

# 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（一部2018に準拠）



剤形	フィルムコート錠
規格・含量	錠剤：1錠中 日局リトドリン塩酸塩 5mg 含有
一般名	和名：リトドリン塩酸塩（JAN） 洋名：Ritodrine Hydrochloride（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造・輸入承認年月日：2004年2月24日 薬価基準収載年月日：2004年7月9日 発売年月日：2004年7月28日 ※ウテメリン（旧製品名）として1986年8月1日販売開始
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>キッセイ薬品工業株式会社</b>
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL.： FAX.：

本 IF は 2022年1月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

# 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、製剤的特徴、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
(1)和名	2
(2)洋名	2
(3)名称の由来	2
2. 一般名	2
(1)和名 (命名法)	2
(2)洋名 (命名法)	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
(1)外観・性状	3
(2)溶解性	3
(3)吸湿性	3
(4)融点 (分解点), 沸点, 凝固点	3
(5)酸塩基解離定数	3
(6)分配係数	3
(7)その他の主な示性値	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
(1)剤形の区別及び性状	5
(2)製剤の物性	5
(3)識別コード	5
2. 製剤の組成	5
(1)有効成分 (活性成分) の含量	5
(2)添加物	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	5
4. 混入する可能性のある夾雑物	6
5. 溶出試験	6
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
7. 製剤中の有効成分の定量法	6
8. 容器の材質	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
(1)臨床効果	7
(2)臨床薬理試験: 忍容性試験	7
(3)探索的試験: 用量反応探索試験	7
(4)検証的試験	8
1)無作為化平行用量反応試験	8
2)比較試験	8
3)安全性試験	8
4)患者・病態別試験	8
(5)治療的使用	9
1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	9
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	9
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	10
2. 薬理作用	10
(1)作用部位・作用機序	10
(2)薬効を裏付ける試験成績	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	12
(1)治療上有効な血中濃度	12
(2)最高血中濃度到達時間	12
(3)通常用量での血中濃度	12
(4)中毒症状を発現する血中濃度	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1)吸収速度定数	12
(2)バイオアベイラビリティ	12
(3)消失速度定数	12
(4)クリアランス	13
(5)分布容積	13
(6)血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	13
4. 分布	13
(1)血液-脳関門通過性	13
(2)胎児への移行性	13
(3)乳汁中への移行性	13
(4)髄液への移行性	13
(5)その他の組織への移行性	13
5. 代謝	14
(1)代謝部位及び代謝経路	14
(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	14
(3)初回通過効果の有無及びその割合	14
(4)代謝物の活性の有無及び比率	14
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	14

6. 排泄	14	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	23
(1)排泄部位	14	9. 薬価基準収載年月日	23
(2)排泄率	14	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	23
(3)排泄速度	14	11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及 びその内容	23
7. 透析等による除去率	14	12. 再審査期間	23
(1)腹膜透析	14	13. 長期投与の可否	24
(2)血液透析	14	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	24
(3)直接血液灌流	14	15. 保険給付上の注意	24
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		<b>XI. 文献</b>	
1 警告内容とその理由	15	1. 引用文献	25
2. 禁忌内容とその理由	15	2. その他の参考文献	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15	<b>XII. 参考資料</b>	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15	主な外国での発売状況	26
5. 重要な基本的注意とその理由	15	<b>XIII. 備考</b>	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15	その他の関連資料	27
(1)合併症・既往歴等のある患者	15		
(2)腎機能障害患者	16		
(3)肝機能障害患者	16		
(4)生殖能を有する者	16		
(5)妊婦	16		
(6)授乳婦	16		
(7)小児等	16		
(8)高齢者	16		
7. 相互作用	17		
(1)併用禁忌とその理由	17		
(2)併用注意とその理由	17		
8. 副作用	17		
(1)重大な副作用と初期症状	17		
(2)その他の副作用	17		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19		
10. 過量投与	19		
11. 適応上の注意	19		
12. その他の注意	19		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 一般薬理	20		
2. 毒性	21		
(1)単回投与毒性試験	21		
(2)反復投与毒性試験	21		
(3)生殖発生毒性試験	22		
(4)その他の特殊毒性	22		
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>			
1. 有効期間又は使用期限	23		
2. 貯法・保存条件	23		
3. 薬剤取扱い上の注意点	23		
4. 承認条件	23		
5. 包装	23		
6. 同一成分・同効薬	23		
7. 国際誕生年月日	23		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ウテメリンは、交感神経 $\beta_2$ -受容体刺激剤リトドリン塩酸塩を含有する錠剤である。本剤は、当社がオランダ Solvay-Duphar 社（現ソルベイファーマシューティカルズ社）との提携により開発した、子宮収縮を選択的に抑制する切迫流・早産治療剤である。子宮収縮に伴う諸症状を改善して妊娠を継続することにより、流・早産を予防し、有用性が認められている。

ウテメリンは1986年4月に「切迫早産」の適応で製造承認を得、1994年3月4日に「切迫流産」の適応が追加承認された。その後、「切迫早産」について、1994年3月に再審査を経た。

医療事故防止の観点から、含有量を表示した販売名「ウテメリン錠5mg」が2004年2月に承認された。

また、第十五改正日本薬局方に「リトドリン塩酸塩錠」が記載された。

### 2. 製品の特徴及び有用性

1. 妊娠16週以降の切迫流・早産の治療に有用性が認められた。
2. 子宮収縮に伴う諸症状を改善する。
3. 子宮収縮を抑制して妊娠を継続する。
4. 選択的 $\beta_2$ -刺激作用により子宮収縮を抑制する。
5. 副作用は2,122例中83例（3.9%）、100件に認められた。

主な副作用は心悸亢進（動悸）60件（2.8%）、手指振戦14件（0.7%）、嘔気8件（0.4%）であった。（再審査終了時）

重大な副作用として、横紋筋融解症、汎血球減少、血清カリウム値の低下、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、新生児腸閉塞が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

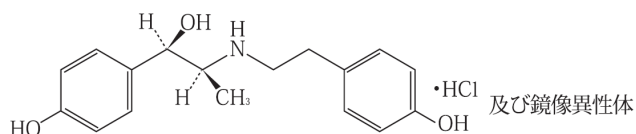
- (1)和名：ウテメリン錠 5mg  
(2)洋名：Utemerin Tablets 5mg  
(3)名称の由来：英語の uterus (子宮) と merit (有益な作用) を合わせたもので切迫流・早産による子宮収縮を抑制することを意味している。

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)：リトドリン塩酸塩 (JAN)  
(2) 洋名 (命名法)：Ritodrine Hydrochloride (JAN)

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HCl$   
分子量：323.81

### 5. 化学名 (命名法)

(1*RS*, 2*SR*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2- {[2-(4-hydroxyphenyl) ethyl] amino} propan-1-ol monohydrochloride

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

DU21220 (開発記号)

### 7. CAS 登録番号

23239-51-2

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬，処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で，においはなく，味は苦い。

##### (2) 溶解性

溶媒	1gを溶かすのに 要する溶媒量	日本薬局方の表現
水	2.5～3.3mL	溶けやすい
メタノール	1.3mL	溶けやすい
エタノール (99.5)	4.0mL	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

ほとんど吸湿性がない。

##### (4) 融点 (分解点)，沸点，凝固点

融点：約 196℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=9.02$

$pK_{a2}=10.13$

$pK_{a3}=10.77$

##### (6) 分配係数

該当資料なし

<参考>

水－クロロホルム系での分配係数

pH	分配係数
3	$1.7 \times 10^{-3}$
5	$2.1 \times 10^{-3}$
7	$1.9 \times 10^{-3}$
8	$6.7 \times 10^{-3}$
9	$2.0 \times 10^{-2}$
10	$1.1 \times 10^{-2}$
11	$3.6 \times 10^{-3}$

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：本品の水溶液 (1 → 10) は旋光性を示さない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
45℃	3 か月	無色ガラスびん	変化なし
60℃	3 か月	無色ガラスびん	変化なし
30℃, 80%RH	3 か月	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
30℃, 91%RH	3 か月	ガラスシャーレ (開放)	2 か月後より着色し, 乾燥減量値が若干増大した。
直射日光下	3 か月	無色プラスチック びん	経時的に着色し, 乾燥 減量値が若干低下した。
室温	36 か月	最終包装品	変化なし

(2) 強制分解による生成物

本品の固体及び溶液状態における熱、酸、アルカリ及び光虐待下での分解物を検索した結果、7種の分解物のうち6種を同定した。

4. 有効成分の確認試験法

日局「リトドリン塩酸塩」による。

5. 有効成分の定量法

日局「リトドリン塩酸塩」による。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

1錠中、日局リトドリン塩酸塩 5mg を含有する白色のフィルムコート錠である。

販売名	成分・含量 (1錠中)	外形		
		表面	裏面	側面
ウテメリン錠 5mg	日局リトドリン塩酸塩 5mg	Ⓚ UT	○	⊖

識別コード	色調	直径	厚さ	重量
Ⓚ UT	白色	7.2mm	3.8mm	0.13g

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験法により試験するとき、白糖又はそのほかの適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の試験に適合する。

#### (3) 識別コード

Ⓚ  
UT

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1錠中、日局リトドリン塩酸塩 5mg を含有する。

#### (2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸カルシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、シリコーン樹脂

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の苛酷試験および長期保存試験の結果は以下のとおりである。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
45℃	3か月	無色ガラスびん密栓	3か月後にわずかに分解物が生じた。
60℃	3か月	無色ガラスびん密栓	1か月後よりわずかに着色、3か月後よりわずかに分解物が生じた。
40℃, 70%RH	3か月	ガラスシャーレ蓋開放	1か月後よりわずかに着色し、やや軟化した。2か月後よりわずかに着色した。
40℃, 90%RH	1か月	ガラスシャーレ蓋開放	1か月後にわずかに着色し、軟化した。
直射日光下	2週間	ガラスシャーレ	1週間後よりわずかに着色、わずかに変化物が認められた。
室温	36か月	PTP	36か月後にわずかに分解物が生じたが、規格範囲内であった。
		プラスチックピン入りバラ品	36か月後にわずかに分解物が生じたが、規格範囲内であった。

4. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

5. 溶出試験

方 法：本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行う。

溶出規格：表示量 5mg, 規定時間 15 分, 溶出率 80% 以上

結 果：適合

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「リトドリン塩酸塩錠」による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「リトドリン塩酸塩錠」による。

8. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル・アルミ箔

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

切迫流・早産

### 2. 用法及び用量

通常、1回1錠（リトドリン塩酸塩として5mg）を1日3回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

国内で実施した切迫流・早産患者、総計614例の二重盲検比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 二重盲検比較試験により検討した結果、切迫流・早産患者に対する本剤の有用性が認められた。<sup>1, 2)</sup>
2. 切迫流・早産患者に対する有効率は72.7%（437/601）であった。<sup>1~17)</sup>

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>18)</sup>

##### 単回投与試験

健康成人10例を対象として、リトドリン塩酸塩1回10mgおよび20mgを投与した。その結果、自覚症状、臨床検査値に異常は認められなかった。20mg単回投与では1例に「胸がドキドキする」という訴えがあったが、投与後1時間以内に消失した。

##### 連続投与試験

健康成人5例を対象として、リトドリン塩酸塩1回10mg、1日4回、あるいは1回20mg、1日4回投与した。投与期間は連続5日間とし、最初の3日間は1日量40mg、その後の2日間は1日量80mgとした。その結果、1回10mg、1日4回、3日間の連続投与では、自覚症状はみられなかった。1回20mg、1日4回、2日間の連続投与では、顔面温感、紅潮がみられたが、1時間以内に消失し、継続投与にもかかわらず、同様の症状はみられなかった。臨床検査値に一定の傾向を示す変動はみられなかったが、一過性の白血球の増多、GPT軽度上昇が各1例にみられた。

健康成人を対象とした第I相臨床試験（社内資料）

注）本剤の用法・用量は、「通常、1回1錠（リトドリン塩酸塩として5mg）を1日3回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

#### (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) 無作為化平行用量反応試験

###### <切迫早産><sup>10)</sup>

妊娠 24 週以降 37 週未満で、外子宮口の開大が 3cm 以下の切迫早産患者 107 例を対象にリトドリン塩酸塩 1 回 5mg, 1 日 3 回投与群と 1 回 10mg, 1 日 3 回投与群での有用性を検討した。その結果、両群とも明らかな有用性が認められたが、両群間に有意差は認められなかった。副作用発現率にも両群間で有意差は認められなかったが、1 回 10mg, 1 日 3 回群でより多く発現したことから、本剤の投与量は 1 回 5mg, 1 日 3 回が至適用量と考えられた。

前田一雄ほか：診療と新薬, 22 (1), 31-39, 1985.

###### <切迫流産>

該当資料なし

##### 2) 比較試験

###### <切迫早産><sup>1)</sup>

妊娠 24 週以降 37 週未満で、自覚的あるいは他覚的に子宮収縮が認められ、臨床的に切迫早産と診断された患者のうち、頸管の開大 3.5cm 未満、展退 80% 未満の患者 118 例を対象に、プラセボおよびメドロキシプロゲステロン酢酸エステルを対照薬として、多施設二重盲検法によりリトドリン塩酸塩の有用性を検討した。

リトドリン塩酸塩は 1 回 1錠 (5mg)、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルは 1 回 1錠 (5mg)、いずれも 1 日 3 回、14 日間経口投与し、有効性 (自覚症状改善効果、妊娠維持効果)、安全性を検討した。その結果、本剤の有用性が確認された。

坂元正一ほか：医学のあゆみ, 133 (10), 734-751, 1985.

###### <切迫流産><sup>2)</sup>

妊娠 12 週以後、24 週未満の切迫流産患者 240 例を対象に、リトドリン塩酸塩の有用性をピペリドレート塩酸塩を対照薬として、多施設二重盲検法により検討した。<sup>注)</sup> 本剤は 1 回 5mg, 1 日 3 回経口投与、ピペリドレート塩酸塩は 1 回 50mg, 1 日 4 回投与し、有効性 (自覚症状改善効果、妊娠維持効果)、安全性を検討した。その結果、リトドリン塩酸塩の有用性が確認された。

坂元正一ほか：産科と婦人科, 58 (9), 1597-1615, 1991.

注) 本論文においては、妊娠 12 週以後の症例にも投与されているが、本剤は妊娠 16 週未満の妊婦には、安全性及び有効性が確立されていないため、投与禁忌である。

##### 3) 安全性試験 (長期投与試験及び薬物依存性試験)

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

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

「切迫早産」1,434例について、使用成績調査を実施し1992年7月29日に再審査申請を行い、1994年3月4日に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

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

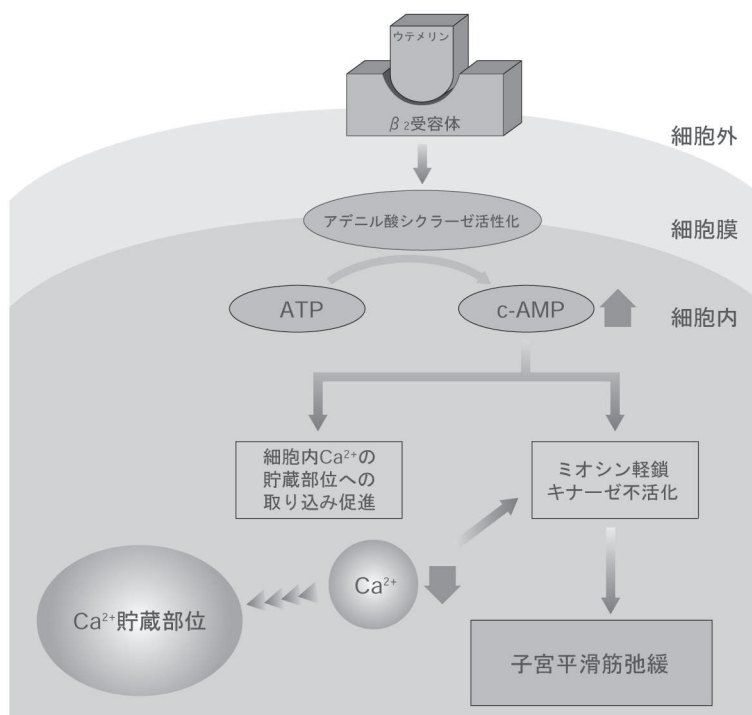
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

$\beta$  - 刺激剤

(1) 作用部位・作用機序<sup>19, 20)</sup>

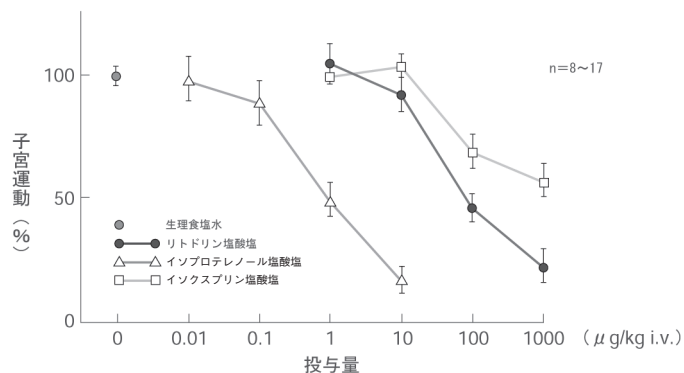
薬理的な分析 (in vitro 実験) より、リトドリン塩酸塩は  $\beta$  - 受容体に対する選択的な刺激効果に基づき c-AMP 含量を増加させ、 $\text{Ca}^{2+}$  の貯蔵部位への取り込みを促進して子宮運動抑制をきたすと考えられるとともに、膜の過分極、膜抵抗減少及びスパイク電位発生抑制をきたし、子宮収縮抑制作用を発揮する。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 生体位子宮運動抑制作用<sup>21~24)</sup>

妊娠後期のラット、ウサギ、ヒツジおよびアカゲザルの自発性子宮運動ならびに PGF<sub>2α</sub>、オキシトシンなどの薬物誘発子宮運動亢進反応をリトドリン塩酸塩は用量依存的に抑制した。



妊娠ウサギ (27 ~ 29 日目) の子宮運動に及ぼすリトドリン塩酸塩、イソクスプリン塩酸塩およびイソプロテレノール塩酸塩の影響

### 2) 摘出子宮運動抑制作用<sup>21)</sup>

妊娠ラット摘出子宮筋の自発運動ならびにアセチルコリン、オキシトシン、PGF<sub>2α</sub>、KCl および電気刺激による誘発子宮収縮をリトドリン塩酸塩は濃度依存的に著明に抑制した。

	リトドリン塩酸塩	イソクスプリン塩酸塩	イソプロテレノール塩酸塩
自発運動	7.3	6.6	9.9
オキシトシン	7.0	5.9	8.9
PGF <sub>2α</sub>	7.1	6.2	10.2
アセチルコリン	6.2	5.4	8.8
KCl	6.8	6.4	9.3
電気刺激	7.5	6.8	9.3

妊娠ラット (19 ~ 20 日目) の摘出子宮運動抑制作用についての pD<sub>2</sub> 値 (n=10 ~ 25)

### 3) 子宮筋への選択性<sup>19)</sup>

ラット摘出妊娠子宮筋およびモルモット摘出右心房標本を用いた実験で、リトドリン塩酸塩はイソプロテレノール塩酸塩、イソクスプリン塩酸塩に比し子宮筋への高い選択性を示した。

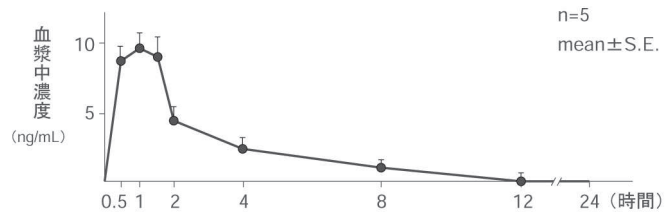
薬剤	妊娠ラット子宮筋 子宮運動抑制作用 (n=12~14)		モルモット心房 (n=6) 心房陽性変 時作用 (C)	子宮筋選択性	
	収縮強度 (A)	収縮回数 (F)		(A)-(C)	(F)-(C)
リトドリン	7.28±0.05	7.36±0.14	5.74±0.13	1.54	1.62
イソクスプリン	6.54±0.16	6.76±0.25	5.84±0.02	0.70	0.92
イソプロテレノール	9.86±0.17	9.93±0.20	8.60±0.11	1.26	1.33

子宮運動抑制作用と心房陽性変時作用における pD<sub>2</sub> 値の比較  
\* 子宮筋選択性は (A)-(C) および (F)-(C) で算出した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人5例にリトドリン塩酸塩 10mg を1回経口投与すると、速やかに吸収され、約1時間で最高血中濃度 10ng/mL に達した。以後血中濃度は消失半減期  $\alpha$  相：0.20,  $\beta$  相：1.36 時間で速やかに低下し、投与12時間後には検出限界付近となった。



健康成人に 10mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	
			$\alpha$ 相	$\beta$ 相
1.0	9.9	29.85	0.20	1.36

健康成人5例にリトドリン塩酸塩 1回 10mg 1日4回3日間および1回 20mg 1日4回2日間投与すると、1回 10mg の投与では各投与日最終投与後1時間の濃度にほとんど変化は認められず、1回 20mg の投与では血中濃度は1回 10mg 投与のほぼ2倍に達した。投与終了後は血漿中からきわめて速やかに消失した。

#### (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<sup>18)</sup>

10mg 1回経口投与 (健康成人) 約1時間

#### (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

該当資料なし

#### (2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (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

<参考> <sup>25)</sup>

雄性ラットに <sup>3</sup>H-リトドリン塩酸塩を経口投与すると、投与30分、2、4時間後の血漿タンパク結合率は12.1%から8.1%、3.3%へと経時的に低下した。

3. 吸収

健康成人5例にリトドリン塩酸塩10mgを経口単回投与したときの  $C_{max}$  は9.9ng/mL、AUCは29.85ng・hr/mLであった。<sup>18)</sup>

健康成人5例にリトドリン塩酸塩を100 $\mu$ g/分で1時間点滴静注したとき(投与量6mg)の  $C_{max}$  は31.7ng/mL、AUCは52.62ng・hr/mLであった。<sup>26)</sup>

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> <sup>27)</sup>

妊娠ラットを用いた<sup>3</sup>H-リトドリン塩酸塩経口投与時の脳組織内濃度は、最高血漿中濃度に対して3.6%であった。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考：静脈内投与> <sup>28)</sup>

妊娠39～40週の婦人に、リトドリン塩酸塩を72.2～149.1 $\mu$ g/分の速度で161～338分間静脈内持続注入した時の臍帯静脈血と母体静脈血のリトドリン濃度の比は0.263(0.066～0.544)であった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考> <sup>25)</sup>

母ラットに<sup>3</sup>H-リトドリン塩酸塩を2.0mg/93.0 $\mu$ Ci/kgを静脈内投与したときの乳汁中の放射能は、血漿中濃度の2～3倍で推移し、投与後24時間には消失した。

(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 <sup>25, 27)</sup>

非妊娠ラット、妊娠ラットを用いた<sup>3</sup>H-リトドリン塩酸塩経口投与で、それぞれ30分および1時間以内に大部分の臓器および組織で分布が最高となり、ほとんどの臓器および組織では投与4時間以後には急速に減少し、24時間以内にはほとんど消失した。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>29)</sup>

ヒトにおけるリトドリン塩酸塩の尿中排泄物の主代謝物について検討した結果、リトドリン塩酸塩の硫酸抱合体が多く、グルクロン酸抱合体がこれについだ。

### (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

該当資料なし

### (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<sup>18)</sup>

主として尿中に排泄される。

### (2) 排泄率<sup>18)</sup>

リトドリン塩酸塩 10mg を健康成人に単回投与した際、投与後 48 時間までに投与量の 85.5% が尿中に排泄され、そのほとんどは投与後 12 時間以内に尿中に排泄された。

### (3) 排泄速度

前項目参照

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 強度の子宮出血、子癇、前期破水例のうち子宮内感染を合併する症例、常位胎盤早期剥離、子宮内胎児死亡、その他妊娠の継続が危険と判断される患者〔妊娠継続が危険と判断される。〕

2.2 重篤な甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕

2.3 重篤な高血圧症の患者〔過度の昇圧が起こるおそれがある。〕

2.4 重篤な心疾患の患者〔心拍数増加等により症状が増悪するおそれがある。〕

2.5 重篤な糖尿病の患者〔過度の血糖上昇が起こるおそれがある。また、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることもある。〕  
〔8.1、11.1.4参照〕

2.6 重篤な肺高血圧症の患者〔肺水腫が起こるおそれがある。〕

2.7 妊娠16週未満の妊婦〔9.5.1参照〕

2.8 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の $\beta_2$ 受容体刺激作用により、甲状腺機能亢進症、高血圧症、心疾患、糖尿病、肺高血圧症を増悪するおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中、血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。投与前から口渇、多飲、多尿、頻尿等の糖尿病症状の有無や血糖値、尿糖、尿ケトン体等の観察を十分に行うこと。〔2.5、9.1.4、11.1.4参照〕

8.2 1日用量30mgを越えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。

8.3 切迫流産患者にはあらかじめ安静療法を試みた後に本剤を投与するとともに、症状の消失がみられた場合は漫然と継続投与しないこと。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者（重篤な甲状腺機能亢進症の患者を除く）

症状が増悪するおそれがある。

**9.1.2 高血圧症の患者（重篤な高血圧症の患者を除く）**

過度の昇圧が起こるおそれがある。

**9.1.3 心疾患の患者（重篤な心疾患の患者を除く）**

心拍数増加等により症状が増悪するおそれがある。

**9.1.4 糖尿病の患者（重篤な糖尿病の患者を除く）、糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者**

過度の血糖上昇があらわれることがある。また、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることもある。 [8.1、11.1.4参照]

**9.1.5 肺高血圧症の患者（重篤な肺高血圧症の患者を除く）**

肺水腫が起こるおそれがある。

**9.1.6 筋緊張性（強直性）ジストロフィー等の筋疾患又はその既往歴のある患者**

横紋筋融解症があらわれることがある。 [11.1.1参照]

**9.1.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者（重篤な過敏症の既往歴のある患者を除く）**

(解説)

本剤の $\beta_2$ 受容体刺激作用により、甲状腺機能亢進症、高血圧症、心疾患、糖尿病、肺高血圧症を増悪するおそれがある。

**(2) 腎機能障害患者**

設定されていない

**(3) 肝機能障害患者**

設定されていない

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦**

**9.5.1 妊娠16週未満の妊婦**

投与しないこと。本剤の臨床適用は切迫流・早産であるが、妊娠16週未満の症例に関する安全性及び有効性は確立していない。臨床試験において妊娠16週未満の症例数は少ない。 [2.7参照]

**(6) 授乳婦**

**9.6 授乳婦**

出産直前に本剤を投与した場合には、母乳栄養の有益性を考慮し、出産直後の授乳を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

**(7) 小児等**

設定されていない

**(8) 高齢者**

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 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
$\beta$ -刺激剤	作用が増強されることがある。	相加的に作用が増強される。
$\beta$ -遮断剤	作用が減弱されることがある。	$\beta$ 受容体において競合的に拮抗する。
カリウム減少性利尿剤 [11.1.3参照]	過度の血清カリウム低下が起こるおそれがある。	相加的にカリウム低下が増強される。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。[9.1.6参照]

##### 11.1.2 汎血球減少（頻度不明）

##### 11.1.3 血清カリウム値の低下（頻度不明）

[10.2参照]

##### 11.1.4 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス（頻度不明）

血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。

[2.5、8.1、9.1.4参照]

##### 11.1.5 新生児腸閉塞（頻度不明）

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	動悸・頻脈	顔面潮紅	不整脈（心室性期外収縮等）
肝臓			AST、ALTの上昇等
血液			血小板減少
精神神経系		ふらつき	振戦、しびれ
消化器		嘔気	腹痛
過敏症			発疹、紅斑
その他			唾液腺腫脹、高アマラーゼ血症（唾液腺型アマラーゼ増加）
胎児・新生児			胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児低血糖症

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

		切迫早産		切迫流産	計 (%)
		開発時	使用成績調査*	開発時	
調査症例数		434	1,434	254	2,122
副作用発現症例数 (発現率)		35 (8.06%)	35 (2.44%)	13 (5.12%)	83 (3.91)
副作用発現件数		42	42	16	100
中枢・末梢 神経系障害	手指振戦	8	4	2	14 (0.66)
	振戦		1		1 (0.05)
	ふらつき	1			1 (0.05)
	しびれ感		1		1 (0.05)
自律神経系 障害	心悸亢進(動悸)	27	24	9	60 (2.83)
	頻脈		3		3 (0.14)
消化管障害	嘔気	4	3	1	8 (0.38)
	心窩部不快感	1			1 (0.05)
	腹痛		3		3 (0.14)
	便秘		2		2 (0.09)
	嘔吐			1	1 (0.05)
一般的全身 障害	顔面潮紅	1		2	3 (0.14)
	脱力感		1		1 (0.05)

\*使用成績調査の期間：1986年4月30日～1992年4月29日

◆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

項目	層別*	症例数	副作用例数 (%)
年齢	～19歳	17	0 (0.00)
	20歳～29歳	896	24 (2.68)
	30歳～39歳	501	11 (2.20)
	40歳～	10	0 (0.00)
妊娠週数	～23週6日	66	3 (4.55)
	24週0日～29週6日	245	8 (3.27)
	30週0日～35週6日	835	22 (2.63)
	36週0日～	272	2 (0.74)
重症度	軽症	258	1 (0.39)
	中等症	154	4 (2.60)
	重症	22	1 (4.55)
併用薬	あり	294	15 (5.10)
	なし	1,106	18 (1.63)
合併症	あり	236	11 (4.66)
	なし	1,155	23 (1.99)
1日平均投与量	～5mg	4	0 (0.00)
	6mg～10mg	54	0 (0.00)
	11mg～15mg	1,025	22 (2.15)
	16mg～	346	14 (4.05)
使用期間	～3日	1,434	19 (1.33)
	～7日	1,420	3 (0.21)
	～14日	1,212	4 (0.33)
	～21日	868	1 (0.12)
	～1か月	641	1 (0.16)
	1か月～	491	3 (0.16)

市販後調査成績より集計

\*不明を除く

◆薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌：本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

**14.1 薬剤交付時の注意**

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

**15.1 臨床使用に基づく情報**

本薬の注射剤において、肺水腫、心不全、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、ショック、不整脈、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、胸水、母体の腸閉塞、胎児及び新生児における心不全、可逆的な新生児心室中隔壁の肥大、新生児低血糖、新生児高カリウム血症があらわれたとの報告がある。

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### 1) 骨格筋運動系・中枢神経系に及ぼす作用<sup>30)</sup>

骨格筋運動系には作用は認められなかった（マウス、ラット、ネコ）。0.1～10mg/kgの静脈内投与において、呼吸数の増加、低用量で軽度の自発運動の増加、高用量で自発運動の減少が認められた（マウス、ラット）。0.01～10mg/kgの静脈内投与で呼吸数、心拍数の増加が認められ、10mg/kg投与で軽度な脱力症状や嘔吐が観察された（イヌ）。1, 10mg/kgの静脈内投与により、体温の上昇が認められた（マウス、ウサギ）。0.1～10mg/kgの静脈内投与で、酢酸 writhing において高用量（10mg/kg）で writhing 数を抑制する傾向を示したが、Haffner 法では影響は認められなかった（マウス）。レセルピン眼瞼下垂を 10mg/kg の静脈内投与でやや抑制し、レセルピン体温低下を 0.1～10mg/kg で用量依存的に抑制した（マウス）。脳波に対して、一過性の徐波化傾向を示したが、各種の覚醒反応に対しては作用を示さなかった（ウサギ）。振戦、チオペンタール誘発睡眠に作用は認められなかった（マウス）。また、条件回避反応に影響を及ぼさなかった（ラット）。

#### 2) 呼吸・循環器系に及ぼす作用<sup>31)</sup>

気管平滑筋に対して用量依存的な弛緩作用を示し、カルバコールならびにヒスタミン誘発収縮に対し抑制作用を示した（モルモット）。0.01～10mg/kg 静脈内投与で用量依存的な呼吸数、心拍数の増加および血圧の低下が認められ、心電図に対しては 10mg/kg 投与で ST の低下が認められた（イヌ）。0.1mg/kg 静脈内投与で総頸動脈、大腿動脈ならびに筋肉血流量は増加し、腎血流量は減少した（イヌ）。

#### 3) 消化器系に及ぼす作用<sup>32)</sup>

10mg/kg の静脈内投与で腸管輸送能の抑制が認められた（マウス）。0.1～10mg/kg 静脈内投与で、胃・十二指腸および回腸運動を用量依存的に抑制した（ウサギ）。また、摘出回腸の自動運動を  $10^{-6}$ M 以上の用量で抑制した（モルモット）。10～100mg/kg 経口投与で用量依存的に胃液分泌量、総酸度、総酸分泌量を抑制したが、胃粘膜に対しては作用を認めなかった（ラット）。

#### 4) 自律神経系その他に及ぼす作用<sup>32)</sup>

10mg/kg の静脈内投与で上頸部交感神経節前線維刺激による瞬膜の収縮を軽度抑制した（ネコ）。しかし、摘出輸精管のノルエピネフリン誘発収縮には作用を認めなかった（ラット）。



## 5) その他の作用<sup>32, 33)</sup>

10～100mg/kg 経口投与で用量依存的に尿排泄量、尿中電解質 (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) の減少が認められた (ラット)。溶血作用および血液凝固系に対する作用は認められなかった (ウサギ)。カラゲニン足蹠浮腫を 30, 100mg/kg 経口投与で用量依存的に抑制した (ラット)。また、酢酸の腹腔内投与による血管透過性亢進を 0.1～10mg/kg 静脈内投与で用量依存的に抑制した (マウス)。漸増持続注入では 10 $\mu$ g/kg/分以上の投与量で血漿中のグルコースおよび 0.3 $\mu$ g/kg/分以上で遊離脂肪酸の上昇が認められ、1.0～3.0 $\mu$ g/kg/分以上で母体および胎仔の血漿中 K<sup>+</sup> の低下が認められた (妊娠ヒツジ)。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験<sup>34, 35)</sup>

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

動物	性	経口	静脈内	皮下	筋肉内	腹腔内
ICR 系マウス	♂	2,175	71	815	433	298
	♀	2,550	91	880	480	286
SD 系ラット	♂	1,840	83	980	910	352
	♀	2,020	98	1,120	1,200	330
SD 系 妊娠ラット	♀	—	108	—	—	—
イヌ	♂ ♀	2,458	128	—	—	—

### (2) 反復投与毒性試験

#### ア) 亜急性毒性<sup>36)</sup>

SD 系ラットにリトドリン塩酸塩 (8, 32, 125, 500, 2,000mg/kg) を 5 週間経口投与した結果、高・中用量群で心筋の変性および線維化がみられた。また、各群で散発性の変化がみられたが、回復性を示した。

毒性学的な無影響量は雄で 8mg/kg、雌で 32mg/kg であった。

SD 系ラットにリトドリン塩酸塩、イソクスプリン塩酸塩、イソプロテレノール塩酸塩、サルブタモール硫酸塩 (いずれも 30, 100, 300mg/kg、リトドリン塩酸塩のみ 1,000mg/kg 追加) を 4 週間経口投与し、心臓に対する影響について比較検討した。その結果、心毒性作用はイソプロテレノール塩酸塩が最も顕著であり、リトドリン塩酸塩は他の 3 剤に比較して毒性は弱かった。

#### イ) 慢性毒性<sup>37)</sup>

ビーグル犬にリトドリン塩酸塩 (2.5, 25, 250mg/kg) を 26 週間経口投与した結果、高用量群で薬理作用に基づく変化ならびに心筋の線維化などがみられた。毒性学的な無影響量は 2.5mg/kg であった。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>37～42)</sup>

妊娠前および妊娠初期投与試験（ラット）、器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）、周産期および授乳期投与試験（ラット）を経口投与にて実施した。その結果、雌雄の生殖機能に及ぼす影響、催奇形性作用、F<sub>1</sub>の生殖機能、F<sub>2</sub>の催奇形性作用は認められなかった。また、妊娠後期投与試験（アカゲザル）を経口投与にて実施した結果、特に問題となる所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

ア) 抗原性試験<sup>43)</sup>

モルモットを用いた種々の試験において、リトドリン塩酸塩は抗原性を有さなかった。

イ) 変異原性試験<sup>44)</sup>

修復試験、復帰変異試験および小核試験によりリトドリン塩酸塩は突然変異原性作用を有さなかった。

## 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	有効期間：3年
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	規制区分：処方箋医薬品
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	(PTP)      100錠 [10×10] 500錠 [10×50]
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ウテメリン注 50mg (キッセイ薬品) 同 効 薬： 切迫流産の適応を持つ薬剤 ピペリドレート塩酸塩, イソクスプリン塩酸塩 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン  切迫早産の適応を持つ薬剤 ピペリドレート塩酸塩, イソクスプリン塩酸塩 硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖
7. 国際誕生年月日	1972年8月
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	ウテメリン錠 5mg      : 2004年2月24日, 21600AMZ00265000 ウテメリン (旧製品名) : 1986年4月30日, 61AM-3219
9. 薬価基準収載年月日	ウテメリン錠 5mg      : 2004年7月9日 ウテメリン (旧製品名) : 1986年6月19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	効能・効果追加年月日 : 1994年3月4日 効能・効果追加内容    : 「切迫流産」
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	「切迫早産」 再審査結果公表年月日 : 1994年3月4日  「切迫早産」1,434例について, 使用成績調査を実施し1992年7月29日に再審査申請を行い, 1994年3月4日に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。 なお, 「切迫流産」については再審査指定されていない。
12. 再審査期間	1986年4月30日～1992年4月29日(終了)

- |                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| 13. 長期投与の可否               | 本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載<br>医薬品コード | 2590004F1192             |
| 15. 保険給付上の注意              | 該当しない                    |

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 坂元正一ほか：医学のあゆみ, 133(10), 734-751, 1985. ID : 11812
- 2) 坂元正一ほか：産科と婦人科, 58(9), 1597-1615, 1991. ID : 11643
- 3) 坂元正一ほか：周産期医学, 13(8), 1313-1319, 1983. ID : 11877
- 4) 北川浩明ほか：産科と婦人科, 52(3), 398-404, 1985. ID : 11830
- 5) 石川雅嗣ほか：産婦人科の世界, 42(4), 347-353, 1990. ID : 11710
- 6) 佐藤郁夫ほか：産婦人科の実際, 39(6), 955-960, 1990. ID : 11689
- 7) 成田喜代司ほか：周産期医学, 19(7), 1001-1007, 1989. ID : 11729
- 8) 馬島秀泰ほか：産婦人科の実際, 40(13), 2237-2245, 1991. ID : 11615
- 9) 綱脇 現ほか：産婦人科の実際, 41(3), 365-375, 1992. ID : 11608
- 10) 前田一雄ほか：診療と新薬, 22(1), 31-39, 1985. ID : 11840
- 11) 竹内正七ほか：産科と婦人科, 52(1), 127-132, 1985. ID : 11856
- 12) 中田浩一ほか：診療と新薬, 21(12), 2609-2615, 1984. ID : 11846
- 13) 岩崎まり子ほか：産科と婦人科, 52(2), 273-278, 1985. ID : 11842
- 14) 萩庭一元ほか：産婦人科の世界, 37(2), 171-175, 1985. ID : 11829
- 15) 秦 和子ほか：診療と新薬, 21(10), 2151-2157, 1984. ID : 11860
- 16) 成田喜代司ほか：産科と婦人科, 51(8), 1227-1235, 1984. ID : 11866
- 17) 風戸貞之ほか：産婦人科の世界, 36(8), 635-642, 1984. ID : 11864
- 18) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (社内資料)
- 19) 池田 滋ほか：Jpn J Pharmacol, 36(4), 477-484, 1984. ID : 11857
- 20) 和泉秀隆ほか：Br J Pharmacol, 76(3), 463-471, 1982. ID : 12505
- 21) 池田 滋ほか：Jpn J Pharmacol, 35(3), 319-326, 1984. ID : 11867
- 22) 池田 滋ほか：日本産科婦人科学会雑誌,  
35(11), 1963-1971, 1983. ID : 11873
- 23) 藤本征一郎ほか：Asia-Oceania J Obstet Gynaecol,  
9(3), 325-333, 1983. ID : 11868
- 24) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報, 9(1), 1-5, 1983. ID : 11875
- 25) 西山雅彦ほか：医薬品研究, 16(1), 108-122, 1985. ID : 11817
- 26) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (社内資料) ID : 11996
- 27) 西山雅彦ほか：医薬品研究, 16(1), 123-129, 1985. ID : 11816
- 28) 藤本征一郎ほか：産婦人科の世界, 37(4), 399-402, 1985. ID : 11818
- 29) フィリップスデュフェー社資料. ID : 11977
- 30) 池田 滋ほか：日本薬理学雑誌, 84(3), 311-326, 1984. ID : 11863
- 31) 池田 滋ほか：応用薬理, 29(2), 183-193, 1985. ID : 11827
- 32) 池田 滋ほか：応用薬理, 29(2), 195-207, 1985. ID : 11826
- 33) 赤羽増夫ほか：Asia-Oceania J Obstet Gynaecol,  
10(3), 403-409, 1984. ID : 11861
- 34) 伊坂哲男ほか：基礎と臨床, 18(11), 5704-5712, 1984. ID : 11859
- 35) 百瀬泰紀ほか：基礎と臨床, 18(11), 5713-5717, 1984. ID : 11858
- 36) 西垣敏明ほか：基礎と臨床, 18(12), 6203-6232, 1984. ID : 11853
- 37) 柴野隆司ほか：基礎と臨床, 19(1), 304-358, 1985. ID : 11837
- 38) 今井憲次ほか：基礎と臨床, 18(12), 6261-6270, 1984. ID : 11848
- 39) 大場光文ほか：基礎と臨床, 18(12), 6271-6282, 1984. ID : 11849
- 40) 平沢和男ほか：基礎と臨床, 19(3), 1351-1357, 1985. ID : 11824
- 41) 今井憲次ほか：基礎と臨床, 19(4), 2002-2018, 1985. ID : 11820
- 42) 谷岡功邦ほか：実中研・前臨床研究報, 9(1), 7-18, 1983. ID : 11874
- 43) 池田 滋ほか：基礎と臨床, 19(3), 1364-1371, 1985. ID : 11822
- 44) 池田 滋ほか：基礎と臨床, 19(3), 1359-1363, 1985. ID : 11823

ID : 文献参照番号

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

### XIII. 備考

その他の関連資料

