

日本標準商品分類番号	
錠 5mg、細粒 1%	87 2123
LAカプセル 15mg	87 2149

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品	β ブロッカー ミケラン®錠 5^{mg} Mikelan® tablets 5 ^{mg}
処方箋医薬品	β ブロッカー ミケラン®細粒 1% Mikelan® fine granules 1%
処方箋医薬品	徐放性 高血圧治療剤 ミケラン®LAカプセル 15^{mg} Mikelan® LA capsules 15 ^{mg}

剤形	ミケラン錠 5mg : 素錠 ミケラン細粒 1% : 細粒剤 ミケランLAカプセル15mg : 硬カプセル剤
規制区分	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	ミケラン錠 5mg : 1錠中 カルテオロール塩酸塩 5mg ミケラン細粒 1% : 1g中 カルテオロール塩酸塩 10mg ミケランLAカプセル15mg : 1カプセル中 カルテオロール塩酸塩 15mg
一般名	和名：カルテオロール塩酸塩（JAN） 洋名：Carteolol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日	ミケラン錠 5mg : 1980年10月25日 ミケラン細粒 1% : 2006年7月21日 ミケランLAカプセル15mg : 2005年9月15日
薬価基準収載・発売年月日	ミケラン錠 5mg : 1980年12月25日 ミケラン細粒 1% : 2006年12月8日 ミケランLAカプセル15mg : 2005年12月16日
発売年月日	ミケラン錠 5mg : 1980年12月25日 ミケラン細粒 1% : 1980年12月25日 ミケランLAカプセル15mg : 1990年4月20日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL : 0120-189-840 FAX : 03-6717-1414 http://www.otsuka.co.jp/medical/

本 I F は 2015 年 1 月改訂の添付文書に基づき改訂した。
最新の添付文書情報については、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 A 4 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、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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8

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 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 22
2. 薬物速度論的パラメータ 23
3. 吸収 24
4. 分布 24
5. 代謝 25
6. 排泄 25
7. トランスポーターに関する情報 25
8. 透析等による除去率 25

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 26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 27
5. 慎重投与内容とその理由 27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 28
7. 相互作用 29
8. 副作用 31
9. 高齢者への投与 39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 40
11. 小児等への投与 40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 40
13. 過量投与 40
14. 適用上の注意 41
15. その他の注意 41
16. その他 41

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 42
2. 毒性試験 42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 44
2. 有効期間又は使用期限 44
3. 貯法・保存条件 44
4. 薬剤取扱い上の注意点 44
5. 承認条件等 44
6. 包装 44

7. 容器の材質	44
8. 同一成分・同効薬	45
9. 国際誕生年月日	45
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
11. 薬価基準収載年月日	45
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	45
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
14. 再審査期間	46
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46
16. 各種コード	46
17. 保険給付上の注意	46

XI. 文献

1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	49

XIII. 備考

その他の関連資料	50
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミケランの主成分であるカルテオロール塩酸塩^(注)は、1972年大塚製薬において新しい骨格である3,4-ジヒドロカルボスチリルの種々の誘導体を検討した結果合成された物質で、1991年4月第12改正日本薬局方に収載された。

本薬はβ受容体遮断作用が強力かつ長時間持続し、また、膜安定化作用が弱く、内因性交感神経刺激様作用を有することにより、心臓の異常興奮だけを特異的に抑制し、正常な心機能には影響を与えないという優れた特徴を有し、最初の製剤として1980年にミケラン錠5mg・細粒が発売され、1988年に再審査を終了した。

1990年には、高血圧症患者の服薬コンプライアンスを高めるべく開発されたカルテオロール塩酸塩の徐放性製剤ミケランLAが発売され、1996年に再審査を終了した。その後、2005年12月には医療事故防止対策の一環として販売名を「ミケランLA」から「ミケランLAカプセル15mg」に変更し、2006年12月には「ミケラン細粒」から「ミケラン細粒1%」に変更した。

なお、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作に対する治療薬である「小児用ミケラン細粒0.2%」、眼科領域での緑内障・高眼圧症治療薬として「ミケラン点眼液1%・2%」、「ミケランLA点眼液1%・2%」が発売されている。

1972年	カルテオロール塩酸塩合成
1980年10月	ミケラン錠5mg・細粒 承認〔心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症〕
1980年12月	ミケラン錠5mg・細粒 販売開始
1982年5月	ミケラン錠5mg 効能追加〔本態性高血圧症（軽症～中等症）〕
1988年1月	ミケラン錠5mg・細粒 再審査結果通知（効能・効果、用法・用量に変更なし）
1990年1月	ミケランLA 承認
1990年2月	ミケランLA 販売開始
1991年4月	カルテオロール塩酸塩が第12改正日本薬局方収載
1996年3月	ミケランLA 再審査結果通知（効能・効果、用法・用量に変更なし）
2005年9月	ミケランLAの販売名をミケランLAカプセル15mgに変更*
2006年12月	ミケラン細粒の販売名をミケラン細粒1%に変更*

* 平成12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」に基づく販売名変更の承認

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

カルテオロール塩酸塩の特徴

- ① β受容体との結合親和性が高い。
- ② 作用の持続時間が長い。（20頁参照）
- ③ 内因性交感神経刺激様作用（ISA）を有し、膜安定化作用（MSA）を持たない、Prichardの分類、I類第3群に属するβ遮断薬である。
- ④ 血管内皮細胞からのEDRF、PGI₂、EDCFなどの血管弛緩・収縮因子の遊離を介する血管拡張作用を有する。（13、14頁参照）
- ⑤ 自然発症高血圧ラット（SHR）を用いた実験で心肥大の抑制及び血管肥厚の抑制作用のあることが認められている。（19頁参照）
- ⑥ β遮断薬で唯一「心臓神経症」に効能・効果が認められている。（ミケラン錠5mg・細粒1%）
- ⑦ 内科領域だけでなく、小児科、眼科用製剤も発売されており、幅広い効能・効果を有している。

(注) 平成18年3月31日 薬食審査第0331013号「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う一般的名称(JAN)の取扱いについて」に基づき、塩酸カルテオロールからカルテオロール塩酸塩に変更

ミケラン LA カプセル 15mg の製剤学的特性

- ① 1日1回投与で24時間血圧をコントロールする。(21頁参照)
- ② 胃液酸度及び食事の影響を受けにくい製剤である。(23頁参照)
- ③ 降圧効果が早期に発現し、緩徐で持続的に降圧パターンを示す。(19頁参照)

ミケラン錠 5mg、ミケラン細粒 1%の副作用発現症例率は 2.05% (279/13,626 例)、ミケラン LA カプセル 15mg の副作用発現症例率は 2.33% (144/6,193 例) で、主な副作用はめまい・ふらつき・立ちくらみ (0.32%/0.26% : 錠・細粒/LA)、頭痛・頭重感 (0.25%/0.23% : 錠・細粒/LA)、倦怠感 (0.22%/0.24% : 錠・細粒/LA) 等であった。(承認時及び再審査終了時)

また、重大な副作用として、房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全 (又はその悪化)、冠攣縮性狭心症及び失神があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミケラン錠5mg
ミケラン細粒1%
ミケランLAカプセル15mg

(2) 洋名

Mikelan tablets 5mg
Mikelan fine granules 1%
Mikelan LA capsules 15mg

(3) 名称の由来

ミケラン LA カプセル 15mg の LA は Long Acting の略である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

カルテオロール塩酸塩 (JAN)

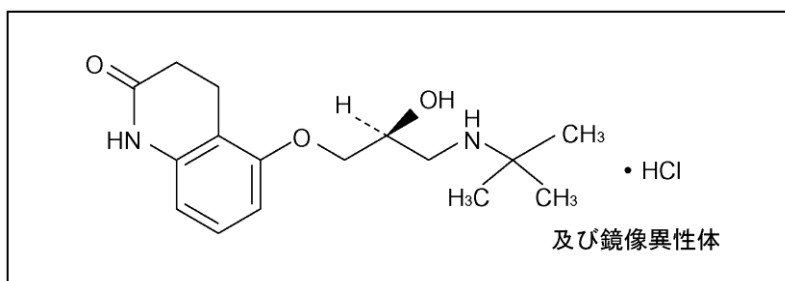
(2) 洋名 (命名法)

Carteolol Hydrochloride (JAN)
Carteolol (INN)

(3) ステム

β 遮断薬 -olol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

分子量: 328.83

5. 化学名 (命名法)

5-[(2*RS*)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-1085 (治験番号)

7. CAS 登録番号

51781-21-6 (Carteolol Hydrochloride)

51781-06-7 (Carteolol)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）又は酢酸（100）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	試料 1g を溶解するのに 要する溶媒の量 (mL)
水	29
メタノール	98
エタノール (95)	8,300
酢酸 (100)	8,300
ジエチルエーテル	>10,000

測定温度：20℃

(3) 吸湿性

吸湿性はなく、臨界相対湿度（CRH）はほぼ100%。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約277℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.74

(6) 分配係数

0.21（pH7緩衝液、n-オクタノール、20℃）

(7) その他の主な示性値

旋光度：水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （252nm）：290～315（2mg、水、200mL）

pH：本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.0～6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		室 温	密 閉	30 箇月	変化なし
			開 放		
酷 試 験	温度	40℃	密 閉	30 箇月	
	温度	50℃			
	温湿度	37℃ 75% RH	開 放	30 箇月	
	温湿度	37℃ 91% RH			
	光	直射日光下	密 閉	6 箇月	わずかに着色したが分解物は認められなかった。
光	キセノンランプ照射	300 時間		変化なし	

3. 有効成分の確認試験法

日局「カルテオロール塩酸塩」による。


4. 有効成分の定量法

日局「カルテオロール塩酸塩」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	性状	規格	外形			
ミケラン錠 5mg	白色の素錠	1錠中 カルテオロール塩酸 塩 5mg	   直径：6mm、厚さ：2.7mm 重量：約 105mg			
ミケラン細粒 1%	白色の細粒剤	1g 中 カルテオロール塩酸 塩 10mg	色調	形状	味	におい
			白色	細粒	微苦味	なし
ミケラン LA カプセル 15mg	白色(不透明) の硬カプセル 剤	1カプセル中 カルテオロール塩酸 塩 15mg	形状		キャップ	ボディ
					だいたい色 (不透明)	白色 (不透明)
			硬カプセル(4号)、重量：約 164mg			

(2) 製剤の物性

〔ミケラン LA カプセル 15mg〕

内容物の性状	直径約 1mm の球状顆粒 (白色、無臭)
--------	-----------------------

〔ミケラン細粒 1%〕

	粒度分布		安息角	逃飛率
	方法	結果		
ミケラン細粒 1%	日局一般試験製剤の粒度の試験を行うとき散剤(細粒剤)の規定に適合する。	適合	約 33°	約 20%

(3) 識別コード

ミケラン錠 5mg : OG15
ミケラン細粒 1% : 該当しない
ミケラン LA カプセル 15mg : OG16

(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

ミケラン錠 5mg : 1錠中カルテオロール塩酸塩 5mg
ミケラン細粒 1% : 1g 中カルテオロール塩酸塩 10mg
ミケラン LA カプセル 15mg : 1カプセル中カルテオロール塩酸塩 15mg

(2) 添加物

- ミケラン錠 5mg : 乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム
- ミケラン細粒 1% : サッカリンナトリウム水和物、乳糖水和物、D-マンニトール、精製白糖、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース
- ミケラン LA カプセル 15mg : 精製白糖、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、エチルセルロース、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、黄色 5 号、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

(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

販売名	試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
ミケラン錠 5 mg	長期保存試験	室温	PTP	5 年	変化なし	
	苛酷試験	温度	40℃	PTP	24 箇月	崩壊時間がわずかに延長した。他の試験項目には変化がなかった。
		温度	50℃			
		湿度	30℃ 75% RH	PTP	24 箇月	
		温湿度	37℃ 75% RH			
		光	室内散光	ガラスビン	300 時間	
光	キセノンランプ照射	PTP				
ミケラン細粒 1 %	長期保存試験	室温	ヒートシール	5 年	変化なし	
	苛酷試験	温度		40℃		24 箇月
		温度	50℃	ヒートシール 紙箱入		24 箇月
		温湿度	37℃ 75% RH			
		光	室内散光	ガラスビン		300 時間
		光	キセノンランプ照射	シャーレ		
ミケラン LA カプセル 15 mg	長期保存試験	室温	PTP・アルミ箔 ピロー包装紙箱 入り	5 年	変化なし	
	加速試験	40℃ 75% RH	PTP・アルミ箔 ピロー包装	6 箇月		
	苛酷試験	温度	50℃	PTP・アルミ箔 ピロー包装		3 箇月
		湿度	25℃ 75% RH	ガラス容器開放	6 箇月	外観、においがわずかに変化した。
		温湿度	40℃ 75% RH	PTP 包装		
		光	室内散光	PTP 包装	6 箇月	変化なし
	光	日光照射	PTP 包装	4 週間	経時的にカプセルの変質が認められた。分解物 OPC-1606 の生成はわずかであった (0.05%以下)。	

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

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

条件：パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

規格：15 分間の溶出率は 85%以上

[出典：局外規第三部「プロカテロール塩酸塩錠」、「プロカテロール塩酸塩細粒剤」]

ミケラン LA カプセル 15mg

条件：パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

規格：30 分間の溶出率は 15～45%

90 分間の溶出率は 35～65%

5 時間の溶出率は 85%以上

[出典：局外規第三部「プロカテロール塩酸塩カプセル」]

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 ライネック塩との反応（淡赤色の沈殿）

② 紫外吸収スペクトル

（極大波長：250～254nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

ミケラン錠 5mg、ミケラン細粒 1%

方法：吸光度測定法

溶液：0.1mol/L 塩酸

測定波長：252nm 付近

ミケラン LA カプセル 15mg

方法：液体クロマトグラフ法

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（5～10 μ m）

移動相：1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム溶液*・酢酸（100）・メタノール（79：20：1）

* 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム1.88gに酢酸（100）3mL及び水1,000mLを加えて溶かす。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 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

ミケラン錠 5mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）、心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症

ミケラン細粒1%

心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症

ミケラン LA カプセル 15mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）

2. 用法及び用量

ミケラン錠 5mg

通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日10～15mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合には30mgまで漸増し、1日2～3回に分割経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減する。

ミケラン細粒1%

通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日10～15mg（ミケラン細粒1%では1～1.5g）より投与をはじめ、効果が不十分な場合には30mg（ミケラン細粒1%では3g）まで漸増し、1日2～3回に分割経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減する。

ミケラン LA カプセル 15mg

通常、成人には1日1カプセル（カルテオロール塩酸塩として15mg）を朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には1日1回2カプセル（カルテオロール塩酸塩として30mg）まで増量することができる。

《用法及び用量に関連する使用上の注意》

褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

（解説）

褐色細胞腫の患者に、 β 遮断剤のみを投与すると交感神経 α 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ため、本剤を単独で投与しなでください。

投与する場合には、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用するようにしてください。

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

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

国内、延べ229施設で総計1,903例について実施された、多施設共同二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

① 本態性高血圧症^{1,2)}（ミケラン錠 5mgのみ）

本態性高血圧症に対する本剤の有効率は67.4%（463/687例）であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認されている。

池田正男ほか：臨床成人病, 8(11), 1793-1806, 1978

三村悟郎ほか：医学のあゆみ, 115(3), 158-167, 1980

② 心臓神経症³⁾

心臓神経症に対する本剤の有効率は73.5% (83/113例)であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性がされている。

山内祐一ほか：医学のあゆみ, 103(11), 834-845, 1977

③ 不整脈^{4,5)}

不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）に対する本剤の有効率は72.1% (592/821例)であった。また、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認されている。

吉利 和ほか：医学のあゆみ, 113(8), 508-524, 1980

木村 登ほか：医学のあゆみ, 100(12), 910-925, 1977

④ 狭心症⁶⁾

狭心症に対する本剤の有効率は83.6% (163/195例)であった。また、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認されている。

戸山靖一ほか：医学のあゆみ, 102(4), 230-251, 1977

ミケラン LA カプセル 15mg

① 一般臨床試験^{7~9)}

本態性高血圧症に対する本剤の有効率は、「下降」以上65.1% (97/149例)であった。

尾前照雄ほか：新薬と臨牀, 38(2), 176-193, 1989

半田俊之介ほか：新薬と臨牀, 38(2), 216-235, 1989

稲垣義明ほか：診療と新薬, 26(2), 195-210, 1989

② 二重盲検試験¹⁰⁾

本態性高血圧症を対象に二重盲検群間比較法により検討した結果、本剤を1回1~2カプセル、1日1回投与における有効率は、「下降」以上65.3% (81/124例)であり、対照薬のミケラン錠5mgを1回1~2錠、1日3回投与の有効率より高く、本剤の1日1回投与の有用性が認められている。

尾前照雄ほか：医学のあゆみ, 149(3), 169-191, 1989

③ 長期投与試験^{8,9,11)}

本態性高血圧症を対象に症例登録制下、本剤の長期投与試験を行った結果、本剤の有効率は「下降」以上78.7% (48/61例)であった。

半田俊之介ほか：新薬と臨牀, 38(2), 216-235, 1989

稲垣義明ほか：診療と新薬, 26(2), 195-210, 1989

尾前照雄ほか：新薬と臨牀, 38(2), 195-214, 1989

(3) 臨床薬理試験

健康成人男性を対象にカルテオロール塩酸塩15mg、30mg、50mgを単回経口投与し、心電図、心拍数、血圧、AST、ALT、血糖、尿などに及ぼす影響について検討した。その結果、血清ALT (GPT)に軽度の増高傾向がみられた以外には異常所見はみられなかった。自覚症状では、15~30mgの投与で軽い顔のほてり、胸やけ、悪心、頭重感を訴えるものがみられた¹²⁾。

仁木敏晴ほか：社内資料 (忍容性試験), 1974

(4) 探索的試験

ミケラン錠5mg・細粒1%

<不整脈、狭心症、心臓神経症>^{13~15)}

各種不整脈、狭心症及び心臓神経症を対象とし、カルテオロール塩酸塩の安全性、至適投与量、投与回数 of 検討を行った。その結果カルテオロール塩酸塩は1回2~5mg、1日2~3回で効果が認められ、副作用も少ないことが明らかとなった。

中島 修ほか：臨牀と研究, 52(3), 945-952, 1975

遠井勝弘ほか：新薬と臨牀, 26(4), 713-719, 1977

松本健一：社内資料 (心臓神経症に対する探索試験), 1974

ミケラン錠 5mg

＜本態性高血圧症（軽症～中等症）＞

本態性高血圧症患者 122 例を対象にカルテオロール塩酸塩を単独投与、または降圧剤を投与中の患者に併用投与を行い、用法・用量を検討した。投与量は 1 日 15mg（1 回 5mg、1 日 3 回）より投与を始め、効果のない場合は 1 日 45mg まで増量できることとした。投与期間は 12 週間とした。その結果 1 日 15mg で十分な降圧効果が得られることが確認された¹⁾。

池田正男ほか：臨床成人病, 8(11), 1793-1806, 1978

注意：ミケラン錠 5mg・ミケラン細粒 1%の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1 日 10～15mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 30mg まで漸増し、1 日 2～3 回に分割経口投与する。」です。

(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

ミケラン錠5mg・細粒1%

＜不整脈＞

- ・不整脈患者（洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）187例を対象にプロプラノロール塩酸塩、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩 1 回 5mg、1 日 2 回、プロプラノロール塩酸塩 1 回 20mg、1 日 3 回、投与期間は 1 週間とした。その結果、洞性頻脈に対してはプラセボ群と比較し有意に優れる結果であった⁵⁾。
- ・不整脈患者（上室性期外収縮、心室性期外収縮）127例を対象にプロプラノロール塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験を実施した。初回投与量はカルテオロール塩酸塩 1 回 5mg、1 日 3 回、プロプラノロール塩酸塩 1 回 10mg、1 日 3 回とし、無効な場合はそれぞれ 1 回 10mg、20mg まで増量することとした。投与期間は 3 週間とした。その結果、心電図改善度においてカルテオロール塩酸塩群はプロプラノロール塩酸塩群より有意に優れる結果であった⁴⁾。
- ・不整脈患者（期外収縮）36例を対象にプロプラノロール塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩 1 回 5mg、1 日 2 回、プロプラノロール塩酸塩 1 回 10mg、1 日 3 回、投与期間は 2 週間とし、音声メモ付携帯用テープ心電計を用いて行った。その結果、心電図改善度、自覚症状改善度、有用度においてカルテオロール塩酸塩群はプロプラノロール塩酸塩群と差は認められず、心電図改善度においてカルテオロール塩酸塩群はプロプラノロール塩酸塩群より有意に優れる結果であった¹⁶⁾。

木村 登ほか：医学のあゆみ, 100(12), 910-925, 1977

吉利 和ほか：医学のあゆみ, 113(8), 508-524, 1980

関 一郎ほか：社内資料（音声メモ付携帯用テープ心電計を用いた二重盲検比較試験），1977

＜狭心症＞

狭心症患者 68 例を対象に、プロプラノロール塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩 1 回 5mg、1 日 3 回、プロプラノロール塩酸塩 1 回 20mg、1 日 3 回、投与期間は 4 週間とした。その結果、有用度、総合判定については有意な差は認められなかったが、主治医による全般改善度において有意（ $P < 0.05$ ）に優れていた⁶⁾。

戸山靖一ほか：医学のあゆみ, 102(4), 230-251, 1977

＜心臓神経症＞

心臓神経症等患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩 1 回 5mg、1 日 2 回、投与期間は 1 週間とした。その結果、本剤の有用性が確認された³⁾。

山内祐一ほか：医学のあゆみ, 103(11), 834-845, 1977

＜本態性高血圧症（軽症～中等症）＞

- ・本態性高血圧患者 301 例を対象に、他 β 遮断薬との二重盲検比較試験を実施した。投与量は 1 日 15mg（1 回 5mg、1 日 3 回）を初回投与量とし、効果のない場合は 30mg まで増量可能とした。その結果、本剤の有用性が確認された¹⁷⁾。

- ・本態性高血圧患者35例を対象に、他β遮断薬との交叉比較試験を実施した。投与量は1日10mg（1回5mg、1日2回）、投与期間は6週間とした。その結果、本剤の有用性が確認された¹⁸⁾。
- ・本態性高血圧患者48例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検交叉比較試験を実施した。投与量は1日15mg（1回5mg、1日3回）、投与期間は4週間とした。その結果、本剤の有用性が確認された²⁾。

池田正男ほか：医学のあゆみ, 122(4), 280-301, 1982

吉村 学ほか：臨牀と研究, 57(5), 1624-1629, 1980

三村悟郎ほか：医学のあゆみ, 115(3), 158-167, 1980

ミケランLAカプセル15mg

本態性高血圧症患者（軽症～中等症）247例に対して、ミケランLAカプセル15mg 1日1回（15～30mg）あるいはミケラン錠5mg 1日3回（15～30mg）を12週間にわたり投与し、有用性について二重盲検法により比較検討した。その結果、ミケランLAカプセル15mgはミケラン錠5mgに比して有意に優れていた（主治医判定）¹⁰⁾。

〔本態性高血圧症を対象としたミケラン錠5mgとの二重盲検群間比較試験成績〕

対象	判定	薬 剤	極めて有用	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	計	検 定	
										U	χ^2
本態性高血圧症	主治医	ミケラン LAカプセル 15mg	45 (36.3)	35 (64.5)	23	12	1	8	124	LA>錠 P<0.05	N.S.
		ミケラン錠 5mg	33 (26.8)	34 (54.5)	29	17	3	7	123		
	中 央 委 員 会	ミケラン LAカプセル 15mg	45 (36.3)	28 (58.9)	19	14	4	14	124	LA>錠 P<0.1	N.S.
		ミケラン錠 5mg	36 (29.3)	28 (52.0)	22	24	5	8	123		

() : 累積有用率%

尾前照雄ほか：医学のあゆみ, 149(3), 169-191, 1989

3) 安全性試験

ミケランLAカプセル15mg

本態性高血圧症患者（軽症～中等症）41例に対して、ミケランLAカプセル15mg 1日1回（15～30mg）を12カ月にわたり投与し検討した結果、12カ月後においても効果の減弱を認めることなく安定した血圧コントロールを示した。副作用は45例中2例（4.4%）に認められたが、投与を中止した症例はなかった¹⁰⁾。

尾前照雄ほか：新薬と臨牀, 38(2), 195-214, 1989

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）

① ミケラン錠5mg・細粒1%の使用成績調査

1980年10月より1986年10月までに実施されたミケラン錠5mg・細粒1%の使用成績調査における有効性集計対象症例は7,894例であった。

疾患名	有効率(%)	有 効 以 上
本態性高血圧症	2,432/3,395(71.6)	
心臓神経症	349/550(63.5)	
不整脈	1,441/2,184(66.0)	
狭心症	1,218/1,765(69.0)	

② ミケランLAカプセル15mgの使用成績調査

1990年1月より1994年1月までに実施されたミケランLAカプセル15mgの使用成績調査における有効性集計対象症例は2,466例であった。

疾患名	有効率(%)	有効以上
本態性高血圧症		2,060/2,466(83.5)

- 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

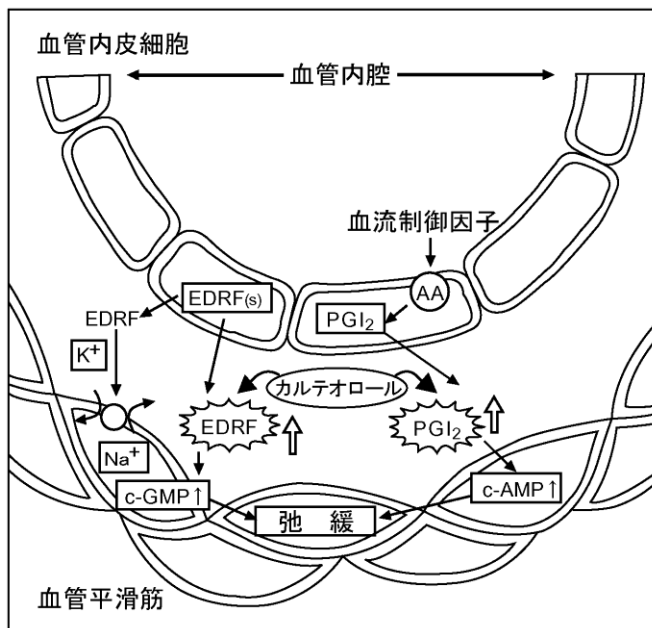
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ① β遮断薬：プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール、アテノロールなど。
- ② カテコールアミン類：アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリンなど。

2. 薬理作用

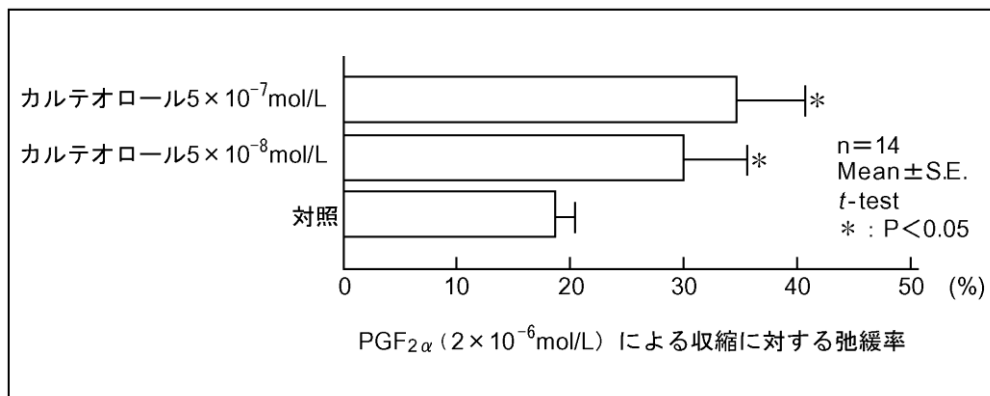
(1) 作用部位・作用機序

カルテオロール塩酸塩は強力なアドレナリン性β受容体遮断作用を示す。これが本態性高血圧症、心臓神経症、不整脈及び狭心症治療薬としての本剤の主たる薬理作用である。降圧作用の機序としては、心拍出量低下作用、レニン-アンジオテンシン系の抑制作用¹⁹⁾、血管内皮細胞からのEDRF、PGI₂、EDCFなどの血管弛緩・収縮因子の遊離を介する血管弛緩作用²⁰⁾、交感神経末端からのノルアドレナリン遊離抑制作用²¹⁾などが挙げられる。



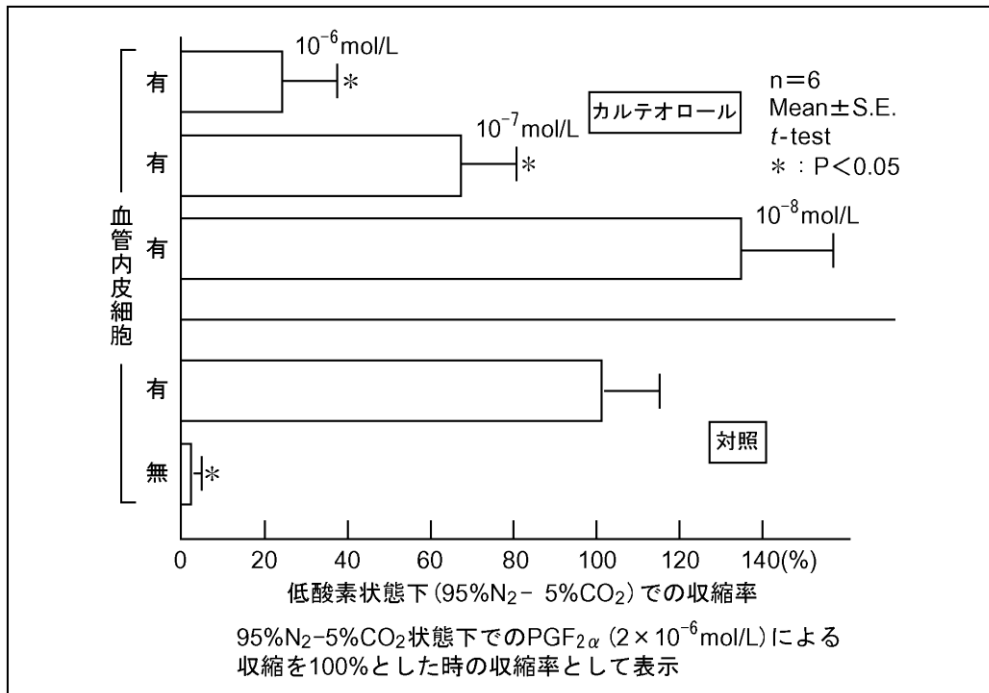
〔血管に対するカルテオロールの作用〕

- ① PGF_{2α}で収縮させたイヌの大腿動脈（内皮細胞のあるもの）を用い、EDRF（血管内皮細胞由来血管弛緩因子）の放出を促進するα₂刺激剤（UK14304：10⁻⁶mol/L）による血管弛緩に及ぼすカルテオロールの作用を検討した結果、カルテオロールは濃度依存的にこの弛緩反応を増強させた。またこの弛緩作用はインドメタシンによって抑制されなかったことから、カルテオロールにより内皮細胞からのEDRF産生が促進されることが示唆された²⁰⁾。



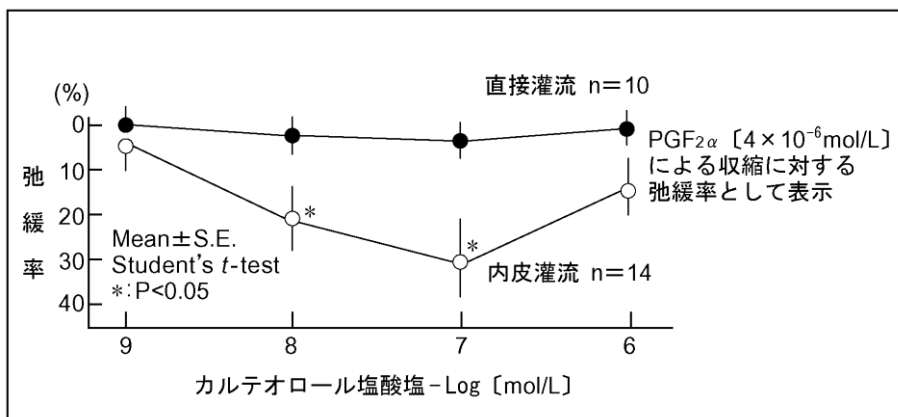
〔α₂刺激薬による内皮由来血管弛緩反応に対するカルテオロールの増強作用〕

- ② $\text{PGF}_{2\alpha}$ で収縮させたイヌの冠動脈（内皮細胞のあるものとなないもの）を用い、EDCF（血管内皮細胞由来血管収縮因子）が放出される低酸素状態下における血管収縮に及ぼすカルテオロールの作用を検討した結果、カルテオロールは濃度依存的にこの収縮反応を抑制した。このことから、カルテオロールにより内皮細胞からのEDCF放出が抑制されることが示唆された²⁰⁾。



〔低酸素状態下での血管収縮に対するカルテオロールの抑制作用〕

- ③ $\text{PGF}_{2\alpha}$ で収縮させたイヌの冠動脈（内皮細胞のないもの）に、カルテオロール塩酸塩 (10^{-9} ~ 10^{-6} mol/L) を含む灌流液を一つは直接に、もう一方は、イヌの大腿動脈（内皮細胞のあるもの）を通して灌流したときの冠動脈の弛緩率を比較した結果、大腿動脈（内皮）を介した血管に有意な弛緩がみられた。また、この弛緩作用はインドメタシンによって抑制されたことから、カルテオロール塩酸塩により内皮細胞からのPGI₂産生が促進されることが示唆された²⁰⁾。



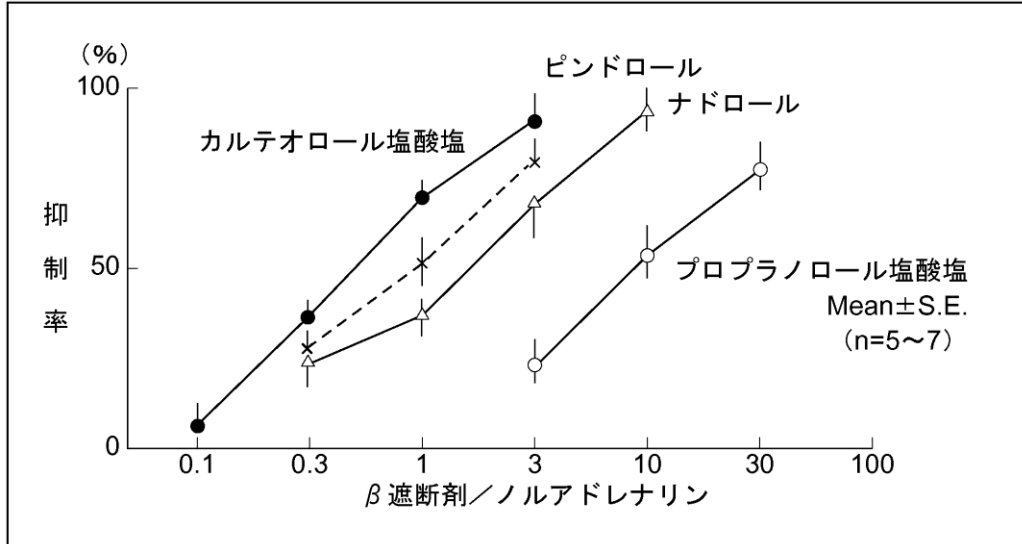
〔カルテオロールの内皮由来血管弛緩因子の放出増強作用〕

(2) 薬効を裏付ける試験成績

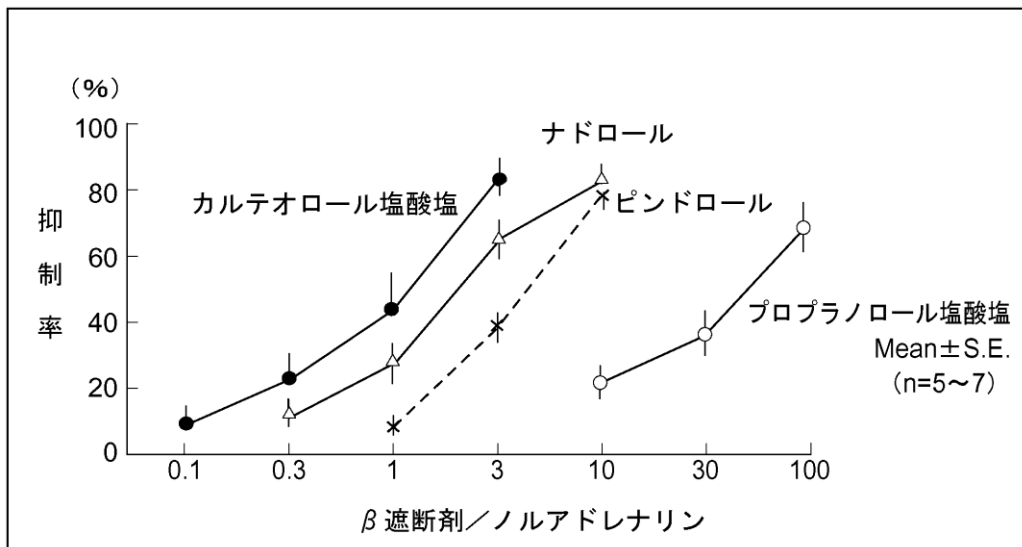
① アドレナリン性β受容体遮断作用

カルテオロール塩酸塩は強力なアドレナリン性β受容体遮断作用を示す。これが本態性高血圧症、心臓神経症、不整脈及び狭心症治療薬としての本剤の主たる薬理作用である^{22, 23, 24)}。

i) 摘出交叉灌流心筋標本における動脈内注射、麻醉犬での静脈内投与及び無麻醉犬での経口投与でカルテオロール塩酸塩はアドレナリン性β受容体遮断作用を示した (*in vitro*)²²⁾。



〔イヌ血液—灌流洞房結節標本でのノルアドレナリンによる陽性変時作用に対するβ遮断剤の用量—作用曲線〕

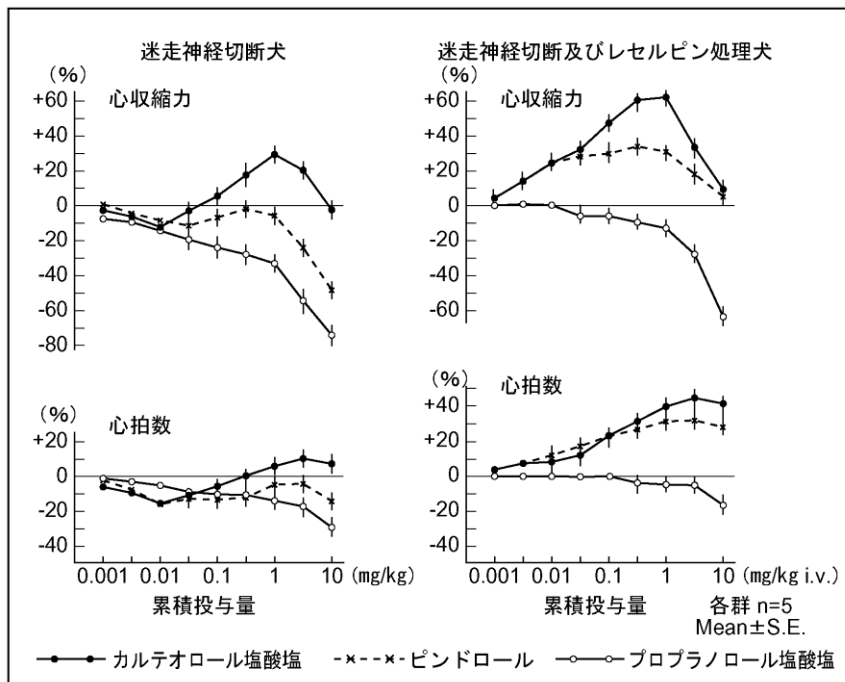


〔イヌ血液—灌流乳頭筋節標本でのノルアドレナリンによる陽性変力作用に対するβ遮断剤の用量—作用曲線〕

② 内因性交感神経刺激様作用 (ISA)

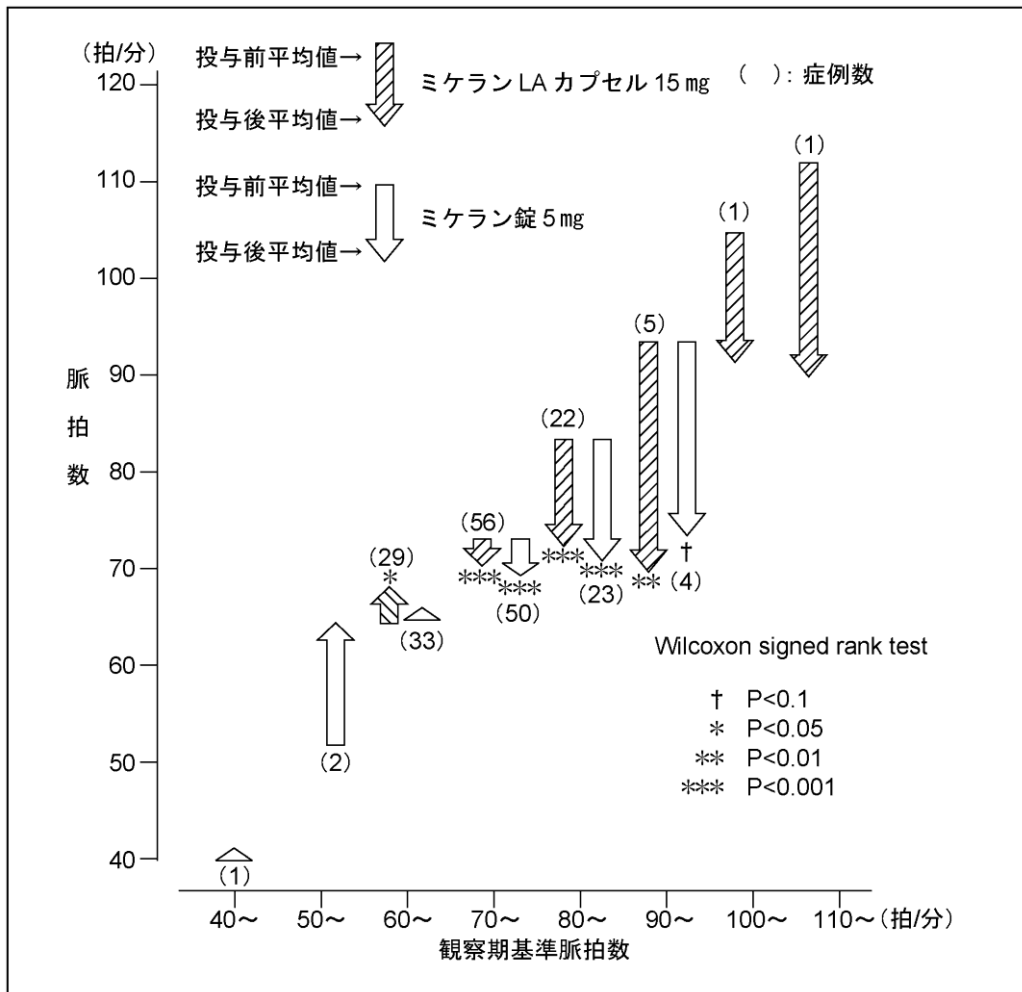
- ・ 麻酔開胸犬において、カルテオロール塩酸塩はアドレナリン性β受容体遮断用量での陰性変時・変力作用は弱く、大量投与で心臓興奮作用があらわれ、除神経・レセルピン処理下では低用量からそれが明確にあらわれる^{23, 25)}。
- ・ 健康成人及び動揺性高血圧症患者において、カルテオロール塩酸塩は安静時の心拍数に影響を与えず、心機能抑制作用も弱いことが確認されている^{26, 27)}。

i) カルテオロール塩酸塩はβ遮断作用を示す用量(1~10μg/kg静注)でわずかな心拍数及び心収縮力減少傾向を示し、100μg/kg静注以上の用量では心拍数増加、心収縮力増加を示した(下図左)。このような心拍数、心収縮力増加作用はレセルピン処理したイヌにおいて、より明確にあらわれた(下図右)。これはカルテオロール塩酸塩の有する内因性交感神経刺激様作用によるものと考えられる(イヌ)²³⁾。



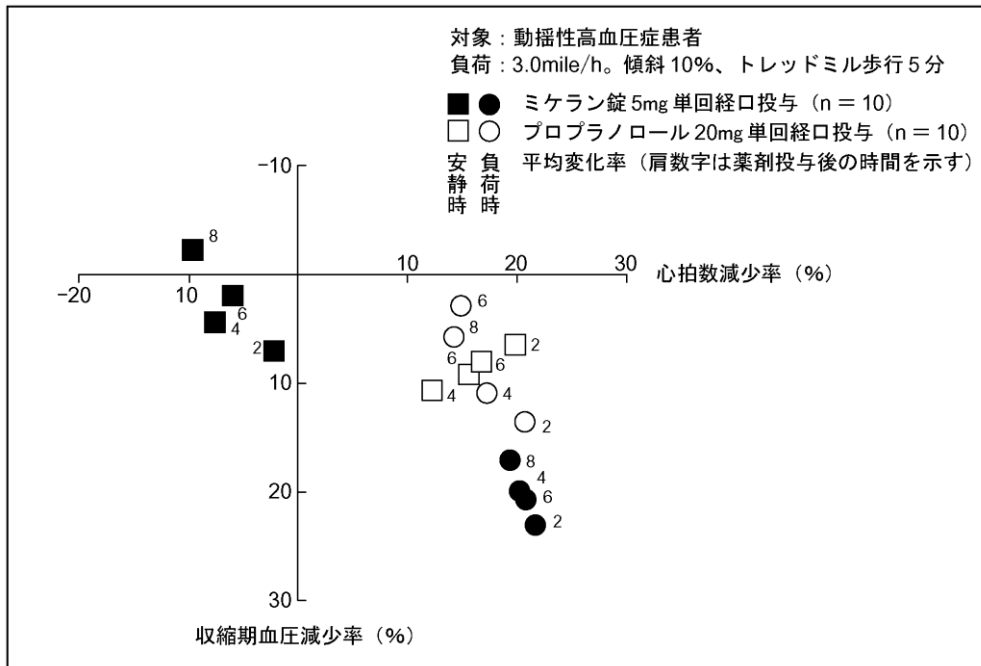
[β遮断剤のISA作用の比較]

ii) 本態性高血圧症患者においてミケラン錠 5mg 及びミケラン LA カプセル 15mg は、観察期における基準脈拍数 70 (拍/分) 前後を境として、それ以上では脈拍数を減少させ、また、それ以下では増加させる傾向を示した¹⁰⁾。



[ミケラン錠 5mg 及びミケラン LA カプセル 15mg の脈拍数に及ぼす影響 (社内解析)]

iii) 動揺性高血圧症患者25例（平均年齢34.9歳 男性：16例、女性：9例）を対象としてトレッドミル運動負荷時の血圧・心拍数上昇抑制効果を検討した。ミケラン錠5mg 1回経口投与は、安静時の血圧・心拍数に影響を与えず、運動負荷による血圧・心拍数上昇のみを選択的にかつ長時間にわたって抑制した²⁶⁾。



〔ミケラン錠 5mg の血圧・心拍数に及ぼす影響（運動負荷時）〕

注意：ミケラン錠 5mg の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日 10～15mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 30mg まで漸増し、1日 2～3 回に分割経口投与する。」です。

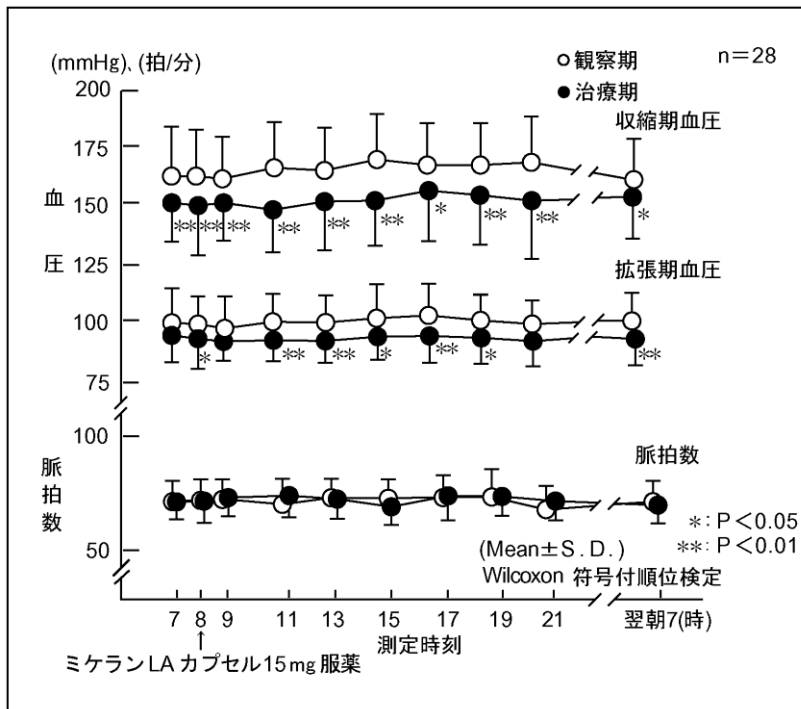
③ 降圧作用

- ・本態性高血圧症患者に対し、カルテオロール塩酸塩の降圧効果は早期に発現し、緩徐で持続的な降圧パターンを示す¹⁾。
- ・カルテオロール塩酸塩は自然発症高血圧ラット (SHR) の心肥大・血管肥厚を抑制する²⁸⁾。

- 腎性高血圧イヌにおいてカルテオロール塩酸塩 (25mg/kg経口投与) は明らかな降圧作用を示した (イヌ)²⁹⁾。しかし、自然発症高血圧ラット (SHR) への長期間連続投与では降圧作用を示さなかった (ラット)²⁸⁾。
- 本態性高血圧症患者に対し、カルテオロール塩酸塩の降圧効果は早期に発現し、緩徐で持続的な降圧パターンを示す¹⁾。
- カルテオロール塩酸塩は自然発症高血圧ラット (SHR) の心肥大・血管肥厚を抑制する (ラット)²⁸⁾。
- カルテオロール塩酸塩は循環動態自己調節作用、血管内皮細胞からのEDRF、PGI₂、EDCFなどの血管弛緩・収縮因子の遊離を介する血管拡張作用、交感神経末端からのノルアドレナリン遊離抑制作用などを有する (*in vitro*)²⁰⁾。

④ 血圧日内変動に及ぼす影響

本態性高血圧症患者 28 例においてミケラン LA カプセル 15mg を 1 日 1 回 1~2 カプセル経口投与した場合、降圧効果は投与後 24 時間まで持続して認められ、血圧の変動幅及び最大日内較差に影響しないことが認められている³⁰⁾。



〔血圧日内変動試験における観察期・治療期の血圧・脈拍日内プロフィール〕

注意：ミケラン LA カプセル 15mg の承認されている用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 カプセル (カルテオロール塩酸塩として 15mg) を朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 2 カプセル (カルテオロール塩酸塩として 30mg) まで増量することができる。」です。

⑤ 実験的不整脈に対する作用 (イヌ)³¹⁾

カルテオロール塩酸塩はアドレナリン不整脈・冠動脈結紮不整脈及びアコニチン不整脈に対して抗不整脈作用を示す。

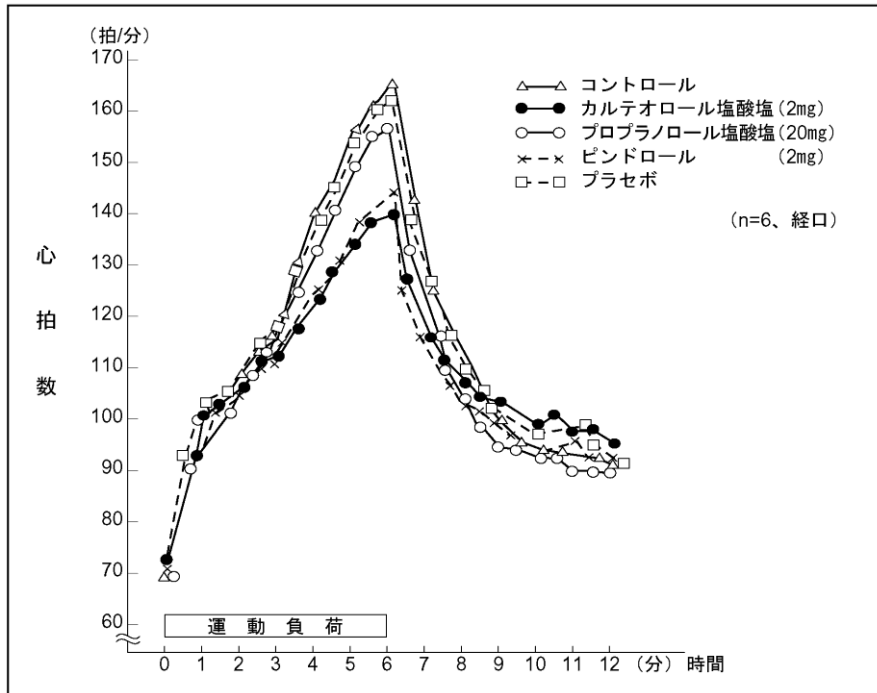
⑥ 抗狭心症作用 (イヌ)

冠動脈結紮犬において、カルテオロール塩酸塩は冠側副血行路を介しての心臓の血流分布改善作用³²⁾と虚血心筋で生じるグリコーゲン代謝の亢進を抑制させる作用³³⁾が確認されている。

(3) 作用発現時間・持続時間

ミケラン錠5mg・細粒1%

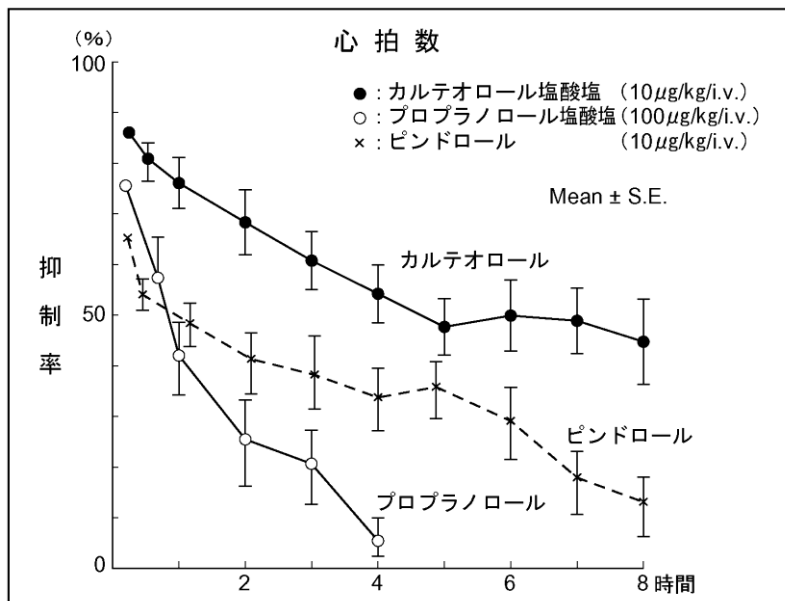
① 健康成人での運動負荷試験において、カルテオロール塩酸塩の心拍数上昇抑制効果は投与6時間後でも持続していた³⁴⁾。



〔投与6時間後の運動負荷による心拍数の推移 (健康成人)〕

注意：ミケラン錠 5mg・細粒 1%の承認されている開始用量は、通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日 10~15mg、1日 2~3回に分割経口投与する。」です。

② 麻酔犬において、カルテオロール塩酸塩のアドレナリン性β受容体遮断作用は長時間持続する(イヌ)³⁵⁾。



〔イヌにおけるβ受容体遮断作用持続時間〕

ミケランLAカプセル15mg

健康成人男子に本剤を1カプセル経口投与した場合、運動負荷時のダブルプロダクト（収縮期血圧×脈拍数）は投与直後より減少が認められ、その抑制作用は投与後24時間まで持続した³⁶⁾。

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

臨床効果と血漿中濃度の明らかな相関は得られていない。

[出典:JPDI 2011]

(2) 最高血中濃度到達時間

約 1 時間 (健康成人男性にカルテオロール塩酸塩を 10~30mg 経口投与した場合)³⁷⁾

約 5 時間 (健康成人男性にミケラン LA カプセル 15mg を経口投与した場合)³⁶⁾

注意: ミケラン錠 5mg・細粒 1%の承認されている開始用量は、通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日 10~15mg、1日 2~3 回に分割経口投与する。」です。

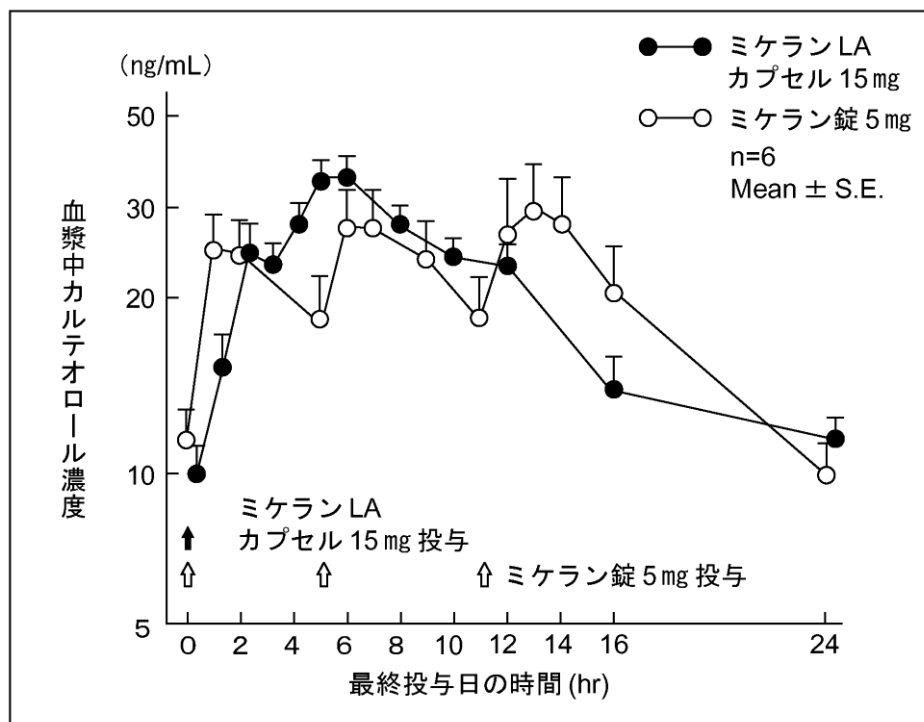
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子に対し、ミケラン LA カプセル 15mg 1 カプセルを単回投与した後の血漿中濃度は 5 時間後に最高血漿中濃度 (約 40ng/mL) に達し、消失半減期 7~10 時間で漸減した^{36, 38)}。

[ミケラン錠 5mg 及びミケラン LA カプセル 15mg の最高血中濃度到達時間等³⁶⁾]

製 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng・mL)	AUC _{0-24h} (ng・mL)	t _{1/2} (hr)
ミケラン錠 5mg	1.2±0.4	29.6±2.1	419.7±11.8	—
ミケラン LA カプセル 15mg	5.3±0.2	34.7±2.7	379.4±16.4	9.9±0.9

健康成人男子にミケラン錠 5mg を 1 日 3 回(毎食後)、ミケラン LA カプセル 15mg を 1 日 1 回、9 日間クロス・オーバー法にて連続経口投与した。その結果、ミケラン LA カプセル 15mg は投与開始 3 日目には定常状態に達し、最終投与日の血漿中濃度は 10.2~40.9ng/mL を維持した。消失半減期は単回投与と一致した³⁹⁾。



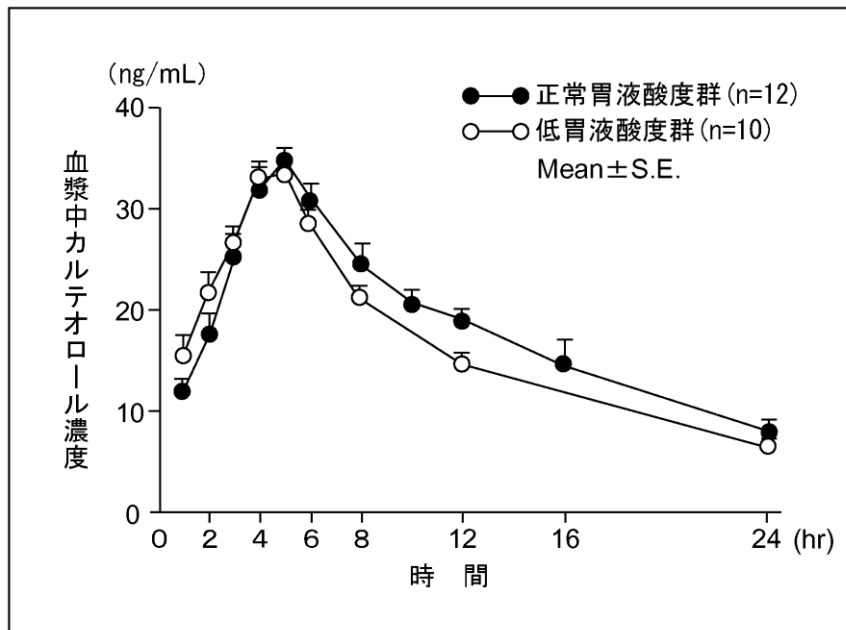
[ミケラン LA カプセル 15mg (1 カプセル 1 日 1 回) 及びミケラン錠 5mg (1 回 1 錠 1 日 3 回) を 9 日間連続投与した時の定常状態での平均血漿中カルテオロール濃度の推移]

(4) 中毒域

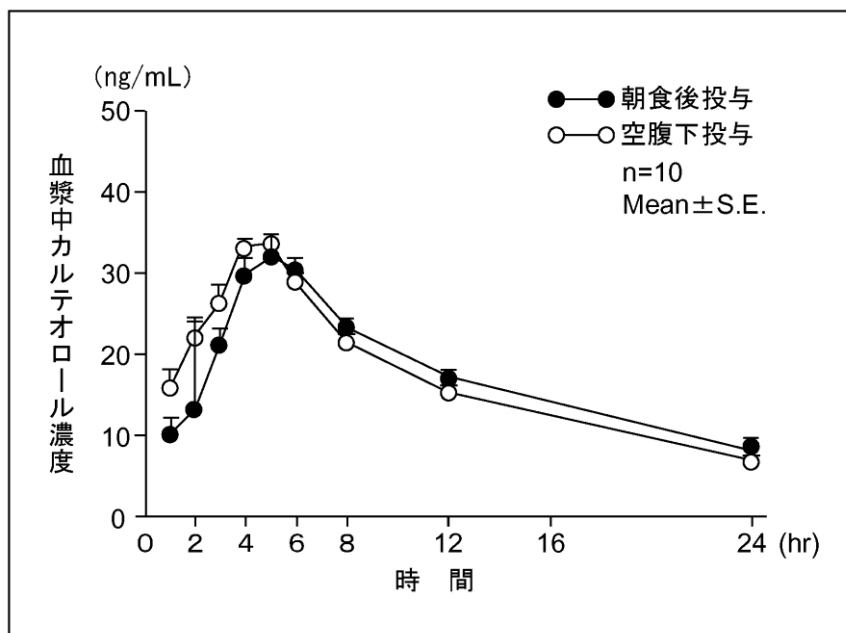
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

ミケラン LA カプセル 15mg の薬物速度論的特性は、正常胃液酸度あるいは低胃液酸度の健康成人男子にそれぞれミケラン LA カプセル 15mg を空腹下及び食後単回投与した時の薬物速度論的パラメータより、胃液酸度及び食事の影響を受けにくいことが確認された。³⁸⁾



〔ミケラン LA カプセル 15mg の胃液酸度の違いによる血中濃度推移への影響 (健康成人)〕



〔ミケラン LA カプセル 15mg の空腹下及び朝食後単回投与時の血中濃度推移 (健康成人)〕

(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

0.71hr^{-1} (健康成人男性、30mg 食後経口投与)⁴⁰⁾

(3) バイオアベイラビリティ

83.7% (健康成人男性、20mg 経口投与、15mg 静脈内投与)⁴¹⁾

健康成人男性にミケラン LA カプセル 15mg 1 カプセル 1 日 1 回経口投与した場合のバイオアベイラビリティの程度 (AUC) は、ミケラン錠 5mg 1 回 1 錠 1 日 3 回投与した場合と同等であった³⁹⁾。

注意：ミケラン錠 5mg・ミケラン細粒 1%の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1 日 10～15mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 30mg まで漸増し、1 日 2～3 回に分割経口投与する。」です。

(4) 消失速度定数

0.15hr^{-1} (健康成人男性、30mg 食後経口投与)⁴⁰⁾

(5) クリアランス

10.13mL/min/kg (健康成人男性、15mg 静脈内投与)⁴¹⁾

(6) 分布容積

4.05L/kg⁴¹⁾

(7) 血漿蛋白結合率

約 15%⁴²⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ビーグル犬で脳への移行はほとんど認められていない⁴³⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠マウスでわずかに胎児移行が認められた⁴⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットで乳汁中へ移行することが報告されている⁴⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-カルテオロール塩酸塩経口投与後のビーグル犬において、薬物は速やかに分布し、投与 30 分後における放射活性は、消化管内容物、肝臓、次いで唾液腺、心臓の順に高かった。また、眼球、中枢神経系には、ほとんど放射活性を認めなかった⁴⁴⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝³⁸⁾

<参考>

ラットでは主に肝臓で代謝され、胆汁及び尿中に排泄される⁴⁷⁾。

ビーグル犬にカルテオロール塩酸塩を経口投与した場合投与 24 時間までに排泄された尿中の全放射活性のうち未変化体が 34%、8-ヒドロキシカルテオロールが 29%であった。その他の代謝物としてジヒドロキシカルテオロール、5,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリルが確認された⁴⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP2D6⁴⁶⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果は少ない⁴⁰⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝産物 (8-ヒドロキシカルテオロール) に本剤をしのぐ薬理作用・毒性は認められていない^{49,50)}。

(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

主に尿中³⁷⁾。

(2) 排泄率

健康成人にカルテオロール塩酸塩として 10、15 及び 30mg 投与後の排泄率は 24 時間までに、64%、70% 及び 76% であった³⁷⁾。

健康成人男子にミケラン LA カプセル 15mg を 1 カプセル単回投与した場合、その 50~70% が未変化体として尿中に排泄される³⁸⁾。

<参考>

ビーグル犬に ¹⁴C-カルテオロール塩酸塩を経口投与した場合、投与 24 時間後に尿中に 59%、糞中に 21% が排泄された⁴⁸⁾。

(3) 排泄速度

健康成人にカルテオロール塩酸塩として 15mg 投与後 1.5~3 時間で最高尿中排泄速度 5.97% of dose · hr⁻¹ に達した。

健康成人男子にミケラン LA カプセル 15mg を 1 カプセル単回投与した場合、投与後 4.5~6 時間で最高尿中排泄速度 4.33% of dose · hr⁻¹ に達した⁵¹⁾。

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）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

なお、ミケラン錠・細粒の承認時までの国内臨床試験及び市販後調査において、副作用としてそう痒（症）4/13,626例(0.03%)、発疹21/13,626例(0.15%)、蕁麻疹1/13,626例(0.01%)が報告されており、ミケランLAカプセルの承認時までの国内臨床試験において、副作用として蕁麻疹1/6,193例(0.02%)、かゆみ1/6,193例(0.02%)、そう痒感2/6,193例(0.03%)、皮膚そう痒症1/6,193例(0.02%)、発疹3/6,193例(0.05%)、皮疹1/6,193例(0.02%)が報告されています。

なお、本剤には、有効成分カルテオロール塩酸塩以外に、以下の添加物が含有されています。

ミケラン錠5mg	トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、結晶セルロース
ミケラン細粒1%	サッカリンナトリウム水和物、乳糖水和物、D-マンニトール、精製白糖、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース
ミケランLAカプセル15mg	精製白糖、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、エチルセルロース、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、黄色5号、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 [気管支筋収縮作用により、喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。]

（解説）

気管支平滑筋は、 β_2 受容体優位であり、 β_2 受容体刺激により気管支が拡張します。気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者に β 遮断薬を投与すると、 β_2 受容体が遮断され気管支平滑筋が収縮し、気道抵抗が増大すると考えられます。よって、本剤により喘息発作の誘発や症状の悪化をきたすおそれがあります。

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 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]

（解説）

血液のpH低下により、生体でのカテコラミン反応性は低下し、また、心筋収縮力の抑制等の心血管系に対する直接作用もみられるようになります。したがって、本剤の投与により、心筋収縮力の抑制が増強するおそれがあります。

4. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞不全症候群、洞房ブロックのある患者 [刺激伝導系に対し抑制的に作用し、症状を悪化させるおそれがある。]

（解説）

ミケランLAカプセル15mgの投与により徐脈、房室ブロック、洞房ブロックを起こした症例が報告されています⁵²⁾。本剤の β_1 受容体遮断作用により心筋の自動能、心拍出量及び脈拍数が低下し、症状が悪化するおそれがあります。

5. 心原性ショックの患者 [心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

心原性ショックは心筋のポンプ機能の低下による循環不全であり、心拍出量を抑制する本剤は症状を悪化するおそれがあります。

6. 肺高血圧による右心不全のある患者 [心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

右心不全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ます。本剤の投与による心拍出量の抑制により、症状が悪化するおそれがあります。

7. うっ血性心不全のある患者 [心収縮力抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

うっ血性心不全は心拍出量の低下により、循環系に異常なうっ血をきたすが、本剤の心収縮力抑制作用により症状が悪化するおそれがあります。

8. 低血圧症の患者 [降圧作用により症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

β 受容体遮断剤は心機能抑制作用を有するので、症状が悪化するおそれがあります。

9. 未治療の褐色細胞腫の患者（《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 β 遮断剤を投与すると、 α 作用が亢進し血管の収縮性が高まり血圧上昇をきたすおそれがあります。

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

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の解説もご参照ください。

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 [心収縮力抑制作用により、症状を悪化させるおそれがあるの
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)

うっ血性心不全は心拍出量の低下により、循環系に異常なうっ血をきたすが、本剤の心収縮抑制作用により症状が悪化するおそれがあります。

(2) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者 [低血糖症状を起こしやすく、かつ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_2 受容体刺激により肝における糖新生及び筋におけるグリコーゲン分解を促し、膵 β 細胞からインスリン、 α 細胞からグルカゴン分泌を賦活すると考えられています。したがって、 β_2 受容体遮断により解糖系を抑制し、低血糖を起こすことが考えられます。また、低血糖症状が発生した場合、ホメオスタシスが作動し、交感神経系が賦活し、血糖値を正常レベルにもどそうとするとともに、発汗や頻脈が起こるが、これを β_1 遮断剤がマスクしてしまうおそれがあります。

(3) 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。]

(解説)

本剤の β_1 受容体遮断作用により心筋の自動能、心拍出量及び脈拍数が低下し、症状が悪化するおそれがあります。

(4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者 [薬物代謝の遅延等で副作用が出現するおそれがある。]

(解説)

肝臓・腎臓に重篤な障害があると薬物代謝の遅延等で副作用が出現するおそれがあります。

(5) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等） [末梢血管収縮作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

心拍出量の減少及び β_1 遮断作用による末梢血管収縮のため症状が悪化するおそれがあります。

(6) 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。（「重要な基本的注意(3)」の項参照）]

(解説)

β 遮断剤のもつ徐脈作用により、甲状腺中毒症の症状（頻脈等）をマスクするおそれがあります。

(7) 異型狭心症の患者 [類薬で症状を悪化させたとの報告がある。]

(解説)

類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）で異型狭心症の患者に使用し、症状が悪化したとの報告があります⁵³⁾。

(8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(解説)

高齢者に特異的な副作用の発現は認められていないが、一般に高齢者では薬物の代謝・排泄機能の低下により副作用が発現しやすく、また、過度の降圧により脳梗塞等を起こすおそれがあることから、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投与してください。

(9) 小児（「小児等への投与」の項参照）

(解説)

小児用ミケラン細粒0.2%において重篤な副作用として「低血糖」が報告されています。

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、必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

（解説）

β 遮断作用により心臓の仕事量を減らすため、長期投与により心不全を起こさないようX線、心電図等で心機能を定期的にチェックする必要があります。

（処置方法）

減量又は中止します。また、必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物を使用します。

ミケラン錠5mg・ミケラン細粒1%

- (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。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。

ミケランLAカプセル15mg

- (2) β 遮断剤を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。特に高齢者においては注意すること。

（解説）

β 遮断剤の長期投与により β 受容体のup-regulationが生じ β 受容体感受性が高まる可能性があり、急に投与を中止することにより症状の悪化をきたすことが考えられます。

- (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。

（解説）

甲状腺中毒症の患者では、甲状腺中毒症の症状がマスクされているおそれがあるため、急に投与を中止すると、症状を悪化させるおそれがあります。本剤の休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行ってください。「慎重投与(6)甲状腺中毒症の患者」の項の解説もご参照ください。

- (4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

（解説）

手術中は心臓の仕事量を低下させる薬剤が用いられています。 β 遮断剤との相乗効果による心機能低下を防ぐため、薬剤の効果が消失すると考えられる24時間前には投与を中止することが望ましい。

- (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操作に従事させないように注意すること。

（解説）

本剤の投与により、めまい等の副作用があらわれる可能性があります。

したがって、本剤投与中（特に投与初期）に、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意してください。なお、ミケラン錠・細粒の承認時までの国内臨床試験及び市販後調査において副作用として、めまい43/13,626例(0.32%)が報告されており、ミケランLAカプセルの承認時までの国内臨床試験及び市販後調査において副作用として、めまい6/6,193例(0.10%)、立ちくらみ2/6,193例(0.03%)、ふらつき（感）5/6,193例(0.08%)、ふらふら（感）3/6,193例(0.05%)が報告されています。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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すことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に交感神経抑制作用を増強させる。

(解説)

レセルピンなどの交感神経抑制剤は、交感神経終末のカテコラミンを枯渇させることにより交感神経抑制作用を示すため、 β 遮断剤と併用すると交感神経が過剰に抑制され、血圧低下や顕著な徐脈が発現する可能性があります^{54,55)}。

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 トルブタミド アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、 β 遮断作用により低血糖の回復を遅れさせる。

(解説)

β 遮断剤は、一般的に肝臓での糖新生とグリコーゲン分解を抑制するため、血糖が低下しやすく、血糖降下剤との併用で更に血糖値が低下します^{56,57)}。また、低血糖による交感神経亢進をマスクする可能性があります。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には用量に注意すること。	相互に作用が増強される。

(解説)

カルシウム拮抗剤と経口 β 遮断剤との併用で低血圧、心不全、洞停止、心室性不全収縮、心ブロック、徐脈を生じた症例が報告されています^{54,58)}。

カルシウム拮抗剤と β 遮断剤を併用すると、両薬剤の陰性変力作用の増強、房室伝導遅延作用の増強及び過度の血圧低下をきたすことがあります。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 β 遮断剤を先に中止し、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩を徐々に減量すること。	クロニジン塩酸塩は α_2 受容体に選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコラミンの上昇が起こる。この時、 β 受容体遮断薬を併用すると上昇したカテコラミンの作用のうち、 β 受容体刺激作用が遮断され、 α 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こるおそれがある。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予想される。

(解説)

クロニジン塩酸塩の投与を急激に中止すると、血中カテコラミン濃度が上昇し、リバウンド現象と呼ばれる急激な血圧上昇が起こることが考えられます。 β 遮断剤により、 β （血管拡張）作用が遮断され、 α （血管収縮）作用が優位になり、血圧上昇が引き起こされると考えられます⁵⁶⁾。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様の反応が予想されます。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスⅠ抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド プロカインアミド塩酸塩 アジマリン等	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に心機能抑制作用を増強させる。

(解説)

リン酸ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン等のクラスⅠ抗不整脈剤は、陰性変力作用及び陰性変時作用を有するため、併用によりβ遮断剤の心機能抑制作用と相加的に作用し、過度の心機能抑制作用が増強する可能性があります⁵⁹⁾。

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、房室ブロック等の伝導障害があらわれるおそれがあるので、心機能に注意すること。	相加的に心刺激伝導抑制作用を増強させる。

(解説)

相加的に心刺激伝導抑制作用を増強させ、徐脈、房室ブロック等の伝導障害があらわれるおそれがあります。

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おそれがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。

(解説)

非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害するため、本剤の降圧作用が減弱するおそれがあります。

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 降圧剤 硝酸剤等	降圧作用が増強するおそれがある。 併用する場合には、用量に注意すること。	降圧作用を増強させる。

(解説)

相加的に降圧作用が増強するおそれがあります。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

調査症例 13,626 例中 279 例 (2.05%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている (ミケラン錠・細粒の承認時及び再審査終了時)。以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

(解説)

臨床試験、使用成績調査、文献調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。

臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」をご参照ください。

ミケラン LA カプセル 15mg

調査症例 6,193 例中 144 例 (2.33%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。70 歳以上の高齢者への使用経験は総症例 1,339 例であり、副作用発現率は 1.87% (25/1,339) であった。(承認時及び再審査終了時) 以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

(解説)

臨床試験、使用成績調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。

臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」をご参照ください。

(2) 重大な副作用と初期症状

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

1. 房室ブロック（頻度不明*）、洞不全症候群（0.1%未満）、洞房ブロック（頻度不明*）、洞停止（頻度不明*）等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全（又はその悪化）（0.1%未満）、冠攣縮性狭心症（頻度不明*）：房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全（又はその悪化）、冠攣縮性狭心症等があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、必要に応じ、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

(解説)

ミケラン錠・細粒の承認時までの国内臨床試験及び市販後調査において、洞不全症候群 1/13,626 例（0.01%）、心不全 2/13,626 例（0.01%）が報告されています。

また、市販後自発報告において、房室ブロック、洞房ブロック、洞停止、冠攣縮性狭心症が報告されています。

定期的に心機能検査を行い、患者の状態に応じて、減量あるいは投与中止、他の薬剤への変更等の処置が必要です。

2. 失神（頻度不明*）：高度な徐脈に伴う失神があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

(解説)

ミケラン錠・細粒の承認時までの国内臨床試験及び市販後調査において、失神の副作用報告はありませんが、ミケラン錠の市販後自発報告において、高度な徐脈に伴う失神が報告されています。

失神があらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

ミケラン LA カプセル 15mg

1. 房室ブロック（0.1%未満）、洞不全症候群（0.1%未満）、洞房ブロック（0.1%未満）、洞停止（0.1%未満）等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全（又はその悪化）（0.1%未満）、冠攣縮性狭心症（頻度不明*）：房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全（又はその悪化）、冠攣縮性狭心症等があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、必要に応じ、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

(解説)

ミケラン LA カプセルの承認時までの国内臨床試験及び市販後調査において、房室ブロック 1/6,193（0.02%）、洞不全症候群 1/6,193 例（0.02%）、洞房ブロック 1/6,193 例（0.02%）、洞停止 2/6,193 例（0.03%）、心不全悪化 3/6,193 例（0.05%）が報告されています。

定期的に心機能検査を行い、患者の状態に応じて、減量あるいは投与中止、他の薬剤への変更等の処置が必要です。

2. 失神（頻度不明*）：高度な徐脈に伴う失神があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

(解説)

ミケラン LA カプセルの承認時までの国内臨床試験及び市販後調査において、失神の副作用報告はありませんが、ミケラン錠の市販後自発報告において、高度な徐脈に伴う失神が報告されています。

失神があらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

(3) その他の副作用

〔ミケラン錠 5mg・細粒 1%のその他の副作用〕

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
循環器	めまい・ふらつき・立ちくらみ、徐脈	動悸、息切れ、低血圧、胸痛等	
精神神経系	頭痛・頭重感	眠気、不眠、振戦、耳鳴、抑うつ感、不安感、悪夢、耳の蟻走感等	
消化器	腹部不快感、嘔気	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、鼓腸等	口内炎
呼吸器		呼吸困難、咳・痰、喘息様症状、上気道閉塞感等	
眼		目がしょぼつく等	霧視、涙液分泌減少 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	皮疹	皮膚そう痒感等	
肝臓			AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇
その他	倦怠感、脱力感	浮腫、ほてり、疲労感、頻尿、筋肉痛 ^{注2)}	血糖値の低下、総コレステロール値の上昇、手足のしびれ、下肢冷感、発汗、腓腸筋痙攣（こむらがえり） ^{注2)} 、血清CK(CPK)値の上昇

注1) β遮断剤の投与により発現したとの報告があるので、このような場合には投与を中止すること。

注2) 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。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

〔ミケランLAカプセル 15mgのその他の副作用〕

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
循環器	めまい・ふらつき・立ちくらみ	徐脈、動悸、息切れ、胸痛等	低血圧
精神神経系	頭痛・頭重感、眠気	不眠、耳鳴、抑うつ感等	振戦、不安感、悪夢、耳の蟻走感
消化器	嘔気	腹部不快感、腹部膨満感、胸やけ、心窩部痛、下痢、食欲不振、腹痛、便秘、口内炎等	鼓腸
呼吸器		呼吸困難、咳・痰、喘息様症状等	上気道閉塞感
眼			目がしょぼつく、霧視、涙液分泌減少 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		皮疹、皮膚そう痒感等	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇等	
その他	倦怠感、血清CK(CPK)値の上昇	脱力感、浮腫、手足のしびれ、下肢冷感、発汗、冷汗、鼻出血、ほてり、疲労感、総コレステロール値の上昇、中性脂肪値の上昇、血糖値の上昇、腓腸筋痙攣（こむらがえり） ^{注2)}	血糖値の低下、頻尿、筋肉痛 ^{注2)}

注1) β遮断剤の投与により発現したとの報告があるので、このような場合には投与を中止すること。

注2) 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。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔ミケラン錠 5mg・細粒 1%の副作用一覧表〕

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
調 査 症 例 数	1,858	11,768	13,626
副 作 用 発 現 症 例 数	108	171	279
副 作 用 発 現 件 数	131	225	356
副 作 用 発 現 症 例 率	5.81%	1.45%	2.05%
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮 膚 ・ 皮 膚 付 属 器 障 害			
蕁 麻 疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
水 疱 性 皮 疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
そ う 痒 (症)	1 (0.05)	3 (0.03)	4 (0.03)
発 疹	5 (0.27)	16 (0.14)	21 (0.15)
筋 ・ 骨 格 系 障 害			
筋 肉 痛	—	9 (0.08)	9 (0.07)
中 枢 ・ 末 梢 神 經 系 障 害			
感 覚 異 常	1 (0.01)	—	1 (0.01)
振 戦	4 (0.22)	1 (0.01)	5 (0.04)
頭 痛	15 (0.81)	19 (0.16)	34 (0.25)
知 覚 減 退	—	1 (0.01)	1 (0.01)
め ま い	18 (0.97)	25 (0.21)	43 (0.32)
視 覚 障 害			
眼 が し ょ ぼ つ く	1 (0.05)	—	1 (0.01)
聴 覚 ・ 前 庭 障 害			
耳 鳴	1 (0.05)	3 (0.03)	4 (0.03)
精 神 障 害			
傾 眠	3 (0.16)	5 (0.04)	8 (0.06)
不 安	1 (0.05)	—	1 (0.01)
不 眠 (症)	4 (0.22)	2 (0.02)	6 (0.04)
悪 夢	1 (0.05)	—	1 (0.01)
う つ 病	2 (0.11)	2 (0.02)	4 (0.03)
消 化 管 障 害			
嘔 気	5 (0.27)	10 (0.09)	15 (0.11)
下 痢	3 (0.16)	7 (0.06)	10 (0.07)
口 唇 炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消 化 不 良	2 (0.11)	2 (0.02)	4 (0.03)
食 欲 不 振	1 (0.05)	9 (0.08)	10 (0.07)
舌 炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹 痛	5 (0.27)	18 (0.15)	23 (0.17)
便 秘	2 (0.11)	5 (0.04)	7 (0.05)
鼓 腸 放 屁	1 (0.05)	3 (0.03)	4 (0.03)
胃 腸 症 状	—	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害			
血清 ALT(GPT)上昇	2 (0.11)	——	※2
血清トランスアミナーゼ上昇	1 (0.05)	——	※1
代 謝 ・ 栄 養 障 害			
CK (CPK) 上昇	——	※19	※19
心 ・ 血 管 障 害			
心 不 全	2 (0.11)	——	2 (0.01)
低 血 圧	2 (0.11)	2 (0.02)	4 (0.03)
心 拍 数 ・ 心 リ ズ ム 障 害			
徐 脈	5 (0.27)	9 (0.08)	14 (0.10)
心 悸 亢 進	5 (0.27)	2 (0.02)	7 (0.05)
洞 不 全 症 候 群	——	1 (0.01)	1 (0.01)
呼 吸 器 系 障 害			
咽 頭 炎	1 (0.05)	——	1 (0.01)
喀 痰 増 加	1 (0.05)	——	1 (0.01)
気 管 支 痙 攣	1 (0.05)	——	1 (0.01)
呼 吸 困 難	2 (0.11)	6 (0.05)	8 (0.06)
咳	2 (0.11)	——	2 (0.01)
泌 尿 器 系 障 害			
頻 尿	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
一 般 的 全 身 障 害			
胸 痛	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
疲 労	3 (0.16)	——	3 (0.02)
倦 怠	14 (0.75)	16 (0.14)	30 (0.22)
浮 腫	5 (0.27)	4 (0.03)	9 (0.07)
ほ て り	3 (0.16)	5 (0.04)	8 (0.06)
無 力 症	4 (0.22)	14 (0.12)	18 (0.13)

※：頻度不明（測定例数不明のため）

（ ）内は（副作用発現件数/症例数）×100

社内集計（1988年1月集計）

- ・この表は、承認時までの調査結果、及び市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果と文献調査結果を集計したものです。
- ・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、添付文書の使用上の注意をご参照ください。

〔ミケランLAカプセル15mgの副作用一覧表〕

時 期 対 象	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
調 査 症 例 数	555	5,638	6,193
副 作 用 発 現 症 例 数	45	99	144
副 作 用 発 現 件 数	61	121	182
副 作 用 発 現 症 例 率	8.11%	1.76%	2.33%
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮 膚 ・ 皮 膚 付 属 器 障 害			
蕁 麻 疹	1 (0.18)	—	1 (0.02)
か ゆ み	—	1 (0.02)	1 (0.02)
そ う 痒 感	—	2 (0.04)	2 (0.03)
皮 膚 そ う 痒 症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
発 疹	—	3 (0.05)	3 (0.05)
皮 疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
筋 ・ 骨 格 系 障 害			
筋 痙 直	—	3 (0.05)	3 (0.05)
中 枢 ・ 末 梢 神 経 系 障 害			
肩 こ り	1 (0.18)	—	1 (0.02)
痙 攣	—	1 (0.02)	1 (0.02)
ろ れ つ が ま わ ら な い	1 (0.18)	—	1 (0.02)
頭 痛	7 (1.26)	3 (0.05)	10 (0.16)
頭 重 (感)	2 (0.36)	—	2 (0.03)
頭 部 不 快 感	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
舌 し び れ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腓 腸 筋 痙 直	2 (0.36)	2 (0.04)	4 (0.06)
手 指 の し び れ (感)	1 (0.18)	—	1 (0.02)
手 足 の し び れ (感)	—	2 (0.04)	2 (0.03)
め ま い	1 (0.18)	5 (0.09)	6 (0.10)
立 ち く ら み	—	2 (0.04)	2 (0.03)
ふ ら つ き (感)	2 (0.36)	3 (0.05)	5 (0.08)
ふ ら ふ ら (感)	2 (0.36)	1 (0.02)	3 (0.05)
自 律 神 経 系 障 害			
発 汗	1 (0.18)	—	1 (0.02)
冷 汗	1 (0.18)	—	1 (0.02)
聴 覚 ・ 前 庭 障 害			
耳 鳴	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
そ の 他 の 特 殊 感 覚 障 害			
苦 味	—	1 (0.02)	1 (0.02)
味 覚 異 常	1 (0.18)	—	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
精 神 障 害			
眠 気	6 (1.08)	1 (0.02)	7 (0.11)
い ら い ら 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
不 眠 (症)	4 (0.72)	1 (0.02)	5 (0.08)
抑 う つ	1 (0.18)	—	1 (0.02)
消 化 管 障 害			
嘔 気	—	3 (0.05)	3 (0.05)
悪 心	2 (0.36)	1 (0.02)	3 (0.05)
む か つ き	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下 痢	—	3 (0.05)	3 (0.05)
口 内 炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸 や け	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
空 腹 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
食 欲 不 振	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃 不 快 感	—	4 (0.07)	4 (0.06)
腹 部 不 快 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心 窩 部 痛	1 (0.18)	—	1 (0.02)
便 秘	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腹 部 膨 満 感	1 (0.18)	—	1 (0.02)
肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害			
肝 機 能 障 害	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
肝 障 害	—	2 (0.04)	2 (0.03)
ALT (GPT) 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
γ - G T P 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
代 謝 ・ 栄 養 障 害			
A L P 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
L D H 上 昇	—	2 (0.04)	2 (0.03)
口 渇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
CK (CPK) 上 昇	—	7 (0.12)	7 (0.11)
血 糖 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高コレステロール血症	—	2 (0.04)	2 (0.03)
血清コレステロール上 昇	—	2 (0.04)	2 (0.03)
高 脂 血 症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高 尿 酸 血 症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
糖 尿 病	—	3 (0.05)	3 (0.05)
B U N 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高トリグリセライド血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心 ・ 血 管 障 害			
心 不 全 悪 化	—	3 (0.05)	3 (0.05)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
心拍数・心リズム障害			
A V ブ ロ ッ ク	—	1 (0.02)	1 (0.02)
洞 房 ブ ロ ッ ク	—	1 (0.02)	1 (0.02)
徐 脈	—	3 (0.05)	3 (0.05)
心 悸 亢 進	—	1 (0.02)	1 (0.02)
動 悸	1 (0.18)	3 (0.05)	4 (0.06)
洞機能不全症候群	—	1 (0.02)	1 (0.02)
洞 停 止	—	2 (0.04)	2 (0.03)
血管（心臓外）障害			
下 肢 冷 感	1 (0.18)	—	1 (0.02)
呼 吸 器 系 障 害			
気 管 支 喘 息	—	1 (0.02)	1 (0.02)
喘 息	—	1 (0.02)	1 (0.02)
呼 吸 困 難	—	1 (0.02)	1 (0.02)
息 切 れ	1 (0.18)	—	1 (0.02)
咳	—	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻 出 血	1 (0.18)	—	1 (0.02)
泌 尿 器 系 障 害			
尿 量 減 少	—	1 (0.02)	1 (0.02)
男 性 生 殖 (器) 障 害			
イ ン ポ テ ン ス	—	1 (0.02)	1 (0.02)
一 般 的 全 身 障 害			
胸 痛	1 (0.18)	—	1 (0.02)
胸 部 圧 迫 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
易 疲 労 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下 肢 倦 怠(感)	4 (0.72)	1 (0.02)	5 (0.08)
倦 怠 (感)	5 (0.90)	4 (0.07)	9 (0.15)
気 分 不 良	1 (0.18)	—	1 (0.02)
全 身 倦 怠(感)	—	6 (0.11)	6 (0.10)
下 腿 ほ て り 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顔 の ほ て り	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下 肢 浮 腫	3 (0.54)	1 (0.02)	4 (0.06)
手 背 腫 脹	1 (0.18)	—	1 (0.02)
下 肢 脱 力 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)

() 内は（副作用発現件数/症例数）×100

社内集計（1996年3月集計）

- ・この表は、承認時までの調査結果、及び市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果を集計したものです。
- ・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、添付文書の使用上の注意をご参照ください。

(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

〔基礎疾患別副作用出現率〕

基礎疾患	製剤	ミケラン錠 5mg・細粒 1%	ミケラン LA カプセル 15mg
	発 現 率 (%)		
本態性高血圧症		1.17 (48/4,086)*	1.74 (97/5,569)
心臓神経症		1.41 (8/ 566)	——
不整脈		1.54 (35/2,270)	——
狭心症		0.82 (15/1,834)	——

*ミケラン錠 5mg のみ

(社内集計)

〔合併症別副作用出現率〕

合併症	製剤	ミケラン錠 5mg・細粒 1%	ミケラン LA カプセル 15mg
	発 現 率 (%)		
高脂血症		——	2.43 (25/1,029)
心疾患		1.36 (33/2,426)	2.42 (23/ 951)
脳血管障害		——	0.97 (7/ 722)
糖尿病		1.54 (15/ 977)	1.18 (8/ 680)
肝疾患		1.45 (10/ 689)	1.54 (7/ 456)
腎疾患		2.39 (8/ 335)	2.54 (5/ 197)

(社内集計)

〔年齢別副作用出現率〕

年齢	製剤	ミケラン錠 5mg・細粒 1%	ミケラン LA カプセル 15mg
	発 現 率 (%)		
～49		1.21 (37/3,057)	1.89 (19/1,003)
50～59		1.35 (42/3,101)	2.25 (34/1,509)
60～69		1.26 (37/2,938)	1.33 (24/1,803)
70～		1.42 (32/2,248)	1.66 (22/1,322)
不明		1.10 (4/ 365)	0 (0/ 1)

(社内集計)

注意：高齢者には、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してください。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌のため、あらかじめ十分な問診を行うこと。副作用として皮疹、皮膚そう痒感等の過敏症状が報告されている。また、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る。

9. 高齢者への投与

ミケラン錠5mg・LAカプセル15mg

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、徐々に減量すること（「重要な基本的注意(2)」の項参照）。

ミケラン細粒1%

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

- (1) 高齢者では一般に過度の血圧降下、高度の徐脈が起きた場合には脳梗塞等が起こるおそれがあるとされている。
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量すること（「重要な基本的注意(2)」の項参照）。

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では少量から投与を開始し、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

また、高齢者では一般に過度の血圧降下、高度の徐脈が起きた場合には脳梗塞等が起こるおそれがあるので、慎重に投与してください。休薬を要する場合は、徐々に減量してください。

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。〕

(解説)

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

動物実験(妊娠マウス)でわずかに胎児移行が認められています⁴⁴⁾。

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

動物実験(ラット)で乳汁中にカルテオロール塩酸塩が移行することが報告されています⁴⁵⁾。

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（低出生体重児又は新生児には使用経験がない。乳児、幼児又は小児には使用経験が少ない。）（小児用カルテオロール塩酸塩製剤で、低血糖による意識障害、痙攣が報告されている。低血糖症状があらわれた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察すること。）

(解説)

小児等に対する臨床試験は実施しておりませんので、安全性は確立していません。

小児用カルテオロール塩酸塩製剤で低血糖が報告されていることから、低血糖に関する処置等を含め注意を喚起するため記載しました。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1) 症状：過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。
- (2) 処置：過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。
 - 1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースングを適用すること。
 - 2) 心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
 - 3) 気管支痙攣： β_2 刺激剤又はアミノフィリン水和物を静注等の投与や補助呼吸を適用すること。これらの処置の間は常に観察下におくこと。

(解説)

本剤の過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることが考えられます。

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、患者の症状に合わせて適切な処置を行ってください。

14. 適用上の注意

ミケラン錠 5mg

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。〕

(解説)

本剤の包装には一部 PTP (Press Through Package) を使用しているものがあるため、日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

ミケラン LA カプセル 15mg

(1) **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。〕

(解説)

本剤の包装には一部 PTP (Press Through Package) を使用しているものがあるため、日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

(2) 本剤は徐放性の製剤であるため、かまわずに服用するように指示すること。

(解説)

本剤は徐放性の製剤です。かまわずに服用するよう、患者に注意を与えてください。

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との報告がある。

(解説)

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ります。

16. その他

該当しない

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

カルテオロール塩酸塩の中枢神経系に及ぼす影響は弱く、自発運動、メタンフェタミンによる強制運動、闘争行動及びトレモリンによる振戦を高用量でのみ抑制したが、脳波及び脊髄反射電位には影響を及ぼさなかった。また、睡眠増強作用、鎮痛作用、抗痙攣作用、協調運動抑制作用及び筋弛緩作用は認められなかった⁶⁰⁾。

各種平滑筋標本においてもカルテオロール塩酸塩はアドレナリン性β受容体遮断作用を示す用量ではアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、アドレナリン、ノルアドレナリン及びセロトニンによる反応に対しては影響を及ぼさなかった⁶⁰⁾。

カルテオロール塩酸塩は自律神経節の伝達、両側頸動脈閉塞による昇圧反応、胆汁及び胃液分泌、神経-筋伝達にもほとんど影響を及ぼさなかった⁶⁰⁾。局所麻酔作用は弱かった⁶¹⁾。また、利尿作用及び腎機能に及ぼす影響は認められなかった⁶²⁾。

(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

〔カルテオロール塩酸塩のLD₅₀値 (mg/kg) ^{63, 64)}〕

動物 (系統)	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)			
		経口	静脈内	腹腔内	皮下
マウス (dd)	雄	810	54.5	380	600
	雌	810	62.6	375	638
ラット (Wistar)	雄	1,380	158	400	2,410
	雌	1,330	153	390	1,950
ウサギ (日本白色種)	雄	740	112	—	—
	雌	780	127	—	—

(2) 反復投与毒性試験

Wistar系ラットにカルテオロール塩酸塩 10～900mg/kg/day を12週間経口投与して検討したところ、無毒性量は50～150mg/kg/dayであった⁶⁵⁾。

Wistar系ラットにカルテオロール塩酸塩 15～375mg/kg/day を12カ月間経口投与して検討したところ、無毒性量は75mg/kg/dayであった⁶⁶⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩 3～150mg/kg/day を妊娠前及び妊娠初期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において15mg/kg/dayであった⁶⁷⁾。

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩 3～150mg/kg/day を器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において150mg/kg/dayであった⁶⁸⁾。

SD系ラットにカルテオロール塩酸塩 3～750mg/kg/day を器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児・新生児において150mg/kg/dayであった⁷⁰⁾。

また、日本白色種ウサギにカルテオロール塩酸塩 3～150mg/kg/day を器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において30mg/kg/dayであった⁷¹⁾。

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩 3~150mg/kg/day を周産期及び授乳期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・新生児において 150mg/kg/day であった⁶⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

① 抗原性試験⁷²⁾

モルモットを用いた全身アナフィラキシー試験、各組織のアナフィラキシー試験及びモルモット、日本白色種ウサギを用いた血清免疫学的試験において、抗原性は認められていない。

② 遺伝毒性試験⁷³⁾

微生物試験系の修復試験、復帰変異誘発試験及び宿主経路試験において突然変異性を疑わせる所見は認められていない。

③ がん原性試験^{74~76)}

BALB/c系マウスで80週間、ICR系マウス、SD系ラットでは24カ月間にわたるカルテオロール塩酸塩の長期混餌投与試験で発癌性は認められていない。

④ 眼毒性試験⁷⁷⁾

ビーグル犬に6カ月間、カルテオロール塩酸塩3~150mg/kg/dayを経口投与しても眼に対する毒性は認められていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミケラン錠5mg、ミケラン細粒1%、ミケランLAカプセル15mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：カルテオロール塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後5年（外箱等に表示）

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) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VII.安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ミケラン錠5mg : [PTP] 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,050錠（21錠×50）、
[プラスチックボトル] 500錠

ミケラン細粒1% : [プラスチックボトル] 500g

ミケランLAカプセル15mg : [PTP] 100（10カプセル×10）、500（10カプセル×50）、700（14カプセル×50）

7. 容器の材質

ミケラン錠5mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
	キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン
	詰め物	ポリエチレン
	ボトル	ポリエチレン
ミケラン細粒1%	キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン
	詰め物	ポリエチレン
	ボトル	ポリエチレン
ミケランLAカプセル15mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
	ピロー包装	ポリエチレン、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミケラン点眼液1%
 ミケラン点眼液2%
 ミケランLA点眼液1%
 ミケランLA点眼液2%
 小児用ミケラン細粒0.2%

同効薬：ピンドロール
 アテノロール など

9. 国際誕生年月日

1980年10月25日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
ミケラン錠 5mg	1980年 10月 25日	15500AMZ 01615000
ミケラン細粒 1%	2006年 7月 21日〔販売名変更による〕	21800AMX 10527000
ミケラン LA カプセル 15mg	2005年 9月 15日〔販売名変更による〕	21700AMX 00073000

旧販売名：ミケラン細粒 承認年月日：1980年10月25日

旧販売名：ミケラン LA 承認年月日：1990年1月23日

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ミケラン錠 5mg	1980年12月 25日
ミケラン細粒 1%	2006年12月 8日〔販売名変更による〕
ミケラン LA カプセル 15mg	2005年12月 16日〔販売名変更による〕

旧販売名：ミケラン細粒 薬価基準収載年月日：1980年12月25日

旧販売名：ミケラン LA 薬価基準収載年月日：1990年4月20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

ミケラン錠 5mg 効能追加 1982年5月26日 本態性高血圧症（軽症～中等症）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

販売名	再審査結果通知年月日	再審査結果公表内容
ミケラン錠 5mg	1988年 1月 4日	薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない 「効能・効果」及び「用法・用量」に変化なし
ミケラン細粒 1%	1988年 1月 4日*	同上
ミケラン LA カプセル 15mg	1996年 3月 7日*	同上

*：販売名変更前の製品の再審査結果通知日

14. 再審査期間

販 売 名	適 応 症	再審査期間
ミケラン錠 5mg	心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症	1980年10月25日 ～1986年10月24日
	本態性高血圧症（軽症～中等症）	残期間（1982年5月26日 ～1986年10月24日）
ミケラン細粒 1%	心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症	1980年10月25日 ～1986年10月24日*
ミケラン LA カプセル 15mg	本態性高血圧症（軽症～中等症）	1990年1月23日 ～1994年1月22日*

*：販売名変更前の製品についての期日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ミケラン錠 5mg	102523101	2123005F1141	612120119
ミケラン細粒 1%	102521701	2123005C2036	620004593
ミケラン LA カプセル 15mg	102978901	2149025N1034	620003178

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 池田正男ほか：臨床成人病, 8(11), 1793-1806, 1978
- 2) 三村悟郎ほか：医学のあゆみ, 115(3), 158-167, 1980
- 3) 山内祐一ほか：医学のあゆみ, 103(11), 834-845, 1977
- 4) 吉利 和ほか：医学のあゆみ, 113(8), 508-524, 1980
- 5) 木村 登ほか：医学のあゆみ, 100(12), 910-925, 1977
- 6) 戸山靖一ほか：医学のあゆみ, 102(4), 230-251, 1977
- 7) 尾前照雄ほか：新薬と臨牀, 38(2), 176-193, 1989
- 8) 半田俊之介ほか：新薬と臨牀, 38(2), 216-235, 1989
- 9) 稲垣義明ほか：診療と新薬, 26(2), 195-210, 1989
- 10) 尾前照雄ほか：医学のあゆみ, 149(3), 169-191, 1989
- 11) 尾前照雄ほか：新薬と臨牀, 38(2), 195-214, 1989
- 12) 仁木敏晴ほか：社内資料（忍容性試験）, 1974
- 13) 中島 修ほか：臨牀と研究, 52(3), 945-952, 1975
- 14) 遠井勝弘ほか：新薬と臨牀, 26(4), 713-719, 1977
- 15) 松本健一：社内資料（心臓神経症に対する探索試験）, 1974
- 16) 関 一郎ほか：社内資料（音声メモ付携帯用テープ心電計を用いた二重盲検試験）, 1977
- 17) 池田正男ほか：医学のあゆみ, 122(4), 280-301, 1982
- 18) 吉村 学ほか：臨牀と研究, 57(5), 1624-1629, 1980
- 19) 野田汎史ほか：現代医療, 16, 2087-2093, 1984
- 20) Janczewski, P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 247(2), 590-595, 1988
- 21) Kuwahara, M. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 284(2), 225-230, 1986
- 22) Hashimoto, K. et al. : Jpn., J. Pharmacol., 26(4), 504-506, 1976
- 23) Yabuuchi, Y. et al. : Jpn, J. Pharmacol., 24(6), 853-861, 1974
- 24) 岳中典男ほか：日薬理誌, 71(2), 221-230, 1975
- 25) Taira, N. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 28(3), 473-483, 1978
- 26) 近藤照夫ほか：臨牀と研究, 58(4), 1313-1318, 1981
- 27) 佐藤 光ほか：臨床成人病, 6(5), 815-824, 1976
- 28) Igawa, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 104(1-2), 93-99, 1984
- 29) Himori, N. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 242(2), 115-127, 1979
- 30) 尾前照雄ほか：基礎と臨床, 23(3), 1013-1021, 1989
- 31) Yabuuchi, Y. et al. : Cin. Exp. Pharmacol. Physiol., 4(6), 545-559, 1977
- 32) Ishihara, T. et al. : Arzneim. Forsch., 27(II), 11, 2055-2059, 1977
- 33) Ichihara, K. et al. : Jpn, J. Pharmacol., 27(3), 475-478, 1977
- 34) 仁木敏晴ほか：心臓, 7(10), 1151-1158, 1975
- 35) Nakagawa, K. et al. : J. Med. Chem., 17(5), 529-533, 1974
- 36) 小富正昭ほか：臨床薬理, 20(2), 427-434, 1989
- 37) Morita, S. et al. : Arzneim. Forsch., 27(II), 12, 2380-2383, 1977
- 38) 小富正昭ほか：社内資料（胃液酸度, 食事の影響）, 1989
- 39) 小富正昭ほか：臨床薬理, 20(2), 435-440, 1989
- 40) 森田誠治ほか：日薬理誌, 73(2), 229-235, 1977
- 41) Ishizaki, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 25(1), 95-101, 1983
- 42) 藤澤信孝ほか：社内資料（ヒト血漿蛋白結合試験）, 1979
- 43) 郡 英明ほか：応用薬理, 12(5), 747-750, 1976
- 44) 郡 英明ほか：日薬理誌, 72(3), 341-350, 1976
- 45) 長谷川賢ほか：社内資料（乳汁移行性試験）, 1976
- 46) Kudo, S. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 52(6), 479-485, 1997
- 47) 郡 英明ほか：応用薬理, 11(6), 811-817, 1976

- 48) 森 英雄ほか：薬学雑誌, 97(4), 350-358, 1977
- 49) 内多 稔ほか：薬学雑誌, 96(5), 571-577, 1976
- 50) 石原高文ほか：社内資料 (代謝産物の一般薬理作用), 1976
- 51) 小宮正昭ほか：社内資料 (持続性塩酸カルテオロールの開発), 1984
- 52) 三谷健一ほか：循環科学, 15(4), 382-385, 1995
- 53) 高田和幸：治療学, 10(4), 613-617, 1983
- 54) 仲川義人ほか：医薬品相互作用, P192-207, 医薬ジャーナル社, 1995
- 55) Gerber, S.L. et al. : Surv. Ophthalmol., 35(3), 205-218, 1990
- 56) 関口慶二ほか：薬物相互作用第5版, 医歯薬出版, 1990
- 57) Hassell, A.B. et al. : Brt. Med. J., 298, 675, 1989
- 58) 監修/厚生省薬務局企画課：医薬品相互作用ハンドブック, P96, 薬業時報社, 1992
- 59) 斉藤寛和ほか：循環科学, 11(1), 20-24, 1991
- 60) 桧山隆司ほか：応用薬理, 11(4), 437-461, 1976
- 61) 宇野敏行ほか：社内資料 (麻酔イヌにおける腎機能への影響), 1975
- 62) Sekiya, A. et al. : Pharmacometrics, 9(3), 357-362, 1975
- 63) 田中暢幸ほか：応用薬理, 11(2), 159-164, 1976
- 64) 田中暢幸ほか：応用薬理, 11(2), 165-171, 1976
- 65) 田中暢幸ほか：応用薬理, 11(2), 173-195, 1976
- 66) 藤村 一ほか：応用薬理, 12(5), 703-730, 1976
- 67) Tanaka, N. et al. : J. Toxicol. Sci., 4(1), 47-58, 1979.
- 68) 田中暢幸ほか：応用薬理, 11(2), 211-219, 1976
- 69) Tamagawa, M. et al. : J. Toxicol. Sci., 4(1), 59-78, 1979
- 70) 田中暢幸ほか：応用薬理, 11(2), 221-229, 1976
- 71) 田中暢幸ほか：応用薬理, 11(2), 231-237, 1976
- 72) 中桐直人ほか：応用薬理, 17(4), 663-671, 1979
- 73) 宮内照雄ほか：応用薬理, 13(3), 353-361, 1977
- 74) 黒住正雄ほか：社内資料 (マウスにおけるがん原性試験), 1976
- 75) Goldenthal, E. I. et al. : 社内資料 (マウスにおける24カ月がん原性試験), 1979
- 76) Goldenthal, E. I. et al. : 社内資料 (ラットにおける24カ月がん原性試験), 1979
- 77) Tanaka, N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 224(2), 424-430, 1983

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

2014年11月現在

発売国	販売名	発売会社	剤形 (規格)	発売年月	効能効果
韓国	Mikelan	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (5mg)	—	<A>
フィリピン	Mikelan	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical, Inc.	錠剤 (5mg)	1986年3月	
台湾	Mikelan	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (5mg)	1982年10月	<C>
台湾	Mikelan	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	カプセル (15mg)	1998年8月	Essential hypertension.

<A> Angina pectoris, cardiac hyperkinesia, arrhythmias (sinus tachycardia, tachyarrhythmias, supraventricular extrasystoles and ventricular extrasystoles), essential hypertension(mild to moderate).

 Angina pectoris, cardiac hyperkinesia, arrhythmias (sinus tachycardia, tachyarrhythmias, supraventricular extrasystoles, ventricular extrasystoles), essential hypertension.

<C> Essential hypertension and angina pectoris.

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

