

# 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2008に準拠して作成

 $\beta$ -受容体遮断剤劇薬  
処方せん医薬品**アドビオール<sup>®</sup>錠 5mg**  
**ADOBIOL<sup>®</sup> TABLETS 5mg**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1錠中 日局 ブフェトロール塩酸塩 5mg 含有
一般名	和名：ブフェトロール塩酸塩 洋名：Bufetolol Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日 （販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 （変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1974年4月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本IFは2013年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。  
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。  
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 10

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 11
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 12
7. 溶出性…………… 12
8. 生物学的試験法…………… 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 13
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 13
11. 力価…………… 13
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 13
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 13
14. その他…………… 13

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 14

## 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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 17
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18
3. 吸収…………… 18
4. 分布…………… 19
5. 代謝…………… 19
6. 排泄…………… 20
7. 透析等による除去率…………… 21

## 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…………… 22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
5. 慎重投与内容とその理由…………… 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 23
7. 相互作用…………… 23
8. 副作用…………… 24
9. 高齢者への投与…………… 26
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 26
11. 小児等への投与…………… 26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 26
13. 過量投与…………… 26
14. 適用上の注意…………… 27
15. その他の注意…………… 27

16. その他	27
---------	----

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32

#### X I. 文献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

#### X III. 備考

その他の関連資料	35
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ブフェトロール塩酸塩は、当社研究所で開発されたピロカテコールのエーテル誘導体の $\beta$ -受容体遮断剤である。アドビオール錠 5mg は 1974 年 1 月 12 日に承認され、同年 4 月より販売を開始した。また、1988 年 1 月 4 日に医薬品再評価結果昭和 62 年度(その 1)において再評価結果通知を受け、これに基づき効能・効果の一部を変更した。また、2008 年 10 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008 年 12 月に変更銘柄名で薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は交感神経の過度の刺激を $\beta$ -受容体において遮断することにより、心臓の異常な興奮を抑制し、心拍数等の異常増加を減少させる。
- (2) 心筋収縮力よりも心拍数に対して、より選択的な $\beta$ -受容体遮断作用を示す(イヌ)。
- (3) 正常心機能に及ぼす影響はほとんどない(イヌ)。
- (4) アドレナリン誘発の頻脈型不整脈、ウワバイン誘発の心室性不整脈を抑制する(イヌ)。
- (5) 総症例数 2,084 例中 86 件(4.13%)の副作用が報告されている。主な副作用は胃部不快感 5 件(0.24%)等の消化器症状、徐脈 16 件(0.77%)等であった。(承認時～1977 年 7 月までの調査及び文献調査等に基づき集計)  
なお、重大な副作用としてうっ血性心不全(又はその悪化)があらわれることがある。

## Ⅱ. 名称に関する項目

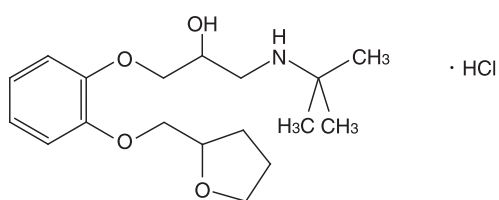
### 1. 販売名

- (1) 和名：  
アドビオール錠 5mg
- (2) 洋名：  
ADOBIOL TABLETS 5mg
- (3) 名称の由来：  
Adrenolytic,  $\beta$ -blocker, Bufetolol  
下線部のアルファベットより

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：  
ブフェトロール塩酸塩(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：  
Bufetolol Hydrochloride (JAN), bufetolol (INN)
- (3) ステム：  
 $\beta$  アドレナリン受容体拮抗剤：-olol

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{18}H_{29}NO_4 \cdot HCl$   
分子量：359.89

### 5. 化学名(命名法)

1-(1,1-Dimethylethyl)amino-3-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenoxy]  
propan-2-ol monohydrochloride [IUPAC]

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : Y-6124

7. CAS 登録番号

35108-88-4



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

臨界湿度：74%RH

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：153～157℃

(5) 酸塩基解離定数<sup>a)</sup>：

$pK_a = 10.0$  (分配係数法)

(6) 分配係数：

(20℃)

pH	クロロホルム／緩衝液	ベンゼン／緩衝液
1.0	0.9147	0.0052
4.0	0.0729	0.0069
7.0	0.3506	0.0408
11.0	1.6765	0.6066

(7) その他の主な示性値：

水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

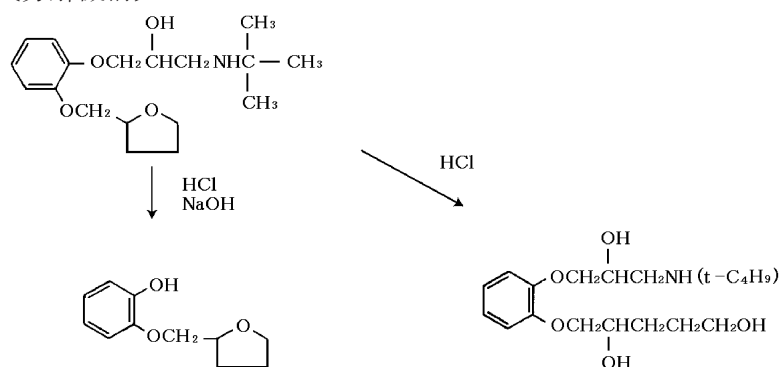
UV  $\lambda_{max}$  271～275nm (水, 1→20,000)

## 2. 有効成分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
長期保存試験*1	室温		遮光容器 (気密)	4年8ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度*2	40℃	無色透明容器 (気密)	87日	変化なし
		60℃	無色透明容器 (気密)	35日	変化なし
	湿度*3	40℃, 82%RH	1mL用注用 アンプル(開放)	63日	変化なし
	光*2	フェード テスター	無色透明 ガラス容器	80時間	変化なし
		直射日光	無色透明 ガラス容器	2週	変化なし

試験項目：\*1 性状, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 含量  
 \*2 外観, 融点, 薄層クロマトグラフィー(TLC), NMR, 含量  
 \*3 外観, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

### [分解機構]



水及び光では分解物は認められなかった。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「ブフェトロール塩酸塩」の確認試験による。

- (1) ライネッケ塩試液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)
- (4) 塩化物の定性反応

## 4. 有効成分の定量法




日局「ブフェトロール塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法(滴定液：0.1mol/L 過塩素酸)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

有効成分 (1錠中)	日局ブフェトロール塩酸塩 5mg		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径(mm) 6.6	厚さ(mm) 3.1	重量(mg) 102
識別コード	Y-AD05		

#### (2) 製剤の物性 :

硬度 : 約 9Kp

#### (3) 識別コード :

上記(1)項参照

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1錠中 日局ブフェトロール塩酸塩 5mg 含有

#### (2) 添加物 :

セルロース, トウモロコシデンプン, メタケイ酸アルミン酸マグネシウム, エチルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, 白糖, ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート, マクロゴール 400, マクロゴール 6000, ヒドロキシプロピルセルロース, タルク, カルナウバロウ, ミツロウ

#### (3) その他 :

該当しない

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 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
長期 保存試験*1	室温		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	5年	変化なし
			ガラス瓶 + 紙箱	5年	変化なし
苛酷試験*2	温度	40°C	無色透明容器(気密)	12週	変化なし
		60°C	無色透明容器(気密)	6週	変化なし
	湿度	40°C, 82%RH	無色透明容器 ガラス容器	63日	変化なし

試験項目：\*1 外観, 崩壊試験, 溶出試験, 含量

\*2 外観, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

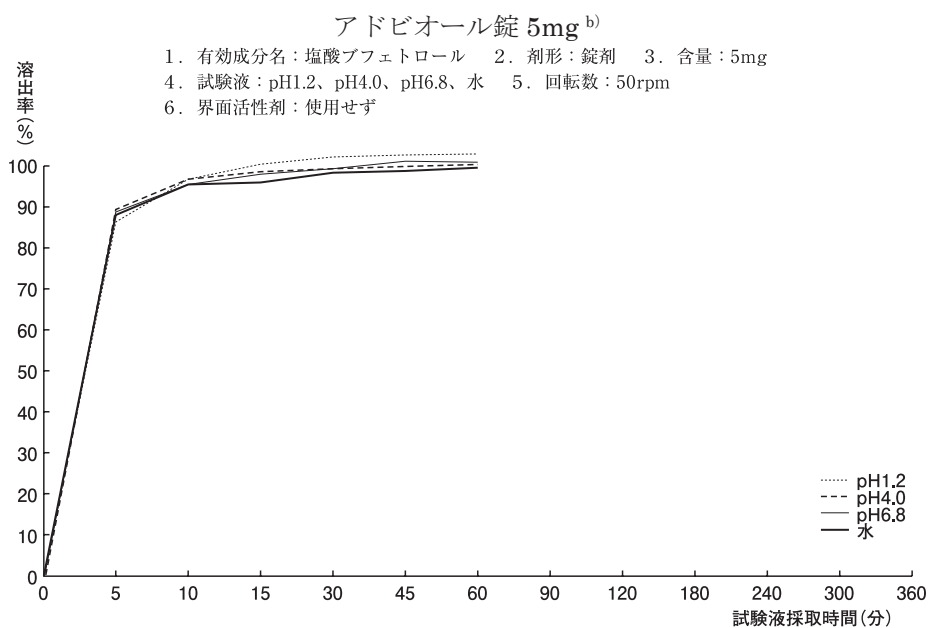
該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

#### 7. 溶出性

局外規「ブフェトロール塩酸塩錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85%以上である。



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

非水滴定法(電位差滴定法)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

狭心症, 洞性頻脈

### 2. 用法及び用量

1日ブフェトロール塩酸塩として15mg(3錠)を3回に分けて経口投与する。  
なお, 年齢・症状に応じて適宜増減する。

<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,  $\alpha$ 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し, 常に $\alpha$ 遮断剤を併用すること。

<解説>

本剤は他の $\beta$ 遮断剤と異なり, 本態性高血圧症の効能・効果を有さないものの, 他の $\beta$ 遮断剤と共通の注意事項として設定した。

### 3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

二重盲検比較試験を含む国内17施設, 163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<sup>1~6)</sup>。

1) 狭心症

狭心症に対しては有効率49.5%(45例/91例)である。また二重盲検比較試験によって, 本剤の有用性が認められている。

2) 洞性頻脈

洞性頻脈に対しては有効率79.2%(57例/72例)である。また二重盲検比較試験によって, 本剤の有用性が認められている。

1) 鎗木恒男 他 : 臨床と研究, 1972 ; 49 (6) : 1693-1697

2) 梅村喜夫 他 : 診療と新薬, 1972 ; 9 (7) : 1323-1336

3) 前田如矢 他 : 臨床成人病, 1973 ; 3 (4) : 581-587

4) 梅村喜夫 他 : 診療と新薬, 1973 ; 10 (4) : 857-869

5) 藤木精二 : 現代の臨床, 1974 ; 8 (7) : 192-204

6) 河北成一 他 : 臨床と研究, 1974 ; 51 (8) : 2290-2297

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験 :

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験

(市販後臨床試験)：

該当資料なし

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

$\beta$ -受容体遮断剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

作用部位：交感神経末端 $\beta$ -受容体

作用機序： $\beta$ -受容体でのカテコールアミンとの拮抗作用による。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) ヒトでの作用

虚血性心疾患患者にアドビオール 1 日 15mg を 2 ～ 19 週間経口投与し血行動態をみたところ心拍数, 心係数の減少, 心仕事量の低下が認められている<sup>7)</sup>。

##### 2) 動物での作用

① イヌを用い $\beta$ 遮断作用をみた実験で, 交感神経の過度の刺激によって起こる心臓の異常な興奮(心拍数の増加, 心筋収縮力の増強等)を抑制し是正するが, 心拍数増加に対してより選択的かつ持続的な抑制作用を示すことが認められている<sup>8)</sup>。なお, 正常の心機能に対する negative inotropic 及び chronotropic 作用は弱い<sup>9)</sup>。

② イヌを用いた実験で, 洞性頻脈等頻脈型不整脈に対して抗不整脈作用を示すことが認められている<sup>10)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間：

作用発現時間<sup>8)</sup>：10 分(麻酔開胸イヌ, 経口)

作用持続時間<sup>8)</sup>：5 時間(麻酔開胸イヌ, 経口)



## 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：

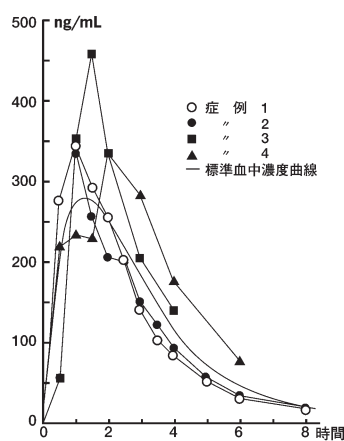
1.33±0.36 時間<sup>11)</sup>

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

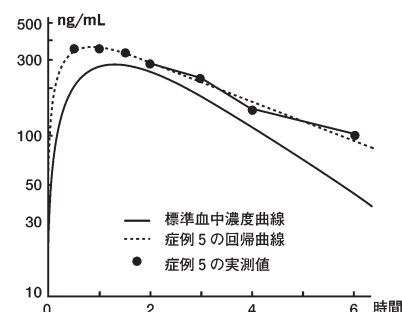
健康成人及び神経循環無力症, 労作性狭心症, 高血圧性心疾患患者にアドビオール 10mg を 1 回経口投与した場合の血中濃度は, 1.33±0.36 時間(平均±S.D.)後にピークに達し, 見かけの半減期は, 1.48±0.24 時間(平均±S.D.)である<sup>11)</sup>。

被験者のプロフィール

症例 No.	年齢(歳)	性別	体重(kg)	疾患名等
1	24	男	62	健康成人
2	25	男	52	健康成人
3	21	女	45	神経循環無力症
4	48	男	69	労作性狭心症, 肝・腎機能正常
5	64	男	75	高血圧性心疾患, 肝・腎機能低下(ICG 排泄能 15 分値 40%, PSP 排泄能 15 分値 22%)



症例 1～4 のBufetolol血中濃度変化



症例 5 のBufetolol血中濃度変化

注) 本剤の承認されている効能・効果は「狭心症, 洞性頻脈」, 用法・用量は「15mg (3錠) を 3 回に分けて経口投与する」である。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

該当資料なし

(6) 分布容積：

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)

ラットに<sup>3</sup>H-ブフェトロールを経口投与し、血清4倍希釈液の平衡透析により測定した血清蛋白結合率は投与後1時間で20%、3時間で22.1%、6時間では6.5%を示した<sup>12)</sup>。

## 3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物でのデータ<sup>21)</sup>

ラットに<sup>3</sup>H-ブフェトロールを経口投与した時、組織中<sup>3</sup>H濃度は投与後0.5～1時間後に最高値を示し(ただし、脳は除く)、消化管からの吸収は速やかと考えられた。

#### 4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

「(5)その他の組織への移行性」の項を参照

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性：

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>動物でのデータ(ラット)<sup>21)</sup>

ラットに<sup>3</sup>H-ブフェトロールを経口投与(56.2 $\mu$ Ci/10mg/kg)すると、大部分の組織中濃度は、投与0.5～1時間後に最高となり投与後24時間ではほとんどの組織で減少する。

\* dpm/mg of tissue

組織	0.5hr	1	3	6	24
Brain	5.6*	10.7	10.2	16.5	15.9
Thymus	21.0	15.0	8.3	9.8	8.4
Lung	19.3	24.2	8.9	6.3	7.0
Heart	11.6	15.7	8.6	7.6	7.5
Liver	137.3	146.0	38.8	14.1	6.5
Spleen	17.0	19.3	8.4	8.7	9.6
Adrenal	17.9	22.4	23.8	5.5	4.8
Kidney	61.0	123.8	28.7	18.2	12.3
Muscle	8.1	22.3	13.1	13.5	13.8
Fat	23.0	26.6	29.2	0.5	3.7
Blood	30.1	45.8	25.0	17.1	23.2
Serum	50.6	58.4	31.4	20.6	19.6

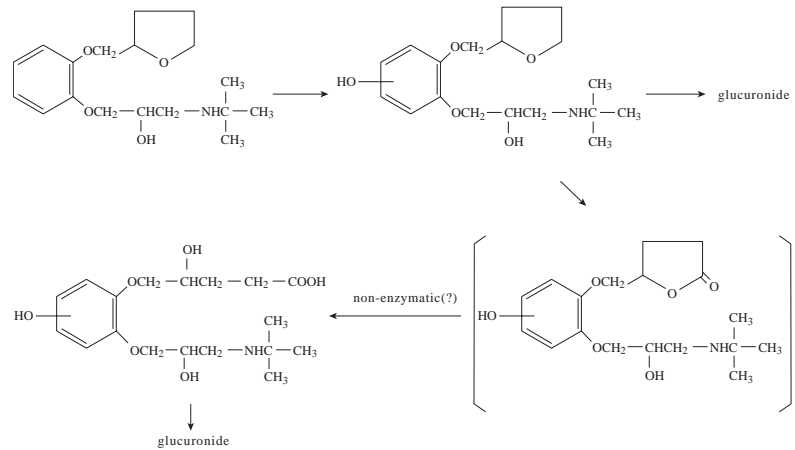
#### 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

ヒトがブフェトロール塩酸塩を服用した場合、ブフェトロール塩酸塩はラットと類似した経路で代謝され尿中に排泄されるものと考えられる<sup>13)</sup>。

<参考>動物でのデータ(ラット) <sup>22)</sup>

ラットに <sup>3</sup>H-ブフェトロールを経口投与した場合の尿中代謝物は、水酸化体及びそのグルクロン酸抱合体、テトラヒドロフルフリル基の開環体のグルクロン酸抱合体と考えられている。



(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) 排泄部位及び経路：

患者にアドビオール 1日 7.5 ~ 15mg を経口投与すると、尿中には未変化体及び2種の水酸化体が排泄された。

また、24時間で尿中に排泄された未変化体は 425 ~ 833 $\mu$ g であった(表)。これは1日服用量の約8% (2.9 ~ 11.1%)に相当する<sup>13)</sup>。

Unchanged Bufetolol Excreted in 24 hr Urine of Patients under Successive Administration

Subject No.	Dose mg/day	Volume (mL)	Bufetolol	
			$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{g/Urine}$
1	15	440	1.00	440.0
2	7.5	1150	0.37	425.5
3	7.5	600	1.28	768.0
4	7.5 (Exp. 1)	850	0.98	833.0
	(Exp. 2)	715	1.03	736.5

(2) 排泄率 :

上記(1)項参照

<参考>動物でのデータ(ラット)<sup>21)</sup>

ラットに<sup>3</sup>H-ブフェトロールを経口, 静脈内及び腹腔内投与した場合, いずれの投与経路においても尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の約40%及び約30%が排泄され, そのほとんどが投与後24時間以内に排泄された。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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

該当しない(現段階では定められていない)

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 気管支喘息, 気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支平滑筋の $\beta$ 受容体を遮断し, 気管支筋を収縮するため, 症状を悪化させるおそれがある。〕
- (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〔血液の pH 低下により, 生体でのカテコールアミンの反応性が低下し, 心血管系に対して, 心筋収縮力の抑制等がみられるおそれがある。〕
- (3) 高度の徐脈(著しい洞性徐脈), 房室ブロック(II, III 度), 洞房ブロックのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 心原性ショックの患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量を抑制するため症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) うっ血性心不全の患者〔心筋収縮力抑制作用のため, 症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 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)
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心筋収縮力抑制作用のため, 症状を惹起するおそれがある。(観察を十分に行い, ジギタリス剤を併用する等慎重に投与すること。)]
- (2) 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, かつ低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕

- (3) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物代謝, 排泄に影響するおそれがある。〕
- (4) 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。〕
- (5) 甲状腺中毒症の患者〔頻脈等の中毒症状をマスクするおそれがある。〕  
〔重要な基本的注意〕の項参照)
- (6) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照)
- (7) 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)〔末梢循環障害が増悪するおそれがある。〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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 線など) 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を使用すること。なお, 肝機能, 腎機能, 血液像などに注意すること。
- (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時, 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。狭心症以外の適用, 例えば不整脈で投与する場合でも, 特に高齢者において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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由 :

該当しない (現段階では定められていない)

### (2) 併用注意とその理由 :

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)	過剰の抑制を来すことがあるので減量するなど注意すること。	相加的に作用 (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, $\beta$ 遮断作用により低血糖の回復を遅らせる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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等)	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。	相加的に作用(陰性変力作用, 心刺激伝導抑制作用, 降圧作用)を増強させる。
クロニジン	クロニジンの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, クロニジンを徐々に減量すること。	クロニジンは $\alpha_2$ 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ールア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ールアミンの作用のうち, 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。
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ことがあるので, 減量するなど注意すること。	相加的に作用(心機能抑制作用)を増強させる。
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害(徐脈, 房室ブロック等)があらわれることがあるので, 心機能に注意すること。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。
レミフェンタニル塩酸塩	徐脈, 血圧低下等の作用が増強することがあるので, 減量するなど注意すること。	併用により作用(心機能抑制作用)を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要 :

総症例数 2,084 例中 86 件 (4.13%) の副作用が報告されている。主な副作用は胃部不快感 5 件 (0.24%) 等の消化器症状, 徐脈 16 件 (0.77%) 等であった。(承認時～1977 年 7 月までの調査及び文献調査等に基づき集計)

### (2) 重大な副作用と初期症状 :

うっ血性心不全 (頻度不明) : うっ血性心不全 (又はその悪化) があらわれることがある。



(3) 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	徐脈		
精神神経系	眠気, 頭痛, めまい		
消化器	下痢, 胃部不快感	食欲不振	腹痛
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹等	
眼 <sup>注1)</sup>			涙液分泌減少 <sup>注2)</sup>
呼吸器	喘息		
その他		顔面浮腫感, 急性舌炎, 月経周 期短縮	血中尿素量・トラ ンスアミナーゼ活 性の上昇, 血清CK (CPK) 値の上昇 <sup>注2)</sup>

注1) 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。  
注2) 他のβ遮断剤で報告されている。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

○副作用出現率

調査症例数：2,084例(承認時～1977年7月までの調査及び文献調査等に  
基づき集計)

副作用の種類		発現件数	%
循環器	徐脈	16	0.77
	心不全傾向	3	0.14
	血圧低下	1	0.05
精神神経系	眠気	3	0.14
	頭痛	3	0.14
	めまい	6	0.29
	立ちくらみ	4	0.19
	脱力感・倦怠感	2	0.10
消化器	下痢	2	0.10
	胃部不快感	5	0.24
	食欲不振	1	0.05
	胸やけ	1	0.05
	悪心	1	0.05
	胃腸症状	34	1.63
	過敏症	1	0.05
呼吸器	気管支喘息	5	0.24
その他	顔面浮腫感	1	0.05
	急性舌炎	1	0.05
	月経周期短縮	1	0.05
発現例数		86	4.13

臨床検査値ではBUN(検査例数：162例)の上昇が6例, ALT (GPT)(検査例  
数：229例)の上昇が5例, AST (GOT)(検査例数：244例)の上昇が6例にみ  
られている。

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

その他の副作用<抜粋>

副作用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。

	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹等	

注1) 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

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血圧降下, 高度の徐脈が起きた場合には脳梗塞等が起こるおそれがあるとされている。
- (2) 休薬を要する場合は, 徐々に減量する(「重要な基本的注意」の項参照)。

## 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。]

## 11. 小児等への投与

小児等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

該当しない(現段階では定められていない)

## 13. 過量投与

症状 :

過量投与により, 徐脈, 心不全, 低血圧, 気管支痙攣等があらわれることがある。

**処置：**

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、患者を慎重に観察する。必要に応じて胃洗浄のほかに次のような処置を行うこと。

- (1) 徐脈：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等を投与する。
- (2) 心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等を投与する。
- (3) 気管支痙攣： $\beta_2$  刺激剤又はアミノフィリンを静注する。

**14. 適用上の注意**

**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。)

**15. その他の注意**

該当しない(現段階では定められていない)

**16. その他**

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

アドレナリンによる血糖上昇(マウス, ラット), 遊離脂肪酸放出(ラット脂肪組織)を抑制し, またイソプレナリンによる十二指腸運動(ラット摘出標本)の抑制及び気管筋(モルモット摘出標本)の拡張に拮抗する<sup>14, 15)</sup>。

(4) その他の薬理試験 :

- 1) イヌ及びネコを用いた実験で血圧低下作用が認められている<sup>16)</sup>。
- 2) モルモットの摘出心房筋を用いた電気生理学的検討により膜安定化作用が認められている<sup>17)</sup>。

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

急性毒性<sup>18)</sup>

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

使用動物	投与経路	経口	皮下	静脈内	
				1mL/10sec	1mL/60sec
dd 系マウス	♂	416.6	512.8	50.8	74.0
	♀	402.4	500.8	50.3	73.3
wistar 系ラット	♂	1195.4	1993.8	63.9	85.5
	♀	1087.8	1813.9	59.4	83.1

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 亜急性毒性<sup>19)</sup>

ブフェトロール塩酸塩をラットに1日5, 25, 100, 400mg/kg 5週間経口投与したところ, 400mg/kg 群で投与開始後4~5週に死亡例がみられたが, 剖検では特異所見はみられなかった。血液検査, 尿量, 組織学的検査においても特異的变化はみられなかった。

2) 慢性毒性<sup>19)</sup>

ラットに1日5, 25, 100mg/kg, 24週間経口投与したところ, 100mg/kg 群で投与開始後12~15週に死亡例がみられたが, 特異症状はみられなかった。体重増加率は100mg/kg 群で抑制傾向がみられた。組織検査では, 100mg/kg 群で肝臓, 脾臓及び心臓の充血発見頻度

が他群に比して高いが、25mg/kg以下の群では本剤投与によると考えられる異常所見は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>20)</sup>：

胎児試験

妊娠マウス及び妊娠ラットに1日1回10, 50, 250mg/kgを6日間経口投与した試験では、対照群に比し、特に異常は認められておらず、催奇形性はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

- (1) 製剤：劇薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること
- (2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-4. 重要な基本的注意(2)及び  
14. 適用上の注意」の項を参照のこと

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

アドピオール錠 5mg：100錠(10錠×10)  
1,000錠(10錠×100), 500錠(バラ)

### 7. 容器の材質

PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔)+アルミニウム・  
ポリエチレンラミネートフィルム袋+紙箱  
バラ包装：着色ガラス容器+金属キャップ+紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

プロプラノロール塩酸塩

アルプレノロール塩酸塩

ピンドロール

## 9. 国際誕生年月日

1974年1月12日(国内開発)

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
アドビオール錠 5mg	2008年10月7日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX02236000 (販売名変更に伴う再承認)
アドビオール錠 (旧販売名)	1974年1月12日	(49AM)第8号

## 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アドビオール錠 5mg	2008年12月19日(変更銘柄名での収載日)
アドビオール錠(旧販売名)	1974年1月12日 (2009年8月31日 経過措置期間終了)

## 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1988年1月4日

内容：承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

	承認内容	再評価結果
用法・用量	1日塩酸ブフェトロールとして15mgを3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。	承認内容に同じ
効能・効果	洞性頻脈, 上室性期外収縮, 心房細動, 発作性心房性頻脈, 心室性期外収縮, 狭心症	狭心症, 洞性頻脈

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
アドビオール錠 5mg	102525502	2123006F1030	620008582

17.保険給付上の注意

該当しない



1. 引用文献

- 1) 鐙木恒男 他：臨床と研究, 1972 ; 49 (6) : 1693-1697
- 2) 梅村喜夫 他：診療と新薬, 1972 ; 9 (7) : 1323-1336
- 3) 前田如矢 他：臨床成人病, 1973 ; 3 (4) : 581-587
- 4) 梅村喜夫 他：診療と新薬, 1973 ; 10 (4) : 857-869
- 5) 藤木精二：現代の臨床, 1974 ; 8 (7) : 192-204
- 6) 河北成一 他：臨床と研究, 1974 ; 51 (8) : 2290-2297
- 7) 星野恒雄 他：臨床と研究, 1977 ; 54 (12) : 4152-4155
- 8) 中西美智夫 他：薬学雑誌, 1972 ; 92 (4) : 375-383
- 9) 田辺三菱製薬(株)：心脈管薬に関する研究(第13報)(社内資料)
- 10) 中西美智夫 他：日本薬理学雑誌, 1972 ; 68 : 240-253
- 11) 楠岡英雄 他：診断と治療, 1980 ; 68 (10) : 2016-2020
- 12) 田辺三菱製薬(株)：心脈管薬に関する研究(第6報)及び同(第8報)の補緯(社内資料)
- 13) 松井英一 他：新薬と臨床, 1972 ; 21 (2) : 297-300
- 14) 中西美智夫 他：薬学雑誌, 1971 ; 91 (10) : 1037-1041
- 15) 今村 博 他：薬学雑誌, 1972 ; 92 (8) : 1039-1051
- 16) 相原研一 他：基礎と臨床, 1981 ; 15 (13) : 6251-6258
- 17) Inui, J. et al. : Eur. J. Pharmacol. , 1977 ; 41 : 251-260
- 18) 田辺三菱製薬(株)：Y-6124に関する研究—急性毒性実験(社内資料)
- 19) 中西美智夫 他：応用薬理, 1972 ; 6 (3) : 485-500
- 20) 中西美智夫 他：応用薬理, 1972 ; 6 (6) : 1267-1274
- 21) 中西美智夫 他：応用薬理, 1972 ; 6 (3) : 479 - 484
- 22) 中西美智夫 他：薬学雑誌, 1972 ; 92 (3) : 299-304

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社 2001 ; 10 : 145-145
- b) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社 2001 ; 10 : 126-126

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない(外国では発売されていない)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない(外国では発売されていない)

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし