

# 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2013に準拠して作成

## 気管支拡張・鎮咳剤

日本薬局方 エフェドリン塩酸塩錠

エフェドリン「ナガイ」®錠 25mg

EPHEDRIN “NAGAI” ®

剤形	素錠
製剤の規制区分	なし
規格・含量	1錠中エフェドリン塩酸塩 25mg を含有する。
一般名	和名：エフェドリン塩酸塩 洋名：Ephedrine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2002年 9月 12日 薬価基準収載：2002年 9月 12日 販売年月日：2009年 2月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nichiiko.co.jp/">http://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2009年2月作成（第1版）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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IF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-IF）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-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.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-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式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-IFの情報を検討する組織を設置して、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、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IF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、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。

#### [IF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。
- ②IF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「IF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。

#### [IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIF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。

## **【IFの発行】**

- ① 「IF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、「IF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IFが改訂される。

### **3. IFの利用にあたって**

「IF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IF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、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薬剤師等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、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、IF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**

IF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。IF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、IF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。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	8
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 .....	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	8
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	9
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	9
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	9
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	9
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	10
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	10
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	11
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	11
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	11
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	12
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	12
4. 有効成分の定量法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	12
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	12
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	12
2. 製剤の組成 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	13
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	7. 相互作用 .....	13
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	15
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5	9. 高齢者への投与 .....	16
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	5	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	16
7. 溶出性 .....	5	11. 小児等への投与 .....	16
8. 生物学的試験法 .....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	13. 過量投与 .....	16
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	6	14. 適用上の注意 .....	17
11. 力価 .....	6	15. その他の注意 .....	17
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	16. その他 .....	17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	18
14. その他 .....	6	1. 薬理試験 .....	18
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	7	2. 毒性試験 .....	19
1. 効能又は効果 .....	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	21
2. 用法及び用量 .....	7	1. 規制区分 .....	21
3. 臨床成績 .....	7		

2. 有効期間又は使用期限	21
3. 貯法・保存条件	21
4. 薬剤取扱い上の注意点	21
5. 承認条件等	21
6. 包装	21
7. 容器の材質	21
8. 同一成分・同効薬	21
9. 国際誕生年月日	21
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
11. 薬価基準収載年月日	21
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	22
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	22
14. 再審査期間	22
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	22
16. 各種コード	22
17. 保険給付上の注意	22
<b>X I. 文献</b>	<b>23</b>
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	24
<b>X II. 参考資料</b>	<b>24</b>
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
<b>X III. 備考</b>	<b>24</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

マオウ（麻黄 *Ephedra sinica* Stapf）は血行刺激，発汗，解熱，鎮咳の目的で 5,000 年以上も前から中国で用いられていたが，エフェドリンはその主成分として 1885 年，長井長義によって発見された。

本剤の薬理作用は 1924 年，Chen,K.K., Schmidt,E.により検討され，1925 年，Miller,T.G.により気管支喘息にはじめて使用された。

エフェドリン塩酸塩（塩酸エフェドリン<sup>注</sup>）は第五改正日本薬局方より収載されている。

<注：第十五改正日本薬局方（2007）により，塩酸エフェドリンはエフェドリン塩酸塩に名称が変更された>

2009年2月1日に日医工株式会社は，本剤の製造販売承認を大日本住友製薬株式会社から承継し，販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はエフェドリン塩酸塩を有効成分とする気管支拡張・鎮咳剤である。
- (2)  $\beta_2$ 受容体刺激による気管支拡張作用がある。
- (3) 本剤は重大な副作用（頻度不明）として，重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エフェドリン「ナガキ」<sup>®</sup>錠 25mg

#### (2) 洋名

EPHEDRIN<sup>®</sup>NAGAI<sup>®</sup>

#### (3) 名称の由来

1885年、長井長義博士の発見した物質であることを記念して、末尾に「ナガキ」とつけた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エフェドリン塩酸塩 (JAN)

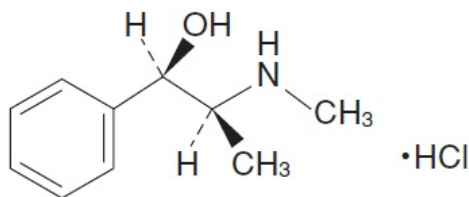
#### (2) 洋名 (命名法)

Ephedrine Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム

交感神経興奮薬: -drine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

分子量: 201.69

### 5. 化学名 (命名法)

(1*R*,2*S*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名: 塩酸エフェドリン

### 7. CAS 登録番号

50-98-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶または結晶性の粉末である。(においはなく、味は苦い。)

##### (2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、酢酸(100)に溶けにくく、アセトニトリルまたは無水酢酸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

融点: 218~222°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=9.6 (25°C) [The Pharmaceutical Codex 11th ed.,1979]

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ : -33.0~-36.0° (乾燥後, 1g, 水, 20mL, 100mm)

pH: 4.5~6.5 (1.0g を水 20mL に溶かした液)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温 5 年の長期保存試験で性状, 含量に変化は認められなかった。

(参考) 光により影響を受ける [Merck Index]

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 紫外可視吸光度測定法

本品の水溶液につき吸収スペクトルを測定し, 本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき, 両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品につき, 塩化カリウム錠剤法により試験を行い, 本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき, 両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (3) 定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応を呈する。

#### 4. 有効成分の定量法

##### 電位差滴定法


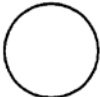

本品を無水酢酸, 酢酸混液に溶かし, 過塩素酸で滴定する。



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形 状			本体コード
		質量(g)	直径(mm)	厚さ(mm)	
エフェドリン「ナガキ」 錠 25mg	片面に割線を有する 白色の素錠	 0.25	 9.5	 3.2	本体 : <b>n</b> 521

###### (2) 製剤の物性

(「IV-4.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

###### (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

1 錠中エフェドリン塩酸塩 25mg 含有する。

###### (2) 添加物

添加目的	添 加 物
賦 形 剤	乳糖, トウモロコシデンプン
滑 沢 剤	タルク, ステアリン酸マグネシウム

###### (3) その他

該当記載事項なし

##### 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

##### (1) 長期保存試験

◇長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	36 ヶ月
性状 <片面に割線を有する白色の素錠>	KT230 LT060 LT070	適合	同左
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	KT230 LT060 LT070	適合	同左
製剤均一性試験 (含量均一性試験) (%) <15.0%以下>	KT230 LT060 LT070	2.0 2.4 3.7	1.7 3.2 3.9
溶出性 (%) <30 分, 80%以上>	KT230 LT060 LT070	80.5~90.2 78.6 <sup>※2</sup> ~97.1 78.6 <sup>※2</sup> ~97.1	84.2~95.7 92.2~91.3 79.3 <sup>※2</sup> ~98.5
含量 (%) <sup>※1</sup> <93.0~107.0%>	KT230 LT060 LT070	97.6 98.1 96.9	97.5 97.0 97.0

※1: 表示量に対する含有率 (%)      ※2: 11/12 錠適合のため, 規格に適合した。

#### 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)

該当しない

#### 7. 溶出性

##### 溶出規格

エフェドリン「ナガキ」錠 25mg は, 日本薬局方に定められたエフェドリン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い, パドル法により, 50rpm で試験を行う)

##### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
25mg	30 分	80%以上

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

本品を粉末とし水を加え振り混ぜた後、ろ過する。ろ液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 249～253nm, 255～259nm 及び 261～265nm に吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム溶液, アセトニトリル, リン酸混液

## 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

該当しない

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患に伴う咳嗽

気管支喘息，喘息性（様）気管支炎，感冒，急性気管支炎，慢性気管支炎，肺結核，上気道炎（咽喉頭炎，鼻カタル）

鼻粘膜の充血・腫脹

### 2. 用法及び用量

*l*-エフェドリン塩酸塩として，通常成人 1 回 12.5 ～ 25mg（1/2～1 錠）を 1 日 1～3 回経口投与する。

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

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アドレナリン, ノルアドレナリン, メチルエフェドリン塩酸塩, 塩酸エチレフリン, 塩酸フェニレフリン, 塩酸メトキサミン, 塩酸ドパミン等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：交感神経  $\alpha$ ,  $\beta$  受容体, 交感神経節後神経終末

作用機序：交感神経末梢 ( $\alpha$ ,  $\beta$  受容体) に対する直接作用および交感神経節後神経からノルアドレナリンを遊離させる間接作用の両者によると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 気管支拡張作用<sup>1)</sup>

アセチルコリンおよびヒスタミンによるモルモット摘出気管筋の収縮に対し, 緩解作用を示す。

##### 2) 鼻粘膜血管収縮作用<sup>2)</sup>

麻酔イヌを用いた実験で, 鼻粘膜血管・鼻粘膜を収縮し, 鼻腔容積を拡大させる。

#### (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<sup>3)</sup>

確立されていないが、20～80ng/mL と考えられる（外国人）。

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>4)</sup>

約 1.8 時間 [喘息患者(外国人), *l*-エフェドリン塩酸塩 22mg 1 回経口投与]

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

喘息患者（外国人），*l*-エフェドリン塩酸塩22mg 1回経口投与

$T_{max}=1.8hr$ ,  $C_{max}=79.4ng/mL$ ,  $t_{1/2}=6.8hr$  [血漿中濃度]

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

（「VIII - 7. 相互作用」の項参照）

#### (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<sup>4)</sup>

1 - コンパートメントモデル

#### (2) 吸収速度定数<sup>4)</sup>

$K_a = 2.35hr^{-1}$  [喘息患者（外国人），*l*-エフェドリン塩酸塩 22mg 1 回経口投与]

#### (3) バイオアベイラビリティ<sup>4)</sup>

$AUC = 814.3hr \cdot ng/mL$  [喘息患者（外国人），*l*-エフェドリン塩酸塩 22mg 1 回経口投与]

#### (4) 消失速度定数<sup>4)</sup>

$K_{el} = 0.111hr^{-1}$  [喘息患者（外国人），*l*-エフェドリン塩酸塩 22mg 1 回経口投与]

#### (5) クリアランス<sup>4)</sup>

$CL = 23.3L/hr$  [喘息患者（外国人），*l*-エフェドリン塩酸塩 22mg 1 回経口投与]

#### (6) 分布容積<sup>4)</sup>

$V_d = 215.6L$  [喘息患者（外国人），*l*-エフェドリン塩酸塩 22mg 1 回経口投与]

#### (7) 血漿蛋白結合率

<参考><sup>5)</sup>

0% [ウシ血漿]

### 3. 吸収

消化管からよく吸収される [Martindale:The Complete Drug Reference,32ed.,1999]

<参考><sup>6)</sup>

ウサギに*l*-エフェドリン塩酸塩 [ $\alpha$ -<sup>14</sup>C] 4.8mg (13 $\mu$ Ci) 経口投与後, 24時間以内に平均90%, 4日間で94%の<sup>14</sup>Cが尿中に排泄され, 糞中へは4日間で0.3~0.5%であった。

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

本剤は弱い中枢作用を有する事実より、血液脳関門を通過すると推定される。<sup>7)</sup>

<参考>

イヌに *l*-エフェドリン塩酸塩50mg/kg を腹腔内投与後、1時間目および2時間目の脳内濃度はそれぞれ127 $\mu$ g/kg, 18 $\mu$ g/kg であった。<sup>8)</sup>

### (2) 血液-胎盤関門通過性

帝王切開時に腰椎硬膜外麻酔をうけた21例に低血圧予防のためエフェドリン25~50mgを筋肉内投与(承認外用法)し、そのうち4例に治療のため追加で10~20mgを静脈内投与した。出産時の母体動脈血漿中濃度は75~298ng/g, 臍帯静脈血漿中濃度は56~236ng/gであり、臍帯静脈血漿中濃度/母体動脈血漿中濃度比は0.71であった。また、21例中11例で臍帯動脈血を測定し、臍帯動脈血漿中濃度/母体動脈血漿中濃度比は0.83であった(外国人)。<sup>9)</sup>

<参考>

妊娠10日目のラットに*l*-エフェドリン塩酸塩(50mg/kg)を腹腔内投与した後の母体血清中のエフェドリンの濃度は、投与後1,3および6時間で、それぞれ19.2, 7.2, 1.9 $\mu$ g/mLであり、胚内では34.9, 9.5, 2.7 $\mu$ g/gで、母体血清および胚ともに投与12時間では検出できなかった。また、半減期は母体血清で90分、胚で115分であった。これらの結果より、エフェドリンの胎盤通過性が示唆された。<sup>10)</sup>

### (3) 乳汁への移行性<sup>11)</sup>

乳汁うっ滞症の褥婦にエフェドリンを含有する葛根湯エキスを経口投与したところ、10例中1例の母乳よりエフェドリンが検出されたとの報告がある。

### (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

<参考><sup>12)</sup>

*dl*-エフェドリン塩酸塩 [ $\beta$ -<sup>14</sup>C] 5mg/kg の静注後15分および120分後に解剖したラットにおける<sup>14</sup>Cの臓器内分布は、腎において最も高く、次いで肺、副腎、脾臓、肝臓、心臓、骨格筋、血漿の順であった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓において、脱メチル化を受け、ノルエフェドリンを経てヒドロキシノルエフェドリンに代謝される。

<参考><sup>13)</sup>

健康成人男性(25歳)に[arom.-<sup>2</sup>H<sub>5</sub>]エフェドリン塩酸塩\*49.5mgを経口投与後、24時間までの尿中代謝物組成を同位体逆希釈分析-質量分析により定量した結果、尿中の77.2%が未変化体のエフェドリン、4.0%がノルエフェドリン、6.3%が馬尿酸であった。

※:安定同位体である重水素でベンゼン核を標識したエフェドリン

## (2) 代謝に關与する酵素 (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

ノルエフェドリンに活性がある。

ノルエフェドリンは薬理活性が強くエフェドリンの薬理効果に寄与している。<sup>14)</sup>

## (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

主として尿中

### (2) 排泄率<sup>15)</sup>

投与後24時間までの尿中排泄率は投与量の87.5%で、その内訳は、エフェドリンが77.2%、ノルエフェドリンが4.0%、馬尿酸が6.3%であった。〔健康成人、重水素標識*l*-エフェドリン塩酸塩49.5mg1回 (承認範囲外用量) 経口投与〕

### (3) 排泄速度<sup>16)</sup>

*l*-エフェドリン塩酸塩投与後、酸性尿中では、エフェドリン濃度は約1~2時間で最高値に達し、ノルエフェドリンは3~6時間目にピークに達した。アルカリ性尿中では、ノルエフェドリンの排泄量は増加し、それに応じてエフェドリンの排泄量は減少した。また、尿排泄は尿のpHに依存し、酸性尿では、24時間以内に排泄されるエフェドリンの量は、アルカリ性尿に比べて2~5倍多い (外国人)。

## 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

該当記載事項なし

### 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）】

カテコールアミン（アドレナリン、イソプロテレノール、ドパミン等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

解説：

アドレナリン、イソプロテレノール、ドパミン等のカテコールアミンとの併用により不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、併用を避けること。

### 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

#### 【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- （1）甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症が悪化するおそれがある。]
- （2）高血圧症の患者 [本剤には血圧上昇作用がある。]
- （3）心疾患のある患者 [本剤には心刺激作用がある。]
- （4）糖尿病の患者 [血糖が上昇するおそれがある。]
- （5）緑内障の患者 [眼圧が上昇するおそれがある。]
- （6）前立腺肥大症の患者 [排尿障害が悪化するおそれがある。]

解説：

- （1）これらの患者では、心悸亢進や頻脈等循環器系の症状を呈することが多く、心臓に対し刺激作用を有する本剤の投与により、症状が悪化するおそれがある。
- （2）本剤は $\alpha$ 、 $\beta$  - 両受容体を刺激し、血圧を上昇させる作用を有する。
- （3）本剤は心臓に対し、刺激作用を有する。
- （4）本剤による交感神経の刺激により、グリコーゲンの分解が促進され、血糖値が上昇するおそれがある。
- （5）本剤による交感神経の刺激により、眼圧が上昇するおそれがある。
- （6）膀胱は交感神経を刺激する薬剤により膀胱括約筋が収縮、排尿筋が弛緩して、結果として排尿困難を招く。前立腺肥大により、すでに排尿困難のある患者に本剤を投与すると、尿閉等、症状が悪化するおそれがある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。  
なお、小児に投与する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) **過度に使用**を続けた場合、**不整脈**、場合によっては**心停止**を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。

解説：

- (1) 効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。本剤を用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合として感染、電解質失調、脱水症状等の合併が予想されるので、別の対策を考慮する必要がある。
- (2) 不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。  
エフェドリンは、アドレナリン受容体への直接作用およびノルアドレナリンの遊離による受容体刺激による間接作用を有し、 $\alpha_1$ 受容体を介する血管収縮作用、 $\beta_1$ 受容体を介する心拍数および心収縮力の増加とそれに続く心拍出量の増加の作用を発現する。 $\alpha_1$ 受容体の活性が過度になると冠れん縮や不整脈を誘発する危険性が高まる。なお、エフェドリンの循環器系への作用は、アドレナリンに比べ、作用持続は7～10倍長いとされている。<sup>17)</sup>

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン アドレナリン ボスミン イソプロテレノール プロタノール等 ドパミン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	併用により交感神経刺激作用が増強される。

解説：

カテコールアミンとの併用により、交感神経興奮作用が増大される。このため心臓への刺激が増し、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、併用を避けるべきである。

続き

## (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
モノアミン酸化酵素阻害剤 甲状腺製剤 レボチロキシン, リオチロニン等	本剤の作用が増強されるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	併用により交感神経刺激作用が増強される。
キサンチン誘導体 テオフィリン, ジプロフィリン等 ステロイド剤 プレドニゾン, ベタメタゾン等 利尿剤 フロセミド, ヒドロクロロチアジド等	血清カリウム値が低下するおそれがあるので、血清カリウム値をモニターするとともに、減量するなど注意すること。（「副作用」の項参照）	併用により血清カリウム低下作用が増強される。

解説：

**モノアミン酸化酵素阻害剤**：モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤）は、MAOを阻害し、チラミン、ドパミンなどの作用を持続増強させ、ノルアドレナリンの放出を促すので、エフェドリンの作用が増強される。イプロニアジド（MAO阻害剤）で前処置したマウスにおいてエフェドリンの毒性が強められることが報告されている。<sup>18)</sup> また、うつ病のためニアラミド（MAO阻害剤）服用中の患者がエフェドリンを内服したところ、高血圧の発症と頭蓋内出血が認められたとの報告があり<sup>19)</sup>、併用により頭蓋内出血の可能性のある急性高血圧クリーゼ、高体温、痙攣、昏睡がおこる可能性がある。

**甲状腺製剤**：チロキシンで前処置したマウスにおいてエフェドリンの毒性が強められることが報告されている。<sup>20)</sup>

**キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤**： $\beta_2$ -刺激吸入剤に関して、英国CSM（The Committee on Safety of Medicines）の勧告では、 $\beta_2$ -刺激剤またはキサンチン製剤の投与により低カリウム血症が26件報告されており、このうち両剤の併用患者9例中4例で重篤な続発症が発現したと報告されている。また、低カリウム血症はキサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤との併用や低酸素血症により増強されるため、重症喘息患者では特に注意が必要で、血清カリウム値をモニターすることが望ましいと考えられる。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

**重篤な血清カリウム値の低下：** $\beta_2$ -刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 $\beta_2$ -刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤および利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は、血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には、血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

### (3) その他の副作用

	頻度不明
循環器	心悸亢進， 血圧上昇
精神神経系	頭痛・頭重， 振戦， 不眠， めまい， 発汗， 神経過敏， 脱力感
消化器	悪心・嘔吐， 食欲不振
泌尿器	排尿困難
過敏症 <sup>(注)</sup>	発疹
長期連用 <sup>(注)</sup>	不安， 幻覚， 妄想を伴う精神症状
その他	口渇

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。

解説：

**精神神経系：**エフェドリンは、アンフェタミンやメタンフェタミンのような覚醒アミンと比べるとはるかに弱い中枢神経刺激作用を有する。

**消化器：**エフェドリンは、弱いながらも胃，小腸，大腸平滑筋の運動を抑制する。

**泌尿器：**交感神経の興奮により，膀胱括約筋は収縮し，排尿筋が弛緩するので，結果として排尿困難を引き起こすおそれがある。

**長期連用：**エフェドリンには中枢作用がある。エフェドリンを長期に服用した患者で，幻覚，妄想を中心とした精神症状が起こることがあり，前駆症状として，睡眠障害，食思不振，不安・焦燥，過敏，易怒的傾向，多動，不穏等の症状がみられる。また，中止により，幻覚，妄想は消失しやすい（通常2～7日）が，他の症状の消失には数週間を要する。<sup>21)</sup>

**その他一口渇：**唾液腺は交感神経興奮により濃厚粘重な唾液を分泌し，副交感神経興奮により，多量の水っぽい唾液を分泌する。<sup>22)</sup>

エフェドリンにより交感神経が刺激されると唾液は粘稠となり口渇感が現れる。

### (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

**その他の副作用：**過敏症（発疹）があらわれた場合には，投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

減量するなど注意すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

該当記載事項なし

## 11. 小児等への投与

該当記載事項なし

小児に投与する場合には，使用法を正しく指導し，経過の観察を十分に行うこと。

（「重要な基本的注意（1）」の項参照）

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

## 13. 過量投与

該当記載事項なし

### 中毒症状<sup>23)～26)</sup>

- ・内服後約4時間で紅潮，発汗，ひどい嘔吐がみられる。心拍数が上がり，140/分くらいになる。糖尿病の昏睡前期にやや似ている。
- ・悪心，嘔吐，食欲不振，腹部膨満感，口渇
- ・頭痛，頭重，めまい，熱感，悪寒，発熱，発汗，排尿困難
- ・顔面蒼白または紅潮
- ・不安，不眠，神経過敏，恐怖感，幻覚，妄想
- ・振戦，脱力感，後弓反張，痙縮，痙れん
- ・心悸亢進，心室性期外収縮，心室細動，血圧上昇（後に降下）
- ・散瞳，不鮮明視覚
- ・呼吸困難，肺浮腫，チアノーゼ，昏睡
- ・脳出血
- ・推定致死量は小児で200mg，成人で2g

### 中毒時の処置<sup>23)～26)</sup>

- ・まず催吐，胃洗浄
- ・塩化アンモニウム（NH<sub>4</sub>Cl）により尿を酸性にすると，排泄が促進される。
- ・吸着剤（活性炭40～60g → 水200mL），下剤（硫酸マグネシウム30g → 水200mL やマクロゴールP1包 → 水200mL）の使用も考慮する。
- ・輸液
- ・対症療法

発熱：冷却，デキサメタゾン1mg/kgを徐々に静注  
チアノーゼ：人工呼吸。昇圧剤は禁忌  
痙れん：ジアゼパム（5～10mg，静注または筋注）  
循環虚脱：血圧の維持  
不整脈：ジギタリス製剤，リドカイン注  
神経過敏：ジアゼパム注

**14. 適用上の注意**

該当記載事項なし

**15. その他の注意**

該当記載事項なし

**16. その他**

該当記載事項なし

## 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

##### 1) 中枢神経系に対する作用

エフェドリンは中枢神経刺激作用を有する。<sup>7), 27)</sup> エフェドリンを無麻酔の動物に与えると、運動亢進、振戦等の症状が現れ、きわめて大量に与えると跳躍性のけいれんをきたして死亡する。<sup>28), 29)</sup> 脳波は覚醒波パターンを示す。<sup>30)</sup> しかし、他の多くの sympathomimetic amineと同様に、大脳皮質電気刺激による後発射にはほとんど影響を示さない。<sup>31)</sup>

##### 2) 自律神経系に対する作用

エフェドリンは麻酔ネコにおいて、ヒスタミン、セロトニンおよび副交感神経電気刺激による肺抵抗の増大に拮抗する。<sup>32)</sup>

##### 3) 循環器系に対する作用

硬膜外麻酔により血圧を低下させた妊娠ヒツジへのエフェドリンの静脈内投与により、低下した血圧の回復とともに心拍数、心拍出量および全身の血管抵抗を増大させる。<sup>33)</sup>

脊椎麻酔あるいは硬膜外麻酔下のイヌ<sup>34), 35)</sup> および妊娠ヒツジ<sup>33), 36)</sup> において、エフェドリンは静脈内投与で血圧上昇作用を示す。また、全身麻酔下のイヌ<sup>37)</sup> および妊娠モルモット<sup>38)</sup> において、エフェドリンは静脈内投与により血圧上昇作用を示す。

##### 4) 消化器系および平滑筋に対する作用

①消化器に及ぼす影響：エフェドリンはin situの胃、小腸、大腸平滑筋の運動を抑制するが、その作用は弱くかつ持続は短い。<sup>39)~41)</sup> 摘出臓器に対しては一定の成績は得られていない。

②瞳孔に及ぼす影響：エフェドリンの局所適用または静脈内投与によって、正常動物において散瞳が認められる。<sup>42)~45)</sup> 調節機能、対光反射にほとんど影響を与えず、眼内圧の変化も起こさない。一方、アドレナリンは正常動物の局所あるいは静脈内投与によってもほとんど瞳孔に対し影響を示さない。

③子宮に及ぼす影響：子宮筋はエフェドリンによって収縮する<sup>39), 43), 46)~50)</sup> が、その作用は弱く臨床応用の域に達しない。アドレナリンは通常子宮筋を弛緩させる。

④尿管に及ぼす影響：エフェドリンは尿管の収縮を増強する。この作用はアドレナリンのそれと定性的には同様であるが、アドレナリンよりはるかに弱い。<sup>51), 52)</sup>

##### 5) 血液系に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない

##### 6) 腎機能に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない

##### 7) その他の作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない

### (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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種 \ 投与経路	静脈内 <sup>53)</sup>	腹腔内 <sup>54)</sup>	経口 <sup>53)</sup>
マウス	74	385	513

### (2) 反復投与毒性試験

1群10匹の幼若ウサギに対し、1日量25mgの硫酸エフェドリンを静脈内、筋肉内または経口で4週間投与し、さらに120日後撲殺して主要臓器の検討を行った。実験中3匹が死亡したが、残りの一般状態は正常であった。剖検結果にはとくに異常な所見は認められなかった。<sup>55)</sup> また、10匹のウサギに対し、*l*- または *dl*- エフェドリン塩酸塩の少量から大量（最小致死量）を注射期間30～148日間（注射回数19～137回）漸増法により静脈内または皮下に投与した結果、以下のような主要臓器の病変が認められた（10匹中の所見）。<sup>56)</sup>

心臓：結締組織増殖（1匹）

大動脈：大動脈瘤（1匹），弾力線維減少（2匹），中層菲薄（1匹），内層肥厚（1匹）

肺臓：なし

腎臓：なし

肝臓：なし

脾臓：小静脈肥厚（1匹）

### (3) 生殖発生毒性試験

*l*- エフェドリン塩酸塩を投与した群のラット胎仔に心奇形の発生がみられた。心奇形の発生率は、20.6%（105/509例）であり、投与量別には、0.1, 1, 10, 50mg/kg 群において、各々8.2, 15.7, 21.7, 27.2%であった。0.1mg/kg 群を除く1mg/kg～50mg/kg 投与例では、心奇形発生率が対照群に対し有意に高く、心奇形発生率の用量依存性が認められた。<sup>10)</sup>



#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 心毒性<sup>57)</sup>

ラットに *dl*-エフェドリン塩酸塩をLD<sub>50</sub>, 1/2LD<sub>50</sub>, 1/4LD<sub>50</sub>および1/8LD<sub>50</sub>相当量を1回投与量として2日間皮下注射し, 48時間後に心臓を摘出して肉眼的および顕微鏡的に病変の程度を調べたところ, 肉眼的には観察されなかったが, 1/2LD<sub>50</sub>相当量(266mg/kg)以上投与群の一部で, 顕微鏡的变化(毛細血管拡張, 間質浮腫, 組織球の浸潤, 線維芽細胞の膨潤および増殖など)が認められた。

##### 2) 反復投与による行動変化<sup>58)</sup>

*l*-エフェドリン塩酸塩をサルに静脈内投与した時, 1mg/kgでは著明な変化が認められず, 4および16mg/kgでは急速な眼球の動き, 落ち着き欠如, 32mg/kgでは同行動に加え, 体をなめる, 腕で払いのける動作が観察された。自己あるいは強制反復投与により, 首振り, グルーミング, のぞき等のアンフェタミン類に類似した常同的反復動作が発現した。

この常同的反復動作は, 中枢神経症候が認められる最小用量の12~24倍量にあたる量を反復投与することで認められたが, アンフェタミンでは数倍量の反復投与で同様の動作が認められることから, エフェドリンの常同的反復動作はアンフェタミンよりもかなり弱いと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	エフェドリン「ナガキ」錠 25mg	劇薬 <sup>注1)</sup>
有効成分	エフェドリン塩酸塩	劇薬 <sup>注1)</sup> , 覚せい剤原料 <sup>注2)</sup>

注1) 注射剤以外の製剤であつて、エフェドリンとして、1個中25mg以下を含有するもの、1日量中50mg以下を含有するシロップ剤又はエリキシル剤及び1%以下を含有する外用剤は除かれる。

注2) 10%以下を含有するものは覚せい剤原料から除かれる。

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。(3年：安定性試験結果に基づく)

### 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

(「規制区分」の項参照)

#### (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)

くすりのしおり：有

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)を参照)

#### (3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

30錠(バラ), 120錠(バラ)

### 7. 容器の材質

バラ：ポリエチレン瓶, ポリプロピレンキャップ

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：日本薬局方 エフェドリン塩酸塩錠

日本薬局方 エフェドリン塩酸塩散 10%

日本薬局方 エフェドリン塩酸塩注射液

### 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

販売名	承認年月日	承認番号
エフェドリン「ナガキ」錠 25mg	2002年 9月 12日	21400AMZ00582000

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
エフェドリン「ナガキ」錠 25mg	2002年 9月 12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**

該当しない

**13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容**

再評価結果通知年月日 : 1976年10月28日 [有用性が認められるもの]

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は, 投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
エフェドリン「ナガキ」錠 25mg	2221002F1017 (統一収載コード)	612220618	103711102

**17. 保険給付上の注意**

特になし

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Carminati,G.M.,et al. : Arch.Int.Pharmacodyn., 163, 186 (1966)
- 2) King,T.,et al.:Clin.J.Physiol., 3, 95 (1929)
- 3) American Hospital Formulary Service:AHFS Drug Information 2000, 1175, American Society of Health-System Pharmacists,Inc. (2000)
- 4) Pickup,M.E.,et al. : Br.J.Clin.Pharmac., 3, 123 (1976)
- 5) Miller,G.E.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 157, 245 (1967)
- 6) 松田暁忠, ほか : 薬学雑誌, 91, 542 (1971)
- 7) Arila,Y. : Arch.Int.Pharmacodyn.Ther., 23, 453 (1913)
- 8) Axelrod,J. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 109, 62 (1953)
- 9) Hughes,S.C.,et al. : Anesthesiology, 63, 217 (1985)
- 10) 金井孝夫 : 東京女子医科大学雑誌, 57, 347 (1987)
- 11) 佐藤芳昭, ほか : 産科と婦人科, 50, 1722 (1983)
- 12) Bralet,J.,et al. : Biochem.Pharmacol., 17, 2319 (1968)
- 13) 馬場茂雄 : 医薬品研究, 4, 1 (1973)
- 14) 赤木満州雄 : 薬物代謝の生化学, 第5版, 154, 南山堂 (1971)
- 15) 馬場茂雄, ほか : 薬学雑誌, 92, 1569 (1972)
- 16) Wilkinson,G.R.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 162, 139 (1968)
- 17) 田中千賀子, ほか編 : NEW薬理学, 第5版, p260, 南江堂 (2007)
- 18) Drudi-Baracco,C.,et al. : C.R.Soc.Biol., 158, 259 (1964)
- 19) Hirsch,M.S.,et al. : JAMA., 194, 1259 (1965)
- 20) Halpern,B.N.,et al. : Nature, 204, 387 (1964)
- 21) 三池英明 : 精神神経学雑誌, 80(4) , 155 (1978)
- 22) Ganong,W.F. : 医科生理学展望, 原著13版, p443, 丸善株式会社
- 23) 吉村正一郎, ほか : 急性中毒情報ファイル, 第3版, p504, 廣川書店 (1996)
- 24) Dreisbach,R.H.:Handbook of Poisoning : Diagnosis & Treatment, 9ed, 338, Lange Medical Publications (1977)
- 25) Jarrett,P.E.M. : Lancet, 2, 1190 (1966)
- 26) ピーター・クーパー著 : 薬物中毒必携, 第2版 (原著第4版) p297, 医歯薬出版 (1989)
- 27) Morita,S. : Arch.Exp.Path.Pharm., 78, 218 (1915)
- 28) 待井精一 : 日本薬理学雑誌, 53, 638 (1957)
- 29) Lancianlt,G.,et al. : J.Pharm., Sci., 54, 841 (1965)
- 30) Marley,E.,et al. : Electroencephalogr.Clin.Nenrophysiol., 15, 620 (1963)
- 31) Berry,C.A. : Arch.Int.Pharmacodyn., 154, 197 (1965)
- 32) Familiar,R.G.,et al. : J.Pharm.Sci., 56, 768 (1967)
- 33) Sipes,S.L.,et al. : Anesthesiology, 77, 101 (1992)
- 34) Butterworth IV J.F.,et al. : Anesth.Analg., 65, 612 (1986)

- 35) Greitz,T.,et al. : Acta Anaesthesiol.Scand., 28, 557 (1984)
- 36) James,F.M.,et al. : Anesthesiology, 33, 25 (1970)
- 37) Madsen,J.,et al. : Pharmacol.& Toxicol., 73, 219 (1993)
- 38) Chestnut,D.H.,et al. : Anesthesiology, 66, 508 (1987)
- 39) To,S. : Kyoto.Igaku.Zasshi, 18, 411 (1921)
- 40) Kinnaman J.H.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 31, 212 (1927)
- 41) HanzliK,P.J.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 33, 387 (1928)
- 42) Takahashi,D.,et al. : Mitteilung.Med.Fak.kaiser.Univ., 1, 255 (1892)
- 43) Chen,K.K.,et al. : Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 21, 351 (1924)
- 44) Kreitmair,H. : Munch.Med.Wochenschr., 74, 190 (1927)
- 45) Pak,C.,et al. : Chinese.J.Physiol., 7, 229 (1933)
- 46) Fujii,M. : J.Orient.Med., 3, 1 (1925)
- 47) Nagel,A. : Arch.Exp.Path.Pharm., 110, 129 (1925)
- 48) Kreitmair,H. : Arch.Exp.Path.Pharm., 120, 189 (1927)
- 49) De,Eds.F.,et al. : Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 24, 800 (1927)
- 50) De,Eds.F.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 33, 269 (1928)
- 51) Hofbauer,J.,et al. : J.Urol., 20, 413 (1928)
- 52) Roth,G.B. : Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 27, 18 (1929)
- 53) Marvola,M. : Acta pharmacol.et toxicol., 38, 474 (1976)
- 54) 島本暉朗,ほか : 薬学研究, 27, 460 (1955)
- 55) Chen.K.K. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 27, 77 (1926)
- 56) 芳賀由男 : 北越医学会雑誌, 49, 274 (1934)
- 57) Chappel,C.I.,et al. : Can.J.Biochem.Physiol., 37, 35 (1959)
- 58) 加藤信 : 精神神経学雑誌, 87, 583 (1985)

## 2. その他の参考文献

なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

なし

## X III. 備考

### その他の関連資料

なし