

**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

心機能・組織循環促進剤

**プロテノール<sup>®</sup> S錠 15mg**

**PROTERNOL S<sub>Tab.</sub> 15mg**

（徐放性 *dl*-イソプレナリン塩酸塩錠）

剤形	フィルムコート錠（徐放錠）
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1錠中 <i>dl</i> -イソプレナリン塩酸塩 15mg
一般名	和名 <i>dl</i> -イソプレナリン塩酸塩（JAN） 洋名 <i>dl</i> -Isoprenaline Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2008年3月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：1990年11月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社 販売提携：興和創薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kowa.co.jp/product/">https://medical.kowa.co.jp/product/</a>

本IFは2019年4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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.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。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、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 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	化合物群	8
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	9
II. 名称に関する項目	2	1. 血中濃度の推移・測定法	9
1. 販売名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	10
2. 一般名	2	3. 吸収	10
3. 構造式又は示性式	2	4. 分布	10
4. 分子式及び分子量	2	5. 代謝	11
5. 化学名（命名法）	2	6. 排泄	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	7. トランスポーターに関する情報	11
7. CAS登録番号	2	8. 透析等による除去率	11
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	12
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	12
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	12
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	12
IV. 製剤に関する項目	4	5. 慎重投与内容とその理由	12
1. 剤形	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	13
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	8. 副作用	14
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	9. 高齢者への投与	15
5. 調製法及び溶解後の安定性	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	11. 小児等への投与	15
7. 溶出性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
8. 生物学的試験法	5	13. 過量投与	15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	15. その他の注意	16
11. 力価	5	16. その他	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	IX. 非臨床試験に関する項目	17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5	1. 薬理試験	17
14. その他	5	2. 毒性試験	17
V. 治療に関する項目	6	X. 管理的事項に関する項目	18
1. 効能又は効果	6	1. 規制区分	18
2. 用法及び用量	6	2. 有効期間又は使用期限	18
3. 臨床成績	6	3. 貯法・保存条件	18
VI. 薬効薬理に関する項目	8		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は			

4. 薬剤取扱い上の注意点	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
11. 薬価基準収載年月日	19
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	19
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	19
14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19
<b>XI. 文献</b>	<b>20</b>
1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20
<b>XII. 参考資料</b>	<b>21</b>
1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21
<b>XIII. 備考</b>	<b>22</b>
その他の関連資料	22

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

イソプレナリンは、1940年 Konzett により初めて合成された生体起源ではないカテコールアミンであり、交感神経β受容体刺激作用が強く、その気管支拡張作用、心拍出量増加作用、心拍数増加作用が臨床応用された。剤形としては、イソプレナリン塩酸塩の吸入剤、注射剤などがあり、経口投与では舌下錠が用いられていた。さらにイソプレナリンは作用持続時間が短く、アダムス・ストークス症候群における発作（高度の徐脈）の防止には持続的な作用が期待できる徐放錠が使用されるようになった。

当初、イソプレナリン塩酸塩徐放錠「プロタノール」の輸入承認（当時）が1965年2月に取得され、発売に至り、1981年8月に再評価結果が通知された（効能・効果：各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止「有用性が認められるもの」と判定される）。その後、自社技術によるイソプレナリン塩酸塩徐放錠が開発され、「プロタノールS錠」として1987年4月に製造承認（当時）が取得された。プロタノールS錠は、プロタノール錠（スパスタブタイプの徐放錠）に比べ、より小さいマトリックスタイプの徐放錠であり、生物学的に同等であることが示されており（イヌ）、プロタノール錠に代わるものとして発売された。

なお、医療事故防止対応のため販売名を「プロタノールS錠15mg」に変更した（2008年3月代替新規承認）。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、作用持続時間の短い *dl*-イソプレナリン塩酸塩を1錠中15mg含有するマトリックスタイプの徐放錠である。(4頁参照)
- (2) 本剤は、「各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止」に効能・効果を有し、用法・用量は、「通常成人1回1錠を1日3~4回経口投与する。なお、年齢、症状により投与回数を適宜増減する。」である。(6頁参照)
- (3) 本剤は使用成績調査等の副作用頻度が明確となる調査を実施していない。  
重大な副作用として、β<sub>2</sub>-刺激薬により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β<sub>2</sub>-刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤、及び利尿剤により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。(14頁参照)

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

プロタノール S 錠 15mg

## (2) 洋名

PROTERNOL S Tab.15mg

## (3) 名称の由来

本剤の主成分はイソプレナリン塩酸塩（別名 *dl*-Isoproterenol Hydrochloride）であり、その剤形が錠剤で、かつ、吸収がゆるやか（slow）な徐放剤であり、小型（small）であることから、プロタノール S 錠 15mg とした。

## 2. 一般名

## (1) 和名（命名法）

*dl*-イソプレナリン塩酸塩（JAN）

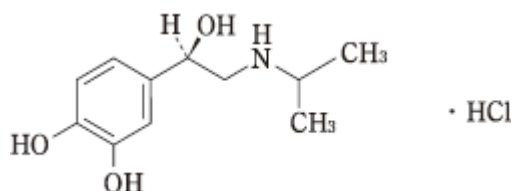
## (2) 洋名（命名法）

*dl*-Isoprenaline Hydrochloride（JAN）

## (3) ステム

bronchodilators, phenethylamine derivatives（気管支拡張薬、フェネチルアミン誘導体）：-prenaline

## 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> · HCl

分子量：247.72

## 5. 化学名（命名法）

4-{{(1*RS*)-1-Hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl}benzene-1,2-diol monohydrochloride（IUPAC）

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

（別名）*dl*-塩酸イソプレナリン*dl*-塩酸イソプロテレノール *dl*-Isoproterenol Hydrochloride

## 7. CAS 登録番号

949-36-0

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

#### (2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

pH: 本品 0.10g に水を加えて溶かし、10mL とした液の pH は 4.5~5.5 である。  
本品の水溶液 (1→20) は旋光性がない。

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

空気又は光によって徐々に着色する。

### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 塩化鉄 (Ⅲ) 試液による呈色反応
- (2) ヨウ素試液による酸化反応
- (3) リンタングステン酸試液による第二級アミンの反応
- (4) 硝酸銀試液による沈殿反応
- (5) 紫外可視吸光度測定法

### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形	フィルムコート錠（徐放錠）		
色	緑色		
外形	表面	裏面	側面
			
	直径 7.2mm	厚さ 4.4mm	重量 130mg

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

 602

## (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 錠中に *dl*-イソプレナリン塩酸塩 15mg を含有する。

## (2) 添加物

黄色 4 号（タートラジン）、青色 1 号アルミニウムレーキ、エチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ステアリン酸 Ca、ヒドロキシプロピルセルロース、カルナウバロウ

## (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

保存条件		保存期間	包装形態	結果
加速試験	40°C、75%RH	6 ヶ月	PTP+アルミピロー	規格範囲内
長期安定性	室温（自然経日）	36 ヶ月	PTP+アルミピロー	規格範囲内

試験項目：外観、確認試験、薄層クロマトグラフィー、溶出試験、含量（加速試験）

性状、確認試験、製剤均一性、溶出試験、含量（長期安定性）

本試験は処方変更（カルナウバロウ追加）前の製剤で実施した。

「使用期限」、「貯法・保存条件」については「X.管理的事項に関する項目」参照

## 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（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

日局一般試験法のパドル法により試験を行うとき、本品の1及び3時間の溶出率は、規格に適合した。

この時の溶出率は次表の通りだった。

時間 (hr)	1	3
溶出率 (%)	41.0	77.5

本試験は処方変更（カルナウバロウ追加）前の製剤で実施した。

なお処方変更前後の製剤は、規格に示す溶出試験で溶出挙動は同等であることが確認されている。

## 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

- (1) 塩化鉄（Ⅲ）試液による呈色反応
- (2) リンタングステン酸試液による第二級アミンの反応
- (3) ヨウ素試液による酸化反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

イソプロテレノン、硫酸塩

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊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

各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止

### 2. 用法及び用量

*dl*-イソプレナリン塩酸塩として、通常成人1回15mg(1錠)を1日3~4回経口投与する。なお、年齢、症状により投与回数を適宜増減する。

### 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

該当資料なし

<参考>

イソプレナリン塩酸塩の再評価申請時の国内及び海外の論文集計によれば、プロタノールを含む*dl*-イソプレナリン塩酸塩持続錠の心ブロック及びアダムス・ストークス症候群に対する有効率は、62%(112例/180例)であった<sup>1) 2)</sup>。

1) 池田忠輝他：診療と新薬, 4. 367 (1967)

2) 村上俊一他：臨床と研究, 42. 2336 (1965)

#### (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

該当資料なし

##### 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  
該当資料なし

## 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

カテコールアミン

交感神経β刺激薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：心臓、血管、気管支など

作用機序：イソプレナリンはα-アドレナリン受容体に対する親和性は非常に低く、強力な非選択性β-アドレナリン作動薬であるといわれている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 心収縮力増強（Positive inotropic）作用

イソプレナリン塩酸塩は、交感神経のβ受容体に作用し、心収縮力を増強して、心拍出量を増加する。

これに伴って、左心室駆出速度の増大及び左心室拡張末期圧の低下をもたらす静脈還流を改善し、心拍出量を更に増加するが、この場合の心筋酸素消費量の増加は比較的軽度である（イヌ、ヒト）<sup>3) 4) 5) 6) 7) 8)</sup>。

##### 2. 心拍数増加（Positive chronotropic）作用

イソプレナリン塩酸塩は、心臓の刺激伝導系に作用して心拍数を増加する。その作用部位は、上位中枢にあり、洞機能を亢進し、房室伝導を促進する作用が強いため心ブロック時に使用して洞調律に回復させる作用がある（イヌ、ヒト）<sup>3) 5) 6) 7)</sup>。

##### 3. 組織循環促進作用

イソプレナリン塩酸塩は、強力な心拍出量の増加とともに末梢血管の抵抗を減少して、各組織や重要臓器の血流量を増大するので、組織循環が促進される。これは異常に増加した乳酸値の低下や尿量増加がみられることから確認される（イヌ、ヒト）<sup>8) 9) 10)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

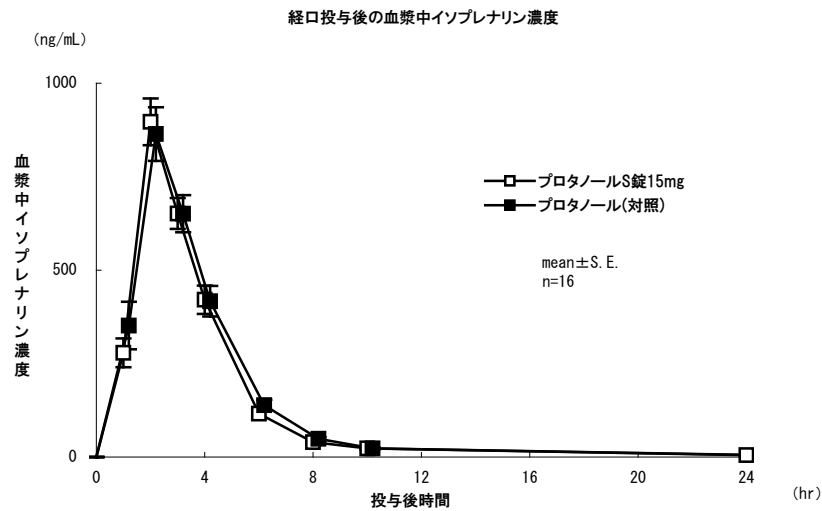
該当資料なし

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

&lt;参考&gt;

プロタノール S 錠 15mg の承認申請にあたり、プロタノールを対照として 1 錠 (*dl*-イソプレナリン塩酸塩 15mg 含有) をイヌ 16 頭に 2 剤 2 期クロスオーバー法にて経口投与した結果、両薬剤の血漿中濃度パターンは類似しており、AUC、 $C_{max}$  に有意差は認められなかった。



	プロタノール S 錠	プロタノール (対照)
$C_{max}$ (ng/mL)	897 ± 63	864 ± 71
Kel (hr <sup>-1</sup> )	0.60 ± 0.03	0.53 ± 0.03
$T_{1/2}$ (hr)	1.21 ± 0.07	1.45 ± 0.18
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	2,989 ± 112	3,091 ± 99

mean ± S.E. (n=16)

平均値の差 分散分析 (実験精度及び信頼区間)

	AUC	$C_{max}$
検出力	80%	80%
最小検出差	0.1075	0.099
95%信頼区間	-4.3%~11.0%	-4.3%~9.8%

(承認時評価資料)

## (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) 解析方法  
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

## 3. 吸収

吸収部位：消化管

## 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし
- (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

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

イソプレナリンは主に、肝臓あるいは他の組織の COMT (カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ) によって代謝され、MAO (モノアミンオキシダーゼ) によってあまり分解されず、アドレナリンやノルアドレナリンと違ってニューロンに取り込まれることも少ないといわれている。従って作用持続時間は短いがアドレナリンに比べ長いといわれている。

### (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

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

健康人に *dl*- [7-<sup>3</sup>H] イソプレナリン (70 $\mu$ Ci, 220 $\mu$ g/kg) を経口投与した場合に、血漿中の最大放射能活性は 95 分後である。投与量の 89% が 24 時間以内に尿中に排泄され、大半がイソプレナリン硫酸抱合体で、10% の O-メチル化体の抱合体を含んでいる。少量の遊離イソプレナリンが初期の尿中にみられた<sup>1)</sup>。(外国人でのデータ)

## 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

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

## 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) 特発性肥大型大動脈弁下狭窄症の患者〔心収縮力を増強するため、左室からの血液流出路の閉塞が増強され、症状を増強させるおそれがある。〕
- (2) ジギタリス中毒の患者〔重篤な不整脈が起こる可能性がある。〕
- (3) カテコールアミン（アドレナリン等）、エフェドリン、メチルエフェドリン、メチルエフェドリンサッカリネート、オルシブレナリン、フェノテロール、ドロキシドパとの併用は避けること。（「相互作用」の項参照）

（解説）

- (1) (2) 1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。
- (3) 1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号（再評価結果反映）に基づき設定し、その後2012年2月に自主改訂により記載整備した。

## 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

該当しない

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 冠動脈疾患の患者〔心筋虚血が起こるおそれがある。〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症に伴う諸症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 高血圧の患者〔血圧が上昇するおそれがある。〕
- (4) うっ血性心不全の患者〔不整脈を起こすおそれがある。〕
- (5) 糖尿病の患者〔血糖値を上昇させるおそれがある。〕

（解説）

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 重要な基本的注意

心室性期外収縮や心室性頻拍、更に致死的不整脈を生ずることがあるので、このような場合には投与を中止するか、減量するなど適切な処置をとること。

（解説）

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン アドレナリン（ボスミン）等	重篤ないし致死的不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので併用を避けること。	左記薬剤のβ刺激作用により、相加的に交感神経興奮作用が増強されると考えられている。
エフェドリン メチルエフェドリン（メチエフ） メチルエフェドリンサッカリネート		
オルシプレナリン（アロテック） フェノテロール（ペロテック）		
ドロキシドパ（ドプス）		

(解説)

カテコールアミン：1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。（参考：1979年2月2日付厚生省薬務局長通知 薬発第132号（アドレナリンの使用上の注意事項））

エフェドリン、オルシプレナリン：1976年10月28日付厚生省薬務局長通知 薬発第1064号（気管支拡張剤の使用上の注意事項）を参考に、1999年6月（新様式第1版）添付文書改訂時に追記した。

## (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
β刺激剤 サルブタモール プロカテロール等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。異常が認められた際には減量するなど適切な処置を行うこと。	左記薬剤のβ刺激作用により、相加的に交感神経興奮作用が増強されると考えられている。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン水和物等	低カリウム血症、循環器症状（頻脈等）等の本剤の副作用症状を増強させることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	心刺激作用をともに有しており、本剤の作用が増強されるためと考えられる。 低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ステロイド剤 利尿剤	血清カリウム値が低下するおそれがある。併用する場合には定期的に血清カリウム値を観察し、用量について注意すること。（「副作用」の項参照）	左記薬剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強されることが考えられる。
強心配糖体 ジゴキシン ジギトキシン ラナトシドC等	左記薬剤の作用を増強することがある。	併用により心臓に対する作用が増強され、不整脈が起こる可能性が高くなると考えられる。また、本剤の副作用の低カリウム血症によりジギタリス中毒がよりやすくなると考えられる。
アセチルコリン	本剤および左記薬剤の作用が減弱されることがある。	本剤は、自律神経系の支配臓器において左記薬剤と拮抗的に作用すると考えられている。

マオウ	不眠、発汗過多、頻脈、動悸、全身脱力感、精神興奮等が現れやすくなる。	左記薬剤の主成分であるエフェドリンは交感神経興奮作用を有するため、本剤との併用により、作用が増強される。
-----	------------------------------------	--

(解説)

キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤：1991年11月12日付厚生省薬務局安全課長通知 薬安第130号<sup>12)</sup><sup>13)</sup>を参考に、1999年6月（新様式第1版）添付文書改訂時に追記した。  
 強心配糖体：1979年2月2日付厚生省薬務局長通知 薬発第132号（強心配糖体制剤の使用上の注意事項）を参考に、1999年6月（新様式第1版）添付文書改訂時に追記した。  
 アセチルコリン：1983年4月22日付厚生省薬務局長通知 薬発第329号（塩化アセチルコリンの使用上の注意事項）を参考に、1999年6月（新様式第1版）添付文書改訂時に追記した。  
 マオウ：1993年9月8日付厚生省薬務局長通知 薬発第762号（マオウ水製エキスを含有する配合剤の再評価結果）を参考に、1999年6月（新様式第1版）添付文書改訂時に追記した。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

$\beta_2$ -刺激剤により**重篤な血清カリウム値の低下**（頻度不明）が報告されている。また、 $\beta_2$ -刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤、及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい<sup>12)</sup><sup>13)</sup>。

(解説)

1991年11月12日付厚生省薬務局安全課長通知 薬安第130号に基づいてその他の項に追記し、その後1996年7月の添付文書記載要領の変更による改訂の際、その他から重大な副作用へ変更した。

### (3) その他の副作用

#### その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛、振戦、発汗、神経過敏
消化器	悪心・嘔吐、胃痛、下痢、鼓腸
循環器	心悸亢進、頻脈、顔面潮紅・蒼白、血圧変動
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹

注) 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。

(解説)

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (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

過敏症<sup>注)</sup>：発疹（頻度不明）

注) 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

## 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい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、慎重に投与すること。

(解説)

1993年10月自主改訂に基づく。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 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治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（マウス、ハムスター）で催奇形作用が報告されている。〕

(解説)

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

## 過量投与

(1) 症状：過度に心拍数の増加をきたし、心悸亢進、頻脈、胸部不快感を生ずることがある。

(2) 処置：本剤の投与を中止するか又は減量すること。

(解説)

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

## 14. 適用上の注意

## 適用上の注意

## (1) 服用時：

本剤は徐放性製剤であるため、かまわずにそのまま服用させること。

## (2) 製剤残渣：

本剤のマトリックス基剤は成分放出後も体内で崩壊せずに排泄されるため、錠剤の形をした塊として糞便中に認められることがある。

## (3) 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。)

(解説)

(1) 本剤が徐放錠であることによる留意事項である。

(2) 2012年2月自主改訂に基づく。

(3) 1996年3月27日付 日薬連発第240号に基づく。(日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項)

15. その他の注意

該当しない

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  
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験  
該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験  
LD<sub>50</sub>（ラット経口投与）：2,221±93mg/kg
- (2) 反復投与毒性試験  
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性  
該当資料なし  
<参考>  
動物におけるイソプレナリンの急性毒性はアドレナリンより弱く、動悸、頻脈、皮膚紅潮を引き起こすといわれている。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤（プロタノール S 錠 15mg）

劇薬<sup>注)</sup>

有効成分（*dl*-イソプレナリン塩酸塩）

劇薬<sup>注)</sup>

注) 劇薬指定はイソプレナリン、その塩類及びそれらの製剤（ただし、1錠中イソプレナリンとして10mg以下を含有するものを除く）

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（3年）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

<留意事項>

「VIII.14.適用上の注意」の項参照

<患者用使用説明書>

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

PTP 100錠、500錠

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

アルミピロー：ポリエステル/ポリエチレン/アルミ/ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：イソメニールカプセル 7.5mg\*

\*ただし、プロタノール S 錠 15mg とは効能・効果、用法・用量等が異なる。

同効薬：*l*-イソプレナリン塩酸塩

### 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

承認年月日：2008年3月14日 [旧販売名：1987年4月16日]

承認番号：22000AMX01044000 [旧販売名：(62AM) 504]

## 11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2008年6月20日 [旧販売名：1990年7月13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

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

該当しない

&lt;参考&gt;

プロタノール錠再評価結果公表年月日：1981年8月7日

効能・効果：各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止  
「有用性が認められる」と判定された。

## 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、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

	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
プロタノール S錠 15mg	102411102	2119002G1035 [旧販売名：2119002G1027]	620007071

## 17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 池田忠輝他：診療と新薬, 4. 367 (1967)
- 2) 村上俊一他：臨床と研究, 42. 2336 (1965)
- 3) 神山守人他：現代の臨床, 2. 575 (1968)
- 4) 中村和夫他：新薬と臨床, 18. 231 (1969)
- 5) 山村秀夫他：診療と保険, 9. 1437 (1967)
- 6) 高安正夫他：診療, 20. 2347 (1967)
- 7) Nathanson, M. H. et al. : Circulation, 6. 238 (1952)
- 8) MacLean, L. D. et al. : Surg. Gynecol. Obstet., 120, 1 (1965)
- 9) Carey, J. P. et al. : Am. Surg., 35. 12 (1969)
- 10) Lewis, F. B. et al. : Circ. Res., 9. 89 (1961)
- 11) Morgan, C. D. et al. : Biochem. J., 114. 8 (1969)
- 12) Ferlinz, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol., (Suppl. 4) . 59 (1972)
- 13) Haalboom, J. R. E. et al. : Lancet, No. 8438. 1125 (1985)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「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治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（マウス、ハムスター）で催奇形作用が報告されている。〕

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A (2014年3月)*

\* Prescribing medicines in pregnancy database (Content updated: Monday, 3 March 2014) より。  
isoprenaline としてカテゴリーAに登録されている

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

## XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

