

## 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

徐放性高血圧治療剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>**セロケン<sup>®</sup>L錠 120mg**

メトプロロール酒石酸塩徐放錠

**Seloken<sup>®</sup>L Tablets 120mg**

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	割線入り錠剤（フィルムコート錠）
規格・含量	セロケン L 錠 120mg：1錠中にメトプロロール酒石酸塩 120mg を含有する。
一般名	和名：メトプロロール酒石酸塩（JAN、日局） 洋名：Metoprolol Tartrate（JAN、日局）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年2月14日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：2006年6月  【医薬発第935号（平成12年9月19日付）に係る販売名変更前】 旧販売名：セロケン L 錠 製造承認年月日：1992年1月21日 薬価基準収載年月日：1992年4月17日 発売年月日：1992年5月13日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	アストラゼネカ株式会社 担当 電話番号： FAX番号：

本 IF は 2015 年 1 月改訂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 版、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。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	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 薬理作用	12
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	16
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	16
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排泄	18
7. CAS登録番号	2	7. 透析等による除去率	18
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 有効成分の規制区分	3	1. 警告内容とその理由	19
2. 物理化学的性質	3	2. 禁忌内容とその理由	19
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 有効成分の確認試験法	4	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 有効成分の定量法	4	5. 慎重投与内容とその理由	20
IV. 製剤に関する項目	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
1. 剤形	5	7. 相互作用	24
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	26
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 高齢者への投与	31
4. 溶出試験	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	11. 小児等への投与	32
6. 製剤中の有効成分の定量法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
7. 容器の材質	7	13. 過量投与	32
8. その他	7	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）	32
V. 治療に関する項目	8	15. その他の注意	33
1. 効能又は効果	8	16. その他	33
2. 用法及び用量	8		
3. 臨床成績	8		

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	34
1. 一般薬理	34
2. 毒性	34
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b> .....	36
1. 有効期間又は使用期限	36
2. 貯法・保存条件	36
3. 薬剤取扱い上の注意点	36
4. 承認条件	36
5. 包装	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
9. 薬価基準収載年月日	37
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	37
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
12. 再審査期間	37
13. 長期投与の可否	37
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	37
15. 保険給付上の注意	37
<b>X I. 文献</b> .....	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	42
3. 文献請求先	42
<b>X II. 参考資料</b> .....	43
主な外国での発売状況	43
<b>X III. 備考</b> .....	44

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

メプロロール酒石酸塩(セロケン錠)は、スウェーデンの Astra Hassle 社(現 AstraZeneca 社)で合成された  $\beta$  受容体遮断薬であり、主として心筋に分布すると考えられている  $\beta_1$  受容体を選択的に作用する。セロケン L 錠 120mg は、セロケン錠の服薬コンプライアンスを向上させることを目的とした徐放錠であり、通常の用量は 1 日 1 錠、減量が必要な場合は分割して半錠を服薬することも可能な製剤として開発されている。

本態性高血圧症患者を対象とした臨床試験において、セロケン L 錠 120mg 1 日 1 回の服薬はセロケン錠 40mg 1 日 3 回の服薬と同等の有効性及び安全性を有することが認められ、1992 年 1 月 21 日に本態性高血圧(軽症～中等症)の承認を取得し、1992 年 5 月 13 日より発売を開始した。

なお、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号(医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて)に従い、販売名変更の代替新規申請を行い、2006 年 2 月 14 日に承認を受け、セロケン L 錠をセロケン L 錠 120mg と名称変更した。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 高い  $\beta_1$  選択性を示す。
- (2) 血管や気管支に対する作用が、心臓に対する作用に比して弱い。
- (3) ISA(内因性交感神経刺激作用)を有さず、心拍数の良好なコントロールが可能である。
- (4) 朝 1 回投与で 24 時間、血圧の良好なコントロールが可能である。
- (5) 長期投与時にも副作用が少なく安定した降圧効果を示す。
- (6) 副作用発現率は 4.33%(297 例/6860 例)であった。

承認時まで及び再審査終了時の集計 6860 例において認められた主な副作用は、徐脈 63 件(0.92%)、めまい・ふらつき 53 件(0.77%)、倦怠感 23 件(0.34%)、頭痛 20 件(0.29%)、ALT(GPT)値上昇 20 件(0.29%)、AST(GOT)値上昇 11 件(0.16%)、トリグリセライド値上昇 11 件(0.16%)等であった。

重大な副作用として、心原性ショック、うっ血性心不全、房室ブロック、徐脈、洞機能不全、喘息症状の誘発・悪化、肝機能障害、黄疸が報告されている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

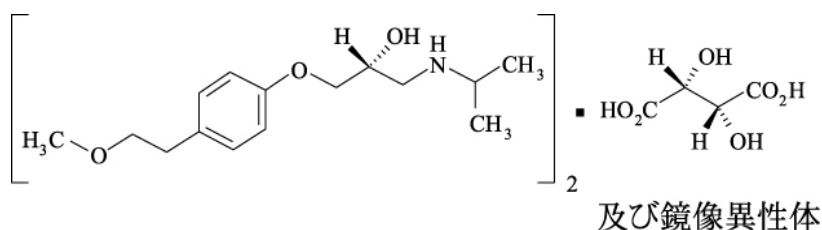
### 1. 販売名

- (1) 和名 セロケン® L 錠 120mg
- (2) 洋名 Seloken® L Tablets 120mg
- (3) 名称の由来 選択的(selective)であることから seloken と命名した。

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法) メトプロロール酒石酸塩 (JAN、日局)
- (2) 洋名(命名法) Metoprolol Tartrate (JAN、日局)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$

分子量: 684.81

### 5. 化学名(命名法)

(2*R,S*)-1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol  
hemi-(2*R,3R*)-tartrate (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CF-15-SR

### 7. CAS 登録番号

56392-17-7(Metoprolol Tartrate)

54163-88-1(Metoprolol)

37350-58-6(Metoprolol)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 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い。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日本薬局方の表現
水	極めて溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール(95)	溶けやすい
酢酸(100)	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

臨界相対湿度:約 82%(37℃)

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:120~124℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=約 9.7(25℃)

##### (6) 分配係数<sup>1)</sup>

0.18 (メプロロール酒石酸塩:n-オクタノール/リン酸緩衝液系 pH=7.0、25℃)

0.98 (メプロロール酒石酸塩:n-オクタノール/リン酸緩衝液系 pH=7.4、37℃)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ : +7.0~+10.0°(乾燥後 1.0g、水 50mL、100mm)

酒石酸が旋光性を有するため、メプロロール酒石酸塩は上記旋光度を示すが、メプロロールはラセミ体であるため、遊離塩基は旋光性を有しない。

本品は結晶多形が認められる。

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

【試験項目】 外観、旋光度、融点、溶状、乾燥減量、含量、紫外可視吸光スペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー(TLC)

##### 【試験結果/結論】

下記に示す条件下において、温度、湿度、光に対してほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
長期	室温/遮光	36 ヶ月	ガラス瓶・密栓	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定であった。
加温	50℃/遮光	3 ヶ月	ガラス瓶・密栓	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定であった。
	40℃/遮光	6 ヶ月		
加湿	30℃/ 82%RH /遮光	3 ヶ月	ガラス瓶・開栓	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定であった。
曝光	室内散光	3 ヶ月	無色ガラス瓶・密栓	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定であった。

#### 4. 有効成分の確認試験法

日局「メプロロール酒石酸塩」の確認試験法による。

#### 5. 有効成分の定量法



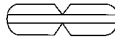
日局「メプロロール酒石酸塩」の定量法による。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	表面	裏面	側面	色・形状	重量 (約g)
セロケン L 錠 120mg				白色～微帯黄白色 のフィルムコート錠 (割線入り)	0.412
	長径:約 17.2mm 短径:約 5.8mm		厚さ:約 4.6mm		

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

▲123

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

セロケン L 錠 120mg:1 錠中メプロロール酒石酸塩 120mg を含有

#### (2) 添加物

リン酸水素カルシウム水和物、無水ケイ酸、セルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、酸化チタン その他 1 成分

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

【測定項目】外観、崩壊試験、水分(但し、加湿条件のみ)、定量、紫外可視吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー(TLC)、溶出試験

【試験結果／結論】下記条件下では、いずれもほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期	室温/遮光	48 ヶ月	PTP+KOP <sup>注)</sup> 及びポリエチレン瓶	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
	25°C/75%RH /遮光	24 ヶ月	PTP+KOP <sup>注)</sup> 及びポリエチレン瓶	わずかに水分の増加を認めた。その他の項目はほとんど変化なし。
加速	40°C/75%RH /遮光	6 ヶ月	PTP+KOP <sup>注)</sup> 及びポリエチレン瓶	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
苛酷/ 加温	40°C/遮光	6 ヶ月	PTP+KOP <sup>注)</sup> 及びポリエチレン瓶	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
	50°C/遮光	3 ヶ月	PTP+KOP <sup>注)</sup> 及びポリエチレン瓶	2 ヶ月後より、外観がわずかに着色した。その他の項目はほとんど変化なし。
苛酷/ 加湿	30°C/75%RH	3 ヶ月	ガラス瓶、開栓	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
苛酷/ 曝光	室内散光 500 ルクス	3 ヶ月	シャーレ、開放	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。

注) 本品を PTP 包装し、はり合わせプラスチックフィルム(ポリプロピレン-ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレン)の袋に入れたもの。

<加速試験> 40°C/75%RH 6 ヶ月 PTP 包装

ポリ塩化ビニル(PVC)製からポリプロピレン(PP)製への PTP 材質変更に伴い、変更後の製品について加速試験を実施し、安定性を確認した。外観、含量及び溶出性に変化を認めず、変更前の製品と同様に安定であった。

長期保存試験 25°C/60%RH 48 ヶ月 PTP 包装においても安定であることを確認した。

<加速試験> 40°C/75%RH 6 ヶ月 PTP 包装及びポリエチレン瓶

製剤製造所の変更に伴い、変更後の製剤製造所の製品について加速試験を実施し、安定性を確認した。外観、含量及び溶出性に変化を認めず、変更前の製品と同様に安定であった(長期保存試験は現在継続実施中)。

<参考：無包装時の安定性>

セロケン L 錠 120mg を無包装状態で、40°C/遮光の条件下にて 3 ヶ月保存した場合、外観、含量及び溶出性に变化は認められなかった。

<参考：無包装時の分割錠の安定性>

セロケン L 錠 120mg を無包装状態で、室内散光（室温：22-26°C、湿度：27-48%）にて 1 ヶ月保存した場合、外観、含量及び溶出性に变化は認められなかった。

#### 4. 溶出試験

**【方法】**日局「溶出試験法」(パドル法)により試験を行う。

条 件: 回転数 50rpm

試験液 水 900mL

判定基準: 本品の 1 時間、3 時間、8 時間の溶出率がそれぞれ 15~45%、40~70%、75%以上のときは適合とする。

#### 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応。
- (2) 日局「紫外可視吸光度測定法」による。

#### 6. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー」による。

#### 7. 容器の材質

PTP: ポリプロピレン/アルミニウム

バラ包装: ガラス瓶/ブリキキャップ/ポリエチレン緩衝材

#### 8. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

本態性高血圧症(軽症～中等症)

### 2. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠(メ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・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。  
(「VIII.2.禁忌内容とその理由(6)」の項参照)

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

##### ○本態性高血圧症(軽症～中等症)

##### 1) 一般臨床試験における有効率(社内集計)

疾患名	有効率
本態性高血圧症	68.4%(67/98例)

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、二重盲検比較試験において徐放錠の有用性が認められている<sup>2)3)</sup>。

2) 吉利和 ほか:薬理と治療, 15(1), 209 (1987)

3) 武田忠直 ほか:臨床医薬, 7(4), 835 (1991)

##### 2) 1年間の長期投与試験を行った結果、良好な降圧効果が維持された<sup>4)</sup>。

4) 終山幸志郎 ほか:臨床と研究, 64(1), 243 (1987)

#### (2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健康成人男子12例に対し、メプロロール酒石酸塩徐放錠120mgを単回経口投与した。その結果、運動負荷時の心拍数及び心筋酸素消費量の指標であるダブルプロダクト(心拍数×収縮期血圧)の増加抑制効果は12時間、また心収縮抑制効果は24時間にわたり認められた。本剤の副作用とみられる症状は認められなかった<sup>5)</sup>。

健康成人男子6例を対象として、メプロロール酒石酸塩徐放錠120mgを1日1回、10日間連続経口投与したとき、臨床症状、理学的検査、心電図、臨床検査のいずれにおい

ても、本剤によると思われる異常所見はみられず、忍容性は良好であった<sup>6)</sup>。

5) 岸本千晴 ほか:薬理と治療, 12(10), 4451 (1984)

6) 清水秀利 ほか:薬物動態, 6(4), 579 (1991)

### (3) 探索的試験:用量反応探索試験

入院中の本態性高血圧症患者を対象に、血圧日内変動に及ぼす影響を検討した試験で、メプロロール酒石酸塩徐放錠 120mg1 日 1 回はメプロロール酒石酸塩普通錠 40mg1 日 3 回投与と同様にほぼ全時間帯にわたり安定した血圧降下を維持し、両群間に有意差を認めなかった<sup>7)8)</sup>。

一般臨床試験<sup>4)9)~12)</sup>(社内資料)での初期投与量をみると、60mg ないし 120mg から投与が開始されており、うち 60mg は単独療法群で 48.6%、併用療法群で 30.2%であったが、試験終了時には 60mg の症例は単独療法群で 5.4%、併用療法群で 4.7%と少なく、120mg の症例が単独療法群 57.7%(111 例中 64 例)、併用療法群 67.4 例(43 例中 29 例)であった。初期用量として 60mg が投与された症例のうち 120mg 以上に増量された頻度は単独療法群 88.9%(54 例中 48 例)、併用療法群 84.6%(13 例中 11 例)と大部分の症例において増量が必要とされた。投与量別に降圧効果を層別すると、有効率は、最終投与量 120mg では 86.2%(58 例中 50 例)、240mg では 46.2%(39 例中 18 例)であった。安全性については副作用発現頻度と 1 日投与量との間に一定の相関を認めなかった。

4) 終山幸志郎 ほか:臨床と研究, 64(1), 243 (1987)

7) 吉利和 ほか:薬理と治療, 15(1), 173 (1987)

8) 大塚啓子 ほか:薬理と治療, 13(12), 7309 (1985)

9) 吉利和 ほか:薬理と治療, 15(1), 189 (1987)

10) 荒川正昭 ほか:薬理と治療, 15(1), 243 (1987)

11) 古田豊 ほか:臨床と研究, 63(12), 4086 (1986)

12) 市原紀久雄 ほか:薬理と治療, 13(10), 5889 (1985)

### (4) 検証的試験

#### 1) 無作為化平行用量反応試験<sup>2)</sup>

軽症～中等症の本態性高血圧症患者 340 例を対象として、メプロロール酒石酸塩徐放錠 1 日 1 回投与とメプロロール酒石酸塩普通錠 1 日 3 回投与を比較検討した二重盲検試験では、投与量として治療 I 期(4 週間)には 60mg を、治療 II 期(8 週間)には、治療 I 期終了時に降圧効果が認められた場合は治療 I 期と同一用量を継続投与し、効果が不十分と思われる場合は 120mg に増量した。その結果、メプロロール酒石酸塩徐放錠群で治療 II 期に増量した症例は、単独療法群で 56.2%(89 例中 50 例)、併用療法群で 60.9%(46 例中 28 例)と半数以上で、対照薬であるメプロロール酒石酸塩普通錠とほぼ同頻度であり(下表)、降圧効果及び副作用・臨床検査値異常発現頻度において両群間に有意差はなかった。

		増量例(120mg)(%)	非増量例(60mg)(%)	計	有用率(%)
単独療法	徐放錠	50(56.2)	39(43.8)	89	51.4
単独療法	普通錠	53(55.2)	43(44.8)	96	53.4
併用療法	徐放錠	28(60.9)	18(39.1)	46	48.7
併用療法	普通錠	27(58.7)	19(41.3)	46	64.1

2) 吉利和 ほか:薬理と治療, 15(1), 209 (1987)

## 2) 比較試験

### ①メプロロール酒石酸塩普通錠との比較

上記「(4) 検証的試験 1) 無作為化平行用量反応試験」の項参照

### ②メプロロール酒石酸塩普通錠から徐放錠への切り替え<sup>10)</sup>

軽症～中等症本態性高血圧症患者 56 例を対象として、1 日量を同一量にし、メプロロール酒石酸塩普通錠 1 日 3 回投与からメプロロール酒石酸塩徐放錠 1 日 1 回投与に切り替えた試験において、有効性、安全性および有用性は両群間に明らかな差を認めなかった。

10) 荒川正昭 ほか:薬理と治療, 15(1), 243 (1987)

## 3) 安全性試験<sup>4)</sup>

本態性高血圧症患者 28 例を対象にメプロロール酒石酸塩徐放錠を 1 日 1 回、1 年間投与した結果、血圧は 2 週間より有意な下降を示し、12 週以降も良好にコントロールされた。副作用は 5 例に認められ、1 例が徐脈により投与中止に至ったが、他の 4 例はいずれも 4 週間以内に症状は消失し、治療は継続された。

4) 終山幸志郎 ほか:臨床と研究, 64(1), 243 (1987)

## 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・市販後臨床検査<sup>13)</sup>

本剤の使用成績調査において、降圧効果に加え、自覚症状の変化および血圧コントロールの良否を加味した全般改善度判定における「改善」以上を有効とする全般改善率は 72.1%(2329/3231 例)であった。

13) 山本智子 ほか:新薬と臨床, 47(8), 1299 (1998)

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の内容  
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

交感神経  $\beta$  受容体遮断薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

交感神経  $\beta$  受容体において、カテコールアミンと競合的に拮抗し、 $\beta$  受容体遮断作用を示すことによって抗狭心作用、抗不整脈作用を発揮するものと考えられる。降圧効果の機序については十分には解明されていないが、心拍出量の低下、レニン産生・分泌の低下等が考えられている<sup>14)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) $\beta$ -遮断作用 - 心行動態に対する作用

本剤は健康成人男子の運動負荷による心拍数、収縮期血圧の上昇をプロプラノロールと同程度に抑制した<sup>15)</sup>。その最大効果は投与後 1~2 時間にみられ、6~8 時間後においても有意な抑制効果が認められている<sup>16)17)</sup>。一方、イソプレナリン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<sup>15)</sup>。

20~23 歳の健康男子に本剤 40mg を 1 回経口投与すると、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かった<sup>18)</sup>。

高血圧症患者に本剤 120~240mg/日を連続経口投与した場合には、心拍数、心拍出量の減少とともに血圧の有意な下降が認められている<sup>19)</sup>。

なお、本剤には内因性  $\beta$  受容体刺激作用 (ISA) は認められていない (ネコ)<sup>20)</sup>。

##### 2) $\beta_1$ 選択性

本剤の臨床投与量は、通常、気管支平滑筋、血管平滑筋に分布する  $\beta_2$  受容体にはほとんど影響を与えない。

メプロロールの 1 回経口投与では、気管支喘息患者の安静時呼吸機能あるいはイソプレナリン負荷時の気道反応性には、ほとんど影響を与えない<sup>21)22)</sup>。また、気管支喘息患者にメプロロール酒石酸塩とテルブタリンを連続併用投与した場合、喘息症状及び肺機能の悪化はほとんど認められていない<sup>23~25)</sup>。

アドレナリン負荷時の拡張期血圧の低下及び前腕血流量の増加にほとんど影響を与えない<sup>26)</sup>。

##### 3) 血圧降下作用

自然発症高血圧ラット (SHR)、副腎再生性ラットにおいて、メプロロールの連続投与に



より明らかな抗高血圧作用が認められている<sup>社内資料</sup>)。また、血漿レニン活性の有意な低下が認められている(健康人)<sup>18)</sup>。

#### 4) 血圧日内変動に及ぼす影響<sup>7)</sup>

本態性高血圧症患者において、メプロロール酒石酸塩徐放錠を1日1回1錠経口投与した場合、降圧効果は投与後24時間持続し、血圧の日内変動幅には影響を与えない。

## 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

##### 1) 心拍数と血中濃度<sup>27)</sup>

$\beta_1$  受容体遮断効果の最大値を運動時心拍数を約 30%抑制する効果とした場合、この最大効果の 30~80%を得るためのメプロロールの血漿中濃度は 30~540nM と予想される。血漿中濃度-効果曲線では、200~300nM で効果は一定に達し、血漿中濃度がこれ以上増加しても、 $\beta_1$  遮断作用が増強することはない。

##### 2) 降圧作用と血中濃度(外国人データ)<sup>28)</sup>

高血圧症患者を対象にメプロロール 50mg(8 例)及び 80mg(6 例)を空腹時単回経口投与したところ、メプロロールの血中濃度と安静時心拍数低下率とは、20~100ng/mL の範囲において線形性の相関を認めた。しかし、収縮期血圧について有意な相関が認められなかった。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子 12 例にメプロロール酒石酸塩徐放錠(120mg)を朝食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は、投与後 3.7 時間後に最高濃度に達した<sup>29)</sup>。

また、別の試験において、健康成人男子 12 例にメプロロール酒石酸塩徐放錠(120mg)を空腹時単回経口投与した結果、投与後 3.5 時間に最高血漿中濃度に達し、 $t_{1/2}$  は約 6.2 時間であった<sup>5)</sup>。

#### (3) 通常用量での血中濃度

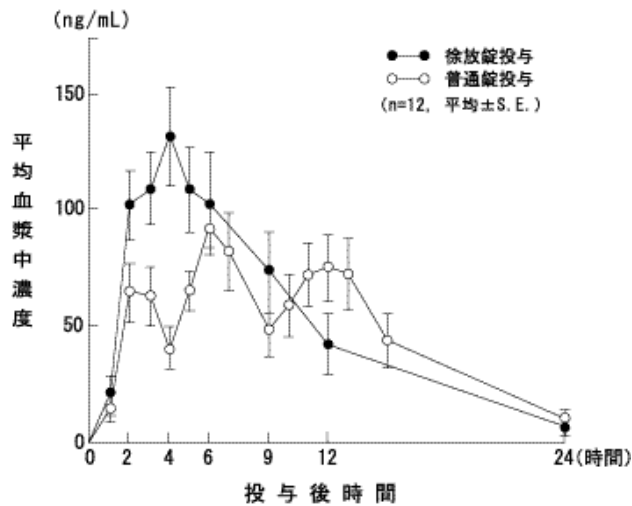
##### 1) 健康成人単回投与

健康成人男性 12 例にメプロロール酒石酸塩徐放錠(120mg)を朝食後 1 日 1 回、メプロロール普通錠(40mg)を毎食後 1 日 3 回交叉法により投与した場合の平均血漿中濃度より算出した薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両者の生物学的利用率は同等であった<sup>29)</sup>。

メプロロール酒石酸塩徐放錠 1 日 1 回および普通錠 1 日 3 回経口投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
メプロロール酒石酸塩徐放錠 朝食後 1 日 1 回服用	135.5±23.2	3.7±0.2	1251.8±270.1
メプロロール酒石酸塩普通錠 食後 1 日 3 回服用	105.8±15.5	6.7±0.8	1141.3±224.3

(n=12、平均±標準誤差)



健康成人にメプロロール酒石酸塩徐放錠(120mg)1錠とその1/2分割錠(60mg)を単回投与した時、分割錠投与時のC<sub>max</sub>、AUCは1錠投与時のほぼ半分となり、またt<sub>1/2</sub>は両者間にほとんど差を認めず、分割錠の十分な徐放特性が認められている<sup>社内資料</sup>。

## 2) 健康成人連続投与<sup>6)</sup>

健康成人男子6例を対象にメプロロール酒石酸塩徐放錠(120mg)を朝食後、1日1回、10日間連続経口投与し、血漿中濃度を検討した結果、蓄積性は認められていない。

## (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<sup>5)</sup>

0.719hr<sup>-1</sup> (本剤 120mg 単回経口投与時)

### (2) バイオアベイラビリティ

健康成人男子12例にメプロロール酒石酸塩徐放錠(120mg)を朝食後1日1回、メプロロール酒石酸塩普通錠(40mg)を毎食後1日3回交叉法により投与したとき、両者の生物学的利用率は同等であった<sup>29)</sup>。

<参考>メプロロール普通錠のバイオアベイラビリティ(外国人データ)<sup>30)</sup>

31%(20mg)、41%(50mg)、46%(100mg)

### (3) 消失速度定数<sup>5)</sup>

0.111hr<sup>-1</sup> (本剤 120mg 単回経口投与時)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積<sup>5)</sup>

1238.3L (本剤 120mg 単回経口投与時)

(6) 血漿蛋白結合率(外国人データ)<sup>31)32)</sup>

11%(限外濾過法)～12%(透析平衡法/ヒト血清アルブミン)であった。

### 3. 吸収(外国人データ)

吸収部位: 消化管

胃からは吸収されず十二指腸、空腸から吸収されるという報告<sup>33)</sup>や結腸からも吸収されるという報告<sup>34)</sup>がある。

吸収率 : 速やかにかつほぼ完全に吸収される<sup>35)</sup>。

### 4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性(外国人データ)<sup>36)</sup>

脳手術を必要とした患者 3 例を対象にメプロロールを 1 日 200mg、3～22 日間経口投与時の脳/血漿比は 12 であった。

(2) 胎児への移行性(外国人データ)<sup>37)</sup>

メプロロールは胎盤を通過し、母体の静脈血と臍帯血ではメプロロール血漿中濃度はほぼ同程度であった。

(3) 乳汁中への移行性(外国人データ)<sup>38)</sup>

1 日 100～200mg のメプロロールを投与中の授乳婦 9 例の乳汁中濃度を測定したところ、血漿中濃度(4～556nmol/L)の平均 3.72 倍であり、定常状態での乳汁中濃度は約 280ng/mL(19～1690nmol/L)と推察された。

(4) 髄液への移行性(外国人データ)

脳手術を必要とした患者 3 例を対象にメプロロールを 1 日 200mg、3～22 日間経口投与時の血漿/髄液(CSF)比は 3 であった<sup>36)</sup>。また、高血圧症患者 1 例にメプロロール 50mg を 1 日 3 回、2 ヶ月間経口投与時の CSF 濃度は血漿中濃度の 78%に相当していた<sup>39)</sup>。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:マウス>全身オートラジオグラフィによる体内分布<sup>40)</sup>

静脈内投与 5 分後には全身に広く分布し、肝臓、腎臓、膀胱、胆嚢等の排泄臓器や唾液腺、ハーダー氏腺、副腎、肺臓などで高い濃度が検出された。投与 24 時間後には、膀胱を除いて体内には放射能がほとんど検出されなくなり、放射能が残留する臓器、器官は認められなかった。経口投与後の分布は静脈内投与後と分布パターンは類似し

ていたが、消化管を除いてほとんどの臓器の放射能濃度は静脈内投与時よりも低く、特定の臓器や器官への残留は認められなかった。

<参考:ラット>反復投与による組織内濃度<sup>41)</sup>

SD系雄性ラットに<sup>3</sup>H-メプロロール 10mg/kgを1日1回28日間経口投与し、1日目、14日目及び28日目に、投与24時間後に残留する組織内放射濃度を測定したところ、14日目の測定値は大部分の組織において1日目の値より高かったが、28日目の値とはほぼ同程度の値を示し、反復投与14日目までの間に組織内放射濃度は平衡に達し、以後蓄積傾向を示す組織はないものと考えられた。

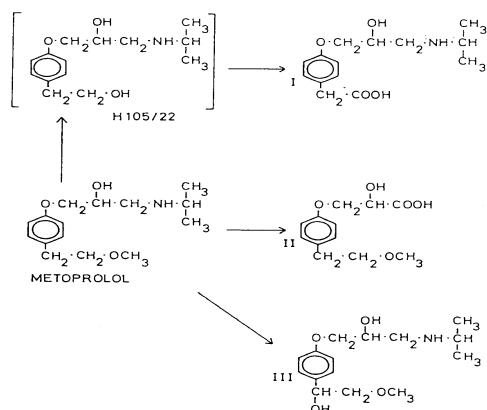
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路(外国人データ)

代謝部位: 肝臓

代謝率: <sup>3</sup>H-メプロロールを経口投与した場合、消化管から速やかにかつほぼ完全に吸収されるが、投与量の約60%が肝での初回通過効果を受けるため、約40%が体循環に到達する<sup>35)</sup>。<sup>3</sup>H-メプロロール 5mg又は50mgを服用後24時間までの尿中には、主代謝物は、O-脱メチル化後のアルコール基の酸化体(I)が60~65%、酸化的脱アミノ体(II)が10~13%、メキシエチル基の水酸化体(III)が10%であった<sup>42)</sup>。

メプロロール推定代謝経路<sup>42)</sup>



### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種(外国人データ)<sup>43)</sup>

CYP2D6 (70~80%)

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合(外国人データ)<sup>35)</sup>

約60% (健康成人5例の5mg経口投与時平均)

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の尿中比率:(1)代謝部位及び代謝経路の項参照

代謝物の活性: 該当資料なし

<参考: ネコ>

O-脱メチル化後のアルコール基の酸化体(Ⅰ)及び酸化的脱アミノ体(Ⅱ)はレセルピン処理したネコを用いたイソプレナリン拮抗作用には影響を与えなかった。メキシエチル基の水酸化体(Ⅲ)はメプロロールより弱い拮抗作用が認められた<sup>42)</sup>。

((1)代謝部位及び代謝経路の項参照)

#### (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・排泄率(外国人データ)

主に尿中に排泄される。健康成人 2 例に <sup>3</sup>H-メプロロール 50mg 経口投与後の尿中排泄率は 6 時間後までに 67~70%、24 時間後までに 94%であり、健康成人1例に 5mg 経口投与後の尿中排泄率は 6 時間後までに 54%、24 時間後までに 89%であった<sup>42)</sup>。投与量の約 5%が未変化体として排泄された<sup>42)44)</sup>。

### 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

<sup>3</sup>H-メプロロール 0.1mg/kg を 2 例の透析患者に静脈内投与した場合、約 5 時間の血液透析により、血中総放射能濃度は半減した(外国人データ)<sup>45)</sup>。

本剤 20~80mg を血液透析患者 24 例に投与した。長期連日投与した時の透析直前の血中メプロロール濃度は 12 週にいたるまで安定し最高 240ng/mL であり、透析直後の最高値は 120ng/mL であった<sup>46)</sup>。

#### (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

該当なし

### 2. 禁忌内容とその理由

(1) 本剤の成分及び他の $\beta$ -遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

$\beta$ 遮断薬は、まれに過敏症を起こすことが知られている。本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再度、過敏症を起こす可能性がある<sup>47)</sup>。

(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。]

(解説)

アシドーシスでは、血液 pH の低下により心筋収縮力が低下し、また、心筋のカテコールアミンに対する反応性の低下が起こる<sup>48)</sup>。このような状態では、 $\beta$ 遮断薬が交感神経系の作用を遮断するため、いっそう心機能を抑制することが考えられる。

(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。]

(解説)

$\beta$ 遮断薬は交感神経刺激に拮抗して心拍数を減少させ、また房室伝導速度を抑制する。そのため、 $\beta$ 遮断薬の投与は上記のような状態をいっそう悪化させることが考えられる。

(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。]

(解説)

心原性ショックでは心臓のポンプ作用の急性障害、肺高血圧による右心不全及びうっ血性心不全では低下した左室機能を代償するために交感神経系の活動が亢進しており、 $\beta$ 遮断薬はこの作用に拮抗する。

(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。]

(解説)

$\beta$ 遮断薬は、 $\beta_2$ 受容体遮断により末梢血管の拡張作用を抑制する。本剤は $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬であり、非選択性 $\beta$ 遮断薬に比べ末梢血管への影響が比較的少ないと考えられるが、心臓選択性は相対的なものであり、末梢循環を低下させる可能性がある。壊疽等の重度の末梢循環障害のある患者に投与すると重篤な状態に至るおそれがある。

重度でない末梢循環障害のある患者の場合にも、慎重に投与すること。（「VIII.5. 慎重投与(8)」の項参照）

(6) 未治療の褐色細胞腫の患者（「VIII.4. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（解説）

褐色細胞腫の患者に、 $\beta$ 遮断薬のみを投与すると交感神経 $\alpha$ 受容体刺激による血管収縮が優位となり、著明な血圧上昇がみられることがある<sup>49)</sup>ため、本剤を単独で投与しないこと。投与する場合には、 $\alpha$ 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。

(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「VIII.10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

<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、 $\alpha$ -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。（「VIII.2. 禁忌(6)」の項参照）

### 5. 慎重投与内容とその理由

(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ので、気管支拡張剤を併用するなど慎重に投与すること。]

（解説）

$\beta$ 遮断薬投与による $\beta_2$ 受容体の遮断は、交感神経 $\beta_2$ 受容体刺激による気管支拡張作用を妨げる。本剤は $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬であり、非選択性 $\beta$ 遮断薬に比べ気管支への影響が比較的少ないと考えられるが、 $\beta_1$ 選択性は相対的なものであるため慎重に投与すること。メトプロロールを喘息患者に投与したところ、呼吸機能が抑制された症例が一部みられたことが報告<sup>23)24)</sup>されている。

(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



あるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。]

(解説)

心機能は、なんらかの負荷が生じた場合、代償機序が働いて維持されるが、これには交感神経の亢進も関与しており、これらの機序の破綻により心不全が生じる。β遮断薬はこの作用に拮抗するため、慎重に投与すること。また、ジギタリス製剤と併用する場合には本剤との相互作用にも注意すること。(「VIII.7. 併用注意 (2)」の項参照)

なお、すでに心不全と診断されている場合には、β遮断薬の投与は禁忌である。(「VIII.2. 禁忌 (4)」の項を参照。)

(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。]

(解説)

β遮断薬(プロプラノロール)は低血糖の警告徴候である頻脈、動悸等の症状をマスクするとの報告<sup>50)</sup>があり、血糖値に注意する必要がある。中枢作用のあるβ遮断薬(プロプラノロール、メプロロール等)により、低血糖の主な警告徴候の1つである発汗は増強されるとの報告<sup>51)</sup>がある。低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が作動する。このような状態にβ遮断薬が投与されているとこの血糖上昇作用が抑制される可能性がある。

また、他のβ遮断薬(プロプラノロール塩酸塩)を長期間絶食状態の患者に投与したところ、低血糖症状を発現したとの報告<sup>52)</sup>があり、このような患者では慎重に投与すること。

(4) 重篤な肝障害・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。]

(解説)

重篤な肝・腎機能障害がある場合、一般に薬物の代謝、排泄が影響を受けるため慎重に投与する必要がある。肝硬変<sup>53)</sup>及び慢性腎不全の患者<sup>54)</sup>を対象にメプロロールを経口投与した時の血中濃度を健康成人と比較した試験では有意ではないが、これらの患者ではバイオアベイラビリティの増加、全身クリアランスの低下および消失半減期の延長傾向がみられた。

(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ので心機能に注意すること。](「VIII.2. 禁忌 (3)」の項参照)

(解説)

高度の徐脈でない場合においても、本剤を投与することにより、徐脈がさらに悪化するおそれがある。房室ブロック(I度)では、房室伝導時間の延長がみられるが、β遮断薬は房室結節伝導時間を延長させる<sup>55)</sup>ため、本剤などの投与により症状を悪化させるおそれがある。

なお、高度の徐脈、房室ブロック(II、III度)がある場合には本剤の投与は禁忌である。

(6) 異型狭心症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

$\beta$  遮断薬投与による異型狭心症の悪化の機序については、明らかにはされていないが、 $\beta$  遮断薬投与により冠動脈はとくに  $\alpha$  受容体の影響下に置かれ、ストレスなどによりノルアドレナリンの分泌が高まった場合、 $\alpha$  受容体の刺激作用が強くなり冠スパズムが惹起されるとする考えられている<sup>56)</sup>。

(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。] (「VIII.6. 重要な基本的注意 (3)」の項参照)

(解説)

$\beta$  遮断薬は心拍数低下作用により、甲状腺中毒症の頻脈等の臨床症状をマスクすることが報告されている。

狭心症を合併している甲状腺中毒症の患者で、以前より投与されていた他の  $\beta$  遮断薬(プロプラノロール塩酸塩)を減量したところ、甲状腺中毒症の症状が現れ、そのため、狭心症の症状が悪化したとの報告がある<sup>57)</sup>。

(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。] (「VIII.2. 禁忌 (5)」の項参照)

(解説)

本剤を含め各種  $\beta$  遮断薬の投与により末梢循環障害が報告されている<sup>58)</sup>。このため、重症の末梢循環障害(壊疽等)のある患者には本剤の投与は禁忌であり、レイノー症候群、間欠性跛行症等の末梢循環障害のある患者については慎重投与である。

(9) 高齢者(「VIII.9. 高齢者への投与」の項参照)

(解説)

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。)ので、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必要がある。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おり、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行い、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必要がある。特に高齢者においても同様の注意が必要であるが、これは、高齢者高血圧例では明らかな発作の既往がない場合でも、無症候性心血管系疾患が存在することが多いとの報告<sup>59)</sup>があり、狭心症以外の疾患で本剤を投与している場合でも同様の注意が必要であると考えられる。

また、加齢に伴う生理学的変化が薬物の吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態パラメータに

影響することに加えて、高齢患者は何らかの慢性疾患を有する場合も多く、この要因が薬物体内動態に大きく影響することがあるので、慎重に投与する必要がある。

(10) 小児(「VIII.11. 小児等への投与」の項参照)

(解説)

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ため、慎重に投与する必要がある。

## 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。

(解説)

本態性高血圧症、狭心症、不整脈の治療は長期にわたる場合が多いので定期的な心機能等の検査を行い副作用の有無に注意するとともに、患者の症状にあわせて使用法を考慮する。

(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。

(解説)

狭心症患者に投与されているプロプラノロール塩酸塩を突然中止した時、狭心症の悪化、不整脈、心筋梗塞あるいは突然死が起ったとする報告<sup>60)61)</sup>があり、国内においてメプロロールの突然の中止により急性心筋梗塞を発症した1例が報告<sup>62)</sup>されている。

(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、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。**(「VIII.5 慎重投与 (7)」の項参照)

(4) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。

(解説)

$\beta$ 遮断薬と麻酔薬の併用時に心筋抑制が増強され、さらに出血に対する代償性頻脈を抑制するおそれがあるため注意を要する。

(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操作に注意させること。

(解説)

降圧治療により、ふらつき等がみられることがある。これらは血圧の低下が著しい時や血圧の変動が大きい時に起こりやすい。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当なし

### (2) 併用注意とその理由

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。(「VII.5. 薬物動態 代謝 (2)」の項参照)

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 <sup>63)</sup>	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ので、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。
血糖降下剤 <sup>64)</sup> 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 <sup>65)-67)</sup> 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 <sup>68)</sup>	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Class I 抗不整脈剤 <sup>69)</sup> 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 <sup>70)</sup>	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。
抗不整脈剤 <sup>71-73)</sup> キニジン、プロパフェノン、 アミオダロン等	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ると考えられる。
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。
麻酔剤 <sup>74)</sup> 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 <sup>75)</sup>	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ため、用量に注意すること。	共に降圧作用を有するため。
シメチジン <sup>76)</sup>	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ると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み 阻害剤 <sup>77)</sup> パロキセチン等		
抗ヒスタミン剤 <sup>78)</sup> ジフェンヒドラミン等		
ヒドララジン <sup>79)</sup>	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。	ヒドララ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン <sup>80)</sup>	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。
リドカイン <sup>81)</sup>	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。
フィンゴリモド <sup>82)</sup>	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。

### (3) 食物、嗜好品による影響<sup>83)</sup>

健康成人男子 12 例に本剤 1 錠を空腹時または食後に単回経口投与し、食事の影響を検討したところ、食後投与の AUC<sub>0-24</sub> および C<sub>max</sub> は空腹時投与の場合に比しいずれも有意に高かった(P<0.01)が、T<sub>max</sub> に差は認められなかった。

投与時間	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)
食前	86.6±11.1	3.8±0.3	896.7±150.3
食後	119.6±17.1*	4.1±0.2	1140.0±196.0*

(平均±標準誤差、\*:P<0.01)

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例 6860 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%)、倦怠感 23 件(0.34%)、頭痛 20 件(0.29%)、ALT(GPT)値上昇 20 件(0.29%)、AST(GOT)値上昇 11 件(0.16%)、トリグリセライド値上昇 11 件(0.16%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

#### 1) 重大な副作用

β受容体の遮断に関連するものは、主作用の延長上にあり、最も注意すべきことは、β遮断薬の臨床的な効果の強さは用量依存性ではなく、交感神経緊張が強い状態では、少量投与でも強い副作用が出現しうることである<sup>84)</sup>。

##### ① 心原性ショック(頻度不明)

心原性ショックは、梗塞発症前の基礎疾患や、機械的合併症、不整脈によるものは除かれた心筋原性のものであり、収縮期血圧の低下(90mmHg 未満)、乏尿、意識障害、末梢血管収縮(冷たく湿潤した皮膚、チアノーゼ)等がみられる。

症状があらわれた場合には投与を中止し、呼吸管理を行い、カテコールアミンを投与し、必要に応じ、大動脈内バルーンパンピング(IABP)、経皮的人工心肺装置(PCPS)等を使用するなど適切な処置を行うこと。なお、 $\beta$ 遮断薬は、心原性ショックのような心臓のポンプ作用の急性障害に対する代償的な交感神経系作用に拮抗する作用を有している。

**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)**

めまい、動悸、息切れなどの症状があり、うっ血性心不全が疑われる場合には投与を中止し、ジギタリス製剤、利尿剤を投与すること。

$\beta$ 遮断薬は房室結節伝導時間を延長させるため、房室ブロックを発現することがあり、そのような場合には、投与を中止し、ペーシング等を施行する。

$\beta$ 遮断薬は陰性変時作用、陰性変伝導作用をもつことから、徐脈が発現することがある。もし、徐脈等の症状が発現した場合、本剤の投与を中止し、必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物やイソプレナリン塩酸塩を静注する。

$\beta$ 遮断薬は、 $\beta$ 受容体遮断作用により、洞結節の機能不全を引き起こすことがあり、そのような場合には、投与を中止し、ペースメーカーの挿入等を行う。

**③ 喘息症状の誘発・悪化(0.1%未満)**

気管支平滑筋は $\beta_2$ 受容体の刺激により拡張する。 $\beta_1$ 選択性遮断薬は非選択性 $\beta$ 遮断薬よりも $\beta_2$ 受容体遮断作用は弱い、選択性は相対的なものであることから、気道抵抗は上昇し、喘息症状の誘発・悪化が発現することがある。

なお、気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者には $\beta_2$ 刺激剤などの気管支拡張剤を併用するなど慎重に投与すること。

**④ 肝機能障害、黄疸(頻度不明)**

バセドウ病患者にメプロロール酒石酸塩投与後、著明な黄疸、肝機能値異常及びリンパ球刺激試験陽性を認め、再投与により肝機能が増悪したという報告<sup>85)</sup>がある。

**2) その他の副作用**

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
眼 <sup>注1)</sup>		視覚障害(霧視等)	涙液分泌減少、結膜炎
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹(乾癬型等)	そう痒	光線過敏症
血液		血小板減少	
循環器		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)	起立性低血圧 <sup>注2)</sup>

呼吸器		息切れ、鼻閉	鼻炎、気管支痙攣
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛	不眠、眠気、抑うつ、悪夢	幻覚、感覚異常、注意力障害、 神経過敏、不安、健忘、錯乱
消化器	腹痛	悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、胸 やけ、口渇、腹部膨満感	下痢
肝臓	AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇		
その他	倦怠感、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	脱毛、難聴、関節痛、筋痙直、体 重増加、勃起障害、乾癬悪化

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) ごくまれに失神を伴うことがある。



## (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(セロケンL錠 120mg<sup>13)</sup>及びロプレソールSR錠合算:平成4年1月21日~平成8年1月20日)

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
調査施設数	329	1159	—
調査症例数	725	6135	6860
副作用発現症例数	92	205	297
副作用発現件数	129	267	396
副作用発現症例率(%)	12.69	3.34	4.33
<b>副作用の種類</b>	<b>副作用の発現症例又は件数(%)</b>		
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	6(0.83)	8(0.13)	14(0.20)
蕁麻疹	—	2(0.03)	2(0.03)
紅斑	1(0.14)	—	1(0.01)
発疹	3(0.41)	1(0.02)	4(0.06)
皮膚疹	1(0.14)	4(0.07)	5(0.07)
掻痒感	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
冷汗	1(0.14)	—	1(0.01)
<b>中枢・末端神経系障害</b>	32(4.41)	46(0.75)	78(1.14)
肩こり	2(0.28)	—	2(0.03)
頸部硬直	1(0.14)	—	1(0.01)
頭痛	5(0.69)	8(0.13)	13(0.19)
頭重感	5(0.69)	2(0.03)	7(0.10)
(限局性)しびれ感	1(0.14)	3(0.05)	4(0.06)
口唇しびれ感	1(0.14)	—	1(0.01)
めまい	4(0.55)	18(0.29)	22(0.32)
起立性めまい	1(0.14)	—	1(0.01)
立ちくらみ	5(0.69)	5(0.08)	10(0.15)
ふらつき(感)	6(0.83)	9(0.15)	15(0.22)
ふらふら(感)	2(0.28)	2(0.03)	4(0.06)
ふわふわ感	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>視覚障害</b>	4(0.55)	—	4(0.06)
複視	1(0.14)	—	1(0.01)
調節障害	1(0.14)	—	1(0.01)
眼のちらつき	1(0.14)	—	1(0.01)
眼がかすむ	1(0.14)	—	1(0.01)
<b>聴覚・前庭障害</b>	1(0.14)	—	1(0.01)
耳鳴	1(0.14)	—	1(0.01)
<b>その他特殊感覚障害</b>	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
味覚倒錯	1(0.14)	—	1(0.01)
口の苦み	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>精神障害</b>	9(1.24)	5(0.08)	14(0.20)
いらいら感	1(0.14)	—	1(0.01)
集中力低下	1(0.14)	—	1(0.01)
眠気	3(0.41)	2(0.03)	5(0.07)
不眠	3(0.41)	1(0.02)	4(0.06)
悪夢	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
リビドー減退	1(0.14)	—	1(0.01)
うつ病	—	1(0.02)	1(0.01)

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
<b>消化器障害</b>	14(1.93)	13(0.21)	27(0.39)
口内炎	1(0.14)	—	1(0.01)
舌発赤	—	1(0.02)	1(0.01)
嘔気	2(0.28)	—	2(0.03)
悪心	—	2(0.03)	2(0.03)
むかつき	1(0.14)	—	1(0.01)
口内乾燥	—	1(0.02)	1(0.01)
口渇	1(0.14)	3(0.05)	4(0.06)
胸やけ	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
食欲不振	2(0.28)	1(0.02)	3(0.04)
胃重圧感	1(0.14)	—	1(0.01)
胃痛	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
心窩部不快感	1(0.14)	—	1(0.01)
心窩部痛	2(0.28)	—	2(0.03)
腹部痛	—	1(0.02)	1(0.01)
上腹部不快感	—	2(0.03)	2(0.03)
上腹部通	—	1(0.02)	1(0.01)
便秘	1(0.14)	—	1(0.01)
腹部膨満感	1(0.14)	—	1(0.01)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	—	29(0.47)	29(0.42)
肝機能障害	—	8(0.13)	8(0.12)
AST(GOT)上昇	—	11(0.18)	11(0.16)
ALT(GPT)上昇	—	20(0.33)	20(0.29)
γ-GTP上昇	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>代謝・栄養障害</b>	—	34(0.55)	34(0.50)
高コレステロール血症	—	1(0.02)	1(0.01)
血清コレステロール上昇	—	6(0.10)	6(0.09)
LDLコレステロール上昇	—	4(0.07)	4(0.06)
HDLコレステロール低下	—	1(0.02)	1(0.01)
高脂血症	—	1(0.02)	1(0.01)
血中尿酸上昇	—	5(0.08)	5(0.07)
血糖上昇	—	2(0.03)	2(0.03)
カリウム上昇	—	1(0.02)	1(0.01)
LDH上昇	—	3(0.05)	3(0.04)
トリグリセライド*上昇	—	11(0.18)	11(0.16)
CK(CPK)上昇	—	5(0.08)	5(0.07)
<b>心・血管障害(一般)</b>	1(0.14)	8(0.13)	9(0.13)
心胸比増大	—	5(0.08)	5(0.07)
低血圧	—	2(0.03)	2(0.03)
血圧低下	1(0.14)	—	1(0.01)
心不全	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	22(3.03)	47(0.77)	69(1.01)
心室性期外収縮	—	1(0.02)	1(0.01)
洞性不整脈	1(0.14)	—	1(0.01)
洞房ブロック	1(0.14)	—	1(0.01)
徐脈	14(1.93)	38(0.62)	52(0.76)
洞性徐脈	3(0.41)	6(0.10)	9(0.13)
徐脈傾向	—	2(0.03)	2(0.03)

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
房室ブロック	2(0.28)	—	2(0.03)
完全房室ブロック	—	1(0.02)	1(0.01)
動悸	3(0.41)	—	3(0.04)
<b>血管(心臓外)障害</b>	3(0.41)	2(0.03)	5(0.07)
間欠性跛行	—	1(0.02)	1(0.01)
レイノー様症状	—	1(0.02)	1(0.01)
下肢冷感	2(0.28)	—	2(0.03)
皮膚冷感	1(0.14)	—	1(0.01)
<b>呼吸器系障害</b>	5(0.69)	12(0.20)	17(0.25)
咳	—	1(0.02)	1(0.01)
咳嗽	—	2(0.03)	2(0.03)
かぜ症候群	1(0.14)	—	1(0.01)
気管支喘息	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
喘息発作	—	1(0.02)	1(0.01)
息切れ	1(0.14)	4(0.07)	5(0.07)
息苦しい	1(0.14)	—	1(0.01)
呼吸困難	—	2(0.03)	2(0.03)
喘鳴	—	2(0.03)	2(0.03)
鼻閉	1(0.14)	—	1(0.01)
咽頭掻痒感	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>白血球・網内系障害</b>	—	6(0.10)	6(0.90)
白血球減少	—	2(0.03)	2(0.03)
白血球増多	—	4(0.07)	4(0.06)
好酸球増多	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>赤血球障害</b>	—	4(0.07)	4(0.06)
ヘマトクリット値低下	—	1(0.02)	1(0.01)
貧血	—	3(0.05)	3(0.04)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	—	1(0.02)	1(0.01)
血小板減少症	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>泌尿器系障害</b>	1(0.14)	5(0.08)	6(0.09)
腎機能障害	—	2(0.03)	2(0.03)
血中クレアチニン上昇	—	2(0.03)	2(0.03)
BUN上昇	—	1(0.02)	1(0.01)
排尿障害	1(0.14)	—	1(0.01)
尿量減少	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>一般的全身障害</b>	20(2.76)	19(0.31)	39(0.57)
脱力感	3(0.41)	2(0.03)	5(0.07)
ほてり	—	2(0.03)	2(0.03)
胸内苦悶感	1(0.14)	—	1(0.01)
胸部圧迫感	1(0.14)	2(0.03)	3(0.04)
胸部不快感	1(0.14)	—	1(0.01)
胸苦しさ	—	2(0.03)	2(0.03)
疲労感	1(0.14)	—	1(0.01)
易疲労感	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
下肢不快感	1(0.14)	—	1(0.01)
倦怠感	11(1.52)	3(0.05)	14(0.20)
気分不良	1(0.14)	2(0.03)	3(0.04)
全身倦怠感	—	5(0.08)	5(0.07)
意欲減退	1(0.14)	—	1(0.01)

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
顔面浮腫	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
下肢浮腫	1(0.14)	—	1(0.01)
下腿浮腫	—	1(0.02)	1(0.01)

(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<sup>13)</sup>

セロケンL錠 120mg の市販後調査結果では、併用薬剤や合併症の有無、年齢、性による副作用発現頻度差は認められなかった。投与開始後 3 ヶ月までの副作用が多く、長期投与に伴う特異な副作用の発現はみられなかった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】本剤の成分及び他のβ-遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「VIII.2. 禁忌 (1)」の項参照

【その他の副作用】

過敏症：発疹(乾癬型等)(0.1～5%未満)、そう痒(0.1%未満)、光線過敏症(頻度不明)  
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。

【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。

(解説)

「VIII.15. その他の注意」の項参照

## 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。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

「VIII.5. 慎重投与 (9)」の項参照

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：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) 授乳婦：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。]

(解説)

「VIII.2. 禁忌 (7)」の項及び「VII.4. 分布 (2)及び(3)の項」参照

## 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

該当しない

## 13. 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、チアノーゼなど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 $\beta$ -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

$\beta$ 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。

(解説)

本剤 4.8gを服用しても無症状であった症例<sup>86)</sup>や本剤 10gを服用し、意識消失、徐脈、低血圧、末梢チアノーゼがみられた報告<sup>87)88)</sup>がある。アトロピン、カルシウム、グルカゴン、アドレナリン等が投与され徴候が改善した。

## 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)

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、更には穿孔をお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。]

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。狭心症以外の適用で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。(「VIII.6. 重要な基本的注意 (2)」の項参照)

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操作に注意させること。(「VIII.6. 重要な基本的注意 (5)」の項参照)

## 15. その他の注意

$\beta$  遮断薬服用中の患者では、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。

(解説)

$\beta$  交感神経刺激によりアナフィラキシー反応のメディエーターであるヒスタミンの合成や放出が抑制されており、ヒスタミン放出はアドレナリン受容体により調節されと考えられている。従って、 $\beta$  遮断薬はヒスタミン放出を増強し、さらにアナフィラキシー反応に対する呼吸循環系作用を減弱させ、循環血流減少や低血圧に対する心血管応答を抑制するおそれがある<sup>89)</sup>。高血圧治療のためメプロロールを数ヵ月服用患者がカテーテル腎動脈拡張術施行時に造影剤(ヨードキサム酸メグルミン)を腎動脈内に投与した直後にアナフィラキシーショックを起こし、アトロピン、イソプレナリン及びアドレナリン抵抗性を示し死亡した報告<sup>90)</sup>がある。

## 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理(社内資料)

マウス、ラット、モルモット及びウサギの摘出臓器を用いて中枢神経及び摘出平滑筋臓器に対する作用を、また、イヌを用いて尿量、電解質及び尿酸排泄に対する影響を検討した。その結果、安全性上問題となるような作用は認められなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>91)</sup>

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

動物種等 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	1500	1550	5500	5700
静脈内	84	98	90	93
皮下	510	530	1180	1150

急性中毒症状は主として流涎、流涙を伴った興奮症状及び強直痙攣発作を示し、呼吸停止とともに死亡した。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>91)</sup>

##### 1) 亜急性毒性試験(ラット)

ラットにメプロロールを 10、100、500、1000mg/kg/日を 5 週間投与した結果、500mg/kg/日以下の群では、実験期間中雌雄とも行動、毛並みなどに異常を認めなかった。1000mg/kg/日投与群で雄 3/10 例、雌 5/10 例の死亡がみられ、肺のうっ血が認められた。

##### 2) 慢性毒性試験(ラット)

ラットにメプロロールを 10、50、200、500mg/kg/日を 6 ヶ月間投与した結果、200mg/kg/日以下の投与群では実験期間中雌雄とも行動、毛並みなどに異常を認めなかった。500mg/kg/日投与群では雄 3 例の死亡がみられ、雌雄でヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少、GOT、A/G 比の低下、雄でコレステロールの低下、雌で GPT 低下と血糖値上昇がみられた。

#### (3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)<sup>92)</sup>

メプロロール 32、125、500mg/kg をラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期に経口投与した試験、ならびに 4、16、64mg/kg をウサギの器官形成期に経口投与した試験において、高用量投与群(ラット 500mg/kg、ウサギ 64mg/kg)で生

仔数の減少、生仔体重の減少等がみられたが、それ以下の投与群では薬物による影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性<sup>社内資料</sup>

抗原性（マウス、モルモット、ラット）

試験項目		動物	測定系	試験結果
細胞性抗体産生		マウス	接触性過敏反応	認められず
		モルモット	遅延型過敏反応	認められず
液性抗体産生	IgE 型抗体	マウス	PCA 反応	認められず
		ラット		
		モルモット		
	IgE 型抗体	ラット	PCA 反応	認められず
		モルモット		
	沈降性抗体	マウス	ゲル内沈降反応	認められず
		ラット		
		モルモット		
	即時型アレルギー誘起能		マウス	PCA 反応

## 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(ケース等に表示)

なお、旧製剤製造所で製造した製造番号 38620 までの製品については、使用期限 4 年(ケース等に表示)

### 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: 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

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分:セロケン錠 20mg、ロプレソール錠 20mg、  
ロプレソール錠 40mg、ロプレソール SR 錠

同効薬 :アテノロール、ビソプロロール

### 7. 国際誕生年月日

1975年4月18日(スウェーデン)

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2006年2月14日

承認番号:21800AMX10320000



<旧販売名:セロケンL錠>  
製造承認年月日:1992年1月21日  
承認番号:(04AM)49

9. 薬価基準収載年月日

2006年6月9日

<旧販売名:セロケンL錠>  
1992年4月17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

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果:1998年3月12日

内容: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。

12. 再審査期間

1992年1月21日～1996年1月20日(終了)

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2149010G1047

<旧販売名:セロケンL錠>

2149010G1020

15. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) ML-1008-JP-0299 Woods, P. B. et al.:J. Pharm. Pharmacol. 33,172 (1981)
- 2) ML-1012-JP-0001 吉利和 ほか:薬理と治療, 15(1), 209 (1987)
- 3) ML-1012-JP-0002 武田忠直 ほか:臨床医薬, 7(4), 139 (1991)
- 4) ML-1008-JP-0183 柗山幸志郎 ほか:臨床と研究, 64(1), 243 (1987)
- 5) ML-1008-JP-0168 岸本千晴 ほか:薬理と治療, 12(10), 4451 (1984)
- 6) ML-1008-JP-0182 清水秀利 ほか:薬物動態, 6(4), 579 (1991)
- 7) ML-1008-JP-0184 吉利和 ほか:薬理と治療, 15(1), 173 (1987)
- 8) ML-1008-JP-0298 大塚啓子 ほか:薬理と治療, 13(12), 7309 (1985)
- 9) ML-1008-JP-0144 吉利和 ほか:薬理と治療, 15(1), 189 (1987)
- 10) ML-1008-JP-0145 荒川正昭 ほか:薬理と治療, 15(1), 243 (1987)
- 11) ML-1017-JP-0004 古田豊 ほか:臨床と研究, 63(12), 4086 (1986)
- 12) ML-1008-JP-0211 市原紀久雄 ほか:薬理と治療, 13(10), 5889 (1985)
- 13) ML-1017-JP-0001 山本智子 ほか:新薬と臨床, 47(8), 1299 (1998)
- 14) ML-1008-JP-0464 守口篤 ほか:β遮断薬のすべて第2版, 先端医学社, 52 (2004)
- 15) ML-1008-JP-0175 Johnsson, G. et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(SupplV), 69 (1975)
- 16) ML-1008-JP-0722 榊原博 ほか:薬理と治療, 7(5), 1334 (1979)
- 17) ML-1008-JP-0735 Regardh, C. G. et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(SupplV), 45 (1975)
- 18) ML-1012-JP-0009 松下哲 ほか:心臓, 10(7), 676 (1978)
- 19) ML-1008-JP-0009 築山久一郎 ほか:心臓, 9(8), 698 (1977)
- 20) ML-1008-JP-0176 Ablad, B. et al.:Life Sci., 12/I(3), 107 (1973)
- 21) ML-1008-JP-0303 滝島任 ほか:臨床と研究, 54(10), 3353 (1977)
- 22) ML-1008-JP-0177 Thiringer, G. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 10, 163 (1976)
- 23) ML-1008-JP-0679 可部順三郎 ほか:アレルギー, 30(1), 33 (1981)
- 24) ML-1008-JP-0223 牧野荘平 ほか:アレルギーの臨床, 1(5), 57 (1981)
- 25) ML-1008-JP-0178 滝島任 ほか:薬理と治療, 8(7), 2451 (1980)
- 26) ML-1008-JP-0179 Johnsson, G.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(Suppl.V), 59 (1975)
- 27) ML-1008-JP-0330 TOPROL-XL:Physicians' Desk Reference, 645 (2003)
- 28) ML-1012-JP-0014 Bengtsson, C. et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 17(4), 400

- (1975)
- 29) ML-1008-JP-0181 清水秀利 ほか:薬物動態, 6(4), 567 (1991)
- 30) ML-1008-JP-0185 Johnsson, G. et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(Suppl. V), 31 (1975)
- 31) ML-1008-JP-0300 Johansson, K. A. et al.:Acta Pharm. Suecica, 11(4), 333 (1974)
- 32) ML-1008-JP-0186 Appelgren, C. et al.:Acta Pharm. Suecica, 11(4), 325 (1974)
- 33) ML-1008-JP-0750 Jobin, G. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 19(Suppl.2), 97S (1985)
- 34) ML-1008-JP-0226 Godbillon, J. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 19(Suppl. 2), 113S (1985)
- 35) ML-1008-JP-0169 Regardh, C. G. et al.:J. Pharmacokinet. Biopharm., 2(4), 347 (1974)
- 36) ML-1008-JP-0634 Neil-Dwyer, G. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 11(6), 549 (1981)
- 37) ML-1008-JP-0734 Sandstrom, B.:Gynecol. Obstet. Invest., 9(4), 195 (1978)
- 38) ML-1008-JP-0723 Sandstrom, B. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 9(5), 518 (1980)
- 39) ML-1008-JP-0187 Wood, A. J. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 4(2), 240 (1977)
- 40) ML-1008-JP-0227 Bodin, N. O. et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36 (SupplV), 116 (1975)
- 41) ML-1008-JP-0190 長谷川賢 ほか:基礎と臨床, 13(8), 2569 (1979)
- 42) ML-1008-JP-0170 Borg, K. O. et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(SupplV), 125 (1975)
- 43) ML-1008-JP-0315 Bertz, R. J. et al.:Clin. Pharmacokinet., 32(3), 210 (1997)
- 44) ML-1008-JP-0297 Regardh, C. G., et al.:Clin.Pharmacokinet., 5(6) , 557 (1980)
- 45) ML-1008-JP-0747 Seiler, K. U. et al.:Clin. Pharmacokinet., 5(2), 192 (1980)
- 46) ML-1012-JP-0008 大倉誉暢 ほか:腎と透析, 21(3), 469 (1986)
- 47) ML-1008-JP-0732 Newmann, H. A. M. et al.:Lancet, 2(8145), 745 (1979)

- 48) ML-1008-JP-0160 Mitchell, J. H. et al.:Kidney Int., 1(5), 375 (1972)
- 49) ML-1008-JP-0106 Cruickshank, J. M. et al.:Beta-blockers in Clinical Practice,Churchill Livingstone, 638 (1987)
- 50) ML-1008-JP-0029 McMurtry, R. J.:Ann. Intern. Med., 80(5), 669 (1974)
- 51) ML-1008-JP-0110 Ostman, J.:Acta Med. Scand., Suppl., 672, 69 (1983)
- 52) ML-1008-JP-0714 Kennedy, T. L. et al.:Int. J. Pediatr. Nephrol., 2(4), 255 (1981)
- 53) ML-1008-JP-0193 Regardh, C. G., et al.:Clin. Pharmacokinet., 6(5), 375 (1981)
- 54) ML-1008-JP-0194 Jordo, L. et al.:Clin. Pharmacokinet., 5(2), 169 (1980)
- 55) ML-1008-JP-0112 Cruickshank, J. M. et al.:Beta-blockers in Clinical Practice,Churchill Livingstone, 87 (1987)
- 56) ML-1008-JP-0113 賀來俊:日本臨床, 45(増刊号), 196 (1987)
- 57) ML-1008-JP-0705 Shenkman, L. et al.:JAMA, 238(3), 237 (1977)
- 58) ML-1008-JP-0111 Ingram, D. M. et al.: Med. J. Aust., 1(12), 509 (1982)
- 59) ML-1008-JP-0114 荻尾七臣 ほか:治療学, 28(12), 1361 (1994)
- 60) ML-1008-JP-0701 Diaz, R. G. et al.:Lancet, 1(7811), 1068 (1973)
- 61) ML-1008-JP-0203 Alderman, E. L. et al.:Ann. Intern. Med., 81(5), 625 (1974)
- 62) ML-1008-JP-0191 杉田信太郎 ほか:八千代病院紀要, 8(1), 35 (1988)
- 63) ML-1008-JP-0624 Leier,C.V.,et al.:Ann.Intern.Med.,104(2),197 (1986)
- 64) ML-1008-JP-0729 Shepherd, A. M. M. et al.:Ann. Intern. Med., 94(3), 357 (1981)
- 65) ML-1008-JP-0196 Anastassiades, C. J.:Br. Med. J., 284(6314), 506 (1982)
- 66) ML-1008-JP-0198 Eisenberg, J. N. H. et al.:Psotgrad. Med. J., 60(708), 705 (1984)
- 67) ML-1008-JP-0197 Wayne, V. et al.:Aust. N. Z. J. Med., 12(3), 312 (1982)
- 68) ML-1008-JP-0378 大塚啓子 ほか:日本臨床, 58(増), 198 (2000)
- 69) ML-1008-JP-0760 Pernat, A. et al.:J. Electrocardiol., 30(4), 341 (1997)
- 70) ML-1008-JP-0208 Leor, J. et al.:Am. Heart J., 116(1 Pt 1), 206 (1988)
- 71) ML-1008-JP-0471 Johnson, J. A. et al.:Drug Metab. Dispos., 24(3), 350 (1996)
- 72) ML-1008-JP-0761 Wagner, F. et al.:Br. J. Clin. Pharmac., 24(2), 213 (1987)
- 73) ML-1008-JP-0470 Werner, D. et al.:Am. J. Cardiol., 94(10), 1319 (2004)

- 74) ML-1008-JP-0209 Sosis, M. et al.: *Anesthesiol. Rev.*, 16(1), 54 (1989)
- 75) ML-1008-JP-0120 Cruickshank, J. M. et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 618 (1987)
- 76) ML-1008-JP-0092 Kirch, W. et al.: *Klin. Wochenschr.*, 60(22), 1401 (1982)
- 77) ML-1008-JP-0313 Hemeryck, A. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 67(3), 283 (2000)
- 78) ML-1008-JP-0451 Hamelin, B. A. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 67(5), 466 (2000)
- 79) ML-1008-JP-0206 Jack, D. B. et al.: *Biopharm. Drug Dispos.*, 3(1), 47 (1982)
- 80) ML-1008-JP-0199 Bennett, P. N. et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 13(3), 387 (1982)
- 81) ML-1008-JP-0200 Conrad, K. A. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33(2), 133 (1983)
- 82) ML-1008-JP-0626 Kovarik, J. M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 64(5), 457 (2008)
- 83) ML-1008-JP-0229 清水秀利 ほか: *薬物動態*, 6(4), 573-578 (1991)
- 84) ML-1008-JP-0466 河野雅和 ほか: *β遮断薬のすべて第2版*, 先端医学社, 334(2004)
- 85) ML-1008-JP-0751 窪田純久 ほか: *日本内分泌学会誌*, 66(9), 871 (1990)
- 86) ML-1008-JP-0726 Love, J. N.: *Am. J. Emerg. Med.*, 12(3), 356 (1994)
- 87) ML-1008-JP-0725 Moller, B. H. J.: *Br. Med. J.*, 1(6003), 222 (1976)
- 88) ML-1008-JP-0730 Hoeper, M. M. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 335(20), 1538 (1996)
- 89) ML-1008-JP-0641 Howard, P. J. et al.: *Scot. Med. J.*, 33(5), 344 (1988)
- 90) ML-1008-JP-0210 Laxenaire, M. C. et al.: *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 3(6), 453 (1984)
- 91) ML-1008-JP-0188 森本宏一 ほか: *基礎と臨床*, 13(9), 2839 (1979)
- 92) ML-1008-JP-0189 福原幸輝 ほか: *基礎と臨床*, 13(10), 3217 (1979)

## 2. その他の参考文献

## 3. 文献請求先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
フリーダイヤル：0120-189-115

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

(効能・効果)

○本態性高血圧症(軽症～中等症)

(用法・用量)

通常、成人には1日1回1錠(メ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。

国名	イギリス
会社名	AstraZeneca
販売名	Betaloc Tablets
剤形・規格	錠剤・50mg、100mg
発売年	1975年
効能・効果	高血圧・狭心症・不整脈・甲状腺機能亢進症・心筋梗塞・片頭痛
用法・用量	○高血圧症:100mg/日を初期用量とし、100～400mgを1日1～2回投与する。 ○狭心症:50～100mgを1日2～3回投与する。 ○不整脈:通常、50mgを1日2～3回投与し、必要な場合、300mg/日(分割投与)まで増量できる。 ○甲状腺機能亢進症:50mgを1日4回投与する。正常化により減量すること。 ○心筋梗塞:静注終了15分後より経口投与を開始し、6時間毎に本剤50mgを48時間投与する。通常の維持量は、1日200mgの分割投与とする。 ○片頭痛:1日100～200mgを分割投与する。

なお、コハク酸メプロロール製剤が米国を初めとして海外で発売又は承認されている。

### X Ⅲ. 備考



