

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2013に準拠して作成

本態性高血圧症治療剤

ブロクリン[®]-Lカプセル5mg

ブロクリン[®]-Lカプセル15mg

ピンドロール持続性カプセル

BLOCKLIN[®]-L

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	ブロクリン-Lカプセル 5 mg :1カプセル中 ピンドロール 5 mg ブロクリン-Lカプセル 15 mg:1カプセル中 ピンドロール 15 mg
一般名	和名: ピンドロール 洋名: Pindolol
製造販売承認年月日	1986年 2月 13日
薬価基準収載	1986年 11月 28日
発売年月日	1986年 12月 1日
開発・製造販売(輸入) ・提携販売会社名	製造販売元:高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL: 0120-989-813 FAX: 048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本IFは2016年3月改訂(第9版)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<https://www.info.pmda.go.jp>にてご確認ください。

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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)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(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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。

(2013 年 4 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	17
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	26
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	27
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	27
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	27
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	28
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	28
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	29
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	29
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	1. 規制区分	31
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	2. 有効期間又は使用期限	31
7. 溶出性	5	3. 貯法・保存条件	31
8. 生物学的試験法	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 承認条件	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 包装	31
11. 力価	7	7. 容器の材質	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 同一成分・同効薬	31
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7	9. 国際誕生年月日	32
14. その他	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
V. 治療に関する項目	8	11. 薬価基準収載年月日	32
1. 効能又は効果	8	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	32
2. 用法及び用量	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
3. 臨床成績	8	14. 再審査期間	32
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	16. 各種コード	32
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	32
VII. 薬物動態に関する項目	11	XI. 文献	33
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 引用文献	33
2. 薬物速度論的パラメータ	11	2. その他の参考文献	33
3. 吸収	12	XII. 参考資料	34
4. 分布	12	1. 主な外国での発売状況	34
5. 代謝	13	2. 海外における臨床支援情報	34
6. 排泄	13	XIII. 備考	34
7. トランスポーターに関する情報	13	1. その他の関連資料	34
8. 透析等による除去率	13		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブロクリン-L カプセルは、塩野義製薬が開発した1日1回投与のピンドロール持続性製剤である。一方、ピンドロール通常製剤は、本態性高血圧症(軽症～中等症)に対し1日3回投与となっている。

しかし年余にわたって降圧剤を服用し続ける必要のある本態性高血圧症患者にとっては自覚症状がほとんどないため、1日3回投与の薬剤は飲み忘れ等による不規則な服薬となりがちである。本剤と併用されることが多い利尿降圧剤はほとんどが1日1回の服薬でよいいため1日1回でよいβ遮断剤が望まれている。

本剤はピンドロール15 mg(徐放部10 mg)を含有するカプセル剤で、ピンドロールの通常製剤を対照薬とした二重盲検群間比較試験等により評価した結果、1日1回投与での有用性を認められ、1986年2月に製造販売承認されたものである。

当社では、2010年4月に塩野義製薬より製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 血圧日内変動を考慮し、朝1回の服薬で1日中安定した降圧効果が得られるよう設計されたピンドロールの持続性製剤である。
- (2) ピンドロール15 mg含有と5 mg含有の製剤があり、5 mgカプセルは漸増・漸減、他降圧剤との併用時等の用量調節に有用である。
- (3) 承認時における安全性評価対象例488例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は77例(15.8%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇36例(7.4%)、めまい16例(3.3%)等であった。再審査終了時における安全性評価対象例1782例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は155例(8.70%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇41例(2.30%)、腓腸筋痙直12例(0.67%)等であった。
- (4) 重大な副作用として、心不全(0.1～5%未満)、心胸比増大(0.1%未満)、喘息症状(0.1%未満)がみられることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブロクリン®-Lカプセル5mg

ブロクリン®-Lカプセル15mg

(2) 洋名

Blocklin®-L

(3) 名称の由来

β -blocker の語尾を調整し、持続性を表す L をつけた。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

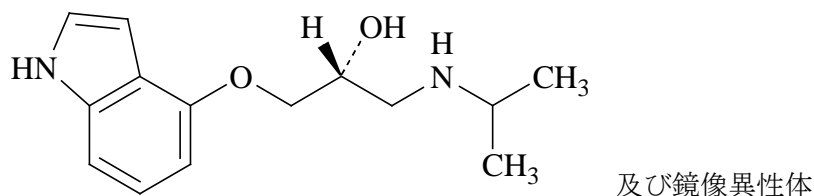
ピンドロール(JAN)[日局]

(2) 洋名(命名法)

Pindolol(JAN, INN)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₄H₂₀N₂O₂

分子量: 248.32

5. 化学名(命名法)

(2*RS*)-1-(1*H*-Indol-4-yloxy)-3-(1-methylethyl)aminopropan-2-ol(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号:S-1220

7. CAS 登録番号

13523-86-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがある。
希硫酸又は酢酸(100)に溶ける。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(95)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*: 日局 15 通則 29 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点¹⁾

融点: 169 ~ 173℃

(5) 酸塩基解離定数²⁾

$pK_a = 8.8$

(6) 分配係数³⁾

0.82 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値¹⁾

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (264 nm): 333 ~ 350 (0.01 g、メタノール、500 mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

蛍光灯 10000 lx、1 日 24 時間照射、20℃の曝光試験で、7 日後微淡褐色に着色した。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ピンドロール」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

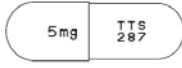
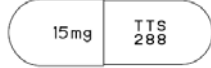
日局「ピンドロール」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	プロクリン-Lカプセル5mg		プロクリン-Lカプセル15mg	
成分・含量 (1カプセル中)	ピンドロール 5 mg		ピンドロール 15 mg	
	速放部	ピンドロール 1.67 mg	速放部	ピンドロール 5 mg
	徐放部	ピンドロール 3.33 mg	徐放部	ピンドロール 10 mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマーL、白色セラック、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、白糖、トウモロコシデンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン			
性状・剤形	白色の不透明な硬カプセルである。		白色の不透明な硬カプセルである。	
外形				
大きさ	2号カプセル		1号カプセル	
重量	約 0.28 g		約 0.36 g	
識別コード	TTS-287		TTS-288	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

「表IV-1 組成・性状」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

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

「表IV-1 組成・性状」参照

(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

本剤は温度、湿度、光に対して安定であり、かつ、室温 3 年保存においても変化は認められなかった。

表IV-2 製剤の安定性

(3 ロットの成績)

試験区分	保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	加温	40℃ 遮光	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
	加温 加湿	40℃ 75%RH 遮光	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
	光	25℃ 50000 lx*1	PTP 包装	60 時間	変化なし
長期保存試験	室温 35 ~ 75%RH 室内光*2		PTP 包装	36 ヶ月	変化なし
加速試験	加温 加湿	40℃ 75%RH 遮光	瓶包装	6 ヶ月	変化なし

試験項目:性状、溶出試験、含量〔測定法:HPLC (High Performance Liquid Chromatography; 液体クロマトグラフィー)〕

*1:フェードテスター使用;50000 lx 60 時間は室内光(1000 lx 1 日 15 時間)の約 6 ヶ月間に相当する。

*2:昼間、約 1000 lx

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「ピンドロール徐放カプセル」の溶出試験による。

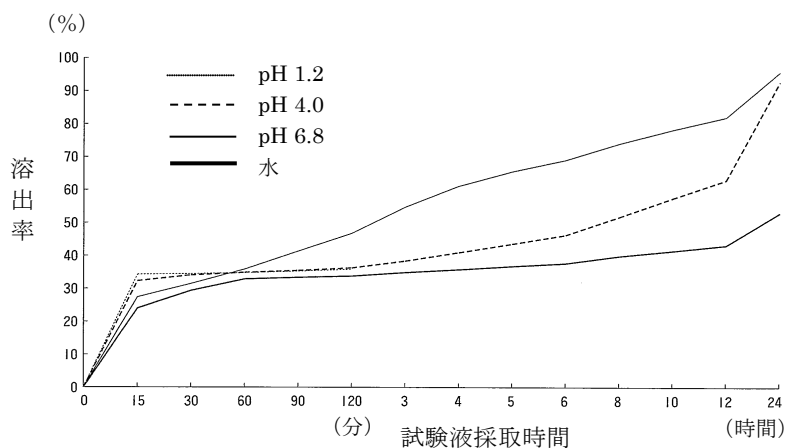
試験液:水(基準液)、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数:50 rpm

界面活性剤:使用せず

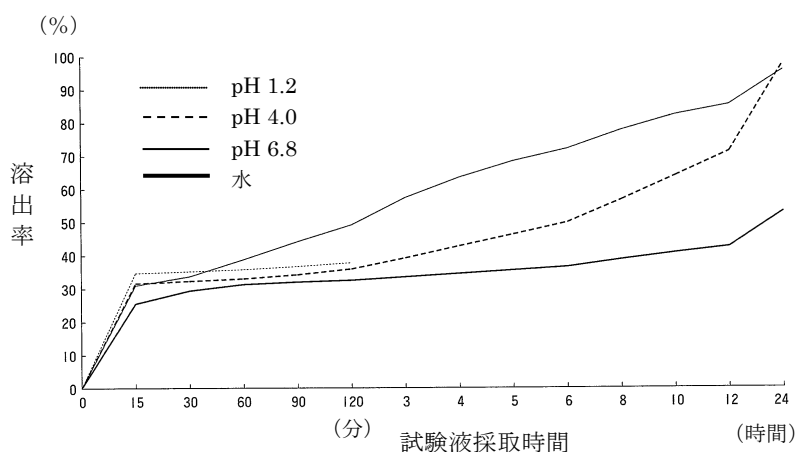
分析法:液体クロマトグラフィー

(1) カプセル 5 mg



図IV-3 溶出試験(カプセル 5 mg)

(2) カプセル 15 mg



図IV-4 溶出試験(カプセル 15 mg)

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

- (1) 塩酸 1-(4-ピリジル)ピリジニウムクロリド溶液による呈色反応
- (2) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (3) 紫外吸収スペクトル

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法により定量する。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

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

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。)

14. その他

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、成人にはピンドロールとして 15 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。

なお、年齢、体重、症状によっては通常量以下に適宜減量する。

<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。

（解説）

未治療の褐色細胞腫の患者に対し、 β 遮断剤を単独投与した場合、カテコールアミンの α 刺激作用が優位となり血圧が更に上昇するおそれがある⁵⁾。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

ピンドロール錠 5 mg を対照薬とした二重盲検比較試験において、本態性高血圧症を対象とした本剤単独投与時の有効率は、64.5% (49 例/76 例)であった⁶⁾。

表V-1 臨床成績

対象	(著明下降+下降)例数/ 降圧効果評価対象例数	有効率(%)
二重盲検比較試験 ⁶⁾	49/76	64.5
長期投与試験 ^{7)*}	37/59	62.7

*: 長期投与試験において、耐薬性は認められなかった。

(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

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

本態性高血圧症に対するピンドロール持続性製剤(ブロクリン-L カプセル 15 mg)の1日1回投与による降圧効果等を検討するため、ピンドロール通常製剤(ブロクリン錠 5 mg^{*})を1日3回投与する群を対照として、単独及び利尿降圧剤との併用療法(1日1回)における二重盲検比較試験を実施した。

ブロクリン-L カプセル 15 mg の単独投与及び利尿降圧剤との併用療法における有効率はそれぞれ 49 例/76 例(64.5%)、48 例/73 例(65.8%)で、ブロクリン錠 5 mg^{*}の有効率 49 例/80 例(61.3%)、52 例/83 例(62.7%)とほぼ同等であり、ブロクリン-L カプセル 15 mg 1日1回投与の有用性が確認された⁶⁾。

*:ブロクリン錠 5 mg は販売中止

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

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

プロプラノロール塩酸塩等の β 受容体遮断剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

降圧作用:本剤等の β 受容体遮断剤の降圧作用機序は、 β 受容体遮断作用による心拍出量減少のほか、中枢神経系への作用やレニン分泌抑制作用等の関与が考えられている⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 交感神経 β 受容体遮断作用

健康成人男性7例を対象にピンドロール持続性カプセル15mgを朝食後に1回投与して、投与前、投与1、4、8、10時間後に運動負荷試験を実施した。

投与1、4、8、10時間後の血圧及び心仕事量(収縮期血圧×心拍数)は投与前に比べて有意に低下した⁹⁾。

2) 血圧及び脈拍数の日内変動に及ぼす影響

本態性高血圧症入院患者(成人)17例を対象にピンドロール持続性カプセル15mgを1日1回(朝食後)、ピンドロール錠5mgを1日3回(毎食後)、連続7日間クロスオーバーにて投与し、投与第7日における日内の血圧及び脈拍数変動を比較した。

ピンドロール持続性カプセル15mg、1日1回投与での日内の血圧は投与前に比べて有意に低下しており、持続的な降圧効果が認められた。脈拍数に対しては有意な変動を及ぼさなかった¹⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

「図VII-1 投与第7日における血漿中ピンドロール濃度の時間推移」参照

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

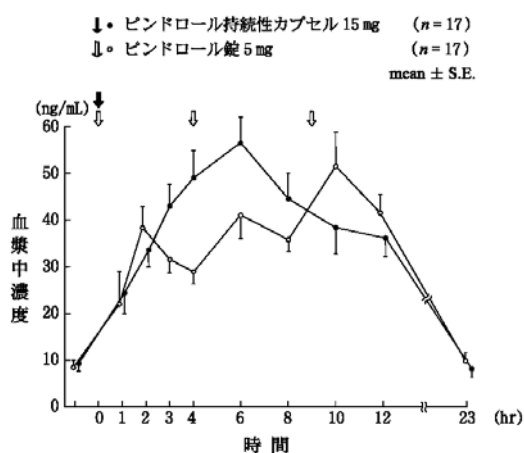
10 ng/mL 以上¹⁰⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

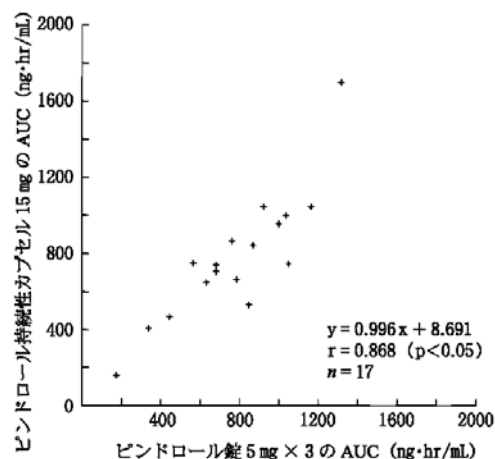
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

本態性高血圧症入院患者(成人)17例を対象にピンドロール持続性カプセル15mgを1日1回(朝食後)、ピンドロール錠5mgを1日3回(毎食後)連続7日間クロスオーバーにて経口投与し、各製剤の投与第7日の血漿中ピンドロール濃度を測定した。

血漿中ピンドロール濃度の時間推移は図VII-1のとおりであり、ピンドロール持続性カプセル15mgでは投与6時間後に最高値を示した。また、このとき同一症例におけるピンドロール持続性カプセル15mg1日1回投与時の吸収量(AUC)は、ピンドロール錠5mg、1日3回投与時のそれとほぼ同様であった(図VII-2)¹⁰⁾。(測定法:HPLC)



図VII-1 投与第7日における血漿中ピンドロール濃度の時間推移



図VII-2 投与第7日の各症例における両製剤についてのAUCの関係

(4) 中毒域

100 ng/mL 以上は副作用が高率に発現する危険域であると思われる⁹⁾。

(5) 食事・併用薬の影響

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当しない

(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

50.6 ± 2.5% (mean ± S.E.)¹¹⁾ (海外におけるピンドロール使用時のデータ)

3. 吸収

消化管からはほぼ完全に吸収される¹⁾。

[参 考]

ラット(Wistar 系、雄)では小腸からの吸収は速やかで、部位による差は認められなかった。大腸では小腸に比較して吸収が遅くなるが、吸収は良好であると判断された¹²⁾。

表Ⅶ-1 ラット消化管内にピンドロール 200 µg/mL 投与後の腸内平均残存率の時間変化 (*in situ* ループ法)¹²⁾

吸収部位	n	各時間の残存率(%)			
		5分	10分	20分	30分
小腸上部	3	67.5	45.5	18.3	11.8
小腸下部	4	71.2	29.4	24.5	14.9
大腸	2	—	73.2	—	40.2

(測定法:HPLC)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

通過するといわれているが、詳細は不明¹³⁾。

(2) 胎児への移行性

移行するといわれているが、詳細は不明¹³⁾。

(3) 乳汁中への移行性

移行するといわれているが、詳細は不明¹³⁾。

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝される¹³⁾。

(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

受けにくい¹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝産物は β -遮断作用を示さない¹³⁾。

(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

主として腎臓(尿中排泄)¹⁾

(2) 排泄率¹⁴⁾

(3) 排泄速度

1) 単回投与

ピンドロール持続性カプセル 15 mg を健康成人 8 例に単回経口投与したとき、24 時間後までの尿中排泄率は 25.4 ± 1.8% (mean ± S.E.) であった。

2) 連続投与

ピンドロール持続性カプセル 15 mg を健康成人 8 例に 1 日 1 回 5 日間連続で朝食後経口投与したとき、最終投与時から 24 時間の尿中排泄率は 24.2 ± 2.0% (mean ± S.E.) であった。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

添付文書に記載なし

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. 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)

β遮断剤による薬疹の発現機序は明確ではない。しかし、発症機序については、宮川らの報告¹⁵⁾によると、① β受容体遮断作用に基づくとする説(表皮細胞のβ受容体に働いてcyclic-AMPを低下させ乾癬様皮疹を惹起するとする説とT細胞のβ受容体に働いて何らかの機構を介して自己免疫等の免疫異常をもたらすとする説)、② β遮断剤に対する遅延型過敏症に基づくとする説がある。したがってβ遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合には、構造上の類似性による交差過敏に加え、β受容体を介した機序による皮膚病変があらわれる可能性が考えられる。

2. 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。]

(解説)

本剤は気管支のβ₂受容体を遮断し、気管支平滑筋を収縮させることがあるので、喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある¹⁶⁾。

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[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)

血液のpH低下により生体でのカテコールアミン反応の低下、心筋収縮力の抑制等の心血管系直接作用がみられるようになり、本剤の投与により心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある¹⁷⁾。

4. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(2、3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)

本剤はβ受容体(刺激発生、伝導系細胞)を遮断するので、症状を悪化させるおそれがある¹⁶⁾。

5. 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)

心原性ショックは心筋のポンプ作用の低下による循環不全であり、本剤は心収縮力を抑制するので症状

を悪化させるおそれがある。

右心不全では、右室のポンプ機能の低下から静脈系への血液の滞留が考えられる。そこへ本剤の投与により心収縮力が抑制されるので、症状を悪化させるおそれがある。

うっ血性心不全では、心拍出量の低下により循環系に異常なうっ血を来す。本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。

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)

異型狭心症の患者に対し、非選択性の β 遮断剤を投与した場合、 β_2 受容体遮断により α 刺激作用が優位となり冠動脈の攣縮を惹起しやすくなるおそれがある¹⁸⁾。本剤は内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有するが、非選択性の β 遮断剤であることから異型狭心症の患者は「禁忌」と考えられる。

7. 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)

β 遮断剤投与により、 β_1 受容体遮断による心拍出量の低下及び β_2 受容体遮断により比較的 α 受容体優位となるために血管攣縮が生じることがあると考えられている¹⁶⁾。壊疽等の重度の末梢循環障害のある患者では症状を悪化させるおそれがある。

8. 未治療の褐色細胞腫の患者[「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意>」の項参照]

(解説)

未治療の褐色細胞腫の患者に対し、 β 遮断剤を単独投与した場合、カテコールアミンの α 刺激作用が優位となり血圧が更に上昇するおそれがある⁵⁾。

9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「10. 妊娠、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。

10. チオリダジンを投与中の患者[不整脈、QT 延長等があらわれることがある。(「7. 相互作用」の項参照)]

(解説)

チオリダジン投与中の患者にピンドロールを併用投与した場合、チオリダジンの肝における酸化的な代謝を阻害し、チオリダジンの血中濃度を上昇させ¹⁹⁾、不整脈、QT 延長等があらわれることがある。

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

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」の項参照

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)

「2. 禁忌内容とその理由 5.」参照

(2) 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。]

(解 説)

低血糖時の肝臓での糖新生では、グルカゴンが最も強力な刺激であり、次いでアドレナリンによる β_2 刺激であるが、 β 遮断剤はこのアドレナリンによる低血糖からの回復反応を阻害する。また低血糖に対する交感神経系の症状(頻脈等)を抑制しマスクするために、低血糖に気づくのを遅らせる危険性がある²⁰⁾。

(3) 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。]

(解 説)

脂質親和性が高く肝臓での代謝を受けるような β 遮断剤は、肝障害のある場合、肝臓での代謝が遅延するため血中濃度が高くなり、ときに副作用が発現しやすくなる¹⁶⁾。

β 遮断剤は、腎機能を増悪させることがあり、また腎障害のため細胞外液量が増加している場合には心不全を誘発する可能性がある²¹⁾。

(4) 徐脈、房室ブロック(1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。(「2. 禁忌内容とその理由」の項参照)]

(解 説)

従来、「高度の徐脈、房室ブロック(2、3度)のある患者」は危険性が高いため「禁忌」としていたが、それより軽度の場合も「慎重投与」の必要がある。

(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。(「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)]

(解 説)

β 遮断剤は原疾患の改善がみられない場合でも頻脈等の臨床症状だけを改善するため、甲状腺機能の観察等を行い、原疾患の悪化に留意することが必要である。なお、従来、「重要な基本的注意」の項に記載しているように甲状腺中毒症の患者では β 遮断剤の急な中止によりそれまで抑えられていた頻脈等の症状が顕在化することがある²²⁾。

(6) 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。(「2. 禁忌内容とその理由」の項参照)]

(解 説)

β 遮断剤投与により、 β_1 受容体遮断による心拍出量の低下及び β_2 受容体遮断により比較的 α 受容体

優位となるために血管攣縮が生じることがあると考えられている¹⁶⁾。レイノー症候群等の末梢循環障害のある患者では症状を悪化させるおそれがある。

(7) 高齢者[「9. 高齢者への投与」の項参照]

(8) 小児等[「11. 小児等への投与」の項参照]

(解 説)

小児に対する安全性は確立していない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 長期投与の場合は、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。

(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、休薬を要する場合には徐々に減量し、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。

(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。

(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。

(解 説)

血圧の低下に伴い、脳血流の減少によるめまいや、ふらつき等の症状があらわれることがある。降圧剤共通の注意事項として記載されている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チオリダジン メレリル	不整脈、QT 延長等があらわれることがある。	本剤はチオリダジンの肝における酸化代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられている。

(解説)

チオリダジンの肝における酸化代謝を阻害し、チオリダジンの血中濃度を上昇させ¹⁹⁾、不整脈、QT 延長等があらわれることがある。

(2) 併用注意とその理由

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し、徐脈、血圧低下等があらわれるおそれがあるので、両剤の用量を調節するなど注意すること。	共に交感神経抑制作用を有するため、過剰の抑制を来すおそれがある。

(解説)

本剤の β 受容体遮断作用が相加的に作用して、過剰の交感神経遮断が起こる可能性がある²³⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン	脈拍の増加等があらわれることがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	レセルピンによりカテコールアミンが枯渇した状態においては、本剤の内因性交感神経刺激作用が顕在化することがある。

(解説)

レセルピンは交感神経終末のノルアドレナリンを枯渇させ降圧させる。本剤の有する内因性交感神経刺激作用により、心拍数が著明に増加することがある。

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り、また、低血糖に伴う頻脈等の交感神経系の症状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(糖新生、グリコーゲン分解抑制)により、低血糖からの回復が遅れることがある。

(解説)

低血糖時の肝臓での糖新生では、グルカゴンが最も強力な刺激であり、次いでアドレナリンによる β_2 刺激であるが、 β 遮断剤はこのアドレナリンによる低血糖からの回復反応を阻害する。また低血糖に対する交感神経系の症状(頻脈等)を抑制しマスクするために、低血糖に気づくのを遅らせる危険性がある²⁰⁾。

薬剤名等	臨床書状・措置方法	機序・危険因子
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おそれがあるので、両剤の用量を調節するなど注意すること。	両剤の陰性変時・変力作用、降圧作用が相加的に増強する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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刺激作用が優位となり、血圧が上昇するおそれがある。

(解説)

クロニジンは末梢神経終末からのノルアドレナリンの遊離を抑制する。クロニジンにより低下していた血中カテコールアミン濃度が、クロニジン投与中止により増加し、α作用だけが急激に発現することにより急激に血圧が上昇する^{24, 25)}。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Class 1 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 アミオダロン	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、両剤の用量を調節するなど注意すること。	共に心機能抑制作用を有するため、過剰の抑制を来すおそれがある。

(解説)

本剤と共に、上記の薬剤にも心筋の収縮、伝導の抑制作用を有する。

[参考]

Hansten, P. D. et al.: Drug Interaction & Updates, 1993, p. 155, Applied Therapeutics Inc., Vancouver

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤 エーテル等	過剰の交感神経の抑制を起こす可能性があるため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、過剰の抑制を来すおそれがある。

(解説)

エーテル等の麻酔剤は交感神経に対し抑制的に作用するため、β遮断剤を併用することにより、交感神経が過度に抑制され、心拍出量や血圧の過度の低下が起こる可能性がある²⁶⁾。

したがって、本剤を手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (4)」参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤	徐脈、房室ブロック、心室性頻拍等 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、過度の房室伝導時間の 延長を来すおそれがある。

(解説)

ジギタリス製剤は、心収縮力を増大し、心拍出量を増加する強心作用と共に、刺激伝導速度を抑制することによる徐脈作用を有する。このため、β遮断剤を併用することにより、過度の房室伝導時間の延長を来し、房室ブロック、心室性頻拍等の症状が起こる可能性が考えられる。

[参考]

Hansten, P. D. et al.:Drug Interaction & Updates, 1993, p. 443, Applied Therapeutics Inc., Vancouver

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、必要に応じて本剤を増量す 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・遊離を阻害することによ り、本剤の降圧作用を減弱する可能 性がある。

(解説)

インドメタシン等の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・遊離を阻害することにより、β遮断剤の降圧作用を減弱する可能性がある。

[参考]

Hansten, P. D. et al.:Drug Interaction & Updates, 1993, pp. 452-453, Applied Therapeutics Inc., Vancouver

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬 剤 ニトログリセリン等	降圧作用が増強されるおそれがある ので、両剤の用量を調節するなど注 意すること。	共に降圧作用を有するため、過度の 血圧低下を来すおそれがある。

(解説)

ニトログリセリン等の降圧作用を有する薬剤との併用により、薬理的に降圧作用の増強が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経刺激剤 アドレナリン等	昇圧反応を引き起こすことがあるの で、血圧値に注意すること。	本剤のβ遮断作用により、交感神経 刺激剤のα刺激作用が優位となり、 血圧が上昇することがある。

(解説)

本剤との併用によりアドレナリン等のβ作用のみが遮断され、α作用が優位となり血圧が上昇するおそれがある²⁵⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 488 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 77 例(15.8%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇 36 例、めまい 16 例等であった。

再審査終了時における安全性評価対象例 1782 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 155 例(8.70%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇 41 例、腓腸筋痙直 12 例等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **心不全(0.1 ~ 5%未満)、心胸比増大(0.1%未満)**:心不全の誘発・悪化、また、心胸比増大がみら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。

2) **喘息症状(0.1%未満)**:喘息症状の誘発・悪化がみら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。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症^{注)}			発疹等
眼^{注)}	涙液分泌減少、霧視等		
精神神経系^{注)}		めまい、ふらつき、頭痛、不眠、脳貧血様症状、眠気、振戦	精神症状(抑うつ、幻覚)、悪夢、多汗等
循環器		低血圧、動悸、徐脈、胸痛、浮腫	房室ブロック、脚ブロック
消化器		悪心・嘔吐、下痢、腹痛、食欲不振、口渇、心窩部不快感等	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇	
その他^{注)}	CK(CPK)上昇、LDH上昇、血清尿酸値上昇	脱力感、倦怠感、熱感、手足のしびれ感	腓腸筋痙直(こむらがえり)、その他の筋肉痛、筋緊張亢進

注):症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時における安全性評価対象例 488 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 77 例(15.8%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇 36 例(7.4%)、めまい 16 例(3.3%)等であった。

再審査終了時における安全性評価対象例 1782 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 155 例(8.70%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇 41 例(2.30%)、腓腸筋痙直 12 例(0.67%)等であった²⁷⁾。

表Ⅷ-1 副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現状況

	承認時までの調査 (1980.6 ~ 1986.2.12)	使用成績調査 (1986.2.13 ~ 1988.2.12)	計
調査症例数	488 例	1782 例	2270 例
安全性評価対象例数	488 例	1782 例	2270 例
副作用発現例数	77 例	155 例	232 例
副作用発現件数	192 件	197 件	389 件
副作用発現率	15.8%	8.70%	10.22%

副作用の種類	発現例数・発現率(%)					
	承認時までの調査 (1980.6 ~ 1986.2.12)	承認時までの調査 (1980.6 ~ 1986.2.12)	使用成績調査 (1986.2.13 ~ 1988.2.12)	使用成績調査 (1986.2.13 ~ 1988.2.12)	計	計
皮膚付属器官障害	5	1.0	5	0.28	10	0.44
そう痒	3	0.6	0	—	3	0.13
発疹	2	0.4	1	0.06	3	0.13
皮疹	0	—	1	0.06	1	0.04
薬疹	0	—	1	0.06	1	0.04
アレルギー性湿疹	0	—	1	0.06	1	0.04
蕁麻疹	0	—	1	0.06	1	0.04
筋骨格系障害	8	1.6	9	0.51	17	0.75
関節痛	1	0.2	1	0.06	2	0.09
筋痛(筋肉痛)	7	1.4	8	0.45	15	0.66
中枢末梢神経障害	25	5.1	42	2.36	67	2.95
両下腿痙直	2	0.4	2	0.11	4	0.18
痙直(腓腸筋)	0	—	12	0.67	12	0.53
緊張亢進	3	0.6	2	0.11	5	0.22
筋強剛	0	—	2	0.11	2	0.09
つっぱる(指が)	0	—	1	0.06	1	0.04
昏迷	1	0.2	0	—	1	0.04
めまい	16	3.3	6	0.34	22	0.97
ふらつき(感)	0	—	4	0.22	4	0.18
ふらふら(感)	0	—	2	0.11	2	0.09
振戦	1	0.2	0	—	1	0.04
ふるえる	0	—	1	0.06	1	0.04
感覚異常	2	0.4	0	—	2	0.09
知覚減退	1	0.2	0	—	1	0.04
口角部しびれ	0	—	1	0.06	1	0.04
顔面しびれ	0	—	1	0.06	1	0.04
頭痛	5	1.0	6	0.34	11	0.48
頭重(感)	0	—	2	0.11	2	0.09
全身異和感	0	—	1	0.06	1	0.04
言語障害	0	—	1	0.06	1	0.04
自律神経系障害	1	0.2	0	—	1	0.04
多汗	1	0.2	0	—	1	0.04
聴覚前庭障害	0	—	1	0.06	1	0.04
耳鳴	0	—	1	0.06	1	0.04
精神障害	12	2.5	8	0.45	20	0.88
うつ病	1	0.2	0	—	1	0.04
神経過敏	2	0.4	0	—	2	0.09
離人症	1	0.2	0	—	1	0.04
睡眠障害	1	0.2	0	—	1	0.04

副作用の種類	発現例数・発現率(%)					
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
不眠(症)	9	1.8	4	0.22	13	0.57
あくび	0	—	1	0.06	1	0.04
眠気	0	—	3	0.17	3	0.13
幻覚	0	—	1	0.06	1	0.04
胃腸系障害	24	4.9	23	1.29	47	2.07
口内炎	1	0.2	0	—	1	0.04
口角炎	0	—	1	0.06	1	0.04
下痢	5	1.0	2	0.11	7	0.31
食欲不振	6	1.2	1	0.06	7	0.31
嘔気	9	1.8	8	0.45	17	0.75
悪心	0	—	5	0.28	5	0.22
むかつき	0	—	1	0.06	1	0.04
嘔吐	6	1.2	6	0.34	12	0.53
胃炎	0	—	1	0.06	1	0.04
鼓腸放屁	1	0.2	0	—	1	0.04
腹部膨満感	0	—	1	0.06	1	0.04
腹痛	5	1.0	4	0.22	9	0.40
口唇腫脹	0	—	1	0.06	1	0.04
肝臓・胆管系障害	11	2.3	4	0.22	15	0.66
血清AST(GOT)上昇	2	0.4	1	0.06	3	0.13
血清ALT(GPT)上昇	2	0.4	3	0.17	5	0.22
肝機能異常	9	1.8	1	0.06	10	0.44
代謝・栄養障害	45	9.2	46	2.58	91	4.01
高コレステロール血症	3	0.6	0	—	3	0.13
高ナトリウム血症	1	0.2	0	—	1	0.04
電解質異常	1	0.2	0	—	1	0.04
口渇	1	0.2	0	—	1	0.04
高血糖	1	0.2	0	—	1	0.04
LDH上昇(血清)	1	0.2	3	0.17	4	0.18
CK(CPK)上昇	36	7.4	41	2.30	77	3.39
高尿酸血症	2	0.4	0	—	2	0.09
血中尿酸上昇	0	—	4	0.22	4	0.18
心・血管障害	6	1.2	5	0.28	11	0.48
起立性低血圧	2	0.4	1	0.06	3	0.13
低血圧	1	0.2	0	—	1	0.04
血圧低下	0	—	1	0.06	1	0.04
浮腫	3	0.6	0	—	3	0.13
末梢性浮腫	1	0.2	0	—	1	0.04
虚脱	0	—	1	0.06	1	0.04
心胸比増大	0	—	1	0.06	1	0.04
心不全	0	—	2	0.11	2	0.09
心拍数・リズム障害	4	0.8	10	0.56	14	0.62
徐脈	1	0.2	1	0.06	2	0.09
徐脈(洞性)	0	—	2	0.11	2	0.09
心悸亢進	1	0.2	1	0.06	2	0.09
動悸	0	—	4	0.22	4	0.18
房室ブロック	0	—	2	0.11	2	0.09
脚ブロック	2	0.4	1	0.06	3	0.13
血管心臓障害	1	0.2	0	—	1	0.04
末梢性虚血	1	0.2	0	—	1	0.04
呼吸器系障害	6	1.2	4	0.22	10	0.44
鼻炎	4	0.8	0	—	4	0.18
呼吸困難	1	0.2	0	—	1	0.04
咳	1	0.2	2	0.11	3	0.13
喀痰増加	1	0.2	1	0.06	2	0.09
咽頭異和感	0	—	2	0.11	2	0.09
赤血球障害	2	0.4	0	—	2	0.09
貧血	2	0.4	0	—	2	0.09

副作用の種類	発現例数・発現率(%)					
白血球・網内系障害	0	—	2	0.11	2	0.09
白血球増多(症)	0	—	1	0.06	1	0.04
白血球減少(症)	0	—	1	0.06	1	0.04
泌尿器系障害	9	1.8	1	0.06	10	0.44
BUN 上昇	9	1.8	1	0.06	10	0.44
一般的全身障害	12	2.5	20	1.12	32	1.41
倦怠(感)	9	1.8	4	0.22	13	0.57
全身倦怠(感)	0	—	2	0.11	2	0.09
無力症	9	1.8	0	—	9	0.40
脱力(感)	0	—	2	0.11	2	0.09
疲労	0	—	2	0.11	2	0.09
胸痛	2	0.4	1	0.06	3	0.13
胸内苦悶感	0	—	3	0.17	3	0.13
背痛	0	—	1	0.06	1	0.04
ビリビリ感	0	—	2	0.11	2	0.09
顔のほてり	0	—	1	0.06	1	0.04
顔面熱感	0	—	1	0.06	1	0.04
心窩部痛、心窩部の疼痛	0	—	1	0.06	1	0.04

- 2) ブロクリン-L カプセル 15 mg を軽・中等症本態性高血圧外来患者に 1 日 1 回朝食後、単独又は他降圧剤との併用で 52 週以上投与し、治療前後の各種臨床検査値の変動について検討した。臨床検査値の変動の程度は軽度な症例が多く、臨床的に問題とされたものはなかった⁷⁾。

表Ⅷ-2 臨床検査値の変動(長期投与例、n=101)⁷⁾

項目	治療前		治療後		治療前-治療後 mean ± S.E.
	mean ± S.E.	例数	mean ± S.E.	例数	
赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	456.1 ± 7.6	50	447.9 ± 6.1	50	8.2 ± 4.8
白血球数 (/mm ³)	6664.0 ± 217.1	50	6686.0 ± 196.5	50	-22.0 ± 191.5
ヘマトクリット (%)	40.8 ± 1.1	50	41.2 ± 1.0	50	-0.3 ± 0.6
ヘモグロビン (g/dL)	15.1 ± 0.7	49	15.1 ± 0.7	49	-0.0 ± 0.2
血小板 (10 ⁴ /mm ³)	23.6 ± 1.3	30	23.2 ± 1.1	30	0.4 ± 0.7
S-AST(GOT) (mU/mL)	25.0 ± 1.8	76	23.2 ± 1.4	76	1.8 ± 1.6
S-ALT(GPT) (mU/mL)	23.7 ± 2.1	75	22.3 ± 1.9	75	1.4 ± 1.9
LDH (mU/mL)	240.0 ± 8.9	68	230.3 ± 7.5	68	9.8 ± 5.8
CK(CPK) (IU)	67.9 ± 8.2	40	81.7 ± 8.2	40	-13.8 ± 7.4
AI-P [KK] (KAU)	5.5 ± 0.3	39	5.0 ± 0.4	39	0.5 ± 0.3
AI-P [IU] (mU/mL)	89.2 ± 7.2	32	93.1 ± 9.2	32	-3.9 ± 3.6
BUN (mg/dL)	16.1 ± 0.5	78	16.5 ± 0.6	78	-0.4 ± 0.5
尿酸 (mg/dL)	6.1 ± 0.2	69	6.0 ± 0.2	69	0.1 ± 0.1
血清クレアチニン (mg/dL)	1.0 ± 0.0	76	1.1 ± 0.0	76	-0.1 ± 0.0*
総コレステロール (mg/dL)	225.4 ± 7.0	67	216.3 ± 5.5	67	9.1 ± 4.1*
総蛋白 (mg/dL)	7.4 ± 0.1	61	7.3 ± 0.1	61	0.1 ± 0.1
Na (mEq/L)	142.7 ± 0.4	73	143.4 ± 0.3	73	-0.8 ± 0.4*
K (mEq/L)	4.1 ± 0.0	73	4.2 ± 0.1	73	-0.2 ± 0.1*
Cl (mEq/L)	104.0 ± 0.4	70	104.3 ± 0.4	70	-0.2 ± 0.4
FBS (mg/dL)	100.6 ± 5.5	26	103.4 ± 2.7	26	-2.8 ± 4.6

*: p < 0.05

(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

表Ⅷ-3 背景別副作用発現率

項目	カテゴリー	安全性評価対象例数	副作用発現率(%)
合併症	あり	771	10.6
	なし	889	7.0
	不明	122	9.0
重症度	軽症	596	9.9
	中等症	934	6.0
	重症	88	14
	不明	164	17.1
合計		1782	8.70

(調査期間:1986.2 ~ 1988.2)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 1.」に以下の記載あり

【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

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり

副作用

2) その他の副作用			
種類	頻度	頻度不明	0.1 ~ 5%未満
			0.1%未満
	過敏症 ^{注1}		発疹等

注1:症状があらわれた場合には投与を中止すること。

「Ⅷ. 15. その他の注意」に以下の記載あり

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場合がある。

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。[「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

(解説)

高齢者では、臓器循環の調節能が低下している場合が多いので、高齢者高血圧症の治療に際しては臓

器血流に注意する必要がある。

10. 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。]

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。[使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

過量投与時には通常次のような処置が行われる。
過度の徐脈にはアトロピン硫酸塩を静注し、効果不十分な場合には β 刺激剤(イソプレナリン塩酸塩、オルシプレナリン硫酸塩等)を徐々に静注する。
低血圧には昇圧剤(アドレナリン、ドパミン等)を投与する。心不全にはジギタリス製剤、利尿剤を投与する。なお、グルカゴンの静注が有効な場合もある。
気管支痙攣には β_2 刺激剤(サルブタモール硫酸塩等)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。

14. 適用上の注意

重要な基本的注意

(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、休薬を要する場合には徐々に減量し、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。

(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。

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

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場合がある。

(解説)

β 遮断剤服用中の患者では、アナフィラキシーによる循環障害に対応するための心血管系に対する交感神経刺激が遮断されることにより循環障害が重篤になるおそれがある²⁸⁾。

16. その他

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

(3) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理²⁹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
皮質脳波に対する影響	ウサギ	静脈内	0.1, 1	いずれも影響なし
心拍数に対する影響	ウサギ	静脈内	0.01, 0.1	0.01 mg/kg でわずかに減少
呼吸・血圧・心臓運動に対する影響				いずれも影響なし
心拍数に対する影響	イヌ	静脈内	0.01, 0.1	いずれも減少
心電図所見に対する影響				いずれもPQ間隔の延長, T波の陰性化
分時拍出量に対する影響				いずれも減少
1回拍出量に対する影響				いずれも増加
血圧に対する影響				いずれも一過性の軽度低下
総末梢抵抗に対する影響				いずれも上昇
iso*の循環動態への作用に対する拮抗作用				イヌ
心拍数に対する影響	モルモット 摘出洞房標本	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL で軽度減少
心筋収縮力に対する影響				いずれも抑制
isoによる心拍数増加作用に対する影響				ED ₅₀ 値で拮抗を比較 (propranololの13倍強力)
isoによる心筋収縮力増強作用に対する影響				ED ₅₀ 値で拮抗を比較 (propranololの11倍強力)
局所麻酔作用	モルモット 皮内麻酔法	<i>in vitro</i>	0.1%液, 0.5%液	0.5%液で1%プロカイン液に匹敵
末梢血管(耳殻血管灌流法)に対する影響	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL	いずれも収縮傾向を示す
isoによる血管拡張作用に対する影響(耳殻血管灌流法)				10 ⁻⁶ g/mL で完全拮抗 (propranololは10 ⁻⁵ g/mL で完全拮抗)
摘出腸管運動に対する影響	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で影響なし
isoによる腸管運動抑制効果に対する影響				10 ⁻⁵ g/mL で完全拮抗
摘出子宮運動に対する影響	マウス	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ , 3.2×10 ⁻⁹ , 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ g/mL	10 ⁻⁷ g/mL でも影響なし
isoによる子宮運動抑制に対する影響				10 ⁻⁷ で拮抗 (propranololの1/3倍)

* iso:isoproterenol

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁰⁾

表Ⅸ-2 急性毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

動物種(系)		投与経路	経口	皮下	静脈内
マウス (ddN)	雄		253.6	365.9	35.7
	雌		268.7	335.8	38.8
ラット	雄		263.3	276.0	53.6
	雌		269.6	251.5	51.3

(マウス:n = 10, ラット:n = 6)

(2) 反復投与毒性試験³⁰⁾

表Ⅸ-3 亜急性毒性試験

動物種(系)	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
マウス 雌雄 (ddN)	4週間	皮下	18, 32, 56, 100	10 100 mg/kg 群に死亡例が1例みられたが、他の投与群で平均体重等に異常はみられなかった。

(n = 10)

表Ⅸ-4 慢性毒性試験

動物種(系)	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
マウス 雄 (ddN)	6ヵ月	経口	5.6, 18, 56, 180	投与全群で平均体重、摂餌量等に特に異常はみられなかった。

(n = 10)

(3) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-5 生殖・発生毒性 <胎児試験>

動物種(系)	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
マウス (ddN)	妊娠第7～ 14日目	皮下	3.2, 56	56 mg/kg 群に水腫が1例みられたが、3.2 mg/kg 群では奇形は全くみられなかった。
ウサギ (白色在来種)	妊娠第7～ 16日目	経口	3.2, 32	いずれの投与群においても、奇形は全くみられなかった。

(マウス:n = 10, ウサギ:n = 4)

(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

製 剤: ブロクリン-L カプセル 5 mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 ブロクリン-L カプセル 15 mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
有効成分: ピンドロール 劇薬
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱等に表示(3年)
(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

気密容器に入れ、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

- 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
- 2) 本剤は、速放部と徐放部とから構成された持続性製剤であるので、脱カプセルやカプセル中の顆粒を粉砕して投与しないこと。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 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)」の項参照
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。)

5. 承認条件

該当しない

6. 包装

ブロクリン-L カプセル 5 mg : PTP 100 カプセル(10 カプセル× 10)、
 PTP 1000 カプセル(10 カプセル× 100)
ブロクリン-L カプセル 15 mg : PTP 100 カプセル(10 カプセル× 10)、
 PTP 500 カプセル(10 カプセル× 50)

7. 容器の材質

PTP 包装: ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: カルビスケン錠(アルフレッサ ファーマ)等
同 効 薬: プロプラノロール塩酸塩ほか

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	ブロクリン-Lカプセル5mg	ブロクリン-Lカプセル15mg
承認年月日	1986年2月13日	1986年2月13日
承認番号	16100AMZ00642	16100AMZ00643

11. 薬価基準収載年月日

1986年11月28日

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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

再審査期間:1986年2月13日～1988年2月12日

再審査結果公表年月日:1989年12月20日

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結果を得た。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	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
ブロクリン-Lカプセル 5mg	102923902	2149011N1024	612140450
ブロクリン-Lカプセル 15mg	102925302	2149011N2020	612140451

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品であるが、先発医薬品と用法及び用量が異なることから、代替調剤はできない。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書, 2006, C-3422-3426, 廣川書店, 東京
- 2) Newton, D. W. et al.:Drug. Intell. Clin. Pharm., 1978, **12**, 546
- 3) 竹内和久ほか:日本臨牀, 1997, **55** (8), 2045
- 4) 日本公定書協会編:医療用医薬品 品質情報集 No. 14, 2002, pp. 132-133, 薬事日報社, 東京
- 5) 大石誠一ほか:日本臨牀, 1991, **49** (増刊), 799
- 6) 池田正男ほか:Geriatr. Med., 1985, **23** (3), 420
- 7) 関 顕ほか:Ther. Res., 1985, **2** (2), 357
- 8) Simpson, F. O.:Drugs, 1974, **7** (1), 85
- 9) 関 顕ほか:薬理と治療, 1985, **13** (2), 763
- 10) 池田正男ほか:薬理と治療, 1985, **13** (2), 781
- 11) Weiss, Y. A. et al.:Curr. Ther. Res., 1977, **21** (5), 644
- 12) 高岸 靖ほか:社内資料(ラットにおける消化管吸収部位)
- 13) 日本薬局方 医薬品情報 2001, 2001, pp. 1440-1444,じほう, 東京
- 14) 立野政男(一橋病院)ほか:社内資料(1985)
- 15) 宮川加奈太ほか:皮膚, 1986, **28** (3), 405
- 16) 国府達郎ほか:β遮断薬と高血圧(池田正男編), 1986, pp. 107-113, メディカルレビュー社, 大阪
- 17) 高橋 進ほか:日本臨牀, 1981, **39** (11), 3432
- 18) 高田和幸ほか:治療学, 1983, **10** (4), 613
- 19) Greendyke, R. M. et al.:J. Clin. Psychiatry, 1988, **49** (3), 105
- 20) 田原保宏ほか:臨床と薬物治療, 1990, **9** (2), 176
- 21) 石井當男:最新医学, 1987, **42** (1), 62
- 22) Uusitupa, M.:Brit. Med. J., 1980, **280**, 183
- 23) Peet, M. et al.:Lancet, 1980, **2** (8201), 978
- 24) 高木正雄ほか:日本臨牀, 1992, **50** (増刊, 下), 23
- 25) 尾関昭二ほか:Pharm. Med., 1987, **5** (3), 99
- 26) Stockley, I. H.:Drug Interactions Third Edition, 1994, p. 697, Blackwell Scientific Publications, England
- 27) 厚生省薬務局安全課:医薬品副作用情報 No. 102, 1990, pp. 26-27
- 28) Jacobs, R. L. et al.:J. Allergy Clin. Immunol., 1981, **68** (2), 125
- 29) 丸山昇治ほか:新潟医学会雑誌, 1970, **84**, 368
- 30) 丸山昇治ほか:新潟医学会雑誌, 1970, **84**, 438

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ピンドロール通常製剤はヨーロッパ等の数カ国で発売されている。

ピンドロールの持続性製剤は2010年4月現在、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

XIII. 備考

1. その他の関連資料

®：登録商標

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1