

審査報告書

平成 19 年 5 月 11 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ① エフェドリン「ナガキ」注射液 40mg、② 塩酸エフェドリン注「フソー」
③ 塩酸エフェドリン注「三研」
- [一 般 名] 塩酸エフェドリン
- [申 請 者] ① 大日本製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）、② 扶桑薬品工業株式会社
③ 株式会社三和化学研究所
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 5 日
- [剤型・含量] 1 アンプル 1mL 中、塩酸エフェドリンとして 40mg 含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品（4）新効能医薬品
- [特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 5 月 11 日

[販 売 名] ① エフェドリン「ナガキ」注射液 40mg、② 塩酸エフェドリン注「フソー」

③ 塩酸エフェドリン注「三研」

[一 般 名] 塩酸エフェドリン

[申 請 者] ① 大日本製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）、② 扶桑薬品工業株式会社

③ 株式会社三和化学研究所

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 5 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

塩酸エフェドリン注射液の静脈内投与について、麻酔時の血圧降下に対する有効性及び安全性は、国内外の標準的教科書、ガイドライン、公表論文、アンケート調査等から医学薬学上公知であると判断した。用法・用量に関しては、今回の申請効能・効果に関する海外における承認用量（静脈内投与）の範囲内であり、国内ガイドラインと合致し、国内での使用実態を反映していると考えられる1回4～8mgとすることに、一定の妥当性があると考ええる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会に報告することが妥当と判断した。

[効能・効果]（下線部追加又は変更）

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）

麻酔時の血圧降下

鼻粘膜の充血・腫瘍

[用法・用量]（下線部今回追加、二重線部削除）

l-塩酸エフェドリンとして、通常成人 1 回 25～40mg を皮下又は筋肉内注射する。また、麻酔時の血圧降下には、通常成人 1 回 4～8mg を静脈内注射することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告（１）

平成 19 年 4 月 16 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① エフェドリン「ナガキ」注射液 40mg、② 塩酸エフェドリン注「フソー」
③ 塩酸エフェドリン注「三研」
- [一 般 名] 塩酸エフェドリン
- [申 請 者] ① 大日本製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）、② 扶桑薬品工業株式会社
③ 株式会社三和化学研究所
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 5 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）
- [剤型・含量] 1 アンプル 1mL 中、塩酸エフェドリンとして 40mg 含有する水性注射剤
- [申請時効能・効果]（下線部今回追加）
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）
麻酔管理時の血圧降下
鼻粘膜の充血・腫瘍
- [申請時用法・用量]（下線部今回追加）
1-塩酸エフェドリンとして、通常成人 1 回 25～40mg を皮下又は筋肉内注射する。また、麻酔管理時の血圧降下には、通常成人 1 回 5～10mg を静脈内注射
することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見・開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エフェドリンは、血行刺激、発汗及び鎮咳を目的に用いられてきた麻黄の主成分アルカロイドであり、1885 年に発見された。エフェドリンの主作用はアドレナリンの作用と類似しており、日本では、1927 年に末、散剤、錠剤及び注射剤の剤形で気管支拡張・鎮咳の適応で医薬品として発売された。また、エフェドリン塩酸塩（以下、本薬）注射液が第 6 改正より日本薬局方に収載され、エフェドリンの経口剤及び非経口剤は 1971 年に医療用医薬品再評価を受け、カテゴリ-1 と評価されている。

海外では、米国においてエフェドリン注射剤が 1962 年以前より販売され、1984 年の「医薬品の有効性調査」により有効性及び安全性が認められ、販売継続が許可されている。米国薬局方医家用薬物情報では、エフェドリン硫酸塩注射液を昇圧剤として用い、即効性を求める場合、静脈内投与する旨記載されている。また、欧州薬局方には本薬、エフェドリン無水物等が収載され、注射液は、英国、仏国、アイルランド、オランダ及びデンマークにおいて承認されている。英国では脊椎麻酔や硬膜外麻酔時の低血圧、仏国では全身麻酔、脊椎麻酔及び硬膜外麻酔時の低血圧に対する昇圧の効能・効果で承認されている。

脊椎麻酔時等に、中枢神経系の一部又は全体の交感神経系が遮断され、血圧降下が発現した際に、昇圧を目的にエフェドリンが静脈内投与されたときの有効性、安全性及び有用性に関する多くの報告があり、現在では本薬の静脈内投与は、麻酔時の低血圧に対する処置として標準的な方法とされ、国内外の総説及び成書に記述されている（「ト項 2. (1) 医学薬学上公知の根拠」参照）。日本では本薬注射剤は皮下及び筋肉内投与の用法で承認されており、静脈内投与の適用は認められていないものの、臨床現場ではこれらの記述等に基づき、麻酔管理時の血圧降下に対する静脈内投与が広く行われている（XXXXXXXXXXによる推定、日本麻酔科学会の実態アンケート調査結果及び臨床報告より）。

申請者は、上記のような状況を踏まえ、本薬の麻酔管理時の血圧降下に対する有用性は医学薬学上公知と判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、新たに臨床試験を実施することなく承認申請を行った。

なお、本申請に関連して、平成 13 年 12 月 7 日に日本麻酔科学会より本薬注射剤の静脈内投与承認に関する要望書が厚生労働省に提出されている。

ロ．規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

1. 提出された資料の概要

申請者は、下記のデータベースから「エフェドリン、非臨床試験、毒性、中毒」及び「ephedrine、non-clinical、toxicity、poisoning」をキーワードとして検索し、また、再評価（1973 年）以前の文献を同申請資料に基づき調査し、合計 112 件（重複含む）を得た。このうち、例数及び試験実施年代より信頼性に乏しいと思われるものを除外し、静脈内投与による試験成績を中心に 9 報（参考資料ニ-1～9）を参考資料とした。

データベース名	調査対象期間
EMBASE	1983-2002 年
MEDLINE	1966-2002 年
JMEDICINE	1981-2002 年

JQUICK	1990-2002 年
JAPICDOC	1983-2002 年

(1) 単回投与試験（参考資料ニ-1～5）

幼若マウスにおける静脈内投与時のエフェドリンの 50%致死用量（LD₅₀）は、60mg/kg（参考資料ニ-1）であり、雄性マウスでは 74mg/kg であった（参考資料ニ-2）。

エフェドリン硫酸塩の静脈内投与時の最小致死用量は、ラットで 135～140mg/kg、ウサギで 66～70mg/kg、ネコで 75mg/kg、イヌで 70～75mg/kg であった（参考資料ニ-3）。また、本薬の静脈内投与時の最小致死用量は、ウサギで 50mg/kg、イヌで 60～70mg/kg であった（参考資料ニ-4）。

雌性アカゲザルに本薬を静脈内投与した時、4mg/kg 以上で行動変化が認められた（参考資料ニ-5）。

各種動物における主な急性中毒症状としては、散瞳、興奮及び呼吸促迫、時には流涙、排尿及び排便が見られた。動物は痙攣発現後に死亡し、死因は、循環器障害及び呼吸麻痺と考えられた。

(2) 反復投与試験（参考資料ニ-6～8）

幼若ウサギにエフェドリン硫酸塩 25mg/body を 4 週間 1 日 1 回反復静脈内投与した。投与直後に散瞳、四肢の伸展、横臥等の症状変化が認められたが、体重増加には影響しなかった。未知の原因で死亡した 1 例を除き、残り 9 匹の一般状態は、本薬投与中も投与後の休薬期間中も良好であった。剖検の結果、本薬の投与に起因する明らかな病変は認められなかった（参考資料ニ-6）。

また、ウサギに本薬を静脈内投与し、漸増法（最終回投与量 30.4～76.5mg/kg）により死亡するまで（30～148 日）継続投与した時、瞳孔散大、眼裂開大、全身弛緩、騒動、鳴叫、流涙、四肢麻痺等の後に間代性又は強直性痙攣が発現し、呼吸停止により死亡した。なお、心臓、大動脈、肺、腎臓、肝臓、脾臓等に病変が認められた（参考資料ニ-7、8）。

(3) 毒性に及ぼす環境因子（参考資料ニ-9）

雄性マウスを用いて、環境温度、グループ状態、強制運動によるエフェドリンの毒性への影響を検討したところ、環境温度の上昇及び強制運動による体温の上昇に伴うエフェドリンの毒性の増強（LD₅₀ の低下、以下同様）が認められ、また、隔絶状態のマウスに比べグループ状態のマウスでエフェドリンの毒性の増強が認められた。

2. 機構の審査の概要

本薬は、皮下投与に関して長年の実績があることから、医学薬学上公知と判断できるのであれば、新たな毒性試験を実施しないことが問題となる可能性は低いと考えられる。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

申請者は、毒性に関する調査と同じデータベースから「エフェドリン、非臨床試験、薬理作用」及び「ephedrine、non-clinical、pharmacology」をキーワードとして検索し、また、本薬の再評価（1973 年）以前の文献を同申請資料に基づき調査し、合計 163 件（重複含む）を得た。このうち、主としてエフェドリンの血圧に対する作用の試験成績を選択し、少数例での検討及び古い年度の報告のた

め信頼性に乏しいと思われるものを除外した検索抽出論文 9 報（参考資料ホ-1～9）により本薬の薬理作用を検討した。

(1) 効力を裏付ける試験

エフェドリンの作用機序は、アドレナリン受容体に対する直接作用及びノルエピネフリンの遊離を介した α 及び β 受容体に対する間接作用によると考えられ、昇圧は α_1 受容体を介する血管収縮と β_1 受容体を介する心収縮頻度及び心収縮力の増加による心拍出量の増加によると考えられている（参考資料ホ-9）。

1) 血圧に対する作用

① 脊椎麻酔あるいは硬膜外麻酔下での作用（参考資料ホ-1、2）

硫酸マグネシウムの持続投与下、2%リドカインを用いた硬膜外麻酔により血圧を降下させた妊娠ヒツジに、エフェドリン 2.5mg/body を静脈内単回投与し、引き続き 2.5mg/body/分で静脈内持続投与すると、平均動脈血圧は麻酔前と同程度まで回復した（n=12）。

1%テトラカインを用いた脊椎麻酔により血圧を降下させた妊娠ヒツジに、エフェドリン硫酸塩（静脈内持続投与 0.07mg/kg/分）及びアトロピン（静脈内投与）を併用投与すると、エフェドリンの心刺激作用は増強され、エフェドリン硫酸塩の昇圧必要量は 1/2 となった（n=8）。

脊椎麻酔及び硬膜外麻酔時の血圧降下は、麻酔薬による交感神経遮断領域での血管拡張、交感神経心臓枝を含む上位胸神経の遮断及び血中に吸収された麻酔薬による直接的な心抑制に起因すると考えられている（獣医麻酔外科学雑誌 26:67-73, 1995）。エフェドリンによる昇圧反応は、本薬投与前のベースライン血圧と弱い逆相関を示し、麻酔により増強され（循環制御 16:212-217, 1995）、上位中枢からの制御が失われた交感神経終末からより多くのノルエピネフリンを遊離させることによる可能性が示されている（循環制御 21:168-174, 2000）。

② 全身麻酔下での作用（参考資料ホ-3、4）

アトロピンを皮下投与した後、エトルフィン-アセプロマジンと笑気ガスで麻酔した雌性イヌにおいて、エフェドリン 1mg/kg/10 分の静脈内持続投与で、心拍数及び心拍出量増加等とともに血圧上昇が認められた（n=4～6）。

キシラジン/ケタミンで麻酔した妊娠モルモットにおける放血（12mL/kg/5 分）時、エフェドリン（1mg/kg、静脈内投与）は、心拍数減少及び血圧降下を改善した（n=10）。

③ 無麻酔下での作用（参考資料ホ-5）

無麻酔雄性ラットにおいて、エフェドリン（0.1mg/kg、静脈内投与）は著明な作用を示さなかったが、0.5、1 及び 5mg/kg では、平均血圧を上昇させ、心拍数については一旦上昇させた後減少させた（n=5）。

④ 昇圧作用（エピネフリンとの比較）及びタキフィラキシー（短時間内の反復投与によって生じる薬剤耐性）の発現（参考資料ホ-6）

フェノバルビタール麻酔下、アトロピンを投与したイヌにおいて、本薬の昇圧作用（頸動脈）は、エピネフリンの 0.0055（95%信頼区間：0.0039～0.0077）倍の強さで、作用持続時間は 5.6（同：4.6～6.9）倍であった（n=12～16）。なお、本薬による昇圧作用は、アンフェタミン等と同様、累積投与量の増加とともに、用量の増加に伴う反応の増強度合いが減弱した。このタキ

フィラキシー反応は、神経内のノルエピネフリン貯留減少による可能性が考えられる。

2) 血圧以外の循環器系に対する作用、その他の作用（参考資料ホ-1、4、9）

硫酸マグネシウムの持続投与下、2%リドカインを用いた硬膜外麻酔により血圧を降下させた妊娠ヒツジにおいて、エフェドリン静脈内持続投与は、降下した血圧を回復させるとともに心拍数、心拍出量及び全身の血管抵抗を増大させた。また、エフェドリンはキシラジン/ケタミン麻酔した妊娠モルモットにおける放血時の子宮動脈血流量減少を軽度改善し、1%テトラカインで脊椎麻酔した妊娠ヒツジでは、子宮動脈血流量減少及び子宮コンダクタンスを改善した。

なお、エフェドリンは、腎臓（Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 21:351-354, 1924, J. Pharmacol. Exp. Ther. 24:339-357, 1924）、脾臓（J. Pharmacol. Exp. Ther. 28:59-76, 1926）、腸管（Am. J. Med. Sci. 173:399-408, 1927）、胃（Chinese J. Physiol. 1: 381-396, 1927）及び大腿部（Japan J. Pharmacol. 25:441-451, 1975）の血管を収縮し、その作用はエピネフリンに比較して弱いものの、より持続的であること、また、心電図においては、T波の平坦化、逆転、増強及びP-R間隔の延長等を示すこと（J. Pharmacol. Exp. Ther. 28:59-76, 1926, C.R. Soc. Biol. 94: 1525, 1928）が報告されている。

(2) 光学異性体の比較（参考資料ホ-5、7、8）

無麻酔ラット又は麻酔イヌにおける *l*-エフェドリン（本薬）による血圧上昇作用は *d*-体及び *dl*-体より強かった（静脈内投与）。ラット脳におけるカテコールアミンの取り込み阻害作用も *l*-体が最も強かった。

2. 機構における審査の概要

機構は、本薬の投与法変更に伴う安全性薬理上の相違点を説明し、臨床での麻酔下における本薬の静脈内投与による新たな安全性に関する懸念はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトにおける静脈内投与後の本薬の血中動態は動物と同様と考えられ、非臨床薬理試験から、ヒトに本薬を静脈内投与した際に懸念される薬理学的な安全性上の問題は、タキフィラキシーの発現、心拍数及び心拍出量に関するものと考えられる。しかしながら、医療現場では、本薬の効果が認められない場合の対処や、心血管系への影響に対する予防策や適確なモニタリング等は十分考慮されており、さらに、本薬による心血管系の副作用に関する注意喚起を追加することもあり、必要な注意喚起は既になされていると考えられる。

機構は、この回答を了承した。また、提出された資料における麻酔条件は限られているものの、本薬の静脈内投与による麻酔下の昇圧作用は示されており、臨床における有用性を支持するものと判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

本薬の血中濃度、吸収、代謝及び排泄について、下記のデータベースから、「エフェドリン、薬動力学、薬理動力学、ADME、吸収、分布、代謝」及び「ephedrine、pharmacokinetics、pharmacodynamics、adme、absorption、distribution、metabolism」のキーワードで検索を行った。更に、エフェドリン再

評価（1973 年）以前の文献を同申請資料に基づき調査した。以上より、動物のデータについては非経口投与後のもの、ヒトのデータについては、経口、非経口投与後のものから選択された 10 報（1968～2001 年）が参考資料として提出された。

データベース名	調査対象期間
BIOSIS PREVIEWS	1969-2002 年
CA SEARCH	1967-2002 年
MEDLINE	1966-2002 年
EMBASE	1974-2002 年
CURRENT CONTENTS SEARCH	1990-2002 年
JMEDICINE	1981-2002 年
JQUICK	1990-2002 年
JAPICDOC	1983-2002 年

(1) 非臨床薬物動態（参考資料へ-1、7、9）

1) 血中濃度

マウスに本薬 40mg/kg を静脈内投与した時、血中濃度推移は 2-コンパートメントモデルに適合し、 α 相の半減期は 1.2 分、 β 相の半減期は 26 分であった。

2) 分布

マウスに本薬の ^{11}C 標識体 20 μCi を静脈内投与し、投与終了 5、20 及び 40 分後の血液及び各組織中放射能を測定したところ、投与終了 5 分後が最も高く、投与量に対する組織 1g あたりの放射能の割合は、腎臓、肝臓及び肺は血液の 3 倍以上であった。

3) 代謝

本薬をマウス、モルモット、ラット及びイヌに投与した時、本薬は、メチルアミノ基の脱メチル化及びベンゼン環の水酸化により代謝され、尿中では、マウスでは未変化体が、ラットでは未変化体と水酸化体が、モルモット及びイヌでは脱メチル体が主成分であった。

4) 排泄

マウス、モルモット、ラット及びウサギに本薬の ^{14}C 標識体を投与した時、24 時間後までの尿中放射能排泄率はそれぞれ投与量に対し 92.5、82.3、70.6 及び 90.0%であった。そのうち、未変化体は 85.8、1.6、56.4 及び 0.7%であった。

(2) 臨床薬物動態（参考資料へ-2、8～10）

1) 血中濃度

ヒトにおける静脈内投与後の血中濃度推移に関する資料は提出されていない。

2) 分布

ヒトにおける静脈内投与後の分布に関する資料は提出されていない。

3) 代謝

健康成人男性（25 歳）に本薬の ^2H 標識体 49.5mg を経口投与した時、24 時間後までの尿中の代謝物組成は、投与量に対して未変化体 77.2%、ノルエフェドリン 4.0%、馬尿酸 6.3%であった。

健康成人男性 3 例に本薬の ^{14}C 標識体 30mg を経口投与した時、24 時間後までの尿中への未変化体、ノルエフェドリン、馬尿酸及びその他代謝物の平均排泄比率はそれぞれ投与量に対し 61.3、13.2、4.6 及び 8.9%であった。

4) 排泄

成人男性（23～25 歳）に本薬（20.48～25mg）を静脈内（水溶液 5mL を 1 分間以上かけて投与）又は経口投与した。未変化体の酸性尿（pH5.0）中排泄率は静脈内投与後の 2 例で 86.7 及び 99.0%、経口投与後の 3 例で 73.8～93.4%であった。一方、アルカリ性（pH8.0）尿中では経口投与後の 3 例で未変化体の排泄率は 21.8～34.7%であり、ノルエフェドリンの排泄率が増加した。なお、酸性尿への未変化体の尿中排泄は 2 相性に減少した。

2. 機構の審査の概要

ヒトにおける本薬静脈内投与時の血中濃度推移に関する資料がないため、本薬の有効性及び安全性と血中濃度の関係は不明であり、血中濃度推移から用法・用量の妥当性を判断することはできない。しかしながら、本薬の投与対象は麻酔管理時に血圧降下を来した緊急を要する患者であること、血行動態の監視下で使用されること、皮下投与に関しては長年の実績使用経験があること等から、薬物動態試験を新たに実施しないことが医学薬学上公知による本薬の承認に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。なお、本薬は主に未変化体の腎排泄により体内から消失することから、腎機能障害患者において用量調節が必要となる可能性は否定できないが、腎障害の程度により血中濃度に及ぼす影響及びその血中濃度の違いが本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は不明であり、腎障害患者への具体的な注意喚起は困難と考えられる。

ト. 臨床試験に関する資料

1. 提出された資料の概略

本申請に際して新たに実施された臨床試験はない。

申請効能・効果及び用法・用量が医学薬学上公知である根拠として、以下の資料が提出された。調査文献は、「エフェドリン、静注（麻酔、手術、術中）」、「ephedrine、hypotension（injection or iv）」及び「ephedrine、adverse(injection or iv)」のキーワードで、下記のデータベースを利用して検索し、更に、エフェドリン再評価（1973 年）以前の文献を同申請資料より調査し、これらのタイトルを査読して該当文献数 257 件（重複あり）を得たとした。

データベース名	調査対象期間
The Cochrane Library	1981-2001 年
MEDLINE	1975-2002 年
EMBASE	1981-2001 年

JMEDICINE	1981-2001 年
JAPICDOC	1981-2001 年

そのうち、「文献選択基準」（主作用臨床効果：手術中の血圧降下に対するエフェドリン製剤投与後の臨床効果に関する文献をすべて選択した。ただし、症例報告については重要と判断されるもの以外は割愛した。投与経路は静脈内投与を主体とし、経口、非経口のすべてを選択した。安全性：臨床試験におけるエフェドリン製剤投与後の安全性に関する文献をすべて選択した。投与経路としては、経口、非経口のすべてを選択した）により 26 報（1987 年～2001 年）を本資料概要の参考資料とし、31 報（1943～2000 年）を引用文献とした。なお、申請者は、同趣旨類似の複数の論文は信頼し得る学術誌 1 件のみを参考資料とし、他は引用文献とした。

国内臨床報告として、治療的静脈内投与に関して参考資料 11 報及び引用文献 2 報、治療的/予防的静脈内投与に関して参考資料 3 報及び引用文献 1 報、治療的皮下投与に関して引用文献 1 報、予防的投与に関して引用文献 4 報、安全性に関して参考資料 7 報及び引用文献 13 報が提出された。海外臨床報告として、治療的静脈内投与に関して参考資料 3 報及び引用文献 11 報、安全性に関して参考資料 2 報が提出された。

2. 機構での審査の概要

機構は、申請時に提出された資料は、本申請を医学薬学上公知と判断する根拠として十分ではないと考え、国際的に標準的とされる教科書、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国内外の診療ガイドライン、諸外国における承認状況等についても資料として提出するよう求め、申請者は、追加提出した。

機構は、申請者からの追加提出分も含めた資料を基に、以下のような検討を行った。

(1) 医学薬学上公知の根拠

1) 国際的に標準的とされる教科書及び各種成書での記載

① Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11th Edition 2005)、p259～260、382

エフェドリンは、 α 及び β 受容体アゴニストであり、また、交感神経からのノルエピネフリン遊離作用も有する交感神経作用薬である。心拍数、心拍出量及び末梢血管抵抗を増大させ、血圧を上昇させる。膀胱の平滑筋細胞の α 受容体刺激により尿の排泄の抵抗が増す可能性があり、肺の交感神経 β 受容体刺激により気管支拡張を起こす。エフェドリンは強力な中枢神経刺激薬である。

エフェドリンの有害作用に高血圧があり、特に非経口投与又は過量の経口摂取で起こる。

エフェドリンは脊椎麻酔時の低血圧治療に用いられる。脊椎麻酔における低血圧の一般的な原因は、心拍数減少によると考えられる静脈還流の減少であるため、血管作用薬を使用する場合は、優先的に静脈を収縮させ、変時作用を有する薬剤が望ましく、5～10mg のエフェドリン静脈内投与が用いられる。

② Miller's anesthesia (6th Edition 2004)、p650、1658～1660、2312

エフェドリンは、血圧上昇作用及び陽性変力作用を示す。子宮血流量に有害な影響を与えないので、分娩時の低血圧に対し昇圧薬として広く用いられている。 β_1 刺激作用もあるため、

中等度の低血圧、特に徐脈を伴う場合に有効である。通常、2.5～25mg（静脈内投与）又は25～50mg（筋肉内投与）を用いる。

治療が必要と考えられるレベルまで動脈圧が低下した場合、患者に特異的で明確な血圧要件がない限り、エフェドリンの投与は、中枢神経ブロックによる非心臓循環障害に対して、純粋な α 作用薬より適切である。

2) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説

① Emmett RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.:CD002251.（本資料の記載は、エフェドリンの予防投与についてであり、申請効能・効果とは使用方法が異なる）

母体低血圧は、帝王切開の脊椎麻酔時によくみられる合併症である。重度の低血圧を放置すると、母体（意識喪失、肺誤嚥、無呼吸及び心停止）及び胎児（低酸素による胎盤血流低下、胎児アシドーシス及び神経障害）に対する深刻なリスクを生じる。

帝王切開時の脊椎麻酔に続発する低血圧に対する予防的介入の効果と副作用を検討するために RCT（randomized controlled trial）25 試験（1,477 例）について解析を行った。薬剤に関してはエフェドリン対コントロール、エフェドリン対 crystalloid、エフェドリン対フェニレフリン、エフェドリン対グリコピロレートを含む 6 項目が検討され、エフェドリン対コントロールで低血圧の発現頻度の減少が認められた。なお、エフェドリンについて検討されている 6 試験のうち、4 試験では脊椎麻酔が用いられ、1 試験では脊椎麻酔と硬膜外麻酔が併用されていた。残り 1 試験では明記されていないが、使用薬剤から局所麻酔と推測された。

脊椎麻酔症例 80 例における生理食塩液コントロールとエフェドリン 3 用量の比較（*Anesthesiology* 2000 April; Suppl:A5）、ブピバカインとフェンタニルによる麻酔症例 185 例におけるリンゲル液、リンゲル液＋エフェドリン 3 用量、エフェドリン 3 用量の 7 群比較（*Anesthesia and Analgesia* 2000;90(6): 1390-5）では、エフェドリン投与による母体高血圧及び頻脈が用量に依存して発現したが、臨床的重大性については明らかでなかった。また、エフェドリン非投与の患者に比し、高用量のエフェドリンを投与した患者に胎児アシドーシスの発現が多かったが、臨床的に重大な新生児の有害事象は報告されていない（*Anesthesiology* 2000 April; Suppl:A5）。

エフェドリンとコントロールの比較がなされた 4 試験（エフェドリン群：86 例、コントロール群：53 例、計 248 例）の併合解析では、エフェドリン群における低血圧に対する医学的介入がコントロール群に比べて減少する傾向がみられた（Relative Risk（RR）＝0.69）。

3) 学会による診療ガイドライン

① 海外ガイドライン

Guidelines for Regional Anesthesia in Obstetrics. (American Society of Anesthesiologists: 米国麻酔学会) (2000 年 10 月)

エフェドリンに関する記載はない。

② 国内ガイドライン

医薬品等適正使用推進施行事業－麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン－ 改訂第 2 版（2004 年 5 月 社団法人 日本麻酔科学会）

「VI 循環作動薬 1.カテコラミンを含めた昇圧薬」

塩酸エフェドリン（p129～130）

<適応>

- (1) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、及び全身麻酔中の血圧低下あるいは周術期の低血圧に静注する。子宮血流量を減少させないので、脊髄くも膜下麻酔による帝王切開術時に使用した多くの報告がある。
- (2) 麻酔中の迷走神経反射などによる高度の徐脈、房室ブロックに対して効果が発現するまで静注を繰り返すことが推奨されている。
- (3) 循環作動薬としての適応の他に、手術後、体動に伴って生じる悪心に有効であるとする報告がある。
- (4) 以下の疾患に伴う咳嗽などの症状改善、鼻粘膜の充血・腫脹に対して経口、皮下注が従来適応となっている。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）である。

<使用法>

緩徐に静注又は筋注、皮下注する。吸入、内服でも有効である。

- (1) 低血圧の治療には非経口的に投与し、反応を見ながら調節する。静注では 1 回に 4～8mg を使用する。
- (2) 筋注、皮下注では 1 回に 20～40mg を使用する。
- (3) 吸入では 40mg を 20mL の生理食塩液に溶解して投与する。
- (4) 内服ではシロップ（10～20mg/5mL）、錠（25mg）、または粉末（10%散）がある。使用量は年齢、症状により適宜増減する。

「VII 産科麻酔薬 5.昇圧薬」

塩酸エフェドリン（p231～232）

<適応>

帝王切開術、無痛分娩、妊娠中の手術などにおける低血圧の治療。

<使用法>

低血圧の程度や血圧降下速度に応じて、1 回に 4～8mg を静注する。

4) 諸外国における承認状況

申請者は、エフェドリン注射液が承認されている国のうち、米国、英国、仏国における効能・効果、用法・用量等の概要を下表のように示した。なお、該当する使用方法に関して、記載があるものは「○」、ないものは「－」で示した。

国名	米国	
販売名	エフェドリン硫酸塩注射液 USP	エフェドリン硫酸塩注射液 USP
会社名	Bedford Laboratories TM	PARENTA Pharmaceuticals

含量	エフェドリン硫酸塩 50mg/mL	エフェドリン硫酸塩 50mg/mL
効能・効果	- 気管支喘息などのアレルギー性疾患の治療 - 特に血圧降下が頻繁に起こる脊髄麻酔中の昇圧 - 完全な心ブロックを伴うアダムス・ストークス症候群 - ナルコレプシー及び抑うつ状態における中枢神経系刺激 - 重症筋無力症	- 脊椎麻酔又はその他の表面麻酔以外の局所麻酔の降圧作用に対する昇圧 - 交感神経切除後の低血圧、もしくは神経節遮断薬、抗アドレナリン作動薬、ベラトルムアルカロイド類、又は動脈性高血圧の治療に用いられるその他の降圧剤の過量投与後の低血圧における昇圧 - 急性気管支痙攣の軽減
脊椎麻酔	○	○
硬膜外麻酔	—	○
全身麻酔	—	—
用法・用量	成人 通常の内服用量は、25～50mg の皮下又は筋肉内投与である。静脈内には、5～25mg を緩やかに投与し、必要に応じて5～10分後に再度投与する。 小児 通常の内服又は筋肉内投与量は、0.5mg/kg 体重又は 16.7mg/m² 体表面積であり、4～6 時間毎に投与する。 非経口製剤は、溶液及び容器が許す限り、投与前に粒状物質及び変色がないか、目視により検査すること。	臨床状態に応じて、エフェドリン硫酸塩注射液は皮下、筋肉内又は静脈内に投与する。 成人における通常用量：25～50mg（用量幅 10～50mg）を皮下投与又は筋肉内投与（5%溶液の 0.2～1.0mL に相当）するのが、脊椎麻酔後の血圧降下を予防又は最小限に抑えるためには適切である。血圧の変化により、反復投与をするかどうかを判断する。気管支拡張薬として使用する場合には、症状改善の程度により判断する。筋肉内投与では、皮下投与よりも吸収（作用発現）が迅速（10～20 分以内）である。即効性が求められる場合には、静脈内投与する。 分娩中に使用する際は、血圧を 130/80 以下で維持するために必要な最低限の用量を投与すること。 喘息の急性発作の場合は、最低有効用量（通常、0.25～0.5mL）を使用するか、又は患者の反応に基づいて用量を決定すること。 小児における通常用量：750μg/kg 体重又は 25mg/m² 体表面積を、1 日 4 回又は患者の反応に基づいて、静脈内投与又は皮下投与する。 非経口製剤は、溶液及び容器が許す

		限り、投与前に粒状物質及び変色がないか、目視により検査すること。
--	--	----------------------------------

国名	英国	
販売名	エフェドリン塩酸塩注射液 3mg/mL	エフェドリン塩酸塩 BP 30mg/mL
会社名	Aurum Pharmaceuticals Ltd	Macarthy's Laboratories Ltd t/a Martindale Pharmaceuticals
含量	エフェドリン塩酸塩 Ph Eur 0.3% w/v	エフェドリン塩酸塩 BP 3% w/v
効能・効果	脊椎麻酔又は硬膜外麻酔時の低血圧に対する昇圧	脊椎麻酔下における低血圧時の昇圧
脊椎麻酔	○	○
硬膜外麻酔	○	—
全身麻酔	—	—
用法・用量	成人及び 12 歳以上の小児 エフェドリン塩酸塩 3mg/mL を含有する溶液をゆっくりと静脈内注射により投与する。3～6mg (最大 9mg) を 3～4 分毎に反復投与し、最大投与量は 30mg までとする。 12 歳未満の小児 投与は推奨されない。 高齢者 成人に準じる。	成人及び高齢者 3～7.5mg ずつ 30mg まで増量投与。低血圧発現後、ゆっくりと静脈内投与。 小児 0.5～0.75mg/kg 体重又は 17～25 mg/m² 体表面積。低血圧発現後、ゆっくりと静脈内投与。

国名	仏国	
販売名	エフェドリン アグタン (AGUETTANT) 0.3%、 充填済シリンジ注射液	エフェドリン ルノダン (RENAUDIN) 30mg/mL、注射液
会社名	Laboratoires AGUETTANT	Société d'Exploitation des Laboratoires Renaudin
含量	エフェドリン塩酸塩 300.00mg/100mL	エフェドリン塩酸塩 30.00mg/mL
効能・効果	- 全身麻酔中並びに脊椎又は硬膜外及び外科手術・産科手術のために実施される局所麻酔中の低血圧の治療。 - 外科手術・産科手術のための脊椎麻酔中の低血圧の予防的治療。	- 全身麻酔中並びに脊椎又は硬膜外及び外科手術・産科手術のために実施される局所麻酔中の低血圧の治療。 - 外科手術・産科手術のための脊椎麻酔中の低血圧の予防的治療。
脊椎麻酔	○	○
硬膜外麻酔	○	○
全身麻酔	○	○