

貯法：

室温保存

徐放性降圧剤

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

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)

ロプレソール[®] SR錠 120mg

Lopresor[®] SR Tablets 120mg

メトプロロール酒石酸塩徐放錠




承認番号	22000AMX02003000
薬価収載	2008年12月
販売開始	1992年5月
再審査結果	1998年3月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分及び他のβ-遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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〔本症でみられる心筋収縮力抑制を増強するおそれがある。〕
3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 心原性ショック、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全の患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
5. 重症の末梢循環障害（壊疽等）のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
6. 未治療の褐色細胞腫の患者（用法及び用量に関連する使用上の注意）の項参照
7. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

ロプレソール SR錠120mg	成分・含量	1錠中メトプロロール酒石酸塩（日局）120mg		
	添加物	ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、グリセリン脂肪酸エステル、ヒプロメロース、リン酸水素カルシウム、セルロース、三二酸化鉄、酸化チタン、マクロゴール その他1成分		
	性状	淡黄色の長円形をした割線入りのフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	CG 121		
大きさ(約)	長径：17.1mm 短径：5.7mm 厚さ：4.5mm 質量：0.412g			

【効能又は効果】

本態性高血圧症（軽症～中等症）

【用法及び用量】

通常、成人には1日1回1錠（メトプロロール酒石酸塩として120mg）を朝食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈用法及び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) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔喘息等の症状を誘発・悪化させるおそれがあるため、気管支拡張剤を併用するなど慎重に投与すること。〕

- (2) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を誘発するおそれがあるため、観察を十分に行い、ジギタリス製剤を併用するなど慎重に投与すること。〕
- (3) 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、かつ低血糖の前駆症状である頻脈等の症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
- (4) 重篤な肝・腎障害のある患者〔代謝又は排泄が遅延するおそれがある。〕
- (5) 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ため心機能に注意すること。〕（【禁忌】3. の項参照）
- (6) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 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）
- (8) 末梢循環障害（レイノー症候群、間欠性跛行症等）のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（【禁忌】5. の項参照）
- (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (10) 小児等（「7. 小児等への投与」の項参照）

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、必要に応じてアトロピンを投与するなど対症療法を行うこと。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。特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (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ため、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48時間は投与しないことが望ましい。
- (5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝されることから、本酵素の活性に影響する薬剤との併用には注意すること。（【薬物動態】の項参照）

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 β-遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	過剰の交感神経抑制を来し、徐脈、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、用量に注意すること。	共に交感神経抑制作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン グリベンクラミド 等	血糖降下作用を増強 することがある。また、 低血糖症状（頻脈等） をマスクすることがある ので、血糖値に注意す ること。	本剤のβ-遮断作用に より、低血糖からの回 復が遅れることがあり、 また、低血糖に伴う交 感神経系の症状をマス クする。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム等	相互に作用が増強さ れ、過度の降圧又は 心機能抑制があらわ れることがあるので、 用量に注意すること。	共に陰性変時・変力 作用、降圧作用を有 するため。
クロニジン	クロニジンの投与中 止後のリバウンド現 象（血圧上昇）を増 強するおそれがある。 クロニジンの投与を 中止する場合には、 本剤を数日前に中止 し、経過を観察して から行うこと。	クロニジンの投与中 止により血中ノルアド レナリンが増加した 場合、本剤のβ-遮 断作用によりα-刺激 作用（血管収縮作用） が優位となるため。
Class I 抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド アジマリン等 Class III 抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制が あらわれることがあ るので、用量に注意 すること。	共に心機能抑制作用 を有するため。
ミラベグロン	本剤のAUCが3.29倍 上昇したとの報告が あり、本剤の作用が 増強するおそれがある。	ミラベグロンの CYP2D6阻害作用に より、本剤の血中濃 度が上昇する可能性 がある。
抗不整脈剤 キニジン プロパフェノン アミオダロン等 シメチジン 選択的セロトニン再 取込み阻害剤 パロキセチン等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミ ン等	本剤の血中濃度が上 昇し、作用が増強す ることがあるので、 用量に注意すること。	これらの薬剤の肝代 謝酵素阻害作用によ り本剤の代謝が抑制 されたと考えられる。
麻酔剤 セボフルラン等	過剰の交感神経の抑 制を起こす可能性が あるので心機能等に 注意すること。	共に交感神経抑制作 用を有するため。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長 し、徐脈、房室ブロ ック等があらわれる おそれがあるので、 心機能に注意す ること。	共に刺激伝導速度の 抑制作用を有するた め。
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 弱することがあるので、 用量に注意す ること。	非ステロイド性抗 炎症剤は、血管拡張作 用を有する腎プロス タグランジンの合成 ・遊離を阻害し血圧 を上昇させることが ある。
降圧作用を有する他 の薬剤 ニトログリセリン タダラフィル等	過度の降圧を来すお それがあるので、用 量に注意すること。	共に降圧作用を有す るため。
フィンゴリモド	フィンゴリモドの投 与開始時に本剤を併 用すると重度の徐脈 や心ブロックが認め られることがある。	共に徐脈や心ブロッ クを引き起こすおそ れがある。
ヒドラルジン	本剤の血中濃度が上 昇し、作用が増強す ることがあるので、 用量に注意す ること。	ヒドラルジンは肝血 流量を増加させ、本 剤の初回通過効果を 減少させると考えら れる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低 下し、作用が減弱す ることがあるので、 用量に注意す ること。	リファンピシンの肝 代謝酵素誘導作用に より本剤の代謝が促 進されると考えられ る。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リドカイン	リドカインの血中濃 度を上昇させること があるので、用量に 注意すること。	本剤による肝血流量 の減少及び肝代謝酵 素活性阻害によりリ ドカインの代謝を遅 延させると考えられ る。

4. 副作用

総症例6,860例中何らかの副作用が報告されたのは、297例（4.33%）であった。主な症状は徐脈63件（0.92%）、めまい・ふらつき53件（0.77%）、けん怠感23件（0.34%）、頭痛20件（0.29%）、ALT（GPT）上昇20件（0.29%）、AST（GOT）上昇11件（0.16%）、トリグリセライド上昇11件（0.16%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

(1) 重大な副作用

以下のような副作用があらわれることがある。これらの副作用を疑わせる臨床検査所見及び症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 心原性ショック（頻度不明）
- 2) うっ血性心不全（0.1%未満）、房室ブロック（0.1%未満）、徐脈（0.1%～5%未満）、洞機能不全（頻度不明）
- 3) 喘息症状の誘発・悪化（0.1%未満）
- 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
眼 ^{注1)}	涙液分泌減少、結膜炎	—	視覚障害（霧視等）
過敏症 ^{注1)}	光線過敏症	発疹（乾癬型等）	そう痒
血液	—	—	血小板減少
循環器	起立性低血圧 ^{注2)}	—	心室性期外収縮、低血圧、動悸、末梢循環障害（四肢の冷え・しびれ等）
呼吸器	鼻炎、気管支痙攣	—	息切れ、鼻閉
精神神経系	幻覚、感覚異常、注意力障害、神経過敏、不安、健忘、錯乱	めまい・ふらつき、頭痛	不眠、眠気、抑うつ、悪夢
消化器	下痢	腹痛	悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、胸やけ、口渇、腹部膨満感
肝臓	—	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	—
その他	脱毛、難聴、関節痛、筋痙直、体重増加、勃起障害、乾癬悪化	けん怠感、胸部圧迫感、トリグリセライドの上昇	浮腫、疲労感、耳鳴、性欲減退、発汗、CK（CPK）の上昇、味覚異常

注1) 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。

注2) ごくまれに失神を伴うことがある。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。（「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 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。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与により、重度の低血圧、洞性徐脈、房室ブロック、心筋梗塞、心不全、心原性ショック、心停止、気管支痙攣、意識障害（又は昏睡）、痙攣、悪心、嘔吐、チアノーゼ等の症状が起こるおそれがある。

処置：

○過度の徐脈

アトロピンを静注する。効果不十分な場合には β -刺激剤（ドブタミン等）を投与する。又は一時的にペースメーカーを使用する。

○過度の低血圧

低血圧には昇圧剤（アドレナリン、ドパミン、ドブタミン等）を投与する。

○心不全

利尿剤、ジギタリス製剤を投与する。

○気管支痙攣

β_2 -刺激剤（サルブタモール等）又はアミノフィリンを静注する。

これらの処置の間は患者を常に観察下におくこと。

また、過度の徐脈、過度の低血圧、心不全の処置には、グルカゴンが有効な場合もある。

9. 適用上の注意

(1) 服用時：本剤は二分片して服用可能であるが、徐放性製剤であることよりかまわずに服用させること。

(2) 薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

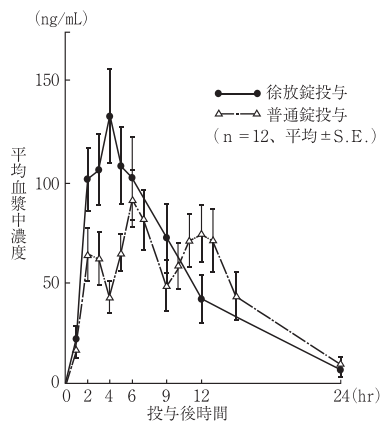
10. その他の注意

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. 血漿中濃度

健康成人を二群に分け、徐放錠（120mg）を朝食後1日1回、普通錠（40mg）を毎食後1日3回cross over投与した場合の平均血漿中濃度推移と各々の血漿中濃度より算出した薬物動態パラメーターは以下のとおりであり、両者のバイオアベイラビリティは同等であった。¹⁾



		Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
徐放錠朝食後1日1回服用	平均±S.E.	135.5±23.2	3.7±0.2	1,251.8±270.1
普通錠食後1日3回服用	平均±S.E.	105.8±15.5	6.7±0.8	1,141.3±224.3

(n=12)

2. 食事の影響

健康成人に徐放錠1錠を投与した時、食後投与でのCmax、AUCは空腹時投与に比べ有意に高く、食事によるバイオアベイラビリティの増加が認められている。²⁾

3. 分割錠の徐放性

健康成人に徐放錠1錠とその1/2分割錠を単回投与した時、分割錠投与時のCmax、AUCは1錠投与時のほぼ半分となり、またT_{1/2}はほとんど差がなく、非分割錠と同等な徐放特性が認められている。

4. 蓄積性

健康成人に徐放錠を1日1回10日間連続投与し、血漿中濃度を検討した結果、蓄積性は認められていない。³⁾

5. 代謝・排泄

メトプロロールは主として肝において代謝され、腎から排泄される。⁴⁾H-メトプロロール50mgを経口投与した場合の尿中総排泄率は投与量の90%以上（24時間値）であり、未変化体として3～5%が排泄された。⁴⁻⁶⁾なお、メトプロロールの主な代謝酵素はCYP2D6（70～80%）とされている。⁷⁾（外国人のデータ）

【臨床成績】

本態性高血圧症を対象とした一般臨床試験において有効率は68.4%（67/98）であり、年齢、罹病期間、投与前の血圧等と降圧効果の間には一定の傾向はなかった。

また、二重盲検試験において徐放錠1日1回投与の有用性が認められている。^{8,9)}

1年間にわたる長期投与試験において良好な降圧効果が維持された。¹⁰⁾

【薬効薬理】

1. β -遮断作用—心行動態に対する作用

メトプロロール酒石酸塩は健康成人の運動負荷による心拍数の増加、収縮期血圧の上昇をプロプラノロールと同程度に抑制する。その最大効果は、健康成人にメトプロロール酒石酸塩普通錠（以下普通錠と略す）を1回経口投与したとき、投与1～2時間後にみられ、6～8時間後においても抑制効果が認められている。¹¹⁻¹⁴⁾一方、イソプロテレノール負荷による頻脈を抑制する作用はプロプラノロールより弱い。¹²⁾

健康成人に普通錠を1回経口投与したとき、安静時の心拍数、心拍出量は投与1時間後をピークとして有意に減少するが、血圧はほとんど変化を示さない。¹⁵⁾高血圧症患者に連続経口投与した場合には、心拍数、心拍出量の減少と共に血圧の有意な低下が認められている。¹⁶⁾なお、メトプロロール酒石酸塩には、内因性 β -受容体刺激作用は認められていない（ネコ）。¹⁷⁾

2. β_1 -選択性

通常、臨床投与量のメトプロロール酒石酸塩は、気管支平滑筋、血管平滑筋等に分布する β_2 -受容体にはほとんど影響を与えないことが下記のごとく認められている。

(1) 普通錠を1回経口投与したとき、気管支喘息患者の安静時呼吸機能あるいはイソプロテレノール負荷時の気道反応性には、ほとんど影響を与えない。^{18,19)}

また、軽症ないし中等症の気管支喘息患者にテルブタリン硫酸塩と連続併用投与した場合、喘息症状及び肺機能の悪化は認められていない。²⁰⁻²²⁾

(2) アドレナリン負荷時の前腕血流量の増加に対する影響は少ない。²³⁾

3. 降圧効果

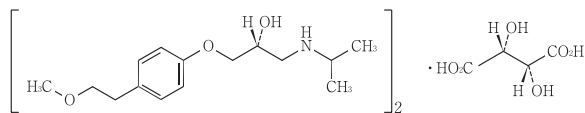
自然発症高血圧ラット（SHR）、副腎再生高血圧ラットにおいて、メトプロロール酒石酸塩の連続投与により明らかな抗高血圧作用が認められている。また、血漿レニン活性の有意な低下が認められている（健康成人¹⁵⁾、高血圧症例²⁴⁾）。

4. 血圧日内変動

本態性高血圧症患者にメトプロロール酒石酸塩徐放錠を1日1回投与したとき、24時間にわたって安定した降圧効果が持続し、血圧日内変動幅には影響を与えないことが認められている。²⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：メトプロロール酒石酸塩 (Metoprolol Tartrate)

化学名：(2*RS*)-1-[4-(2-Methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemi-(2*R*,3*R*)-tartrate

分子式：(C₁₅H₂₅NO₃)₂ · C₄H₆O₆

分子量：684.81

性状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (95) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。
旋光度 [α]_D²⁰：+7.0～+10.0° (乾燥後、1.0g、水、50mL、100mm)

分配係数：0.98 (1-オクタノール/pH7.4緩衝液、37℃)

【包装】

ロブレソールSR錠120mg 100錠 (PTP) 500錠 (PTP)
700錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 清水秀利ほか：薬物動態 6(4), 567, 1991 [LOPJ00447]
- 2) 清水秀利ほか：薬物動態 6(4), 573, 1991 [LOPJ00448]
- 3) 清水秀利ほか：薬物動態 6(4), 579, 1991 [LOPJ00449]
- 4) Regårdh, C.G. et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm. 2(4), 347, 1974 [LOPM00015]
- 5) Borg, K.O. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 36(Suppl. V), 125, 1975 [LOPM00026]
- 6) Kendall, M.J. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2(2), 73, 1977 [LOPM00251]
- 7) Bertz, R.J. et al. : Clin. Pharmacokinet. 32(3), 210, 1997 [LOPS00497]
- 8) 吉利 和ほか：薬理と治療 15(1), 209, 1987 [LOPJ00218]
- 9) 武田忠直ほか：臨床医薬 7(4), 835, 1991 [LOPJ00430]
- 10) 柘山幸志郎ほか：臨牀と研究 64(1), 243, 1987 [LOPJ00230]
- 11) 榊原 博ほか：薬理と治療 7(5), 1334, 1979 [LOPJ00024]
- 12) Johnsson, G. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 36(Suppl. V), 69, 1975 [LOPM00028]
- 13) Johnsson, G. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 36(Suppl. V), 31, 1975 [LOPM00025]
- 14) Regårdh, C.G. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 36(Suppl. V), 45, 1975 [LOPM00024]
- 15) 松下 哲ほか：心臓 10(7), 676, 1978 [LOPJ00017]
- 16) 築山久一郎ほか：心臓 9(8), 698, 1977 [LOPJ00005]
- 17) Åblad, B. et al. : Life Sci. 12/I(3), 107, 1973 [LOPM00001]
- 18) 滝島 任ほか：臨牀と研究 54(10), 3353, 1977 [LOPJ00007]
- 19) Thiringer, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 10(3/4), 163, 1976 [LOPM00101]
- 20) 可部順三郎ほか：アレルギー 30(1), 33, 1981 [LOPJ00063]
- 21) 牧野莊平ほか：アレルギーの臨牀 1(5), 57, 1981 [LOPJ00067]
- 22) 滝島 任ほか：薬理と治療 8(7), 2451, 1980 [LOPJ00041]
- 23) Johnsson, G. : Acta Pharmacol. Toxicol. 36(Suppl. V), 59, 1975 [LOPM00037]
- 24) 山下秀光ほか：臨牀と研究 57(3), 907, 1980 [LOPJ00037]
- 25) 吉利 和ほか：薬理と治療 15(1), 173, 1987 [LOPJ00216]

【文献請求先】

** 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

電話 0120-753-280

(01)

**  製造販売
サンファーマ株式会社
東京都港区芝公園1-7-6

**  販売
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10