Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com
911GlobalMeds.com
Express Medicine Shipments, Globally!
FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

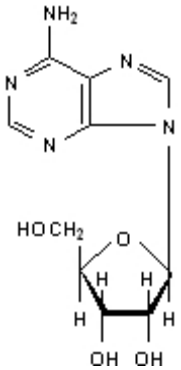
Source : USFDA

# アデノシン®
# （アデノシン注射）

## 点滴のみ

## 説明

アデノシンは、体のすべての細胞に存在する内因性ヌクレオシドです。化学的には6アミノ-9-ベータ-D-リボフラノシル-9-H-プリンであり、次の構造式を持っています。




**$C_{10}H_{13}N_5O_4$ 267.24**

アデノシンは白色の結晶性粉末です。水に溶け、アルコールにはほとんど溶けません。溶解度は、溶液のpHを温めたり下げたりすることで増加します。

各Adenoscanバイアルには、注射用水にアデノシン3 mg/mLと塩化ナトリウム9mg/ mLの無菌の非発熱性溶液が含まれています。qs溶液のpHは4.5〜7.5です。

## 臨床薬理学

### 作用機序

アデノシンは、血管収縮を引き起こす腎輸入細動脈および肝静脈を除いて、ほとんどの血管床で強力な血管拡張剤です。アデノシンは、プリン受容体（細胞表面A）の活性化を通じてその薬理学的効果を発揮すると考えられています[1]および$A_2$アデノシン受容体）。アデノシン受容体の活性化が血管平滑筋を弛緩させる正確なメカニズムは不明ですが、カルシウムの取り込みを減少させる遅い内向きのカルシウム電流の阻害と、Aを介したアデニル酸シクラーゼの活性化の両方をサポートする証拠があります[2]

平滑筋細胞の受容体。アデノシンはまた、交感神経伝達を調節することによって血管緊張を弱める可能性があります。アデノシンの細胞内取り込みは、特定の膜貫通型ヌクレオシド輸送システムによって媒介されます。細胞内に入ると、アデノシンはアデノシンキナーゼによって急速にリン酸化されてアデノシン一リン酸になるか、またはアデノシンデアミナーゼによって脱アミノ化されてイノシンになります。アデノシンのこれらの細胞内代謝物は血管作用性ではありません。

タリウム-201の心筋への取り込みは、冠状動脈の血流に正比例します。アデノスキャンは正常な冠状動脈の血流を大幅に増加させるため、ほとんどまたはまったくありません

狭窄動脈の増加により、アデノスキャンは、狭窄冠状動脈によって供給される血管領域でのタリウム-201の取り込みを比較的少なくします。

**血行動態**
アデノシンは、おそらくAが原因で、心臓に直接的な負の変時作用、変伝導作用、変力作用をもたらします。$_1$-受容体のアゴニズム、およびおそらくAによる末梢血管拡張を引き起こす$_2$-受容体のアゴニズム。ヒトにおけるアデノスキャンの正味の効果は、通常、心拍数の反射的増加に関連する収縮期、拡張期、および平均動脈血圧の軽度から中等度の低下です。まれに、重大な低血圧と頻脈が観察されています。

**薬物動態**
静脈内投与されたアデノシンは、主に赤血球および血管内皮細胞による細胞取り込みを介して循環から急速に排除されます。このプロセスには、可逆的で非集中的で双方向対称の特定の膜貫通型ヌクレオシド担体システムが含まれます。細胞内アデノシンは、アデノシンキナーゼによるアデノシン一リン酸へのリン酸化、またはサイトゾル内のアデノシンデアミナーゼによるイノシンへの脱アミノ化のいずれかを介して急速に代謝されます。アデノシンキナーゼはKが低いので$_m$および$V_{最大}$アデノシンデアミナーゼよりも、細胞質ゾルのアデノシンがリン酸化経路を飽和させる場合にのみ、脱アミノ化が重要な役割を果たします。アデノシンの脱アミノ化によって形成されたイノシンは、細胞を無傷のままにするか、ヒポキサンチン、キサンチン、そして最終的には尿酸に分解する可能性があります。アデノシンのリン酸化によって形成されたアデノシン一リン酸は、高エネルギーリン酸プールに組み込まれます。細胞外アデノシンは、主に全血中の半減期が10秒未満の細胞取り込みによって除去されますが、過剰量は、外部型のアデノシンデアミナーゼによって脱アミノ化される可能性があります。アデノスキャンは、その活性化または不活性化のために肝機能または腎機能を必要としないため、肝不全および腎不全がその有効性または忍容性を変えることは期待されません。

**臨床試験**
運動できる319人の被験者（106人の健康なボランティアと既知または疑われる冠状動脈疾患の213人の患者を含む）を含む2つのクロスオーバー比較研究では、アデノスキャンと運動タリウムの画像が盲目の観察者によって比較されました。画像は、グローバル分析（患者ごと）による症例の85.5%、および血管領域に基づく症例の最大93%で灌流欠陥の存在と一致していました。これらの2つの研究では、193人の患者が比較のために最近の冠動脈造影も行っていました（健康なボランティアはカテーテルを挿入されていませんでした）。血管造影で有意な疾患（少なくとも1つの主要血管の管腔直径の50%以上の減少）を検出するための感度（真陽性のアデノスキャンを陽性（異常）血管造影の患者数で割ったもの）は、アデノスキャンで64%、運動で64%でした。テスト、一方、特異度（真の陰性を血管造影が陰性の患者数で割ったもの）は、アデノスキャンで54%、運動テストで65%でした。アデノスキャン感度の95%信頼限界は56%から78%であり、特異性の95%信頼限界は37%から71%でした。

冠状動脈内ドップラーフローカテーテルの研究では、140 mcg / kg / minのアデノシンの静脈内投与により、注入開始から2〜3分以内に症例の約95%で最大の冠状動脈充血（冠状動脈内パパベリンと比較して）が生じることが示されています。冠状動脈の血流速度は、アデノスキャン注入を中止してから1〜2分以内に基底レベルに戻ります。

## 適応症と使用法

静脈内アデノスキャンは、適切に運動できない患者のタリウム-201心筋灌流シンチグラフィーの補助として示されます（参照警告）。

## 禁忌

静脈内アデノスキャン（アデノシン注射）は、以下の患者には投与しないでください。

1. 2度または3度のAVブロック（人工ペースメーカーが機能している患者を除く）。
2. 病気の洞症候群や症候性徐脈などの洞結節疾患（人工ペースメーカーが機能している患者を除く）。
3. 既知または疑われる気管支収縮性または気管支痙攣性肺疾患（例、喘息）。
4. アデノシンに対する既知の過敏症。

## 警告

**致命的な心停止、生命を脅かす心室性不整脈、および心筋梗塞**

致命的な心停止、持続性心室頻脈（蘇生が必要）、および致命的でない心筋梗塞が、アデノシン注入と同時に報告されています。不安定狭心症の患者は、より大きなリスクにさらされる可能性があります。適切な蘇生手段が利用可能である必要があります。

**洞房結節および房室結節ブロック**

アデノスキャン（アデノシン注射）は、SAおよびAV結節に直接抑制効果を発揮し、1度、2度、または3度のAVブロック、または洞性徐脈を引き起こす可能性があります。患者の約6.3%は、1度（2.9%）、2度（2.6%）、および3度（0.8%）の心臓ブロックを含む、アデノスキャンによる房室ブロックを発症します。アデノスキャンは洞性徐脈を引き起こす可能性があります。アデノスキャンは、既存の1度房室ブロックまたは脚ブロックの患者には注意して使用する必要があり、高悪性度の房室ブロックまたは洞結節機能不全の患者（人工ペースメーカーが機能している患者を除く）では避ける必要があります。持続性または症候性の高悪性度房室ブロックを発症した患者では、アデノスキャンを中止する必要があります。副鼻腔の休止は、アデノシン注入ではめったに観察されていません。

**低血圧**

アデノスキャン（アデノシン注射）は強力な末梢血管拡張薬であり、重大な低血圧を引き起こす可能性があります。無傷の圧受容器反射メカニズムを備えた患者は、心拍数と心拍出量を増加させることにより、アデノスキャンに応答して血圧と組織灌流を維持することができます。ただし、Adenoscanは、自律機能障害、狭窄性弁膜性心臓病、心膜炎または心嚢液貯留、脳血管機能不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、またはこれらの患者の低血圧性合併症のリスクがあるため、矯正されていない循環血液量減少の患者には注意して使用する必要があります。持続性または症候性の低血圧を発症した患者では、アデノスキャンを中止する必要があります。

**高血圧**

アデノシン注入に付随して、収縮期および拡張期の圧力の上昇が観察されています（1つのケースでは収縮期140 mm Hg）。ほとんどの増加は数分以内に自然に解消しましたが、場合によっては、高血圧が数時間続きました。

**気管支収縮**

アデノスキャン（アデノシン注射）は呼吸刺激剤であり（おそらく頸動脈小体化学受容器の活性化を介して）、ヒトへの静脈内投与は分時換気量（Ve）を増加させ、動脈$PCO_2$を減少させることが示されています呼吸性アルカローシスを引き起こします。患者の約28%は、息切れ（呼吸困難）またはアデノシンで深く呼吸したいという衝動を経験します。これらの呼吸器の愁訴は一過性であり、介入を必要とすることはめったにありません。

吸入によって投与されたアデノシンは、おそらく肥満細胞の脱顆粒とヒスタミンの放出が原因で、喘息患者に気管支収縮を引き起こすことが報告されています。これらの影響は、正常な被験者では観察されていません。アデノスキャンは、喘息の限られた数の患者に投与されており、症状の軽度から中等度の悪化が報告されています。閉塞性肺疾患の患者では、アデノシン注入中に呼吸障害が発生しました。アデノスキャンは、気管支収縮を伴わない閉塞性肺疾患（例、肺気腫、気管支炎など）の患者には注意して使用する必要があり、気管支収縮または気管支痙攣（例、喘息）の患者には避ける必要があります。重度の呼吸困難を発症した患者では、アデノスキャンを中止する必要があります。

### 心房細動

心房細動は、アデノシン注入による心筋灌流イメージングを受けている患者（心房細動の病歴がある場合とない場合）で報告されています。これらの場合、心房細動はアデノシンの開始後1.5〜3分で始まり、15〜6時間続き、自然に正常な洞調律に変換されました。

## 予防

### 薬物相互作用

静脈内アデノスキャン（アデノシン注射）は、明らかな有害な相互作用なしに他の心臓作用薬（ベータアドレナリン作動性遮断薬、心臓配糖体、カルシウムチャネル遮断薬など）とともに投与されていますが、これらの薬剤との有効性は体系的に評価されていません。ただし、SAおよびAV結節に対する相加的または相乗的な抑制効果の可能性があるため、これらの薬剤の存在下では、アデノスキャンを注意して使用する必要があります。

アデノスキャンの血管作用作用は、メチルキサンチン（例えば、カフェインおよびテオフィリン）などのアデノシン受容体拮抗薬によって阻害されます。これらの薬剤の存在下でのアデノスキャンの安全性と有効性は体系的に評価されていません。

アデノスキャンの血管作用効果は、ジピリダモールなどのヌクレオシド輸送阻害剤によって増強されます。ジピリダモールの存在下でのアデノスキャンの安全性と有効性は体系的に評価されていません。

可能な限り、アデノシンの効果を阻害または増強する可能性のある薬物は、アデノスキャンを使用する前に、少なくとも5つの半減期の間差し控えるべきです。

### 発がん、突然変異誘発、出生力の障害

動物での研究は、アデノスキャン（アデノシン注射）の発がん性を評価するために行われていません。アデノシンは、サルモネラ菌（エームス試験）および哺乳類ミクロソームアッセイで遺伝子毒性の可能性について陰性でした。

しかし、アデノシンは、培養中の細胞の数倍の時間に存在するミリモル濃度の他のヌクレオシドと同様に、さまざまな染色体変化を引き起こすことが知られています。

動物の出生力研究は、アデノシンを使って行われていません。

### 妊娠カテゴリーC

動物の生殖に関する研究は、アデノシンでは実施されていません。また、妊娠中の女性を対象とした研究も行われていません。アデノスキャンが妊婦に投与されたときに胎児に害を及ぼす可能性があるかどうかは不明であるため、アデノスキャンは明らかに必要な場合にのみ妊娠中に使用する必要があります。

### 小児用

18歳未満の患者におけるアデノシンの安全性と有効性は確立されていません。

### 老人用

アデノスキャンの臨床研究には、65歳未満の被験者が異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の被験者が含まれていませんでした。他の報告された経験は、若い患者と比較した高齢者の反応の臨床的に関連する違いを明らかにしていません。ただし、一部の高齢者の感度が高いことを排除することはできません。

## 有害反応

少なくとも1%の発生率を伴う以下の反応は、制御されたおよび制御されていない米国の臨床試験に登録された1421人の患者の静脈内アデノシンで報告されました。アデノシンの半減期は短いものの、副作用の10.6%は、アデノスキャンの注入ではなく、注入が終了してから数時間後に発生しました。また、注入と同時に始まった副作用の8.4%は、注入が完了してから最大24時間持続しました。多くの場合、これらの晩期の有害事象がアデノシン注入の結果であるかどうかを知ることはできません。

| | |
|---|---|
| フラッシング | 44% |
| 胸部の不快感 | 40% |
| 呼吸困難または深く呼吸するように促 | 28% |
| す頭痛 | 18% |
| 喉、首または顎の不快感胃腸 | 15% |
| の不快感立ちくらみ/めまい | 13% |
| 上肢の不快感ST低下 | 12% |
| | 4% |
| | 3% |
| 1度房室ブロック | 3% |
| 2度房室ブロック | 3% |
| 知覚異常 | 2% |
| 低血圧 | 2% |
| 緊張感 | 2% |
| 不整脈 | 1% |

1%未満の患者で報告された重症度の有害な経験は次のとおりです。

**全体としての体**

背中の不快感; 下肢の不快感; 弱点 **心臓血管系**

致命的でない心筋梗塞; 生命を脅かす心室性不整脈; 3度房室ブロック; 徐脈; 動悸; 副鼻腔出口ブロック; 洞停止; 発汗; T波の変化; 高血圧（収縮期血圧> 200 mm Hg）

**中枢神経系**

眠気; 情緒不安定; 震え

**生殖器/泌尿器系**

膣圧; 緊急 **呼吸器系**

咳

**特殊感覚**

ぼやけた視界; 口渇; 耳の不快感; 金属味; 鼻詰まり; 暗点; 舌の不快感

**市販後調査**（（警告を参照）

Adenoscanのマーケティング経験から、以下の有害事象が報告されています。これらのイベントは、不確実なサイズの集団から自発的に報告され、付随する疾患と複数の薬物療法および外科的処置に関連しているため、それらの頻度を確実に推定したり、薬物曝露との因果関係を確立したりすることは常に可能ではありません。これらのイベントをラベリングに含めるかどうかの決定は、通常、次の要因の1つ以上に基づいています：（1）イベントの重大度、（2）報告の頻度、（3）薬物との因果関係の強さ、またはこれらの要因。

**全体としての体**

注射部位反応

**中枢神経系**

強直間代発作（大発作）を含む発作活動、および意識喪失

**消化器**

吐き気と嘔吐

**呼吸器**

呼吸停止

### 過剰投与

アデノシンの半減期は10秒未満であり、アデノスキャンの副作用（発生した場合）は通常、注入を中止するとすぐに解消しますが、遅延または持続的な影響が観察されています。カフェインやテオフィリンなどのメチルキサンチンは、競合するアデノシン受容体拮抗薬であり、テオフィリンは持続性の副作用を効果的に終わらせるために使用されてきました。米国の管理された臨床試験では、患者の2%未満でアデノシンの副作用を中止するために、テオフィリン（50〜125 mgのゆっくりとした静脈内注射）が必要でした。

## 投薬と管理

静脈内注入のみ。

アデノスキャンは、持続的な末梢静脈内注入として投与する必要があります。

成人に推奨される静脈内投与量は、140 mcg / kg / minを6分間注入することです（総投与量は0.84 mg / kg）。

必要な量のタリウム-201は、アデノスキャン注入の中間点で（つまり、アデノスキャンの最初の3分後に）注射する必要があります。タリウム-201はアデノスキャンと物理的に互換性があり、アデノスキャン注入セットに直接注入することができます。

注射は、投与されるアデノスキャン（IVチューブの内容物）の用量の不注意な増加を防ぐために、可能な限り静脈へのアクセスに近づける必要があります。

代替のアデノスキャン注入プロトコルの安全性または有効性に関するデータはありません。

冠動脈内経路で投与されるアデノスキャンの安全性と有効性は確立されていません。

次のアデノスキャン注入ノモグラムを使用して、総体重に対して補正された適切な注入速度を決定できます。

| 患者の体重 | | 注入速度 |
|---|---|---|
| *kg* | *ポンド* | *mL / min* |
| 45 | 99 | 2.1 |
| 50 | 110 | 2.3 |
| 55 | 121 | 2.62.6 |
| 60 | 132 | 2.8 |
| 65 | 143 | 3.0 |
| 70 | 154 | 3.3 |
| 75 | 165 | 3.5 |
| 80 | 176 | 3.8 |
| 85 | 187 | 4.0 4.0 |
| 90 | 198 | 4.2 |

このノモグラムは、次の一般式から導き出されました。

$$\frac{\text{0.140 (mg/kg/min) x total body weight (kg)}}{\text{Adenoscan concentration (3 mg/mL)}} = \text{Infusion rate (mL/min)}$$

**ノート：**非経口医薬品は、投与前に粒子状物質や変色がないか目視検査する必要があります。

## 供給方法

アデノスキャン（アデノシン注射）は、通常の生理食塩水中の無菌の非発熱性溶液の20mLおよび30mLバイアルとして提供されます。

NDC 0469-0871-20　　製品コード87120

60 mg / 20 mL（3 mg / mL）、20 mLの単回投与、フリップトップガラスバイアル、個別および10個のパッケージ。

NDC 0469-0871-30　　製品コード87130

90 mg / 30 mL（3 mg / mL）、30 mLの単回投与、フリップトップガラスバイアル、個別および10個のパッケージ。

制御された室温で保管15°-30°C（59°-86°F）

結晶化が起こる可能性があるため、冷蔵しないでください。結晶化が起こった場合は、室温まで温めて結晶を溶解します。解決策は、使用時に明確でなければなりません。

防腐剤は含まれていません。未使用部分は廃棄してください。 **Rx**

***のみ***

## 販売元：

Astellas Pharma US、Inc.
Deerfield、IL 60015-2548

## 製：

ホスピーラ株式会社

レイクフォレスト、イリノイ60045米国

**09E005-ADS-CPI**