

2008年10月(改訂第7版)

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(1998年9月)に準拠して作成

交感神経遮断剤

処方せん医薬品

イミダリン[®]注射液2%

Imidalin[®] Injection 2%

剤形	注射液
規格・含量	イミダリン注射液2%は、1管(1mL)中にトラゾリン塩酸塩を20mg含有する注射液である。
一般名	和名：トラゾリン塩酸塩 洋名：Tolazolin Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日：1952年12月18日 (許可年月日：1950年2月23日) 薬価基準収載年月日：1950年 9月 1日 発売年月日：1950年 2月23日
開発・製造販売・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 3
4. 有効成分の確認試験法 3
5. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 製剤の各種条件下における安定性 4
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 4
5. 混入する可能性のある夾雑物 4
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
7. 製剤中の有効成分の定量法 5
8. 容器の材質 5
9. その他 5

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 6
2. 用法及び用量 6
3. 臨床成績 6

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 9
2. 薬理作用 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 12
2. 薬物速度論的パラメータ 12
3. 吸収 12
4. 分布 12
5. 代謝 13
6. 排泄 14
7. 透析等による除去率 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・効果に関連する使用上の注意とその理由 15
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 15
5. 慎重投与内容とその理由 15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 15
7. 相互作用 15
8. 副作用 15
9. 高齢者への投与 18
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 18
11. 小児等への投与 18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 18
13. 過量投与 18
14. 適用上及び薬剤交付時の注意
(患者等に留意すべき必須事項等) 19
15. その他の注意 19
16. その他 19

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 20
2. 毒性 23

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限 24
2. 貯法・保存条件 24
3. 薬剤取扱い上の注意点 24
4. 承認条件 24
5. 包装 24
6. 同一成分・同効薬 24
7. 国際誕生年月日 24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 24
9. 薬価基準収載年月日 24
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容 24
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び
その内容 24
12. 再審査期間 24
13. 長期投与の可否 24
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 24
15. 保険給付上の注意 24

XI. 文 献

1. 引用文献 25
2. その他の参考文献 26

XII. 参考資料

- 主な外国での発売状況 27

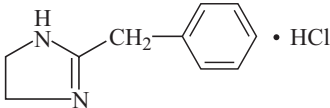
XIII. 備 考

- その他の関連資料 28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1935年、Sonn, A.が循環系に作用する物質の発見を目的として2置換イミダゾリン系化合物の合成法を完成すると、1939年スイスのHartmann及びIsler¹⁾は45種のイミダゾリン系化合物についてその化学構造と薬理作用並びに毒性との関係を比較研究し、その中のベンジルイミダゾリンが血管拡張、腸管、子宮興奮作用を有することを見いだした。 その後、Meier及びMüller(1939)²⁾はこれが皮膚、結膜、頬、歯齦粘膜の血管を拡張することを観察した。1940年にSchnetz及びFlunch³⁾はLawen-Trendelenburg法による蛙後肢灌流で、ベンジルイミダゾリン投与後アドレナリンの血管収縮作用が出現しないことを認め、初めてそのアドレナリン遮断を考えた。 その後、末梢血管拡張剤として多くの報告がなされ、英局方に収載されている。 わが国では、自律神経遮断剤として先ず神経遮断剤のT.E.A塩が出現したが、山之内製薬(現アステラス製薬)で本剤の製剤研究をし、1950年にイミダゾリン製剤である商品名「イミダリン注射液2%」を上市した。
2. 製品の特徴及び有用性	本剤はヒスタミン様の胃液分泌促進作用を有する。作用機序としては交感神経のα作用を遮断して、末梢血管、特に小動脈を拡張する。 (1) 末梢血管障害に優れた効果がえられる。 (2) 優れた消化管運動亢進作用を有する。 (3) 著明な胃液分泌促進作用を有する。 (4) 作用の出現は緩徐であるが、持続的である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	イミダリン注射液2%
(2) 洋名	Imidalin Injection 2%
(3) 名称の由来	本剤の化学名2-Benzyl-2-imidazoline monohydrochlorideよりimidazolineのうち「zo」、「e」の3文字を取り除き、商品名を「Imidalin」、「イミダリン」とした。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	トラゾリン塩酸塩(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Tolazoline Hydrochloride (JAN、USP)
3. 構造式又は示性式	 • HCl
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₀ H ₁₂ N ₂ ・HCl 分子量：196.68
5. 化学名(命名法)	2-Benzyl-2-imidazoline monohydrochloride (JAN)
6. 慣用名，別名，略号， 記号番号	該当資料なし
7. CAS登録番号	59-97-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	特になし
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。
(2) 溶解性	水又は氷酢酸に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノールに溶けやすく、無水酢酸に溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	吸湿性(臨界湿度)あり
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	mp: 172～176℃
(5) 酸塩基解離定数	pK: 10.3 ⁴⁾
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光度、吸光度: 資料なし 本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは4.0～6.0
3. 有効成分の各種 条件下における安定性	該当資料なし
4. 有効成分の確認試験法	局外規「塩酸トラゾリン」による。
5. 有効成分の定量法	局外規「塩酸トラゾリン」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形	有効成分(1管1mL中)	色・形状
イミダリン注射液2%	注射剤(無色アンプル)	トラゾリン塩酸塩20mg	無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

pH: 5.5~7.0
浸透圧比: 約0.6(生理食塩液に対し)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

イミダリン注射液2% 1管(1mL)中にトラゾリン塩酸塩20mgを含有する。

(2) 添加物

なし

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	光			
長期保存試験	5℃±3℃	暗所	ガラスアンプル + 個装箱	36箇月	いずれの試験項目についても経時的な変化はほとんど認められなかった。
苛酷試験	15℃			12箇月	性状、pHは経時的な変化は認められなかったが、含量が約1~2%低下した。
	20℃				性状、pHは経時的な変化は認められなかったが、含量が約2~3%低下した。
	30℃				性状、pHは経時的な変化は認められなかったが、含量が約8~9%低下した。

〔測定項目〕 長期保存試験: 性状、pH、純度試験、含量

苛 酷 試 験: 性状、pH、含量

4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(1) 他剤との配合変化

該当資料なし

(2) pH変動試験値及び浸透圧比⁵⁾

規格pH域	試料pH域	(A)N/10HCl (B)N/10NaOH	最終pHまたは 変化点pH	移動指数	変化所見	浸透圧比
5.5~7.0	6.00	(A)10.0mL	1.15	4.85	変化なし	約0.6
		(B)10.0mL	13.10	7.10	変化なし	

5. 混入する可能性のある夾雑物

n-(2-アミノエチル)フェニルアセトアミド

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) 塩化物の定性反応 (2) 紫外吸収スペクトル(極大波長：255～257nm、261～264nm)
7. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー(HPLC法)
8. 容器の材質	無色アンプル
9. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記に伴う末梢循環障害
 ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、血栓性静脈炎、レイノー病及びレイノー症候群、肢端紫藍症、凍瘡・凍傷、肢端知覚異常、間欠性跛行、壊疽、灼熱痛、下腿潰瘍
- 網膜中心動脈閉塞症
- 視神経炎

2. 用法及び用量

本剤の投与にあたっては、初め少量より投与を開始し漸次増量して通常成人には、トラゾリン塩酸塩として次の量を投与する。

皮下注射：1日10～80mgを分割投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

注射剤(単独投与)について、有効率は疾患名、症例数、有効例数の明確な記載のある論文10編⁶⁻¹⁵⁾200例について検討し、集計した。

集計の結果、有効率は総症例数171例中143例(83.6%)であった。

トラゾリン塩酸塩(注射剤)の臨床効果

疾 患 名		症例数	有効例	有効率(%)
機能性血管障害	肢端紫藍症	1	1	1/ 1(100.0)
	灼熱痛	9	9	9/ 9(100.0)
	レイノー病	21	20	20/21(95.3)
	四肢血管網状皮斑	1	1	1/ 1(100.0)
	下肢血管痙攣	4	4	4/ 4(100.0)
	膝窩動脈瘤	3	3	3/ 3(100.0)
器質性血管障害	閉塞性動脈硬化症	29	34	29/34(85.3)
	血栓性静脈炎	15	11	11/15(73.3)
	閉塞性血栓血管炎	6	6	6/ 6(100.0)
	急性虚血	2	2	2/ 2(100.0)
	ビュルガー病	18	12	12/18(66.7)
局所組織障害	壊疽	4	3	3/ 4(75.0)
眼科領域の疾患	視神経炎	7	5	5/ 7(71.4)
	視神経萎縮	8	8	8/ 8(100.0)
	網膜中心動脈栓塞	14	10	10/14(71.4)
	結膜・角膜損傷	30	24	24/30(80.0)
	水晶体部障害	3	3	3/ 3(100.0)
	眼性偏頭痛	4	4	4/ 4(100.0)
	眼球坐傷後遺症	5	0	0/ 5(0.0)
	脈絡網膜炎・網膜炎	13	13	13/13(100.0)
	虹彩炎・虹彩毛様体炎	3	3	3/ 3(100.0)
計		220	176	176/200 88.0%

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当資料なし

＜参 考＞(外国人の成績)

心臓血管障害のない15～50歳の32人の健康男性を対照に、トラゾリン塩酸塩を投与(筋注：75～100mg又は経口：75～200mg)し、投与前後での心臓血液拍出量、指・足指の皮膚温度、血圧、脈拍、酸素消費量の変化を測定した。

トラゾリン塩酸塩投与による心臓血液拍出量、指・足指の皮膚温度、血圧、脈拍、酸素消費量の変動は一時的なものであり、投与経路、投与量に関係なく、共に一致した傾向が得られなかったが、四肢のある程度の温度上昇は、被験者の過半数で認められた¹⁶⁾。

(Kaufman, J. et al. : Angiology., 1, 515-519, 1950.)

V. 治療に関する項目

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 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

＜参 考＞(外国人の成績)

- ① 健康成人10名を対照として、薬剤投与の45～90分前から半ズボンのみで19.5～20.5℃の室温に置き、強い血管収縮を生じさせ(指及び足指の温度は19～24℃)、トラゾリン塩酸塩(Tz:2mg/kg)及びTzと同じ抗アドレナリン作用をもつ薬剤、Azapetine(A:1mg/kg)、Phenoxybenzamin(Pb:0.2mg/kg)、Tz+Phentolamin(Tz-Pt:各0.75mg/kg)の4種類を投与し、下表に示す様に各薬剤の投与前後の額、第2指・第1趾の皮膚温度、心拍数、動脈圧(収縮・拡張期)、循環指数を測定した結果、Azapetine(A)、トラゾリン塩酸塩(Tz)が他の2剤と比較して上下肢の十分な血管拡張作用を示し、上下肢の温度上昇も高かった。心拍数はTz、Tz-Ptで有意な増加をみた。動脈圧に関しては、4剤とも上昇傾向を示すが、AとTzのみが有意であり、循環指数からみた心拍出力もAとTzが有意な増加を示した¹⁷⁾。

健康成人にトラゾリン塩酸塩を投与したときの
皮膚温度、心拍数、動脈圧、循環指数の変動¹⁷⁾

		A 1mg/kg	Tz 2mg/kg	Tz-Pt 0.5又は 0.75mg/kg	Pb 0.2mg/kg
最高皮膚温(℃)	第2指	30.8±1.3	28.2±1.5	26.9±1.0	24.8±1.3
	第1趾	26.1±1.7	27.0±1.2	23.9±0.9	20.9±0.2
心拍数	Control値	67.2±1.6	64.6±3.2	66.0±2.2	66.8±3.7
	Controlを100% としたときの 投与後(%)	105.9±10.4	112.2±4.9*	106.3±2.6*	99.6±2.9
補正動脈圧※	Control値	63.7±3.0	63.6±2.7	67.8±2.2	65.2±4.7
	Controlを100% としたときの 投与後(%)	113.0±5.4*	114.1±5.4*	106.6±6.6	106.2±5.6
循環指数 (心拍数×補正脈圧)	Control値	4,308±280	4,129±333	4,496±259	4,476±55
	Controlを100% としたときの 投与後(%)	120.4±8.4*	129.7±10.8*	113.8±84	106.0±7.0

※ 補正脈圧=測定脈圧×cycleの時間(秒)/拡張期の時間(秒)

*: P<0.05を有意差有りとした。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験(つづき)

健康成人にトラゾリン塩酸塩を投与したときの動脈圧の変動¹⁸⁾

	収縮期圧		拡張期圧	
	変動(mmHg)	被験者数	変動(mmHg)	被験者数
A	-10 - 5	3 1	-5 -8	2 1
Tz	+5~+10 -10	5 1	0	0
Tz-Pt	+10 -10	1 1	+10 -10	1 1
Pb	-10 - 5	1 1	0	0

(Green, H. D. : Circulation, **15**, 47-53, 1957)

- ② 心臓血管に障害のない健康な男女を対象に、トラゾリン塩酸塩：25mg、塩酸パパペリン：64mg、ニコチン酸：50mgのいずれかを静脈内投与し、上腕血圧、下肢の静脈閉塞血流量、皮膚温度、Burch-Winsor血流量、腓腹筋からの転移放射性ナトリウムを薬剤投与前後で測定した。

トラゾリン塩酸塩の場合、下肢の血流量については、投与後1～5分で血流量の上昇が認められ、その増加量は30～110% (平均59%)であり、その5分後にはこの有意な血流量の増加は消失した。

下肢の皮膚温度については、投与後5～7分に上昇が認められ、その上昇は2～5°Fであり、その後10～15分で投与前値まで低下した。

上記3剤の下肢に対する効果については、皮膚及び皮下組織の血流と筋肉での血流に及ぼす影響が異なっており、主に皮膚と皮下組織で構成されている正常な下肢の血流量増加については、トラゾリン塩酸塩が最も効果があった。腓腹筋からの転移放射性ナトリウム測定では、薬剤投与後のナトリウム転移速度は3剤共に減少したが、その効果はトラゾリン塩酸塩が最も強かった¹⁸⁾。

(Murphy, R. A., et al. : Surgery, **27**, 655-663, 1950)

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

(5) 治療的使用

該当資料なし

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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

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

リン酸アザペチン、メタスルホン酸フェントラミン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トラゾリン塩酸塩は抗アドレナリン作用(末梢血管拡張作用)を機序とし、部分的に α 作動薬として働く場合がある。交感神経様作用(心筋興奮作用、冠血管拡張作用等)、副交感神経様作用(消化管運動の亢進等)及びヒスタミン様作用(胃液分泌促進作用、末梢血管拡張作用等)などを示す¹⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗アドレナリン作用²⁰⁻²⁴⁾

種々の動物(イヌ、ネコ、ウサギ、ラット及びマウス)の血圧や平滑筋臓器において、トラゾリン塩酸塩はアドレナリン及びその他の交感神経作動アミンに対して拮抗作用を示した。

2) 血管に対する作用

① 動物での成績(*in vitro*)

ウサギ後肢血管において、アドレナリン持続灌流により正常血管緊張度を維持した標本に対し、トラゾリン塩酸塩は一定の血管拡張作用を示し、最大の拡張は適用後2.5～3分で得られた。また、アドレナリンによる血管収縮度の高い程、トラゾリン塩酸塩の血管拡張作用は強く発現した²⁵⁾。

トラゾリン塩酸塩各濃度における血管拡張効果

トラゾリン塩酸塩濃度	実験数	アドレナリン濃度	灌流量(cm^3)	トラゾリン塩酸塩による拡張度(%)
5×10^{-6}	20	5×10^{-8}	31	38
	12	1×10^{-7}	23	52
1×10^{-5}	8	5×10^{-8}	24	48
	5	1×10^{-7}	25	58
2×10^{-5}	8	5×10^{-6}	27	90
	11	1×10^{-7}	26	97

② 外国人での成績(健康成人)

心臓血管に障害のない健康な男女を対象に、トラゾリン塩酸塩(25mg)を静脈内投与すると、1～5分後に血流量の上昇が認められ、その増加量は30～110%(平均59%)であり、その5分後にはこの有意な血流増加は消失した¹⁸⁾。

3) 心臓及び血圧に対する作用(外国人の成績)

① 種々の多発性硬化症及び各種の頭痛を訴える患者に対して、トラゾリン塩酸塩(50mg)を静注し、投与前後の四肢血流量、心拍数、血圧を測定した。その結果、血流量は薬剤投与後有意に増加し、そのうち数例では投与後3～5時間まで効果が持続した。心拍数については、投与後2～3分で6～48回/min(平均26回/min)増加したが、これは一過性で、投与後15分以内に投与前レベルまでもどった。また、血圧については投与後の収縮期圧が平均6mmHg上昇し、拡張期圧は平均11mmHg低下したが、いずれも投与後15分以内に投与前値に復した²⁶⁾。

② 健康成人10名を対照として、薬剤投与の45～90分前から半ズボンのみで19.5～20.5℃の室温に置き、強い血管収縮を生じさせ(指及び足指の温度は19～24℃)、トラゾリン塩酸塩(2mg/kg)を投与し、薬剤の投与前後の心拍数、収縮期・拡張期血圧及び循環指数を測定した結果、トラゾリン塩酸塩の投与により、心拍数の増加(平均12%)、血圧の上昇(大部分)、及び循環指数からみた心臓血液拍出量の増加が認められた¹⁷⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績(つづき)

③ 心臓血管障害のない15～50歳の健康男性を対照に、トラゾリン塩酸塩を投与(静注: 50～75mg→13人、筋注: 75～100mg→10人又は経口: 75～200mg→9人)し、投与前後での心臓血液拍出量、血圧、脈拍の変化を測定した。薬剤投与による心臓血液拍出量、血圧、脈拍の変動は一時的なものであり、投与量・投与経路に関係なく共に一致した傾向は認められなかった¹⁶⁾。

4) 皮膚の温度に対する作用

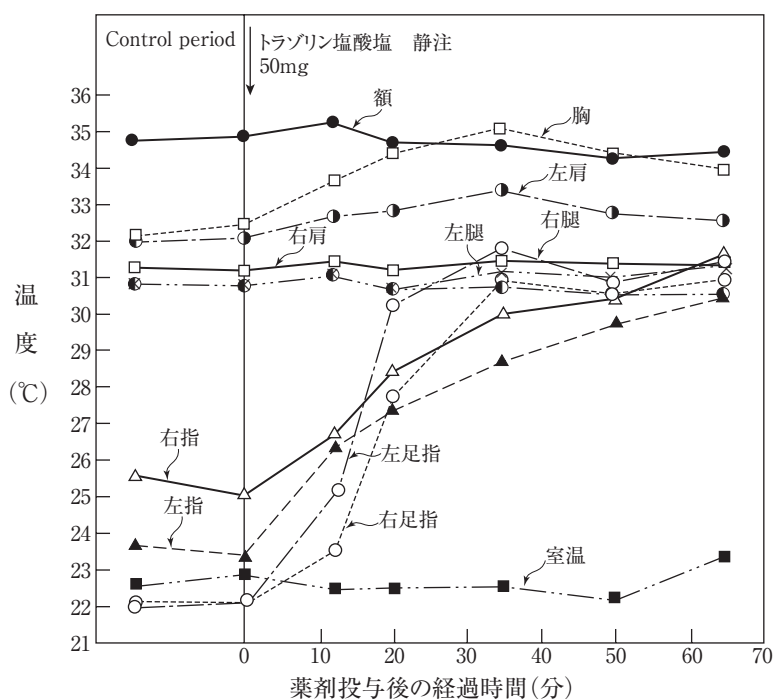
① 心臓血管障害のない15～50歳の健康の男性を対照に、トラゾリン塩酸塩を投与(静注: 50～75mg→13人、筋注: 75～100mg→10人、経口: 75～200mg→9人)し、投与前後での四肢(指・足指)の皮膚温度の変化を測定した。その結果、薬剤投与後の有意な温度上昇は、静注では足指: 9/13、手指: 4/8に、筋注では足指: 8/10、手指: 6/10に、経口では足指: 1/9、手指: 4/9に認められ、加えて、経口での足指で1例に有意な低下も認められたことから、投与経路で一致した傾向が得られなかったが、四肢の温度上昇は、被験者の過半数で認められた¹⁶⁾。

② 健康成人10名を対照として、薬剤投与の45～90分前から半ズボンのみで19.5～20.5℃の室温に置き、強い血管収縮を生じさせ(指及び足指の温度は19～24℃)、トラゾリン塩酸塩(2mg/kg)を投与し、薬剤の投与前後の額、第2指、第1趾の皮膚温度を測定した結果、トラゾリン塩酸塩の投与により上・下肢の明らかな温度上昇が認められた¹⁷⁾。

③ 心臓血管に障害のない健康な男女を対象に、トラゾリン塩酸塩(25mg)静脈内投与し、下肢の皮膚温度を薬剤投与前後で測定した結果、投与後5～7分に温度上昇が認められ、その上昇は2～5°Fであり、その後10～15分で投与前値まで低下した¹⁸⁾。

④ 種々の多発性硬化症及び各種の頭痛を訴える患者に対して、トラゾリン塩酸塩(50mg)を静注し、投与前後の額、胸、左・右肩、左・右腿、左・右指、左・右足指の皮膚温度を測定した。その典型的温度変化の結果を図に示す。薬剤投与後、最も皮膚温度が上昇した場所は足指であり、その効果は薬剤投与後少なくとも45分以上持続しており、いくつかの症例では投与後5時間が経過した時点でも、投与前レベルよりはるかに高い値を示していた²⁶⁾。

トラゾリン塩酸塩投与前後の各測定個所の典型的な皮膚温度変化²⁶⁾

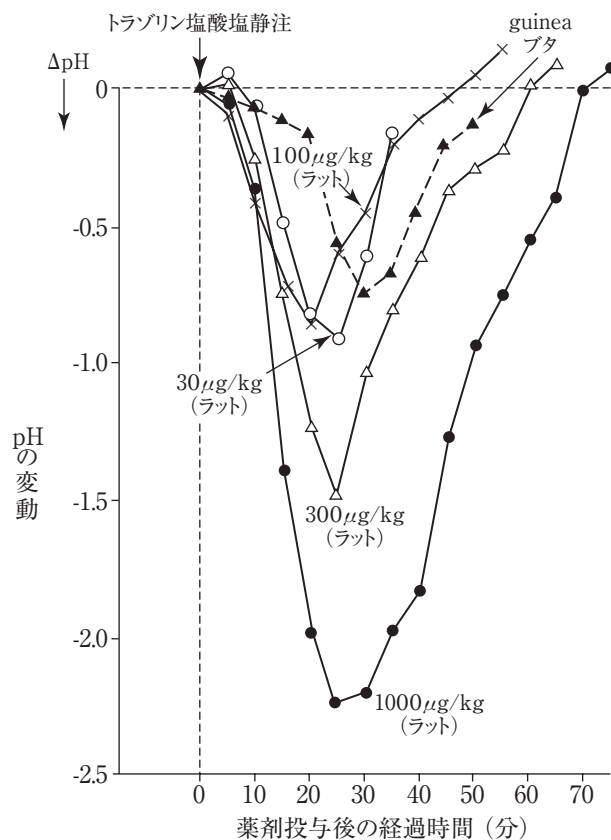


(2) 薬効を裏付ける
試験成績 (つづき)

5) 胃液分泌に対する作用 (動物での成績)

- ① 胃瘻孔犬においてトラゾリン塩酸塩 (0.5、1、2.5mg/kg) を皮下投与した結果、0.5mg/kg投与を除いた1mg/kg以上の投与量において、胃液分泌の亢進と酸度の上昇を認めた²¹⁾。
- ② ウレタン麻酔したネコにおいてトラゾリン塩酸塩 (5mg) を皮下注射し、ネコの胃内容物を連続的に吸引してpHの変動をみた結果、酸度の上昇が認められ、投与後70分でpHが最も低下 (pH1.18) した。また、この酸度上昇作用をヒスタミンと比較したところ、トラゾリン塩酸塩を静注 (8mg) した場合のpHが最も低下した点は1.38、ヒスタミンを静注 (0.4mg) した場合は1.34であり、僅かにヒスタミンの方が強い作用を示した²⁷⁾。
- ③ Pentobarbital-Naで麻酔したS-Dラット及びギニアブタにおいてトラゾリン塩酸塩 (S-Dラット: 30~1000 μ g/kg、ブタ: 1000 μ g/kg) を静注し、胃内循環液のpHを連続的に測定した結果、S-Dラットでは用量依存的な胃酸の産生増加を認め、ブタにおいても胃酸の産生増加が認められた²⁸⁾。

トラゾリン塩酸塩投与によるS-Dラット、ギニアブタの胃内pHの変動²⁸⁾



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 | 該当資料なし |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 該当しない |
| (3) 通常用量での血中濃度 | 該当資料なし |
| (4) 中毒症状を発現する血中濃度 | 該当資料なし |

2. 薬物速度論的パラメータ

- | | |
|-----------------|--------|
| (1) 吸収速度定数 | 該当しない |
| (2) バイオアベイラビリティ | 該当しない |
| (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) 血漿蛋白結合率 | 該当資料なし |

3. 吸収

該当しない

4. 分布

- | | |
|-----------------|--------|
| (1) 血液－脳関門通過性 | 該当資料なし |
| (2) 胎児への移行性 | 該当資料なし |
| (3) 乳汁中への移行性 | 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 |

<参考資料>(イヌ)²⁹⁾

イヌにトラゾリン塩酸塩24mg/kgを静脈内投与し、各組織の濃度を測定した。その結果は下表のようになった。ほとんどの組織で、血漿中濃度2～4倍の濃度を認めたが、脳内では血漿中濃度よりも低かった。脂肪組織にはほとんど移行しないことが明らかとなった。

組織	トラゾリン塩酸塩濃度(μ g/kg)	組織	トラゾリン塩酸塩濃度(μ g/kg)
血 漿	16	心 臓	39
赤血球	16	肺	39
肝 臓	57	筋 肉	26
脾 臓	47	脳	13
腎 臓	55	脂 肪	2

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性(つづき)

ラットにC¹⁴-トラゾリン塩酸塩(比活性1 μ C/mg)7.95mg/kgを静脈内または経口投与した場合の体内分布は下表に示したとおりであった³¹⁾。

投 与 方 法		静脈注射				経口	
投与後の時間		1	2	5	12	1	5
動 物 数		8	6	3	3	3	2
肝	臓	15.8	9.87	5.51	2.94	14.9	6.31
腎	臓	21.0	11.6	2.17	0.52	20.4	2.08
	肺	8.25	4.31	1.14	Trace	5.64	0.62
副	腎	6.57	3.76	1.03	Neg.	7.32	0.74
脾	臓	5.87	3.35	0.56	Trace	5.91	0.46
心	臓	4.20	2.12	0.48	Trace	3.20	0.49
	脳	0.65	0.41	0.15	Neg.	0.40	0.14
皮	膚(皮)	4.81	2.71	0.62	Neg.	4.02	0.60
骨	格 筋	4.71	2.80	0.57	Neg.	3.66	0.52
	胃	6.82	5.04	1.01	Trace	16.7	0.82
小	腸	7.56	5.00	1.81	0.34	19.8	1.64
大	腸	4.02	2.17	0.83	0.62	5.41	1.38
精	巢	2.38	3.12	1.17	0.28	1.11	1.39
胎	仔	—	—	—	—	1.14	—
血	液	2.16	1.25	0.44	Neg.	1.80	0.26
血	漿	2.21	1.27	—	Neg.	1.84	0.24

(単位: μ C/g)

各臓器内のトラゾリン塩酸塩濃度は、胃腸管で経口投与のほうが高いという以外は、静注、経口の差は認めなかった。

各臓器での濃度は血中濃度よりかなり高いが、脳だけは血中濃度の1/3であった。

また、1時間後では肝臓と腎臓(経口例での胃腸管を除く)で最も高濃度であり、一般に臓器からの消失は速いが、肝臓よりの消失は比較的おくれるようである。

精巣を測定したが、他の臓器は投与後1時間で濃度が最高に達するのに対して、精巣では投与後2時間を要した。胎仔での濃度は、血中濃度の1/2以下であった³⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人の成績)

4人の健康な男性にトラゾリン塩酸塩(25~41mg)を経口的に投与した結果、投与後12時間採取された尿中に未変化体のトラゾリン塩酸塩が確認され、これは投与した量の平均90%であった。また、体内でのトラゾリン塩酸塩は、1時間に約30%の割合で消失していることから、トラゾリン塩酸塩は消化器系で速やかに吸収され、そのほとんどが代謝されずにそのまま尿中に速やかに排泄されるものと考えられる²⁹⁾。

<参 考>(動物での成績)

- ① イヌ3頭にトラゾリン塩酸塩(4、10、15mg/kg)を静注した結果、投与後24時間採取された尿中に未変化体のトラゾリン塩酸塩が確認され、投与量に対するその排泄量は4mg/kg: 69%、10mg/kg: 90%、15mg/kg: 93%であったことから、トラゾリン塩酸塩はそのほとんどが代謝されずにそのまま尿中に排泄されるものと考えられる²⁹⁾。
- ② ラットにC¹⁴-トラゾリン塩酸塩を静注または経口投与した場合、そのほとんどが未変化体のまま速やかに尿中に排泄されることが確認された。また、呼気中にわずかな放射性活性を認めたこと、アルカリ性にした回収尿サンプル溶液からクロロホルムで抽出されない水溶性の残留物が確認されたことから、少量のトラゾリン塩酸塩は代謝を受けると考えられる³⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 代謝部位及び代謝経路 (つづき)	③ ラットにC ¹⁴ -トラゾリン塩酸塩(7.95mg/kg)を静注し、1時間及び2時間経過後までの尿を回収、分析した結果、投与量の大部分が未変化体のトラゾリン塩酸塩として排泄され、ごく少量の代謝物が尿中に確認された。この代謝物は、アルカリ性溶液でクロロホルムに抽出されないことから、化学構造的に塩基性が消失したと考えられ、イミダリン環が酸化的分解を受けることを示唆するものである。また、この代謝物は肝臓、小腸の内容物及び尿中で時間の経過に伴い増加するため、肝臓で徐々に生成され胆汁中に排泄された後、小腸で再吸収され、最終的に未変化体のトラゾリン塩酸塩と共に排泄されることが示唆された。これは好氣的条件下でトラゾリン塩酸塩と肝切片をインキュベートすると代謝物が得られることから示される ³¹⁾ 。
(2) 代謝に関与する酵素 (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	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無 及び比率	該当資料なし
(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	尿
(2) 排泄率	経口投与後12時間までに投与量の81～97% (平均90%)が尿中に排泄される ²⁹⁾ 。
(3) 排泄速度	非経口投与した例の資料はないが、健康成人男子に25mg～41mg経口投与し、投与量から尿中排泄量を減じて体内残存量を算出すると、排泄速度は毎時約30%であった ²⁹⁾ 。
7. 透析等による除去率	該当資料なし
(1) 腹膜透析	
(2) 血液透析	
(3) 直接血液灌流	

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

特になし

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 急性及び慢性冠動脈疾患のある患者[症状が悪化するおそれがある]
- (2) 脳血管障害がある患者[症状が悪化するおそれがある]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

特になし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

特になし

5. 慎重投与と内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重投与すること)

胃炎又は消化性潰瘍のある患者
[胃液の分泌を促進し、症状を悪化させるおそれがある]

(理由)

トラゾリン塩酸塩は、強力な血管拡張作用を有しているが胃液分泌量及び胃酸度を増加させる傾向がある⁷⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

特になし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特になし

(2) 併用注意とその理由

特になし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
循環器		心悸亢進、頻脈、起立性低血圧、急激な血圧の上昇、不整脈、狭心症様疼痛、灼熱感、温感等
皮膚	潮紅	発汗、立毛、鳥肌、蟻走感等
精神神経系		頭痛、振戦、めまい、不安等
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、胃痛等
眼		結膜充血
過敏症 ^{注)}		発疹等
その他		悪寒

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。

VII. 安全性に関する項目

(1) 副作用の概要 (つづき)

副作用の発生

1) 循環器

ときに心悸亢進、頻脈、起立性低血圧、急激な血圧の上昇、不整脈、狭心症様疼痛、灼熱感、温感等の症状があらわれることがある。

① 心悸亢進、頻脈

トラゾリン塩酸塩の投与により心拍数が上昇することは、動物実験²⁰⁾、ヒト臨床実験^{26,32)}において確認されている。ヒトでは50mgの静注により26.3%増加²⁶⁾あるいは1mg/kgの静注により24~28%の増加³²⁾という結果が報告されている。

また、トラゾリン塩酸塩25~50mgの経口投与により、5%に心悸亢進が認められたとの報告がある³³⁾。

トラゾリン塩酸塩の投与により、抗アドレナリン作用による血圧下降に加え、心拍数の増加が認められているが、心拍数の上昇と血圧の下降は、量的あるいは時間的に必ずしも比例していない³⁴⁾。したがってトラゾリン塩酸塩による心拍数増加の原因としては、血圧下降に伴う洞反射の他に、トラゾリン塩酸塩自身の交感神経刺激作用が関与しているものと考えられる^{35,36)}。

② 起立性低血圧

トラゾリン塩酸塩は反射機構の主要な部分を占める交感神経刺激を遮断するため、起立性低血圧を招来する可能性がある。症状としては脳貧血様症状を呈するが、軽いときはめまい、脱力感のかたちで訴える。

外来治療の際は、座位および立位の血圧を測定し、過量投与とならぬように注意すべきである³⁷⁾。

トラゾリン塩酸塩では200mgという大量投与で報告されている¹⁷⁾。

③ 血圧の上昇

トラゾリン塩酸塩の静脈内投与による一過性の血圧上昇の発現が、動物実験及びヒト臨床試験^{15,17,38)}において知られている。

Benfey.&Varmaはトラゾリン塩酸塩より昇圧反応がフェキシベンザミンの前処理により阻害されることから、トラゾリン塩酸塩による血圧の上昇はアドレナリン性血管収縮、すなわち交感神経興奮作用によるものであろうとしている³⁹⁾。

④ 不整脈

血圧上昇と関連した期外収縮の発生が臨床的に報告されており、Hansteen & Lorentsen⁴⁰⁾は高血圧患者へのトラゾリン塩酸塩の使用に注意を喚起している。

また動物実験においても、サイクロプロパン麻酔犬でトラゾリン塩酸塩により心室性期外収縮および頻脈を生ずる不整脈の誘発が観察され、これもまた血圧の上昇と関連することが確認されている⁴¹⁾。

⑤ 灼熱感、温感

末梢性の血管拡張剤に共通してみられる症状である。これは、末梢血管の拡張により血流量が増加したために起こると考えられる。

種々の多発性硬化症及び各種の頭痛を訴える患者に対してトラゾリン塩酸塩50mgを静脈内投与し皮膚温を測定した実験では、足趾において最も高い体温上昇が認められている²⁵⁾。

2) 皮膚

潮紅、また、ときに発汗、立毛、鳥肌、蟻走感等の症状があらわれることがある。

① 皮膚の潮紅

皮膚の潮紅は上記の灼熱感、温感と同様であり、末梢血管の拡張により血流量が増加したために起こると考えられる。これは経口、非経口を問わず共通してみられるものである^{32,42)}。

VIII. 安全性に関する項目

(1) 副作用の概要 (つづき)

② 発汗

これは交感神経の刺激によっても生ずるが、汗腺の神経はエクリン作動性である。立毛、鳥肌は、平滑筋に属する立毛筋の収縮によって生ずるもので、この筋肉はアドレナリン作動性の支配を受けている。したがって、これらはトラゾリン塩酸塩の交感、副交感神経に対する多彩な作用に基づくと考えられる。しかし、徐神経した唾液腺においても、トラゾリン塩酸塩が唾液分泌を亢進することが報告され、トラゾリン塩酸塩の汗腺に対する作用も直接的なものとする説もある³⁵⁾。

③ 蟻走感

この症状は、皮膚をアリが這うような感じのする異常感覚であり、脊髄痙の主として初期にみられる知覚性刺激症の一つである。トラゾリン塩酸塩の作用との関連は不明である。

* 潮紅以外のこれらの皮膚症状は、いずれも低頻度であり、また重篤なものは報告されていない。

3) 精神神経系

ときに頭痛、振戦、めまい、不安等の症状があらわれることがある。

① 頭痛

トラゾリン塩酸塩12.5～300mg/日の経口投与で報告されているが^{15,43-45)}、いずれも2～3日で症状は徐々に消失し、投与中止に至っていない。トラゾリン塩酸塩はヒトにおいて軽度の脳血管収縮作用が認められており⁴⁶⁾、これが頭痛発生の原因となっている可能性もある。

② 振戦

30～50mgの静注⁴⁷⁾、50mgの筋注⁴⁾、50～100mgの動注⁴⁸⁾、軟膏の大量塗布⁴⁹⁾により報告されているが、重篤なものはない。

③ めまい

100mg/日経口⁵⁰⁾、75mg・200mgの静注^{15,51)}の高投与量でまれにみられているが、時間の経過とともに症状は消失している。

④ 不安

25～75mgの初回投与に際して時々みられている¹⁵⁾。

4) 消化器

ときに食欲不振、悪心・嘔吐、胃痛等の症状があらわれることがある。

① 食欲不振

25mg/日⁴⁵⁾および300mg/日⁵²⁾の経口投与により報告されているが、いずれも投与量の減少によりコントロール可能な軽症のものである。

② 悪心

75～100mg/日^{53,54)}投与で報告されている。いずれもトラゾリン塩酸塩の減量あるいは制酸剤の投与により消失している。

③ 嘔吐

75～300mg/日の経口投与で認められ、投薬の中止およびアトロピンの投与により急速に回復している。この嘔吐は上腹部疼痛とともに現れており、トラゾリン塩酸塩の胃液分泌亢進作用によるものと考えられる。

④ 胃痛

上腹部疼痛が50mg筋注⁷⁾、75mg静注⁵¹⁾、および75～300mg/日経口投与⁴⁴⁾で軽症の胃刺激が300mg経口投与により報告されている。

* その他は腹部不快感⁴³⁾、胃部重感⁴⁴⁾、蠕動音¹⁵⁾が報告されているが、いずれも軽症のものである。

VIII. 安全性に関する項目

(1) 副作用の概要 (つづき)	5) 眼 ときに結膜充血があらわれることがある。 トラゾリン塩酸塩の30～50mg静注⁴⁷⁾、50～100mg経口および50mg筋注⁷⁾の各投与により計31例報告されているが、重篤なものは認められなかった。 末梢性の血管拡張というトラゾリン塩酸塩の主作用と考える。 6) 過敏症 ときに発疹等の過敏症状があらわれることがあるので、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。 皮膚症状として、紅斑、皮疹が報告されている。紅斑は肢動脈注により下腿皮膚面に発現し、10分後に徐々に消退している⁹⁾。皮疹は50mg/日大腿動脈注と200mg/日経口投与により、一過性に発現している⁵⁵⁾。 7) その他 時に悪寒があらわれることがある。 悪寒は30～50mgあるいは75mg静注^{47,51)}、25～100mg/日経口^{7,43)}、50mg筋注により報告されている。しかし、特に重篤なものはない。
(2) 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
(3) 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
(4) 薬物アレルギーに 対する注意及び試験法	ときに発疹等の過敏症状があらわれることがあるので、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。
9. 高齢者への投与	慎重に投与すること。[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	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
11. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
12. 臨床検査結果に 及ぼす影響	特になし
13. 過量投与	該当資料なし <参 考> 過量投与により低血圧が発現した場合には、以下のような適切な処置を行う⁶¹⁾。 (1) 頭部を低くし、横臥の体位をとり、必要であれば適切な電解質溶液を投与する。 (2) 血圧上昇薬は、中枢と末梢の両方に作用するエフェドリンなどを投与する。ノルエピネフリンは使用不可。(トラゾリン塩酸塩の大量使用により、α-アドレナリン受容体

VIII. 安全性に関する項目

13. 過量投与(つづき)	が遮断され低血圧が生じているところに、エピネフリンを投与すると、 β -アドレナリン受容体が刺激され血管拡張がおこり、低血圧をさらに増悪させる。ドパミンの静脈内注入は用いることができる。)
14. 適用上及び 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項等)	調製時：本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
15. その他の注意	特になし
16. その他	

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 抗アドレナリン作用

1) 血圧

- ① イヌにおいて、アドレナリン静注(0.03~0.05mg)による昇圧はトラゾリン塩酸塩(0.03~0.07mg/kg)で抑制され、トラゾリン塩酸塩(1.8~11mg/kg)投与後ではアドレナリン(0.01~0.1mg)で降圧をきたし、いわゆるアドレナリン逆転を認める²⁰⁾。
イヌでのトラゾリン塩酸塩によるアドレナリン逆転は、秋山⁵⁶⁾、Muller²¹⁾、水野²⁴⁾の報告もある。水野はトラゾリン塩酸塩(2~3mg/kg)静注後、アドレナリン(0.005mg/kg)で降圧をきたしたとしている²¹⁾。
- ② ネコ、家兎においてもアドレナリンの昇圧作用はトラゾリン塩酸塩により阻止され^{21,24)}、Ahlquistらは、イヌでアドレナリン投与による(0.01mg)昇圧がトラゾリン塩酸塩(10mg)で阻止されるのに対して、ネコではトラゾリン塩酸塩の抗アドレナリン作用はイヌの約10倍、家兎では約1/4としている²²⁾。更にトラゾリン塩酸塩はネコ、家兎でのノルアドレナリンの昇圧作用も阻止する^{24,57)}。

2) 血管及び血流

- ① 家兎耳介血管灌流実験において、アドレナリン(10^{-6} M)の作用はトラゾリン塩酸塩(10^{-3} M)で完全に阻止され灌流の変化を見なかったことから^{23,58)}、アドレナリンによる灌流液量の減少作用はトラゾリン塩酸塩で阻止される。
- ② 家兎腸間膜血管灌流実験において、アドレナリン(10^{-5} M:0.1mL)による収縮作用は、トラゾリン塩酸塩(10^{-3} M:0.1mL)で抑制され、アドレナリン(10^{-4} M:0.1mL)の作用はトラゾリン塩酸塩(10^{-2} M:0.1~0.2mL)で抑制された²³⁾。
- ③ Pentobarbital Na麻酔下のイヌに対し、股動脈血流量、末梢皮膚血流量、後肢筋血流量は、アドレナリン、ノルアドレナリン、フェニレフリン、メトキサミン、エフェドリンにより初期増加後減少させたが、トラゾリン塩酸塩(2~6mg/kg)の静注により、これらアミンの作用は30~40分間完全にブロックされた⁵⁶⁾。

3) 子宮

- ① 家兎摘出子宮において、アドレナリン(1 μ g/kg)投与で緊張がみられ、トラゾリン塩酸塩(0.05g/kg)投与でも緊張が認められた。また、トラゾリン塩酸塩(0.05g/kg)投与後アドレナリン(1 μ g/kg)を投与すると、アドレナリン逆転により子宮の弛緩が認められた²¹⁾。
- ② 豚摘出子宮において、トラゾリン塩酸塩(10^{-5} M)により抑制を受けた子宮にアドレナリン(10^{-8} M)を投与すると顕著な弛緩を認め、これにトラゾリン塩酸塩を投与すると、さらに弛緩した⁵⁹⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理(つづき)

(2) 呼吸、血圧に対する作用²⁴⁾

1) 下表に各種動物を用いた実験による呼吸、血圧に対する作用を示す。

ウサギ及びネコはウレタン麻酔下で、イヌはモルヒネ及びウレタン麻酔下でトラゾリン塩酸塩(BI)を静注した。

動物	BIの 投与量 (mg/kg)	血圧変化		呼吸変化	
		変化の状況	回復期間	変化の状況	回復期間
ウサギ	0.1～0.2	変化なし		変化なし	
	0.3	5mmHg程度下降	1.5分		
	0.5	10mmHg程度下降	約2分で回復		
	1～2	直ちに20～30mmHg下降後徐々に回復	2～2.5分で回復	一過性抑制後振幅増大 呼吸数増大	2～2.5分
	4～5	直ちに40～50mmHg下降後徐々に回復	5～6分で回復		5～6分で回復
	10		約10分		約10分
ネコ	0.1	軽度に下降	一過性	血圧下降時に振幅を軽度に増大	一過性
	0.5～1	20mmHg程度下降	4～5分で回復	初め軽度の振幅増大後僅かに縮小	4～5分で回復
	5	40～60mmHg下降	5分後に回復し、その後再び下降	初期の血圧下降時に振幅増大、血圧が回復すると軽度縮小	
イヌ	0.5	一過性下降（10～20mmHg）後、軽度上昇（5～10mmHg）し、徐々に回復	約4分で回復	軽度の興奮	血圧よりやや早期に正常に回復
	1	一過性下降（20～25mmHg）後、軽度上昇（10～20mmHg）し、徐々に回復	6～7分で回復		
	3	直ちに下降（20～25mmHg）後、軽度上昇（10～15mmHg）し、徐々に回復	10～15分で回復	初期一過性興奮後、軽度の抑制	
	5	直ちに下降（35mmHg）し、3分後より上昇傾向を示し、徐々に回復	17～25分で回復		
	10	直ちに下降（35mmHg）し、徐々に回復	容易には正常に復さず		

2) 反復応用時の作用

ウレタン麻酔家兎を使用して、トラゾリン塩酸塩5mg/kgを反復静注した。4～5回目の注射からトラゾリン塩酸塩による降圧は次第に減弱し、10数回後には下降は極めて弱くなり、殆ど下降も現れなくなった。

従って、トラゾリン塩酸塩は弱いながらもタキフィラキシーを起こすと考えられる²⁴⁾。

(3) 中枢神経系に対する作用

中枢神経興奮作用を見るために、ペントバルビタール(35mg/kg)で麻酔した5匹のイヌの睡眠時間を測定したところ、対照では115～340分(平均215分)、トラゾリン塩酸塩(20mg/kg)静注後では25～60分(平均43分)で明らかに有意差を認めた。その他、呼吸の深さ、回数増加、及び肢、顎、舌の自発運動の増加など中枢神経系興奮作用の徴候を認めた⁴¹⁾。

(4) 血管に対する作用²³⁾

摘出家兎耳介血管で、トラゾリン塩酸塩(10^{-4} ～ 10^{-3} M)を還流すると血管が拡張するが、

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理(つづき)

アトロピン前処理で消失することから、交感神経遮断以外に副交感神経亢進作用も関与しているものと考えられる。更にトラゾリン塩酸塩が高濃度の場合、血管筋自体の抑制が起こるものとしている。

(5) 平滑筋に対する作用

1) 腸管

① トラゾリン塩酸塩0.5～2mg/kgを静注すると、イヌ回腸は著しく刺激され、著明な運動亢進作用が認められた²¹⁾。

② 家兎における腸運動性はトラゾリン塩酸塩により亢進し、この作用が特に皮下注後に著明である。摘出腸でも同様の作用を認めるが、無傷動物程著明ではなく、低濃度ではむしろ、麻酔傾向を見た。

イヌでは2.5～5mg/kgの皮下注又は筋注後数分で排便をきたす。

モルモット摘出小腸のヒスタミン収縮($5 \times 10^{-8}M$)はトラゾリン塩酸塩($10^{-4}M$)ではじめて抑制され、ヒスタミン作用は極めて小さい⁶⁰⁾。

2) 子宮

ブタ摘出子宮片に対し、 $10^{-7}M$ 以下の濃度では殆ど作用を認めず、 $2 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-7}M$ では時として運動数の増加を来す例が見られたが、 $10^{-6}M$ 以上ではむしろ振幅は減少し、濃度の上昇につれて緊張度に関係なく振幅抑制が増強する⁵⁹⁾。

3) 瞳孔

家兎においてトラゾリン塩酸塩(0.001～2%)を1滴点眼した場合、初期には極く軽度の縮瞳が起こり、次いで散瞳をきたして数時間ないし10数時間持続する。

点眼以外に皮下注射(2%、1cc)、結膜下注射(0.1%、0.1cc)、前房内注射(0.1%、0.002cc)、静脈内注射(2%、0.5cc)、球後注射(1%、0.2cc)をそれぞれ行った場合にも散瞳を認めた⁶¹⁾。

4) 膀胱

ネコに5mg/kg静注すると、膀胱体部の緊張には変化がなかったが、運動振幅は増大して正常時の2倍以上に達した。しかし、この興奮は一過性に過ぎなかった。

括約筋部の緊張が低下し自動運動は現れなくなったが、これは数分で回復した²⁴⁾。

5) 胆嚢

家兎摘出胆嚢に対し、トラゾリン塩酸塩 $10^{-4}M$ 以下では変化を認めず、 $10^{-3}M$ で僅かに緊張が上昇した。

それ以上の濃度では緊張の低下が認められた⁵⁷⁾。

(6) 腺分泌に対する作用

1) 胃液分泌

① 胃瘻孔犬において、トラゾリン塩酸塩(0.5、1.0、2.5mg/kg)をそれぞれ投与したところ、1.0mg/kg以上の投与量で胃液分泌の亢進と酸度の上昇を認めた²¹⁾。

② ウレタン麻酔ネコの胃内容物を連続的に吸引してpHの変動を見たところ、トラゾリン塩酸塩皮下注射(5mg)により酸度の上昇を認め、投与後70分で最高に(pH1.18)達した²⁷⁾。

③ S-Dラットにおいて胃内容物灌流液のpHを連続測定した結果、トラゾリン塩酸塩静注(2.5又は5.0mg/kg)により胃酸性度の増加を認めた²⁸⁾。

2) 胆汁分泌

永久胆嚢瘻犬を使用し、瘻孔より自然流出する胆汁量を測定した。

トラゾリン塩酸塩(20mg)を皮下注射結果、20～25分で胆汁排出の著明な増加をきたし、20～25分持続する。胆汁色素量には大きな変化を認めなかった⁶²⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理(つづき)

(7) その他

1) 血糖に対する作用

健常家兎に対し、トラゾリン塩酸塩(1.0、2.0、4.0mg/kg)を注射した場合、血糖値の低下を認めるが、比較的軽度な低血糖反応であった⁶³⁾。

2) 寒冷障害による創傷に対する作用

-87℃・1分間の加冷による寒冷障害を受けたラット皮膚剥離創にトラゾリン塩酸塩(20mg/kg)を局所注射した結果、その治癒の著明な促進を認めた⁶⁴⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性⁶⁵⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
ラット	経口	1,200～1,400
	静脈内	85～95
	腹腔内	100～125

(2) 反復投与毒性試験

犬による実験(2.5、5、10mg/kg、1週間に5日、60日間経口投与)で、体重曲線及び血液検査所見で異常は認められなかった⁶⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

イヌの心肺標本に対して、50～100mgで軽度の収縮を認め、それ以下の量では何も認められず、総200mgの適用でも毒性所見は認めなかった⁶⁵⁾。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年間(外箱等の表示を参照)
2. 貯法・保存条件	凍結を避け、5℃以下で保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	注意－医師等の処方せんにより使用すること 本品は、ワンポイントアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール等で清拭してからカットすることが望ましい
4. 承認条件	特になし
5. 包装	イミダリン注射液2% (1mL)50管
6. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同 効 薬：塩酸イソクスブリン(ズファジラン注0.5% 第一製薬)
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	製造許可年月日：1950年 2月23日 製造承認年月日：1952年12月18日 承認番号：12713KUZ11359
9. 薬価基準収載年月日	1950年9月1日
10. 効能・効果追加， 用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容	1980年8月14日：再評価に基づき〔効能・効果〕〔用法・用量〕を現行表示に変更。
11. 再審査結果，再評価 結果公表年月日及び その内容	再評価 その17(1980年8月14日) 〔効能・効果〕〔用法・用量〕を現行表示に変更。
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	不可
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	イミダリン注射液2% 1mL：1234400A1025
15. 保険給付上の注意	特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Hartmann, M., et al. : Arch. Exp. Path. Pharmacol., **192**(2), 141-154, 1939 (Im-037)
- 2) Meier, R., et al. : Schweiz. Med. Wochenschr., **69**(50), 1271-1275, 1939 (Im-038)
- 3) Schnetz, H., et al. : Z. Klin. Med., **137**, 667-684, 1940 (Im-039)
- 4) 医薬品要覧(大阪府病院薬剤師会), 薬業時報社, 第5版, 336-339, 1992 (Im-103)
- 5) 幸保 文治: 注射薬便覧, 南山堂, 1976
- 6) 虫明 久康: 名古屋医学, **80**(1), 73-104, 1959 (Im-092)
- 7) Zurrow, H. B., et al. : N. Y. State J. Med., **51**(8), 1038-1040, 1951 (Im-043)
- 8) Reedy, W. J. : J. Lab. Clin. Med., **37**(3), 365-373, 1951 (Im-071)
- 9) 陳 蔚芳: 順天堂医学雑誌, **1**(2), 97-98, 1955 (Im-074)
- 10) Rosen, L. : Ophthalmologica, **110**, 191-205, 1945 (Im-093)
- 11) 鎌田 一一: 眼科臨床医報, **52**(8), 795, 1958 (Im-094)
- 12) Weerekoon, L. M. : Am. J. Ophthalmol., **43**(6), 947-951, 1957 (Im-095)
- 13) Nagy, F. : Ophthalmologica, **121**(6), 345-352, 1951 (Im-096)
- 14) Rogers, M. P. : JAMA, **140**(3), 272-276, 1949 (Im-047)
- 15) Grimson, K. S., et al. : Ann. Surg., **127**(5), 968-991, 1948 (Im-060)
- 16) Kaufman, J. et al. : Angiology, **1**, 515-519, 1950
- 17) Green, H. D. : Circulation, **15**, 47-53, 1957 (Im-061)
- 18) Murphy, R. A., et al. : Surgery, **27**, 655-663, 1950
- 19) 伊藤 宏: Pharmacology., 第6版, 栄光堂, 1982, p.236
- 20) Marzoni, F. A., et al. : Surgery, **26**(1), 117-130, 1949 (Im-054)
- 21) Mueller, R. : Schweiz. Med. Wochenschr., **75**(2), 29-34, 1945 (Im-077)
- 22) Ahlquist, R. P., et al. : J. Pharmacol., **89**(3), 271-288, 1947 (Im-083)
- 23) 天児 都: 医学研究, **34**(1), 1-20, 1964 (Im-085)
- 24) 水野 一夫: 医学研究, **29**(2), 517-529, 1959 (Im-025)
- 25) Meyer, R. T. : Helvet. Med. Acta. Suppl., **7**, 18-44, 1941 (Im-105)
- 26) Wakim, K. G., et al. : J. Lab. Clin. Med., **35**, 50-62, 1950 (Im-055)
- 27) Thiele, W., et al. : Klin. Wochenschr., **21**(41), 908-909, 1942 (Im-079)
- 28) Walz, A., et al. : Eur. J. Pharmacol., **10**(3), 369-377, 1970 (Im-080)
- 29) Brodie, B. B., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **106**(2), 200-207, 1952 (Im-081)
- 30) Century, B., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **109**(3), 318-327, 1953 (Im-089)
- 31) Century, B. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **92**(3), 518-522, 1956 (Im-090)
- 32) Abrahamsen, A. M., et al. : Acta. Med. Scand., **190**, 199-203, 1971 (Im-030)
- 33) Anon : Practitioner, **196**, 144-146, 1966 (Im-057)
- 34) Grover, R. F., et al. : Am. Heart J., **61**(1), 5-15, 1961 (Im-056)
- 35) Gilman, A. G., et al., ed : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5 th edition, **542**, 1979 (Pergamon Press)
- 36) 吉利 和 他: 臨床薬理学大系 第5巻 自律神経薬, 192, 1964 (中山書店) (Im-104)
- 37) 小沢 幸雄: 治療, **59**(11), 2381-2386, 1977 (Im-059)
- 38) Bietendufel, H. : Munch. Med. Wochenschr., **88**, 888-889, 1941 (Im-063)
- 39) Benfey, B. G., et al. : Can. J. Biochem. Physiol., **41**, 941-946, 1963 (Im-062)
- 40) Hansteen, V., et al. : Acta Med. Scand., **556**(Suppl), 19-27, 1974 (Im-070)
- 41) Lum, B. K. B., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **116**, 156-163, 1956 (Im-064)
- 42) Hanster, V., et al. : Angiology, **26**(6), 458-466, 1975 (Im-065)
- 43) Gardner, L. D. : Br. J. Psychiatry., **97**, 278-289, 1951 (Im-042)
- 44) Goodwin, J. F., et al. : Br. Med. J., **4715**, 1102, 1951 (Im-049)

XI. 文 献

1. 引用文献(つづき)

- 45) 真崎 光雄 他：臨床皮膚泌尿器科, **12**(2), 208-213, 1958 (Im-066)
- 46) Scheinberg, P., et al. : J. Clin. Invest., **32**, 125-129, 1953 (Im-067)
- 47) Rottenstein, H., et al. : Am. J. Med. Sci., **221**, 661-666, 1951 (Im-068)
- 48) Edwards, J. W.L., et al. : Br. Med. J., **2**, 808-811, 1952 (Im-069)
- 49) Weitzmann, G. : Munch. Med. Wochenschr., **88**(4), 99-102, 1941 (Im-045)
- 50) Douthwaite, A. H., et al. : Br. Med. J., **4658**, 869-873, 1950 (Im-046)
- 51) Lagen, J. B. : Am. Prac., **1**(1), 50-53, 1950 (Im-048)
- 52) Texter, E. C., et al. : Am. J. Med. Sci., **224**(5), 408-412, 1952 (Im-040)
- 53) Rogers, M. P. : Geriatrics, **4**(5), 315-319, 1949 (Im-041)
- 54) Stern, J. J. : Am. J. Ophthlmol., **35**(2), 187-190, 1952 (Im-053)
- 55) Wilson, J. L., et al. : Am. J. Surg., **81**(3), 336-340, 1951 (Im-075)
- 56) 秋山 陽彦：医学研究, **34**(5), 201-214, 1964 (Im-082)
- 57) 伊藤 忠信：日本薬理学雑誌, **61**, 140-146, 1965 (Im-026)
- 58) 中垣 建二：日新医学, **35**(2), 71-75, 1948 (Im-084)
- 59) 篠崎 玄洪：信州医学雑誌, **9**(1), 200-217, 1960 (Im-086)
- 60) 本田 勉康：北海道医学雑誌, **25**(9), 483-485, 1950 (Im-078)
- 61) 伊藤 忠信：日本薬理学雑誌, **61**, 131-135, 1965 (Im-073)
- 62) 立野 誠吾：北海道医学雑誌, **25**(5), 285-291, 1950 (Im-027)
- 63) 青井 保男：J. Physiol. Soc. Jpn., **23**, 596-607, 1961 (Im-087)
- 64) 金 寿煥：京都府立医科大学雑誌, **69**(1), 45-84, 1961 (Im-088)
- 65) Barrett, W., et al. : Fed. Proc., **7**(1), 205, 1948 (Im-021)
- 66) Martindale(The complete drug reference), Thirty-second edition, 956

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況⁶⁶⁾

国名	会社名	販売名
Australia	Novartis	Priscoline
USA	Novartis	Priscoline
Canada	Ciba-Geigy	Priscoline
Germany	Ciba Vision	Priscol
Switzerland	Ciba Vision	Priscol
Austria	Aqepha	Vaso-Dilatan

XIII. 備 考

その他の関連資料

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3-17-1
〔資料請求先〕本社／東京都中央区日本橋本町2-3-11