

用法・用量	注射経路 静脈内持続注入又はボーラス静注。 投与経路は、体重や補完的療法と関連して、患者の状態に応じて変わる。 エフェドリンは必ず麻酔医によるか、又はその責任において使用すること。 成人 投与量は3～6mgであり、適宜5～10分毎に反復投与する。 総投与量は24時間毎に150mg以下とする。 効果がなければ、治療方法の選択を再考すること。 小児 投与経路は静脈内である。 投与量は4～6時間毎に0.1～0.2 mg/kgとする。	エフェドリンは必ず麻酔医によるか、又はその責任において使用すること。 注射経路 静脈内持続注入又はボーラス静注。 投与経路は、体重や補完的療法と関連して、患者の状態に応じて変わる。 成人 投与量は3～6mgであり、適宜5～10分毎に反復投与する。 30 mg 投与後に効果がなければ、治療方法の選択を再考すること。 24時間投与量は150mg以下とする。 小児 投与経路は静脈内である。 投与量は4～6時間毎に0.1～0.2 mg/kgとする。
--------------	--	---

また、申請者は、海外でのエフェドリンによる副作用発現頻度に関する明確な情報は得られなかったと説明した。

機構は、本邦では本薬は麻酔時に汎用されているのに対し、海外ガイドラインに記載が無く、全身麻酔時の使用が承認されている国も限られていることを踏まえ、麻酔時の血圧降下に対する処置等の国内外差について説明するよう求めたが、申請者が提出した海外の公表論文（Lancet. 1989 Nov4;2(8671):1076-8、Int Anesthesiol Clin. 1994;32:117-35、Br J Anaesth. 1993 Jun;70(6):672-80、Clinical anesthesiology. 4th ed. McGraw Hill; 2005、Clinical anesthesia. 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins;2005）には、局所麻酔時や産科麻酔時の低血圧に対するエフェドリンの使用については明白な記載があるものの、申請効能・効果に関する使用実態を具体的に把握するための情報は不十分であった。そのため、より確実な情報収集が可能である国内の使用状況を中心に、以下のように検討した。

5) 本邦での適応外使用の実状

平成13年度麻酔関連薬の使用状況についての第1回アンケートが、日本麻酔科学会が認定した麻酔指導病院（803病院）を対象に実施され、535病院（回答率67%）から回答が得られた。「脊椎麻酔時の低血圧に使用する薬剤の使用頻度について」は、本薬が493施設（92.1%）と最も多く、以下、塩酸エチレフリン152施設（28.4%）、塩酸ドパミン130施設（24.3%）であった（複数回答あり）。本薬の用法・用量については、95.1%が間歇的静脈内投与法であり、93.6%が1回投与量4～8mgで最も多かった。また、帝王切開の麻酔時に使用した昇圧薬では、本薬が457施設（96%）と最も多く、次いで塩酸エチレフリンが18施設（4%）であった。

平成16年に日本麻酔科学会が麻酔指導病院（862病院）を対象に実施した第2回アンケート

では、439 病院（回答率 50.9%）から回答が得られた。「全身麻酔時の低血圧に対する昇圧薬の使用頻度（436 病院が回答）」について、使用施設数では、本薬 417 施設（95.6%）、塩酸ドパミン 407 施設（93.3%）、ノルエピネフリン 213 施設（48.9%）、塩酸フェニレフリン 205 施設（47.0%）、塩酸メトキシアミン 151 施設（34.6%）、塩酸エチレフリン 131 施設（30.0%）であり（複数回答あり）、昇圧薬別では、本薬 64.0%、塩酸ドパミン 14.8%、塩酸エチレフリン 8.7%、塩酸フェニレフリン 5.7%、塩酸メトキシアミン 3.8%、ノルエピネフリン 1.6%であった。

なお、機構は、提示された割合がそれぞれの項目の該当施設数/全回答施設数と異なる箇所がある点について理由を尋ねた。申請者は、最終結果で示される数値は設問ごとに回答が得られた施設数を母数に用いて算出したものと考えられるため、異なっている場合があると回答した。なお、第1回アンケートから引用した数値については、以降も同様である。

(2) 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

1) 血圧降下の原因による本薬のリスク・ベネフィットの相違について

機構は、麻酔中の血圧降下は、本薬投与が有効と考えられる交感神経系遮断による末梢血管拡張だけが原因ではなく、出血による体液量の減少等、血圧降下の原因によっては、本薬投与により手術中の危険な病態が覆い隠される等の懸念もあると考える。したがって、麻酔中の血圧降下に対する本薬投与は対症療法と位置付けられ、循環血液量の減少等の要因により血圧が低下している場合には、その原因に対する治療を優先すべきであると考え、申請者に検討を求めた。

申請者は、重要な基本的注意に「麻酔時の血圧降下に対する治療において、麻酔以外の原因が関与していることが考えられる場合には、その原因に対する治療を優先すること」と記載し、また、「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」との注意喚起を行った。

機構は、これを妥当と考えるが、これらの注意喚起の妥当性も含めて、本薬が適正使用されるための情報提供については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

2) 麻酔の種類による本薬のリスク・ベネフィットの違いについて

機構は、麻酔方法によって、本薬のリスク・ベネフィットが異なる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。脊椎麻酔及び硬膜外麻酔時には、交感神経が遮断され、末梢血管が拡張することにより、循環血液量が減少して血圧が低下する。麻酔レベルが低い場合は代償機能が働き、麻痺していない領域の末梢血管が収縮して静脈還流量を増加させ、かつ心拍数を増加させて心拍出量を維持するが、麻酔レベルが上昇するにしたがって代償機能は働かなくなり、神経遮断が心臓交感神経に及ぶと心拍数と心拍出量が減少し、更に血圧が低下する。全身麻酔については、揮発性吸入麻酔薬は血管拡張作用を有し、この作用はイソフルランがもっとも強力であり、また、一般に、用量依存的に心筋の収縮力を抑制し心拍出量を減少させるが、この作用はイソフルランやセボフルランで弱い。したがって、ハロタン及びエンフルランでは主に心筋の収縮力抑制による心拍出量の低下により血圧が低下し、イソフルラン及びセボフルランでは主に血管拡張により血圧が低下する。静脈麻酔薬では、バルビツレートは主として延髄血管運動中枢の抑制と交感神経活動の減少により血圧を低下させるが、併せ持つヒスタミン遊離作用によっ

でも血圧を低下させる。プロポフォールは心筋抑制による心拍出量の減少と末梢血管拡張により血圧を低下させる。脊椎麻酔、硬膜外麻酔及び全身麻酔による血圧降下の発現機序は同様に血管拡張、直接的な心抑制（心収縮力の低下、心拍出量の減少）に起因することから、その病態は麻酔方法により異なるものではないと考えられる。

機構は、提出された資料等から、脊椎麻酔及び硬膜外麻酔時と比較して、全身麻酔時の本薬投与に関する情報は少なく、各麻酔方法及び麻酔薬による血圧降下の発現機序及び程度が同一と判断する根拠は十分とはいえないが、それぞれの血圧降下機序に共通する部分はあることから、脊椎麻酔、硬膜外麻酔及び全身麻酔も含めた麻酔管理下の血圧降下に対する本薬の有効性は期待でき、適正に使用されれば、いずれにもベネフィットはあると判断した。なお、揮発性ハロゲン化麻酔薬との併用等の問題については更に検討する（「(4) 1) ②心室頻拍、心室細動」参照）。本薬の適用範囲及び関連する情報提供に関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

3) 他の昇圧剤の使用を優先すべき状況について

機構は、他の昇圧薬との比較、使い分けに関して尋ね、申請者は、以下のように説明した。本薬の血管収縮作用は、フェニレフリンやメトキサミンと比較して弱いため、心拍出量の増加による血圧上昇が期待できない患者や低血圧の程度が大きい患者では他剤を優先すべきである。「麻酔中の血圧降下に対する昇圧剤として、本薬は有効性及び安全性において、おそらく最も有用な薬剤であるが、心拍数が増加している場合や、特に本薬に対する反応が弱い場合は、主に α 作用を有する薬剤（例えば、メトキサミン）の方が適していると考えられる」との記載（Br J Anaesth. 1993 Jun;70(6):672-80）もある。

機構は、麻酔中の血圧降下に対して昇圧剤を投与する場合、本薬が最善の選択肢ではない場合もあると考えるが、各昇圧剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験は実施されていないため、症例毎の昇圧剤の使い分けの基準等について具体的に情報提供することは困難と考える。昇圧剤の使い分けに関する情報提供については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

以上を踏まえ、麻酔時の血圧降下に対する本薬の有効性は示されていると考えるが、効能・効果を「麻酔時の血圧降下」とした上で、上記の注意喚起を行うことの妥当性については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(3) 用法・用量について

1) 用法について

機構は、麻酔時の低血圧に対する本薬静脈内投与に関しては、前述した教科書、国内ガイドラインに記載され、米国、英国等でも承認されており、また、日本麻酔科学会が実施した平成 16 年度の麻酔関連薬の使用状況についてのアンケートにおいても、麻酔法によらず、麻酔中の低血圧時に本薬を使用している 404 施設を用法別に見ると静注 401 施設、筋注 1 施設、静注又は筋注 2 施設であった。現時点の医療現場の実情を踏まえた上で、本薬の麻酔時の血圧降下に対する用法として、静脈投与を追加することは妥当と考えるが、専門協議における議論も踏まえて判断したい。

2) 用量について

機構は、申請用量を「通常成人 1 回 5～10mg」と設定した根拠を諸外国の承認状況、公表論文の記載、適応外使用状況等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、用量設定根拠について、以下のように説明し、最終的に本薬の用量を「通常成人 1 回 4～8mg」に変更した。

1. 麻酔時低血圧が発現し、エフェドリンが静脈内投与される場合、モニター血圧において昇圧効果が不十分な場合、効果が認められるまで追加投与される。また、この低血圧は繰り返し発現することがある。個々の報告例での投与量の解析は記載のばらつきのため不可能であり、これらすべての報告事例をまとめて種々の麻酔実態下での成績として評価した。公表文献を検討した結果、日本における初回投与量最頻値は 5mg であり、外国においても初回投与量として 5mg が挙げられ、総投与量は日本で明記されているものでは 0.7～21mg 以上（上限不明）であり、外国では 1.7～41mg であった。
2. 米国薬局方医家用薬物情報では、エフェドリン注射液の成人用量は筋肉内及び皮下投与で 25～50mg（繰り返し可）であり、静脈内投与については特に規定されていない。英国 Aurum Pharmaceuticals Ltd.社製品概要では、エフェドリン注射液 3mg/mL は 3～6mg（最大 9mg）を必要に応じて繰り返し最大 30mg まで、同注射液 30mg/mL（Martindale Pharmaceuticals）は 3～7.5mg ずつ最大 30mg まで静脈内投与する旨規定されている。
3. 日本麻酔科学会が麻酔関連医薬品の適正使用ガイドライン作成にあたって実施した第1回アンケート調査の結果では、脊椎麻酔時の本薬の間断的静脈内投与における1回投与量は93.6%の施設において4～8 mgであった。
4. 日本麻酔科学会による第2回アンケート結果では、すべての麻酔中の低血圧に対する本薬の投与量は81.2%の施設において1回4～8mgの範囲であった。
5. 厚生労働省副大臣宛の社団法人日本麻酔科学会理事長よりの要望書（平成13年12月7日付）では1回5～10mgの承認が求められ、「年齢・症状により適宜増減すること」とされている。その後の日本麻酔科学会より提唱された「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」の第2版（平成16年5月）における本薬の用量は1回4～8mgと変更され現在に至っている。

以上の1～5を踏まえ、さらに、「年齢・症状により適宜増減する」と規定することを考慮し、本薬静脈内投与の1回用量としては4～8mgに準拠することが妥当と判断した。

機構は、臨床現場に投与量の判断基準を情報提供する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、麻酔時に血圧降下が認められる患者に共通した背景はなく、血圧降下の程度、本薬に対する反応性等も様々であり、本薬の個々の患者への投与量決定に際して参考とすべき指標はないと回答した。

機構は、1 回用量 4～8mg は、海外承認用量の範囲内であり、国内ガイドラインと合致し、国内での使用実態も反映しており、一定の妥当性はあると考える。

機構は、本薬のタキフィラキシーに関する情報提供について、投与量の上限を設定する必要性も含め、申請者の見解を求めた。

申請者は、非臨床試験成績はあるものの（医学研究.1938;12(9):2993-3030 等）、臨床研究報告では、タキフィラキシー発現に関する本薬の投与量及び投与間隔についての報告はなく、タキフィラキシーが発現する患者、投与量及び頻度については不明であると回答した。

機構は、有効性に関しては、タキフィラキシーの可能性があること、安全性に関しては、本薬

5mg の投与においても心血管系等の重篤な副作用が報告されており、過量投与によりそのリスクが高まる可能性があることから、安易な反復投与は避けるべきと考える。申請者は、「6.過量投与」として、「症状：頻脈、不整脈、血圧上昇、動悸、痙攣、昏睡、妄想、呼吸抑制等の症状があらわれることがある。処置：特異的解毒剤は知られていないので、心電図、呼吸および血圧等の監視を行うとともに、対症療法および維持療法など適切な処置を行うこと。」と記載し、効果が認められない症例については、重要な基本的注意において「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」との注意喚起を行っているが、その十分性については、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

以上を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に係る注意喚起の妥当性については、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(4) 安全性について

本薬の安全性について、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査は実施されていない。そのため、臨床報告を中心に検討を行った。

1) 心血管系に対する副作用

① 冠動脈攣縮、心電図上の ST 変化

冠動脈攣縮、心電図上の ST 変化が認められた国内の 6 症例の詳細が提出された。患者の年齢は、34～79 歳であり、麻酔方法は一定ではなかった。エフェドリン使用量は、記載がある症例では、1 回使用量 5～8mg で、1～4 回使用されていた。このうち、心停止に至ったのは以下の 3 例である。

- ・ 66 歳男性。術前に高血圧あり。心電図所見は正常洞調律で虚血性変化も認められなかった。硬膜外麻酔と全身麻酔の併用で胃全摘術開始 140 分後、胃周囲リンパ節郭清操作中にⅡ誘導の ST 上昇後、一過性の心室頻拍が発現。自然停止したが 15 分後に 2%リドカイン 6mL を硬膜外投与したところ心拍数低下（82→52/分）を伴う血圧降下（125/62→80/42mmHg）が認められた。エフェドリン 8mg 投与により再び ST 上昇がみられ、心室細動に移行した。開胸式心マッサージ、除細動、エピネフリン投与等を繰り返し、洞調律に復帰した。
- ・ 61 歳男性。既往は肝硬変と肝細胞癌で、術前検査で特に問題はなかった。左膝内障に対する関節鏡手術目的で、硬膜外麻酔施行。手術開始し、麻酔薬追加投与後約 20 分で血圧が 70mmHg まで降下し、エフェドリン投与により血圧は上昇せず、Ⅲ誘導にて ST 上昇し、完全房室ブロックから心停止に至った。エピネフリン投与後心室細動となり、電氣的除細動等施行し、約 25 分後に心拍再開。後日行われた冠動脈造影では有意狭窄無し。2 ヶ月後に退院した。
- ・ 50 歳男性。胆嚢頸部の壁肥厚及び肝門部の腫瘤に対して、拡大肝右葉切除あるいは脾頭十二指腸切除を予定した。入院時検査所見に異常なし。硬膜外麻酔と全身麻酔の併用下で手術開始。麻酔開始 9 時間後に、エフェドリン 5mg 投与（術中 4 回目）したところ、ST 低下、心室頻拍が発現。除細動により洞調律に復帰したが再び心室頻拍から心停止に至った。処置にて蘇生したが、肝不全を併発し、感染症を合併して第 49 病日に死亡。

申請者は、エフェドリンによる冠攣縮は、交感神経 α 受容体刺激作用を介して発現すると

説明し、また、6年間（1996～2001年）で6例報告されたが、発現頻度は低いと主張した。

機構は、これらの症例は自主報告例であることから、発現頻度を議論することは不適切であり、また、有害事象の重篤性からも十分な注意が必要と考える。また、上記3例の他にも、手術前に冠動脈疾患がみられていなかった症例で、心電図の虚血性変化及び心臓の壁運動低下が認められており（Anesthesiology, Volume 84(1), January 1996, 221-224）、心疾患の既往がない患者においても心筋虚血を惹起する可能性は否定できないと考えた。機構は、これら心血管副作用に対して対応を求め、申請者は、添付文書（案）に以下の記載を行った。

「原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

心室細動、心室頻拍、冠れん縮またはその既往歴のある患者[症状が悪化または再発するおそれがある。]

（1）重大な副作用

1) 心室細動、心室頻拍、冠れん縮

静脈内注射で重篤な心室細動、心室頻拍、冠れん縮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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。」

機構は、上記の注意喚起は妥当と考えるが、詳細に関しては、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

② 心室頻拍、心室細動

心室頻拍に関する国内報告5報が提出された。1回使用量は、記載がある症例では4～5mgであり、1～4回使用されていた。使用直後から1～2分後に心室頻拍が発現した。機構は、本薬による心室頻拍発現の機序について説明するよう求めた。

申請者は、麻酔等により交感神経系と副交感神経系がアンバランスとなり、この心室頻拍誘発準備状態に本薬投与による α 受容体刺激に基づく冠動脈攣縮又は β 受容体刺激作用に基づく心臓支配の交感神経増強作用が重なったためと説明した。

心室細動については、硬膜外麻酔単独又は全身麻酔が併用された、以下の国内症例3例の報告が提出された。

- ・ 66歳男性。「ト項2. (4) 1) ① 冠動脈攣縮、心電図上のST変化」における心停止の症例と同一症例。
- ・ 68歳女性。腭頭部癌に対して、バイパス術及び大内臓神経切離術を施行。硬膜外麻酔薬投与後に血圧が低下しエフェドリンを数回静脈内投与し、さらにドパミン投与を開始した直後に心室細動発現。除細動を行い7分後に心拍再開した時の心電図では著明なST上昇がみられた。
- ・ 74歳男性。硬膜外麻酔と全身麻酔の併用で腹腔鏡下胆嚢摘出術を開始した。麻酔導入直後より血圧降下と徐脈が著明であったためエフェドリンを投与したところ心室頻拍、心室細動発現。心肺蘇生した。

機構は、本薬による心室細動発現の機序について説明するよう求めた。

申請者は、以下の主旨の説明をした。麻酔（硬膜外麻酔及び硬膜外-全身麻酔併用）による広範囲の交感神経遮断、手術操作等に伴う血圧降下に加え、本薬による冠動脈攣縮が重なり、心室細動に至った。また、ショック、低体温、外傷出血、中毒、重度の電解質異常・低酸素症・

心筋障害等による心筋への血流不足によって心室細動が発現する可能性もある。本薬静脈内投与時の心室細動の発現には、本薬の α 受容体刺激による冠動脈攣縮が関与していることが示唆されているが、 β 受容体刺激による心収縮力・心拍数・心拍出量の増加作用に起因する心筋の酸素不足を介して心室細動が発現する可能性も否定できない。これらも踏まえ、「ト項 2. (4) 1) ①冠動脈攣縮、心電図上の ST 変化」で示したように、心室細動、心室頻拍、冠れん縮又はその既往歴のある患者を原則禁忌とした。

機構は、上記の注意喚起は妥当と考えるが、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

また、申請者は、本薬とハロゲン化吸入麻酔薬との併用について各国の添付文書を提示した。

効能・効果中に全身麻酔中の低血圧治療が明記されている仏国の本薬注射液の添付文書では、禁忌の項に、本薬はハロゲン化吸入麻酔薬との併用は一般的には推奨されない旨の記載があり、また、他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用の原則禁忌（勧められない組合せ）の項に、揮発性ハロゲン化麻酔薬が記載されている。全身麻酔中の低血圧治療が明記されていない米国（エフェドリン硫酸塩注射液）では、禁忌の項に、「シクロプロタン又はハロタンなどの薬剤は、交感神経刺激薬の不整脈誘発作用を増強するおそれがあるため、これらの薬剤で麻酔された患者では使用しないこと」と記載されている製剤もある。申請者は、同種同効薬である塩酸エチレフリン、塩酸ドパミンにおいてもハロゲン化吸入麻酔薬との併用に関する注意喚起は「併用注意」の項に記載されていること等を踏まえ、相互作用の併用注意の項に、本薬とハロゲン化吸入麻酔薬との併用を記載するとした。

機構は、本薬とハロゲン化吸入麻酔薬を併用した場合、作用機序から不整脈発現の危険性は否定できないため、十分な注意喚起が必要と考える。併用注意とすることの妥当性も含め、注意喚起の詳細は専門協議の議論を踏まえ判断したい。また、麻酔時の本剤の使用は、上記リスクを踏まえ、脈拍数、血圧、心電図等の連続監視下で行われることを前提としており、その旨を添付文書上に明記する必要があると考える。これら注意喚起の詳細は専門協議の議論を踏まえ判断したい。

③ 心電図 QT 間隔延長

国内の QT 間隔延長に関する報告が 1 報（2 例）提出された。硬膜外麻酔と全身麻酔を併用した症例（53 及び 55 歳女性）で、QTc はそれぞれ 420→556ms、435→536ms に延長した。本報告においては、麻酔薬による QTc 延長の可能性も指摘した上で、比較的広範囲な硬膜外麻酔との併用によって自律神経系のバランスが不安定になっていた患者に、エフェドリンを投与したことにより QT 間隔の延長をきたしたと考察されている。本報告に基づき、添付文書（案）の「その他の副作用」に心電図異常として QT 間隔の延長が記載された。

④ 心疾患患者に対する投与

機構は、拡張型心筋症患者で脳動脈瘤破裂に対する手術中にうっ血性心不全を生じた症例が報告されていることについて、申請者の見解を求めた。申請者は、以下の通り説明した。うっ血性心不全を生じた原因を、心機能低下状態に対して、浸透圧利尿剤の急速投与による前負荷増大及び本薬静脈内投与による後負荷増加の影響が加わったものと推測している。本薬は心拍数及び心拍出量を増加させることから、心疾患のある患者や心臓の興奮性を増加させる全身麻酔薬が投与されている患者等へは慎重に投与されるべきで、このような患者では、他剤の使用も考慮する必要があると考え、添付文書（案）の慎重投与の項に「心疾患のある患者〔本剤に

は心刺激作用がある。]」を記載し、注意喚起している。

機構は、心疾患患者に対する本薬の投与に際しては、本薬の α 及び β 受容体刺激作用に基づく後負荷の増大、心筋酸素消費量増加を考慮して、本薬投与に伴うリスク・ベネフィットを判断すべきであると考えている。心疾患患者に対する注意喚起の十分性については専門協議における議論を踏まえて判断したい。

2) 母体高血圧と頻脈、胎児アシドーシスについて

機構は、The Cochrane Collaboration: Technique for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section (Review) において、用量依存性の母体高血圧及び頻拍の発現と胎児アシドーシスの増加が指摘されていることを踏まえ、本薬による母体高血圧と頻脈、胎児アシドーシスについて説明するよう求めた。

申請者は、以下の文献を提示した。脊椎麻酔による帝王切開患者をコントロール群、アトロピン群（麻酔前にアトロピン 0.5mg 筋肉内投与）、アトロピン-エフェドリン群（麻酔前にアトロピン 0.5 mg 筋肉内投与し、麻酔直後に本薬 5mg 静脈内投与）に割り付け（各群 n=20）、母体及び胎児への影響を検討した。高血圧（収縮期血圧 140mmHg 以上）はアトロピン-エフェドリン群の 5 例の児娩出後にみられ、他群では観察されなかった。また、臍帯動脈血 pH 及び臍帯静脈血 pH の平均値はいずれの群も 7.3 以上で、群間に有意差は認められなかった（日生医誌、1987;15(2):151-8）。脊椎麻酔による帝王切開患者をフェニレフリン群（n=48）、エフェドリン群（n=50）、コンビネーション群（フェニレフリン及びエフェドリン投与群、n=49）に割り付け、それぞれの処置が母体及び胎児に及ぼす影響を検討した。平均収縮期血圧については、麻酔後 0～20 分では 3 群間に有意差はなく、麻酔後 20～25 分にフェニレフリン群で他の 2 群よりも有意に低い値を示した。最高心拍数（ベースラインからの増加率）については、エフェドリン群で他の 2 群よりも有意に高い値を示した。胎児アシドーシス（臍帯血 pH 7.2 未満）については、エフェドリン群で有意に多かった（Anesthesiology, 2002 Dec;97(6):1582-90）。その他の報告でも、胎児血 pH の低下が示されている（J Matern Fetal Med, 1996;5:79-84）。

申請者は、これらは予防投与時の報告であることから、効能・効果（案）に従って使用されれば、帝王切開時の本薬投与に安全性面の問題はないと考え、「麻酔時の血圧降下に対する予防を目的とした本剤の投与は行わないこと」を効能・効果に関連する使用上の注意に記載する旨回答した。

機構は、母体高血圧と頻脈、胎児アシドーシスに関する情報提供を行うことが望ましいと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、「効能・効果に関連する使用上の注意」において「帝王切開時の本剤の予防投与により、母体の高血圧及び頻脈、胎児アシドーシスが発現したとの報告がある。」と追記する旨回答した。

機構は、これら情報提供は妥当と考えるが、詳細については専門協議における議論も踏まえて判断したい。

3) 特別な対象での安全性の検討

①腎機能障害者

機構は、腎機能障害者に対する投与について申請者に尋ねた。

申請者は、本薬投与により腎機能障害が悪化した報告は見出せなかったこと、海外の添付文書及び同種同効薬の添付文書にも腎機能障害患者への投与に関する注意喚起の記載はないと説明した。また、腎血流量が減少するため、腎機能障害患者には α 受容体作用薬を投与しないことが望ましいが、血圧降下時に心拍出量を増加させ急速な血圧回復を図るために α 受容体作用薬投与が必要となった場合には、リスク・ベネフィットの観点から本薬を選択することに特に問題はないと考えられる旨説明した。機構は、以上の回答をおおむね妥当と考える。

② 小児

機構は、小児に対する本薬投与について説明を求めた。

申請者は、小児での投与量、適応の判断基準及び特に注意する副作用等について示された成書や臨床研究は見出せなかった旨及び諸外国の添付文書における小児の用法・用量は 0.1～0.75mg/kg と算出できるが、根拠となるデータは見出されなかった旨説明した。

機構は、申請者が提示した海外添付文書の小児に対する用量について検討した。米国添付文書の「1日4回」との記載、仏国の添付文書の「4～6時間毎に」の記載からは、申請効能・効果に関する投与量でないと思われた。また、英国における本薬注射剤の一つには、小児用量「0.5～0.75mg/kg 体重又は 17～25mg/m² 体表面積。低血圧発現後、ゆっくりと静脈内投与」が規定されていたが、英国における別の本薬注射剤の添付文書には「12歳未満の小児：投与は推奨されない」との記載もあり、根拠及び投与実態は明らかでなかった。

申請者は、用法・用量の項に「年齢、症状により適宜増減する」、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「静脈内注射する場合には、血圧の異常上昇をきたさないように慎重に投与すること」及び重要な基本的注意の項に「小児に投与する場合には、経過の観察を十分に行なうこと」と記載すると説明した。

機構は、日本麻酔科学会のガイドラインにも小児への投与に関する記載はなく、小児に対する推奨用量は不明であり、安全性情報も不足しているため、その旨の情報提供を行う必要があると考えるが、小児への投与の妥当性も含め、詳細は専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、麻酔時の血圧降下に対する本薬静脈内投与の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断し得ると考える。一方、諸外国の添付文書記載も踏まえ、麻酔時の血圧降下に対する本薬静脈内投与に伴うリスクについては、国内臨床現場に適切に注意喚起する必要があると考える。具体的な効能・効果及び用法・用量の規定並びに注意喚起の妥当性については、専門協議を踏まえてさらに検討したい。

審査報告（2）

平成 19 年 5 月 11 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）
- [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. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員に求めた意見を踏まえた審査結果を報告する。

（1）医学薬学上公知との判断について

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、脊椎麻酔、硬膜外麻酔及び全身麻酔も含めた麻酔時の血圧降下に対する本剤静脈内投与の有効性及び安全性に関しては医学薬学上公知であるとする機構の判断は専門委員から支持された。

（2）効能・効果について

機構は、脊椎麻酔、硬膜外麻酔及び全身麻酔等の麻酔法によらず、本剤はいずれの麻酔時の血圧降下に対しても効果を示すものと考え、効能・効果は「麻酔時の血圧降下」とすることが妥当と判断した。また、手術中の血圧降下時における本剤の適用は、出血による体液量の減少に伴う血圧降下等の危険な病態を覆い隠す等の懸念もあることから、血圧降下の原因を踏まえた上で、適切に本剤が使用されるべきであると考え、使用上の注意事項として「手術中等の血圧降下に麻酔以外の原因が関与していることが考えられる場合には、その原因に対する治療を優先すること」及び「本剤を適正に使用しても昇圧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ため、投与を中止すること」を添付文書において注意喚起することが妥当であるとする機構の判断は専門委員から支持された。

（3）用法・用量について

1) 用法について

麻酔時の血圧降下に対する用法として、静脈投与を追加することの妥当性及び臨床的意義はあるとする機構の判断は専門委員から支持された。

また、今般の静脈投与の追加申請を機に、申請者から「投与部位における有害反応等の安全性上の懸念より、既承認の効能・効果の用法として認められている筋肉内投与を用法から削除

したい」旨の申し出があったことに関しては、「筋肉内投与の用法は、今回の申請効能である麻酔時の血圧降下に対する用法としては必要ない」との見解で専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、筋肉内投与の用法を削除することにより、医療現場において不都合が生じないか、既承認の効能・効果と今回申請の効能・効果に分けて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。いずれの効能・効果についても、一部の施設では筋肉内投与を実施しているが、医療現場で混乱を招くことなく代替方法が受け入れられるために以下のように情報提供の充実・周知徹底を図る予定である。

既承認の効能・効果では、今後も筋肉内投与の継続を希望する施設も存在するものの、今後日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本呼吸器学会、日本耳鼻咽喉科学会の意見も聴取した上で、申請者が筋肉内投与を皮下投与に変更しても臨床上位段の問題がないことを十分情報提供することにより、筋肉内投与から皮下投与への切り替えは可能であると考える。

また、筋肉内投与の削除について、日本麻酔科学会に麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドラインの改訂やホームページでの情報提供を申し入れると共に、本剤の投与法及び調整方法等を医療現場に情報提供することにより、今回の申請効能・効果についても筋肉内投与から皮下投与又は静脈内投与への切り替えは可能であると考える。なお、その後、筋肉内投与を実施していた施設については、皮下又は静脈内投与への変更を確認する予定である。

機構は回答を妥当なものと判断し、筋肉内投与の用法を削除することは可能であると判断した。

2) 用量について

専門委員より、本剤の1回用量について、麻酔科学会によるアンケート調査の結果及び国内のガイドラインを踏まえ、1回4～8mgとすることが適切であるとする機構の判断を支持するとの意見の他に、1回4～8mgでは用量不足の症例もあるとの意見及び日本人と欧米人の体格を考慮して海外承認用量より低用量とすべきとの意見等も出されたが、追加投与は可能であること、年齢、症状により適宜増減されることから、機構が考える用法・用量に大きな問題はないとされた。

また、本剤の過量投与により副作用発現のリスクが更に高まる可能性があることから、安易な反復投与は避け、慎重にその可否を判断すべきであるとする機構の判断は、専門委員から支持された。当該リスクの上昇に関連する注意喚起として、添付文書（案）における過量投与時の症状及び処置並びに効果が認められない症例についての記載は妥当であるとの意見が出された。

(4) 安全性に関する注意喚起について

1) 心血管系に対する副作用

本剤の投与により、冠動脈攣縮、心電図上のST変化、心室頻拍及び心室細動が報告されており、「心室細動、心室頻拍、冠れん縮又はその既往歴のある患者」を原則禁忌とし、重大な副作用として、「心室細動、心室頻拍、冠れん縮を例に挙げて、十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行う」旨添付文書において注意喚起されている。これらの注意喚起について、専門委員から、重大な副作用として例示された3病態のみが懸念される訳ではないことを誤解なく読み取ることができ、それらの病態により何が惹起されるのか解るような記載とすることが望ましいとの意見が出された。

これに加え、「本剤は、脈拍数、心電図等の連続監視下で、頻回に血圧を測定しながら投与する」旨添付文書上に明記する必要があるとする機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、重要な基本的注意に「本剤は、脈拍数、心電図等の連続監視下で、頻回に血圧を測定しながら投与する」旨を追記するとともに、心血管系に対する副作用に関する注意喚起を整備するよう申請者に求め、申請者は適切に添付文書を整備したことから、機構はこれを了承した。

2) ハロゲン化吸入麻酔薬との併用

専門委員から、現在、主に使用されているハロゲン化吸入麻酔薬のセボフルランと本剤の併用において催不整脈性は問題になっていないとする意見や、現在の医療実態下では、ハロタンが使用される可能性は極めて低い、他のハロゲン化吸入麻酔薬よりも注意が必要と考えられることから、ハロゲン化吸入麻酔薬併用に関して一律に注意喚起するのは不適切ではないかとの意見が出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、ハロゲン化吸入麻酔薬と本剤の併用について、公表論文等に報告されている状況も考慮し、特にハロタンでは他のハロゲン化吸入麻酔薬と同様の注意喚起で十分であるのか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、ハロタンとの併用については、併用注意のハロゲン化吸入麻酔薬の項に、他のハロゲン化吸入麻酔薬に比べてより一層の注意が必要である旨の具体的な注意喚起を追記すると回答したことから、機構はこれを了承した。

3) その他の情報提供

心疾患患者及び小児に対する本剤の投与については、有効性及び安全性に関するエビデンスが十分ではないこと、また、本剤の予防投与により母体高血圧と頻脈及び胎児アシドーシスが懸念されることについて、適切に添付文書に記載して情報提供することが必要であるとする機構の考え、及び添付文書（案）の記載は専門委員に支持された。

(5) 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

10 頁 6 行目 2000 年 → 2003 年

16 頁 22 行目 を行った。 → を行っていると回答した。

18 頁 35 行目 情報提供について → 情報提供について

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）

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。