※※2015年４月改訂（―― 部分、第11版）
※2013年３月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号
87 2123

βブロッカー

承認番号	21300AMZ00596
薬価収載	2001年９月
販売開始	1984年５月
再審査結果	1988年１月

※※ 処方箋医薬品
※※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

小児用ミケラン®細粒0.2%

カルテオロール塩酸塩細粒

Pediatric Mikelan® fine granules 0.2%

貯　　法：室温保存
使用期限：製造後５年（外箱等に表示）

TD14X2B17

〔禁　忌（次の患者には投与しないこと）〕
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者［気管支筋収縮作用により、喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。］
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者［アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。］
4. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞不全症候群、洞房ブロックのある患者［刺激伝導系に対し抑制的に作用し、症状を悪化させるおそれがある。］
5. 心原性ショックの患者［心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。］
6. 肺高血圧による右心不全のある患者［心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。］
7. うっ血性心不全のある患者あるいは、そのおそれのある患者［心収縮力抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。］
8. 低血圧症の患者［降圧作用により症状を悪化させるおそれがある。］
9. 未治療の褐色細胞腫の患者（**《用法・用量に関連する使用上の注意》**の項参照）

〔組成・性状〕
1. 組成

販売名	有効成分	添加物
小児用ミケラン細粒0.2%	１g中カルテオロール塩酸塩2mg	D－マンニトール、精製白糖、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸

2. 製剤の性状
本剤は白色の細粒で、においはなく、味は甘い。

〔効能・効果〕
ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作

〔用法・用量〕
通常、乳幼児には１日量として体重１kg当り0.1～0.15g（カルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg）を、朝・夕の２回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
《用法・用量に関連する使用上の注意》
褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

〔使用上の注意〕
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつ症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。］
(2)徐脈、房室ブロック（Ⅰ度）のある患者［心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。］
(3)重篤な肝・腎機能障害のある患者［薬物代謝の遅延等で副作用が出現するおそれがある。］
(4)末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［末梢血管収縮作用により、症状が悪化するおそれがある。］
(5)甲状腺中毒症の患者［頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。（「**2. 重要な基本的注意**(3)」の項参照）］
(6)異型狭心症の患者［類薬で症状を悪化させたとの報告がある。］

2. 重要な基本的注意
(1)投与が長期にわたる場合は、**心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）**を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピン硫酸塩水和物を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
(2)類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症の患者で、急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。
(3)甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
(4)手術前24時間は投与しないことが望ましい。

3. 相互作用
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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に交感神経抑制作用を増強させる。
血糖降下剤 インスリン トルブタミド アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、β遮断作用により低血糖の回復を遅れさせる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には用量に注意すること。	相互に作用が増強される。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。β遮断剤を先に中止し、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩を徐々に減量すること。	クロニジン塩酸塩はα_2受容体に選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコラミンの上昇が起こる。この時、β受容体遮断薬を併用すると上昇したカテコラミンの作用のうち、β受容体刺激作用が遮断され、α受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こるおそれがある。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予想される。
クラスⅠ抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド プロカインアミド塩酸塩 アジマリン等	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に心機能抑制作用を増強させる。
ジギタリス製剤	徐脈、房室ブロック等の伝導障害があらわれるおそれがあるので、心機能に注意すること。	相加的に心刺激伝導抑制作用を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する他の薬剤 降圧剤 硝酸剤等	降圧作用が増強するおそれがある。 併用する場合には、用量に注意すること。	降圧作用を増強させる。

4. 副作用

調査症例459例中５例(1.09％)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。その内訳は皮疹が２件(0.44％)、低血糖、喘息症状の悪化、腹痛、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇がそれぞれ１件(0.22％)であった。(承認時及び再審査終了時) なお、この他にも小児で低血糖症状があらわれたとの自発報告がある[1)]。本剤及び同一薬効成分(カルテオロール塩酸塩)含有の製剤であるミケラン錠５mg、ミケラン細粒１％で報告されている副作用は次のとおりである。以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

(1)重大な副作用

1) **低血糖**(0.1～5％未満)：小児で**意識障害、痙攣**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと(低血糖症状があらわれた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察すること。)。また、保護者に対し患児の状態(悪寒、顔面蒼白、多量の発汗、不機嫌、意識もうろう状態等の低血糖に伴う症状)を十分観察するよう注意を与えること。

2) **房室ブロック**(頻度不明*)、**洞不全症候群**(0.1％未満)、**洞房ブロック**(頻度不明*)、**洞停止**(頻度不明*)**等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全(又はその悪化)**(0.1％未満)、**冠攣縮性狭心症**(頻度不明*)：房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全(又はその悪化)、冠攣縮性狭心症等があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、必要に応じ、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **失神**(頻度不明*)：高度な徐脈に伴う失神があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
循環器	めまい･ふらつき･立ちくらみ、徐脈	動悸、息切れ、低血圧、胸痛等	
精神神経系	頭痛・頭重感	眠気、不眠、振戦、耳鳴、抑うつ感、不安感、悪夢、耳の蟻走感等	
消化器	腹部不快感､嘔気	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、鼓腸等	口内炎
呼吸器		呼吸困難、咳・痰、喘息様症状、上気道閉塞感等	
眼		目がしょぼつく等	霧視､涙液分泌減少[注1)]
過敏症[注2)]	皮疹	皮膚瘙痒感等	
肝　臓			AST (GOT)、ALT (GPT)、LDHの上昇
その他	倦怠感、脱力感	浮腫、ほてり、疲労感、頻尿、筋肉痛[注2)]	総コレステロール値の上昇､手足のしびれ､下肢冷感､発汗､腓腸筋痙攣(こむらがえり)[注2)]､血清CK(CPK)値の上昇

注1) β遮断剤の投与により発現したとの報告があるので、このような場合には投与を中止すること。
注2) 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。
＊：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

5. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 過量投与

(1)症状：過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

(2)処置：過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

1) 徐脈、完全房室ブロック:アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペーシングを適用すること。
2) 心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
3) 気管支痙攣：β_2刺激剤又はアミノフィリン水和物を静注等の投与や補助呼吸を適用すること。

これらの処置の間は常に観察下におくこと。

7. 適用上の注意

服用に際し、水、ミルクあるいは牛乳に溶解してもさしつかえない。なお、本剤を水に溶解した場合、わずかに白濁する。

8. その他の注意

β遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 吸収[2)]

健康成人にカルテオロール塩酸塩を10～30mg経口投与した場合、速やかに吸収され、血中濃度は約１時間後に最高に達する。血中濃度の半減期は約５時間である。

2. 代謝・排泄[2～6)]

(1)健康成人にカルテオロール塩酸塩を10～30mg経口投与した場合、その約70％が未変化体として尿中に排泄され、一部はCYP2D6により水酸化され、8－ヒドロキシカルテオロールとして排泄される[2, 3)]。なお、代謝産物に、本剤をしのぐ薬理作用・毒性は認められていない[4, 5)]。

(2)患者にカルテオロール塩酸塩0.2～0.3mg/kgを経口投与した場合、健康成人と同様に未変化体と8－ヒドロキシカルテオロールが尿中に排泄されることが確認されている[6)]。

〔臨床成績〕

国内16施設で総計166例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。ファロー四徴症に対しては、139例中、「有用」以上の判定を得たものは123例(有用率88.5％)であった[7～9)]。

また、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする交叉比較試験において本剤は、「チアノーゼ発作の回数と程度」及び「チアノーゼ発作の持続時間」に対する改善効果に優れ、副作用を加味した有用度においても優れることが明らかにされている。

〔薬効薬理〕

1. アドレナリン性β受容体遮断作用[10～13)]

カルテオロール塩酸塩は強力なアドレナリン性β受容体遮断作用を示す。これがチアノーゼ発作に対する治療薬としての本剤の主たる薬理作用である。

(1)麻酔犬及びその摘出臓器を用いた*in vitro*の実験において、カルテオロール塩酸塩は心臓神経刺激あるいは体液性因子による心拍数上昇、心筋収縮力増大に拮抗する[10～12)]。

(2)麻酔した幼若犬においても成熟犬と同様に、カルテオロール塩酸塩はイソプレナリンによる心拍数増大と血圧下降に対し拮抗する[13)]。

2. 作用持続時間[14, 15)]

(1)麻酔犬において、カルテオロール塩酸塩のアドレナリン性β受容体遮断作用は長時間持続する[14)]。

(2)健康成人での運動負荷試験において、カルテオロール塩酸塩の心拍数上昇抑制効果は長時間持続する[15)]。

3. 内因性交感神経刺激様作用[11, 13, 16, 17)]

(1)麻酔開胸犬において、カルテオロール塩酸塩はアドレナリン性β受容体遮断用量での陰性変時・変力作用は弱く、大量投与で心臓興奮作用があらわれ、除神経・レセルピン処理下では低用量からそれが明確にあらわれる[11, 16)]。

(2)幼若犬においても、カルテオロール塩酸塩の心機能抑制作用は弱く、大量投与で心臓興奮作用があらわれることが確認されている[13)]。

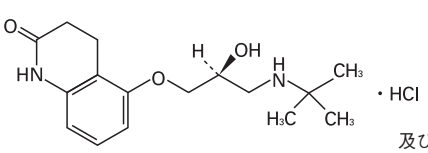
(3)健康成人において、カルテオロール塩酸塩は安静時の心拍数に影響を与えず、心機能抑制作用も弱いことが確認されている[17)]。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：カルテオロール塩酸塩
〔Carteolol Hydrochloride(JAN)〕

化学名：5-[(2*RS*)-3-(1, 1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3, 4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：$C_{16}H_{24}N_2O_3$・HCl
分子量：328.83
性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)又は酢酸(100)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.0～6.0である。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。
融点：約277℃(分解)

〔包　装〕
小児用ミケラン細粒0.2%：［プラスチックボトル］100g

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

1)厚生省医薬品副作用情報　No.77，3～4，1986年2月
2)Morita, S. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res.，**27**(II)，2380-2383，1977
3)Kudo, S. et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.，**52**(6)，479-485，1997
4)内多　稔ほか：薬学雑誌，**96**(5)，571-577，1976
5)石原高文ほか：社内資料(代謝産物の一般薬理作用)，1976
6)笹辺裕行ほか：社内資料(尿中代謝産物の定量)，1982
7)森　忠三ほか：第86回日本小児科学会発表，1983，大阪
8)長嶋正實ほか：小児科臨床，**36**(2)，415-424，1983
9)石原義紀ほか：小児科診療，**42**(6)，772-777，1979
10)Hashimoto, K. et al.：Jpn. J. Pharmacol.，**26**(4)，504-506，1976
11)Yabuuchi, Y. et al.：Jpn. J. Pharmacol.，**24**(6)，853-861，1974
12)岳中典男ほか：日薬理誌.，**71**(2)，221-230，1975
13)山下修司ほか：社内資料(イヌにおけるβ-遮断作用)，1982
14)Nakagawa, K. et al.：J. Med. Chem.，**17**(5)，529-533，1974
15)仁木敏晴ほか：心臓，**7**(10)，1151-1158，1975
16)Taira, N. et al.：Jpn. J. Pharmacol.，**28**(3)，473-483，1978
17)佐藤　光ほか：臨床成人病，**6**(5)，815-824，1976

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電 話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

製造販売元
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

TD14X2B17