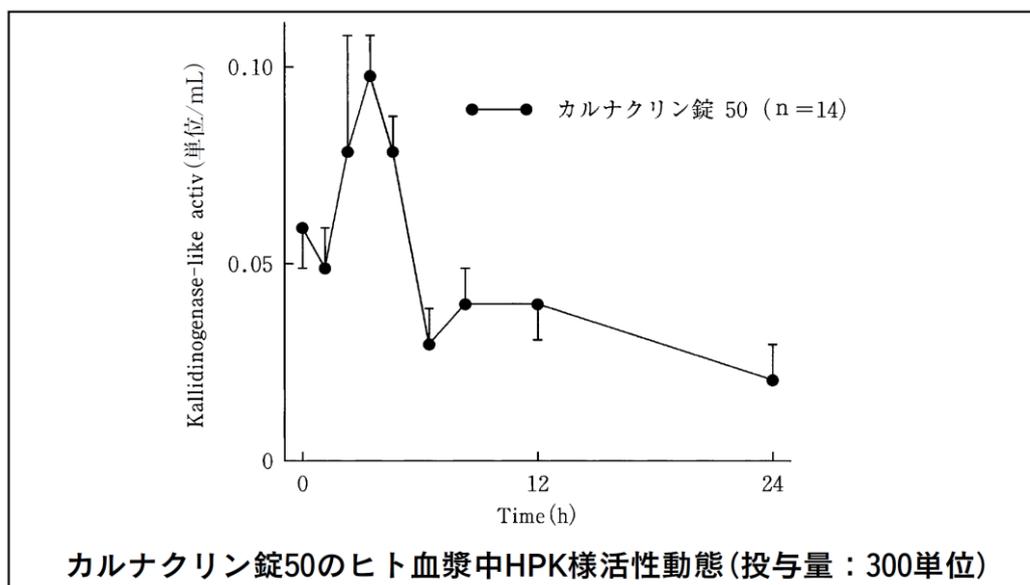
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与¹³⁾

健康成人男性14名にカリジノゲナーゼ300単位*を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中濃度は投与後約3時間で最高に達した。



C_{max} (単位/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (単位・h/mL)
0.13 ± 0.03	2.93 ± 0.17	1.00 ± 0.21

(Mean \pm S. E., n=14)

*：再評価結果の用法及び用量は次のとおりである。

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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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

<参考>¹⁴⁻¹⁶⁾

カリジノゲナーゼの腸管吸収に関して、*in vitro*でラット反転腸管壁を用いた実験、*in situ*でのラット腸間膜血管灌流法による実験、¹³¹I-トレーサー実験、さらにはラット十二指腸を用いたラジオイムノアッセイ法での実験等により、カリジノゲナーゼは分解されることなく、腸管より吸収されることが確認された。

5. 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

<参考：動物試験データ ラット>¹⁷⁾

ラットを用いた ¹³¹I-トレーサー実験により、一定時間後に瀉血死させて種々の臓器における分布を検討した結果、2 時間後に肝臓及び腎臓において分布濃度の上昇を認めた。

試料：¹³¹I-カリジノゲナーゼ、時間：2 時間

吸収率 (%)				
肝臓	腎臓	脾臓	甲状腺	血清
3.15±0.72	1.62±0.33	0.26±0.08	0.21±0.10	13.01±2.85

(Mean±S.E., n=5)

(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

該当資料なし

(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

<参考：動物試験データ イヌ>¹⁶⁾

イヌにカリジノゲナーゼ 270ng/min・kg で大腿動脈内へ投与し、ラジオイノムアッセイ法により検討した結果、尿中カリジノゲナーゼ濃度は血漿中の 2~3 倍高値を示しており、カリジノゲナーゼが腎臓より排泄されていることを示している。

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

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

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）

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。]

(解説)

キニン、プロスタグランジンの産生を介する血管拡張作用があるため、新鮮出血時には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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(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

設定されていない

(8)高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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）

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	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アンジオテンシン変換酵素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、血管平滑筋弛緩が増強される可能性がある。

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

設定されていない

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒感、じん麻疹	
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 上昇、ALT 上昇、肝機能障害
その他	ほてり	頭痛、頭重、眠気、倦怠感	

注) 再評価結果を含む。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数	5,554件
副作用発現件数	184件
副作用発現症例率	3.31%

副作用の種類	発現件数	副作用の種類	発現件数
皮膚・皮膚付属器障害		肝臓・胆管系障害	
発疹	6 (0.11%)	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.02%)
掻痒感	5 (0.09%)	心・血管障害(一般)	
湿疹	2 (0.04%)	血圧上昇	1 (0.02%)
薬疹・蕁麻疹	4 (0.07%)	心拍数・心リズム障害	
中枢・末梢神経系障害		心悸亢進	4 (0.07%)
眩暈	5 (0.09%)	不整脈	1 (0.02%)
頭痛・頭重	4 (0.07%)	血管(心臓外)障害	
肩凝り	2 (0.04%)	発赤	1 (0.02%)
しびれ感	1 (0.02%)	呼吸器系障害	
知覚過敏	1 (0.02%)	鼻出血	2 (0.04%)
神経痛様痛み	1 (0.02%)	血痰	1 (0.02%)
体が宙に浮くような感じ	1 (0.02%)	赤血球障害	
嘔声	1 (0.02%)	貧血	1 (0.02%)
眼瞼が重い	1 (0.02%)	女性生殖(器)障害	
精神障害		生理不順	3 (0.05%)
眠気	4 (0.07%)	性周期促進	1 (0.02%)
不眠	3 (0.05%)	一般的全身障害	
消化管障害		(顔面)熱感	9 (0.16%)
胃腸障害	30 (0.54%)	四肢温感	4 (0.07%)
胃(部)不快感	23 (0.41%)	一過性浮腫	4 (0.07%)
悪心・嘔吐	11 (0.20%)	倦怠感	3 (0.05%)
膨満感	10 (0.18%)	胸部痛	1 (0.02%)
食欲不振	8 (0.14%)	胸部圧迫感	1 (0.02%)
上(下)腹部痛	7 (0.13%)	発汗	1 (0.02%)
下痢	7 (0.13%)		
便秘	6 (0.11%)		
胸やけ	1 (0.02%)		
流涎	1 (0.02%)		

[再評価資料]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

平成8年3月27日付日薬連発第240号(PTPの誤飲対策について)により設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状¹⁸⁾

雄性イヌにカリジノゲナーゼを静脈内投与した結果、投与量 50 単位/kg において一過性の嘔吐、分泌亢進、排尿・排便、呼吸数の減少及び鎮静状態等の症状が認められたが、これらの症状は 35 分後にはいずれも消失し、正常に回復した。なお、痙攣、瞳孔の変化は認められなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響¹⁸⁾

雌性ラットにペントバルビタールとカリジノゲナーゼを同時に腹腔内投与した結果、投与量 1 単位/kg において睡眠時間及び催眠導入時間の短縮傾向が認められたこと以外、ラット、マウス及びウサギを使用した試験における特記すべき中枢作用は認められなかった。

3) 呼吸及び循環器系に及ぼす影響¹⁸⁾

雄性ウサギにカリジノゲナーゼ 0.25～1.0 単位/kg を静脈内投与した結果、呼吸に対する影響は認められなかった。血圧に関しては、一過性の降下を示したが、5 分後には正常に回復した。血圧降下度は用量反応性が認められ、血圧降下最大時に最大血流量を示した。

4) 血液系に及ぼす影響¹⁸⁾

ラット血液 Ca²⁺再加凝固時間及びラットあるいはウサギ血球浮遊液に対する溶血作用において特記すべき変化は認められなかった。

5) 肝及び腎機能に及ぼす影響¹⁹⁾

雄性ウサギにカリジノゲナーゼ 1～25 単位/kg を静脈内投与した結果、血清中 AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、ビリルビン、総蛋白、A/G 比、Na⁺、K⁺及び血糖値に顕著な変動は認められず、肝及び腎機能を障害する様な作用はないものと判断された。

(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²⁰⁾

LD₅₀ (単位/kg)

動物種		経口	静脈内	腹腔内	皮下
マウス	♂	>150,000	8,800	10,800	15,900
	♀	—	8,750	—	—
ウサギ	♂	—	4,555	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1) イヌ²⁰⁾

雄性イヌにカリジノゲナーゼ 25 単位/kg を 5 週間皮下投与した結果、体重、一般症状、血液検査、血清の生化学的検査、臓器重量及び組織学的所見等カリジノゲナーゼに起因すると考えられる副作用ないしは毒性を示唆する所見は見られなかった。

2) ウサギ²¹⁾

雌雄ウサギにカリジノゲナーゼ 100 単位/日、500 単位/日を経口投与し、慢性毒性試験 (26 週間投与) を行った。死亡例はなく、体重への影響は特に認められず一般症状も何ら変化はなかった。4 週、13 週及び 26 週後の各検査項目 (尿検査、血液学的検査、血清の生化学的検査、臓器重量及びその組織学的所見) において、カリジノゲナーゼによると思われる異常はなかった。

(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²²⁾

1) ラット

胎子の器官形成期にカリジノゲナーゼ 50 単位/kg、500 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与した。母体体重増加率が高用量でわずかに抑制されていたが、総着床数、生仔数、胎子体重及び性比は対照群との間にほとんど差はなかった。また、骨格観察及び新生仔観察では、特記すべき変化は見られなかった。

2) ウサギ

胎子の器官形成期にカリジノゲナーゼ 10 単位/kg、100 単位/kg を 1 日 1 回 8 日間皮下投与した。母体の体重増加率、総着床数、生仔数、死亡数、胎子体重及び性比について観察したが、対照群との間に差は見られなかった。骨標本の観察においても、カリジノゲナーゼ投与に起因すると考えられる変化は何ら認められなかった。

(6) 局所刺激性試験¹⁸⁾

雄性ウサギによる眼粘膜刺激性を検討した結果、軽度な刺激性が認められたが、投与約 90 分後には消失した。

(7) その他の特殊毒性

アナフィラキシーショック試験²³⁾

モルモットによる皮下感作処置及び経口感作処置において、中程度から軽微なショックが認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：カルナクリン錠 25、カルナクリン錠 50、カルナクリンカプセル 25 該当しない
有効成分：カリジノゲナーゼ 該当しない

2. 有効期間

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

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

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

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カルナクリン錠 25	1988年7月11日	16300AMZ00758000	1988年7月22日	1988年7月22日
カルナクリン錠 50	2000年10月18日	21200AMZ00593000	2001年9月7日	2001年10月17日
カルナクリンカプセル 25	1988年7月11日	16300AMZ00759000	1988年7月22日	1988年7月22日
カルナクリン錠 50IU (旧販売名)	1990年1月31日	(02AM)第151号	1990年7月13日 経過措置期間終了： 2002年3月31日	1990年7月13日

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

再評価公示年月日：1988年6月15日

効能・効果における適応の名称変更と削除及び規格表示の変更

適応の名称変更：効能・効果のうち「高血圧」は「高血圧症」、「脳動脈硬化症」は「脳循環障害の随伴症状」、「網膜の循環障害」は「網脈絡膜の循環障害」に変更

適応：「高血圧症」、「脳循環障害の随伴症状」、「メニエール症候群」、「閉塞性血栓血管炎（ビュルガー病）」、「更年期障害」、「網脈絡膜の循環障害」とし、その他の適応を削除

規格表示（単位）：「生物学的単位」から「国際単位」に変更

再評価公示年月日：1999年9月14日

効能・効果より「脳循環障害の随伴症状」を削除

11. 再審査期間

該当しない

12. 投与期間制限に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
カルナクリン 錠 25	2491001F5056	2491001F5056	105426201	610454023
カルナクリン 錠 50	2491001F6060	2491001F6060	105436101	610454024
カルナクリン カプセル 25	2491001M3044	2491001M3044	105458301	610454022

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 伊東 亨 他：老年医学. 1987 ; 25(7) : 1091-1105
- 2) 高橋龍之助 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 83-104
- 3) 大池哲郎 他：ホルモンと臨床. 1975 ; 23(9) : 937-947
- 4) 猪 初男 他：耳鼻臨床. 1974 ; 67(4) : 391-406
- 5) 神谷喜作 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 177-191
- 6) 片山寿夫 他：眼科臨床医報. 1987 ; 81(11) : 72-74
- 7) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店. 2021 ; C-1367-1374
- 8) 浅野 修 他：応用薬理. 1975 ; 10(1) : 101-116
- 9) 岩田忠彦 他：薬学雑誌. 1979 ; 99(1) : 45-50
- 10) 平岡 治 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 52-63
- 11) 柳浦才三 他：日本薬理学雑誌. 1978 ; 74(6) : 711-719
- 12) 岡 圭二 他：耳鼻と臨床. 1959 ; 5(補2) : 25-27
- 13) 社内資料 (血中濃度に関する資料)
- 14) 森脇千秋 : 薬物療法. 1971 ; 4(4) : 627-635
- 15) 山口稽子 他：現代医療. 1978 ; 10 : 1489-1494
- 16) Fink E, et al : KININS II ; Systemic Protease and Cellular Function. 1979 ; 261-273
- 17) 社内資料 (腸管吸収試験)
- 18) 浅野 修 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 31-39
- 19) 浅野 修 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 40-43
- 20) 浅野 修 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 5-10
- 21) 浅野 修 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 11-17
- 22) 浅野 修 他：基礎と臨床. 1975 ; 9(1) : 18-24
- 23) 社内資料 (アナフィラキシーショック試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カルナクリン錠 50 と同一製剤が下記の国で発売されている。

外国での発売状況（2022 年 6 月現在）

国名	大韓民国
販売名	CARNACULIN Tablet
会社名	KOLON PHARMACEUTICAL INC.
発売年	1991 年
剤型	錠剤
含量	50I.U. / 錠
効能・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
用法・用量	1 日 30～150I.U. を 3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 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

(1) 粉碎

不適（腸溶性製剤のため）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

不適（腸溶性製剤のため）

2. その他の関連資料

該当資料なし