

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

心選択性βブロッカー
 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）

ロプレソール[®]錠20mg
ロプレソール[®]錠40mg
Lopresor[®] Tablets
 日本薬局方 メトプロロール酒石酸塩錠

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
規格・含量	20mg 錠：1錠中メトプロロール酒石酸塩（日局）20mg 含有 40mg 錠：1錠中メトプロロール酒石酸塩（日局）40mg 含有
一般名	和名：メトプロロール酒石酸塩 洋名：Metoprolol Tartrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：1982年10月7日 薬価基準収載年月日：1983年2月3日 発売年月日：1983年2月3日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サンファーマ株式会社 販売：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10 電話 0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療機関関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2016 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	1) 無作為化平行用量反応試験	8
I-1 開発の経緯	1	2) 比較試験	8
I-2 製品の特徴及び有用性	1	3) 安全性試験	8
		4) 患者・病態別試験	8
II. 名称に関する項目	2	(5) 治療的使用	8
II-1 販売名	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験	8
(1) 和名	2	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	8
(2) 洋名	2		
(3) 名称の由来	2		
II-2 一般名	2	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(1) 和名 (命名法)	2	VI-1 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	9
(2) 洋名 (命名法)	2	VI-2 薬理作用	9
II-3 構造式又は示性式	2	(1) 作用部位・作用機序	9
II-4 分子式及び分子量	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
II-5 化学名 (命名法)	2		
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VII. 薬物動態に関する項目	10
II-7 CAS登録番号	2	VII-1 血中濃度の推移、測定法	10
		(1) 治療上有効な血中濃度	10
III. 有効成分に関する項目	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
III-1 有効成分の規制区分	3	(3) 通常用量での血中濃度	10
III-2 物理化学的性質	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	11
(1) 外観・性状	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	11
(2) 溶解性	3	(1) 吸収速度定数	11
(3) 吸湿性	3	(2) バイオアベイラビリティ	11
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 消失速度定数	11
(5) 酸塩基解離定数	3	(4) クリアランス	11
(6) 分配係数	3	(5) 分布容積	11
(7) その他の主な示性値	3	(6) 血漿蛋白結合率	11
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-3 吸収	12
III-4 有効成分の確認試験法	3	(1) 吸収部位	12
III-5 有効成分の定量法	3	(2) 吸収率	12
		(3) 腸肝循環	12
IV. 製剤に関する項目	4	VII-4 分布	12
IV-1 剤形	4	(1) 血液-脳関門通過性	12
(1) 剤形の区別及び性状	4	(2) 胎児への移行性	12
(2) 製剤の物性	4	(3) 乳汁中への移行性	12
(3) 識別コード	4	(4) 髄液への移行性	12
IV-2 製剤の組成	4	(5) その他の組織への移行性	12
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4	VII-5 代謝	13
(2) 添加物	4	(1) 代謝部位及び代謝経路	13
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	5	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	13
IV-4 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13
IV-6 溶出試験	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13
IV-7 製剤中の有効成分の確認試験法	5	VII-6 排泄	13
IV-8 製剤中の有効成分の定量法	5	(1) 排泄部位	13
IV-9 容器の材質	5	(2) 排泄率	14
IV-10 その他	5	(3) 排泄速度	14
		VII-7 透析等による除去率	14
V. 治療に関する項目	6	(1) 腹膜透析	14
V-1 効能又は効果	6	(2) 血液透析	14
V-2 用法及び用量	6	(3) 直接血液灌流	14
V-3 臨床成績	6		
(1) 臨床効果	6	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	15
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	7	VIII-1 警告内容とその理由	15
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	7	VIII-2 禁忌内容 (原則禁忌を含む) とその理由	15
(4) 検証的試験	8		

VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15	(4) その他の特殊毒性	27
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15	1) 発癌性	27
VIII-5	慎重投与内容とその理由	16	2) 抗原性	27
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17	X. 取扱い上の注意等に関する項目	28
VIII-7	相互作用	17	X-1 有効期間又は使用期限	28
	(1) 併用禁忌とその理由	17	X-2 貯法・保存条件	28
	(2) 併用注意とその理由	18	X-3 薬剤取扱い上の注意点	28
	(3) 食物、嗜好品による影響	19	X-4 承認条件	28
VIII-8	副作用	19	X-5 包装	28
	(1) 副作用の概要	19	X-6 同一成分・同効薬	28
	1) 重大な副作用と初期症状	20	X-7 国際誕生年月日	28
	2) その他の副作用	21	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	28
	(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22	X-9 薬価基準収載年月日	28
	(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現頻度	24	X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	28
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	24	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
VIII-9	高齢者への投与	25	X-12 再審査期間	28
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25	X-13 長期投与の可否	28
VIII-11	小児等への投与	25	X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	28
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	25	X-15 保険給付上の注意	28
VIII-13	過量投与	25	XI. 文献	29
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）	25	XI-1 引用文献	29
VIII-15	その他の注意	26	XI-2 その他の参考文献	30
IX. 非臨床試験に関する項目		27	XII. 参考資料	30
IX-1	一般薬理	27	XII-1 主な外国での発売状況	30
IX-2	毒性	27	XIII. 備考	30
	(1) 単回投与毒性試験	27	XIII-1 その他の関連資料	30
	(2) 反復投与毒性試験	27		
	(3) 生殖発生毒性試験	27		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

メトプロロール酒石酸塩はスウェーデンの Astra グループ Hässle 社で合成され、Astra 社と CIBA-GEIGY 社（現ノバルティス ファーマ株式会社）により共同開発された心臓選択性の β -受容体遮断剤である。

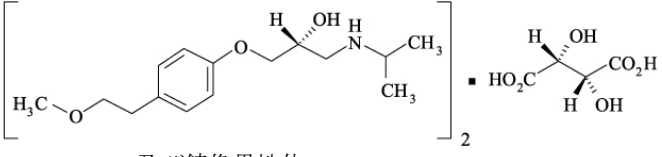
本剤は、心拍数、心収縮力増加等に関与する β_1 -受容体に対し選択的遮断効果を示し、非選択性 β -遮断剤に比べ、気管支及び血管拡張等に関与する β_2 -受容体に対する影響は少ない。また膜安定化作用は極めて弱く、内因性交感神経刺激作用を示さないことを特徴としている。わが国においては、1973 年 CIBA-GEIGY 社から日本チバガイギー株式会社、Hässle 社から藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）にそれぞれ紹介され、以来両社で共同開発がおこなわれ、1983 年より市販されている。なお、1989 年 12 月に再審査承認を得た。

なお、2016 年 11 月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. β_1 -受容体を選択的に作用する心臓選択性の β -遮断剤であり、気管支、末梢循環、糖代謝に及ぼす影響が少ない。
2. 軽症から中等症の本態性高血圧症に優れた効果を発揮する。
 - 1) 長期投与においても、安定した降圧効果が得られる。
 - 2) カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿降圧剤、末梢血管拡張剤との併用で、降圧効果の増強が期待できる。
3. 狭心症に対して、プロプラノロール、アルプレノロールと同等の治療効果が認められている。
4. 頻脈性不整脈に対してプロプラノロールと同等の有効性、安全性、有用性が得られる。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ロプレソール [®] 錠 20mg、ロプレソール [®] 錠 40mg
(2) 洋名	Lopresor [®] Tablets
(3) 名称の由来	<u>L</u> ower <u>P</u> ressure (血圧を下げるという意味を表す)
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	メトプロロール酒石酸塩 (JAN、日局)
(2) 洋名 (命名法)	Metoprolol tartrate (JAN、日局) Metoprolol (INN)
II-3. 構造式又は示性式	 <p>及び鏡像異性体</p>
II-4. 分子式及び分子量	$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$: 684.81
II-5. 化学名 (命名法)	(2 <i>RS</i>)-1-[4-(2-Methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemi-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-tartrate (IUPAC)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	CGP2175、H93/26、CF-15
II-7. CAS登録番号	56392-17-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすい。

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
水	0.5
メタノール	1.1
エタノール	3.0
氷酢酸	1.1

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 82%（37℃）

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

融点：120～124℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=約 9.7（25℃）

(6) 分配係数

0.18（1-オクタノール/pH7.0 緩衝液、25℃）¹⁾
0.98（1-オクタノール/pH7.4 緩衝液、37℃）¹⁾

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +7.0～+10.0°（乾燥後 1.0g、水 50mL、100mm）
これは L-酒石酸によるもので、メトプロロール塩基自体はラセミ体であるため旋光性を示さない。

安定な pH 域：6.0～7.0（7w/v%水溶液）

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下 における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
温度	室温	36 ヶ月	褐色ガラス瓶 密栓	変化なし
	30℃	12 ヶ月		変化なし
	40℃	6 ヶ月		変化なし
	50℃	3 ヶ月		変化なし
湿度	30℃・75%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 開栓	変化なし
	30℃・82%RH	3 ヶ月		変化なし
光	室内散光	3 ヶ月	透明ガラス瓶 密栓	変化なし
	キセノンアーク	48 時間	透明アンプル	変化なし

試験項目：外観、旋光度、融点、溶状、乾燥減量、定量、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフ

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方のメトプロロール酒石酸塩の確認試験法による。







Ⅲ-5. 有効成分の定量法

日本薬局方のメトプロロール酒石酸塩の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

ロプレソール錠 20mg	成分・含量	1錠中メトプロロール酒石酸塩（日局）20mg		
	性状	白色のフィルムコート錠、 ほとんど無味・無臭		
	外形			
	大きさ （約）	直径：6.1mm 厚さ：3.1mm 重量：0.09g		
ロプレソール錠 40mg	成分・含量	1錠中メトプロロール酒石酸塩（日局）40mg		
	性状	白色のフィルムコート錠、 ほとんど無味・無臭		
	外形			
	大きさ （約）	直径：8.1mm 厚さ：3.6mm 重量：0.19g		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ロプレソール錠 20mg：CG116（表面）

ロプレソール錠 40mg：CG117（表面）

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分） の含量

ロプレソール錠 20mg：1錠中にメトプロロール酒石酸塩 20mg を含有する。

ロプレソール錠 40mg：1錠中にメトプロロール酒石酸塩 40mg を含有する。

(2) 添加物

ロプレソール錠 20mg、ロプレソール錠 40mg

ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルメロース、セルロース、乳糖、マクロゴール、酸化チタン、ヒプロメロース

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

20mg 錠及び 40mg 錠の各種条件下における安定性については以下の通り。

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
温度	室温	PTP 包装	36 ヶ月	変化なし
		褐色ガラス瓶、開栓	6 ヶ月	変化なし
	30°C	PTP 包装	12 ヶ月	変化なし
	40°C	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
湿度	25°C・75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
		褐色ガラス瓶、開栓	3 ヶ月	1 ヶ月から崩壊 わずかに遅延
	30°C・82%RH	PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
		褐色ガラス瓶、開栓	3 ヶ月	1 ヶ月から崩壊 わずかに遅延、 外観が膨潤
光	室内散光	PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
		透明ガラス瓶、密栓	3 ヶ月	変化なし
	キセノンアーク	PTP 包装	48 時間	変化なし
		透明ガラス瓶、密栓	48 時間	変化なし

試験項目：外観、崩壊試験、水分（但し加湿条件のみ）、定量、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフ、溶出試験

IV-4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

4-(2-methoxyethyl)-phenol
1-(2,3-epoxy-propoxy)-4-(2-methoxyethyl)-benzene
1-isopropylamino-3-[4-(2-hydroxyethyl)-phenoxy]-2-propanol maleic acid

IV-6. 溶出試験

試験法：溶出試験法第 2 法
試験液：水、900mL
回転数：毎分 50 回転
規格：20mg 錠；30 分の溶出率 80%以上
40mg 錠；30 分の溶出率 80%以上

IV-7. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方のメトプロロール酒石酸塩錠の確認試験法による。

IV-8. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方のメトプロロール酒石酸塩錠の定量法による。

IV-9. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル/アルミニウム
バラ包装：ガラス瓶/ブリキキャップ

IV-10. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

狭心症、頻脈性不整脈、本態性高血圧症（軽症～中等症）

V-2. 用法及び用量

○狭心症、頻脈性不整脈

通常成人にはメトプロロール酒石酸塩として1日60～120mgを1日2～3回に分割経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

○本態性高血圧症（軽症～中等症）

通常成人にはメトプロロール酒石酸塩として1日60～120mgを1日3回に分割経口投与する。効果不十分な場合は240mgまで増量することができる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、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。（「Ⅷ-2 禁忌内容とその理由（7）」の項参照）

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

<本態性高血圧症>

一般臨床試験での本態性高血圧症に対する有効率は63.0% (242/384)であり、その内、本剤単独投与例の有効率及びチアジド系利尿降圧剤（トリクロルメチアジド）または血管拡張性降圧剤（ヒドララジン）などとの併用投与例の有効率は、下表のとおりである。

疾患名 \ 有効率(%)	有効以上	やや有効以上
単独群	140/236 (59.3%)	180/236 (76.2%)
併用群	92/136 (67.6%)	115/136 (84.6%)
合計	232/372 (62.4%)	295/372 (79.3%)

社内集計
(単独、併用不明の12例を除く)

本剤の降圧効果は2週後において明らかになり4週後には最大に達する。²⁾1年以上の投与においてもほぼ安定した血圧が維持されている。³⁾また、降圧効果については姿勢・体位による差はない。⁴⁾チアジド系利尿降圧剤、血管拡張性降圧剤との併用により効果の増強がみとめられている。⁵⁻⁷⁾

<狭心症>

一般臨床試験での狭心症に対する有効率は、65.3% (94/144)であり、その内労作性狭心症に対する有効率は67.2% (84/125)であった。

疾患名 \ 有効率(%)	有効以上	やや有効以上
労作性狭心症	84/125 (67.2%)	112/125 (89.6%)
その他の狭心症*	10/19 (52.6%)	16/19 (84.2%)
合計	94/144 (65.3%)	128/144 (79.3%)

*労作・安静狭心症、安静狭心症、中間型狭心症、無痛性虚血性心疾患

また、60mg/日 2 週間連続投与により狭心発作回数、ニトログリセリン使用錠数の有意な減少が認められている。また、増量による効果の増強も確認されている。⁸⁾

< 頻脈性不整脈 >

一般臨床試験での頻脈性不整脈に対する有効率は 68.0% (104/153) であり、各不整脈の有効率は下表のとおりである。

疾患名	有効率 (%)	有効以上	やや有効以上
洞性頻脈		29/39 (74.4%)	35/39 (89.7%)
心房細動・粗動に伴う頻脈及び発作性上室性頻拍		14/22 (63.6%)	16/22 (72.7%)
上室性期外収縮		28/37 (75.7%)	29/37 (78.4%)
心室性期外収縮		33/55 (60.0%)	41/55 (74.5%)
合計		104/153 (68.0%)	121/153 (79.1%)

(2) 臨床薬理試験
: 忍容性試験

25～38 歳の健常男子 5 名に対し、本剤 20mg、40mg 及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により、単回経口投与し、安静時ならびに運動負荷中の心拍数、血圧、心拍数×収縮期血圧を各々測定した。安静時の心拍数、および心拍数×収縮期血圧は本剤投与後 2 時間よりプラセボ群に比べ有意に減少し、6 時間後まで有意な減少が続いた。安静時の収縮期血圧は投与後 2 時間、拡張期血圧は投与後 6 時間にて有意な減少がみとめられた。運動負荷中 10 分における心拍数、および心拍数×収縮期血圧は本剤投与後 1 時間よりプラセボ群に比べ有意に減少し、6 時間後まで有意な減少が続いた。また運動負荷中 5 分における収縮期血圧は本剤投与後 2 時間後に有意な減少がみとめられ、収縮期血圧は 1、4、6 時間後に有意な減少がみとめられた。⁹⁾

(3) 探索的試験
: 用量反応探索試験

< 本態性高血圧症 >

19～79 歳の軽症～中等症の本態性高血圧症患者 93 例を対象として本剤を 60mg/日より投与し、その後 60mg ずつ増量し、必要に応じ 240mg/日まで増量した。単独群 58 例及び併用群 35 例とも、60mg 投与により血圧は有意に低下し、120mg への増量により効果の増強がみとめられた。単独群では 180mg および 240mg 投与時には増量の効果は見られなかったが、併用群では 240mg まで増量効果がみとめられた。また、心拍数については 60mg 投与により有意に減少し、増量によって更に減少傾向を示した。240mg 投与では平均毎分 59.4 となった。以上から、本剤の降圧薬としての用量は、通常 60～120mg/日で、必要に応じて 240mg/日まで漸増することが適当と考えられた。²⁾

< 狭心症 >

42～73 歳の狭心症患者 10 例に対し本剤を 60mg/日から投与し、必要に応じ 180mg/日まで増量した。60～80mg/日を投与した 7 例中、3 例で 2 週間までに狭心症発作回数、ニトログリセリン使用量が顕著に減少し、投与開始 2 週間後もこの抑制効果の維持がみとめられ、耐性はみられなかった。80mg/日や 120mg/日投与例においても、明らかな効果を示した。¹⁰⁾

< 頻脈性不整脈 >

1) 単回投与試験

16～81 歳の頻脈、期外収縮または発作性上室性頻拍患者 35 例に本剤 20mg または 40mg を単回投与した。その結果、頻脈の改善は 16 例中 14 例 (87.5%)、期外収縮の改善は 18 例中 13 例 (72.2%) にみとめられた。¹¹⁾

2) 連続投与試験

16～81 歳の頻脈、期外収縮または発作性上室性頻拍患者 26 例に本剤 60mg/日 (分 3) を投与した。良好な効果が認められない場合には、120mg/日 (分 3) に増量した。投与量は 60mg/日が 23 例、120mg/日が 3 例で、投与 2 週間後の改善効果は頻脈 13 例中 12 例 (92.3%)、期外収縮 10 例中 8 例 (80.0%)、および発作性上室性頻拍 3 例中 2 例 (66.7%) にみとめられた。¹¹⁾

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量試験

該当資料なし

2) 比較試験

<本態性高血圧症>

サイアザイド系利尿薬で十分な降圧が得られなかった本態性高血圧症患者に対し、本剤 180mg/日（分 3）を投与し、本剤投与群 81 例とプラセボ投与群 73 例で血圧降下度を検討した。その結果、降圧効果は本剤投与群がプラセボ投与群より有意に優れていた。⁶⁾ また、本態性高血圧症患者 84 例を対象に、本剤 120mg/日（分 3）、アテノロールを 50mg/日（分 1）を投与し、本剤投与群 41 例とアテノロール投与群 43 例を比較した結果、両群間の降圧効果、安全性、有用度については有意差はみとめられなかった。¹²⁾

<狭心症>

労作性狭心症患者 65 例に対し、本剤 60~120mg/日（分 3）またはプロプラノロール塩酸塩 45~90mg/日（分 3）を投与し、両剤の臨床効果を比較した。その結果、狭心症発作回数、亜硝酸薬使用量、心拍数などは同等であり、忍容性についても差はみられなかった。¹³⁾

また、アルプレノロール 75~150mg/日との比較では、総合判定、有用度判定において両剤に有意差はみとめられなかった。¹⁴⁾

<頻脈性不整脈>

心室性期外収縮を有する患者 87 例に対し、本剤 60~120mg/日（分 3）またはプロプラノロール塩酸塩 45~90mg/日（分 3）を投与し、両剤の臨床効果を比較した。その結果、自覚症状の改善、3 分間 ECG による心室性期外収縮改善度、全般改善度ならびに副作用を総合的に加味した有用性判定において、両剤で有意差はみられなかった。¹⁵⁾

3) 安全性試験

本態性高血圧症患者 18 例を対象とし、本剤 60~240mg/日（平均 146mg/日）を 5~39 ヶ月間（平均 19 ヶ月）投与した。その結果、投与期間中本剤は持続した降圧効果がみとめられ、重篤な副作用はみられなかった。³⁾

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

本剤の使用成績調査では、疾患別の改善率（改善以上症例数/効果判定症例数）は本態性高血圧（軽症~中等症）72.83%、狭心症 77.89%、頻脈性不整脈 80.10%であった。

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

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

β -受容体遮断剤
プロプラノロール、ピンドロール、カルテオロール、アテノロール、ビソプロロール等

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：心臓 β_1 -受容体

作用機序：

○ 降圧作用

本剤の降圧作用機序については、まだ十分に解明されていないが、従来の β -遮断剤と同様、長期投与による心拍出量の減少に適応した末梢血管抵抗の減少、レニン分泌抑制、中枢神経抑制、交感神経末端のシナプス前 β -受容体遮断作用等が考えられている。

○ 抗狭心症作用

狭心症に対する β -遮断剤の主な作用機序は、狭心痛発作の重要な誘因の一つであるカテコールアミンの β_1 -受容体を介する心臓興奮作用を抑制し、心筋収縮能の低下、心拍数・1回拍出量の減少、血圧の低下などにより心仕事量を減じ、酸素需要を節減して酸素需給のバランスを改善するためと考えられている。

○ 抗不整脈作用

一般的に β -遮断剤の抗不整脈作用機序は、 β -遮断作用そのものと膜安定化作用（キニジン様作用）が単独または同時に作用するためとされている。

本剤は膜安定化作用が弱く、その抗不整脈作用には β -遮断作用が関与しているものと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. β -遮断作用：心行動態に対する作用

メトプロロール酒石酸塩は健常人の運動負荷による心拍数の増加、収縮期血圧の上昇をプロプラノロールと同程度に抑制する。その最大効果は投与後1～2時間にみられ、6～8時間後においても抑制効果が認められている。^{9), 16-18)}

一方、イソプロテレノール負荷による頻脈を抑制する作用はプロプラノロールより弱い。¹⁶⁾ 健常人に1回経口投与すると、安静時の心拍数、心拍出量は投与1時間後をピークとして有意に減少するが、血圧はほとんど変化を示さない。¹⁹⁾ 高血圧患者に連続経口投与した場合には、心拍数、心拍出量の減少と共に血圧の有意な低下が認められている。²⁰⁾ なお、メトプロロール酒石酸塩には、内因性 β -受容体刺激作用は認められていない(ネコ)。²¹⁻²²⁾

2. β_1 -選択性

通常、臨床投与量のメトプロロール酒石酸塩は、気管支平滑筋、血管平滑筋等に分布する β_2 -受容体にはほとんど影響を与えないことが下記のごとく認められている。

(1) 1回経口投与では、気管支喘息患者の安静時呼吸機能あるいはイソプロテレノール負荷時の気道反応性には、ほとんど影響を与えない。²³⁻²⁴⁾ また軽症ないし中等症の気管支喘息患者に硫酸テルブタリンと連続併用投与した場合、喘息症状及び肺機能の悪化は認められていない。²⁵⁻²⁷⁾

(2) アドレナリン負荷時の前腕血流量の増加に対する影響は少ない。²⁸⁾

3. 降圧効果

自然発症高血圧ラット(SHR)、副腎再生高血圧ラットにおいて、メトプロロール酒石酸塩の連続投与により明らかな抗高血圧作用が認められている。²⁹⁻³⁰⁾ また、血漿レニン活性の有意な低下が認められている(健常人¹⁹⁾、高血圧症例³⁾)

4. 抗狭心症効果

労作性狭心症患者で、アドレナリン負荷により誘発された狭心痛あるいは心電図上のST低下を明らかに抑制する。³¹⁾

5. 抗不整脈効果

活動電位に対する作用(ヒツジ)³²⁾ 及び膜安定化作用(カエル、モルモット)²¹⁾ は極めて弱い。ウワバイン誘発不整脈(モルモット)³³⁾ 及びアドレナリン誘発不整脈(モルモット)³⁴⁾ 等の実験的不整脈に対し明らかな抑制作用が認められている。

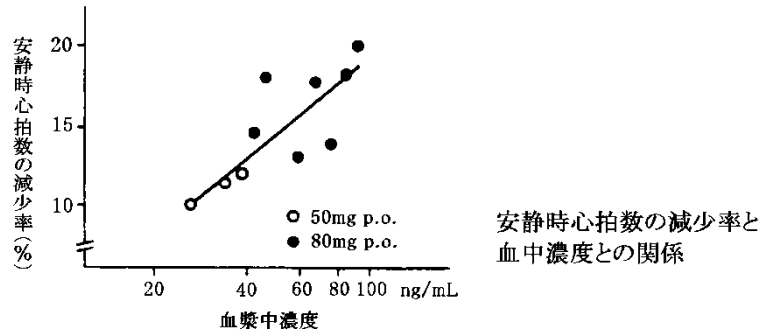
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

<参考>外国人でのデータ³⁷⁾

高血圧症患者に本剤50mgおよび80mgを経口投与し、血中濃度と効果の関連について心拍数および収縮期血圧を指標とした場合、血中濃度20~100ng/mLの範囲内では心拍数の低下と極めて高い相関関係を認めたが、収縮期血圧の下降とは有意な相関は認められなかった。



(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人にメトプロロール酒石酸塩40mgを単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは次のとおりである。³⁸⁾

メトプロロール40mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ

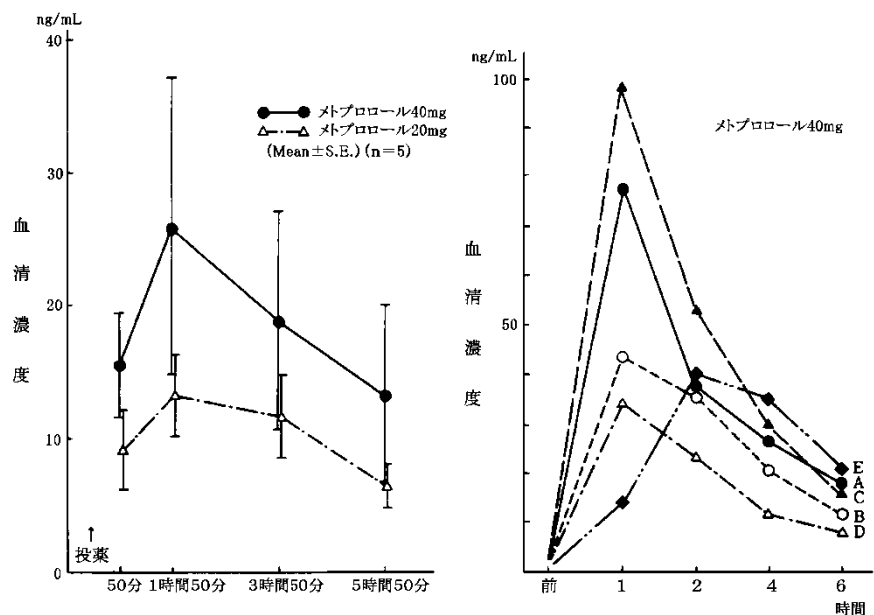
Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
1.9	41.8	241.9	2.8

(3) 通常用量での血中濃度

1. 健康成人

1) 単回投与

健康人に本剤を20mgおよび40mgを1回経口投与し、経時的に未変化体メトプロロールの血中濃度を測定した結果、血清中濃度は1~2時間後にピークに達し、その後徐々に低下し6時間後には最高濃度のおよそ1/3となる。^{9), 19)}



単回投与後の血清中メトプロロール濃度

<参考>外国人でのデータ¹⁷⁾

血中半減期は約3時間である。

2) 反復投与

<参考>外国人でのデータ¹⁸⁾

健常人へのメトプロロール100mgの1回経口投与時と1日2回3日間連続投与時の比較では、連続投与時で、最高血漿中濃度がやや上昇し、吸収がやや遅延する傾向がみられるが、血漿中濃度曲線下面積(AUC)は有意な差は認められていない。

2. 高齢者

<参考>外国人でのデータ³⁵⁾

健常若年者(20~26歳)及び健常老年者(62~72歳)に、メトプロロール100mgを1回経口投与した場合、有意ではないが健常老年者群の最高血漿中濃度は若年者に比べて高く、また最高に達するまでの時間はやや遅延している。

3. 肝機能障害患者

<参考>外国人のデータ³⁵⁾

肝硬変患者に、メトプロロール50mgを1回経口投与した場合、健常人に比して最高血漿中濃度の上昇(健常人:平均237nmol/L,患者:429nmol/L)、半減期の延長(健常人:4.3hr,患者:6.2hr)を認めたが有意ではなかった。また、生体内利用率は健常人に比べ有意に上昇した。(健常人:50%,患者:84%)

4. 腎機能障害患者

<参考>外国人のデータ³⁶⁾

中等度~高度の腎機能障害患者7人に、メトプロロール100mgを1回経口投与した場合、健常人と比べて、最高血中濃度の上昇(健常人:平均163ng/mL,患者:平均216ng/mL)を認めたが、消失半減期、最高血中濃度到達時間、生体内利用率には両群差で差はなく、最高血中濃度及び生体内利用率とクレアチニン・クリアランスとの間には相関関係はなかった。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

<参考>外国人でのデータ³⁹⁾

3.41 h r⁻¹

(2) バイオアベイラビリティ

<参考>外国人でのデータ¹⁷⁾

静脈内投与と経口投与時の血漿中濃度曲線下の面積比から求めた経口用量の生体内利用率は用量の増加に伴い上昇し、20mgで31%、50mgで41%、100mgでは46%であった。

(3) 消失速度定数

<参考>外国人でのデータ³⁹⁾

0.25 h r⁻¹

(4) クリアランス

<参考>外国人でのデータ⁴⁰⁾

腎クリアランス:6.5 L/h
総クリアランス:43.2~92.4 L/h

(5) 分布容積

<参考>外国人でのデータ⁴⁰⁾

5.6L/kg

(6) 血漿蛋白結合率

<参考>外国人でのデータ³⁶⁾

11% (健康成人、限外濾過法)

VII-3. 吸収

- (1) 吸収部位 ＜参考＞外国人でのデータ⁴⁰⁾
消化管
- (2) 吸収率 ＜参考＞外国人でのデータ⁴⁰⁾
95%以上
- (3) 腸肝循環 ＜参考＞
ラットの試験において、静脈内投与時の胆汁中排泄は4～5%と低く、腸管循環の起こる可能性は低いと考えられる。¹⁸⁾

VII-4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性 ＜参考＞外国人でのデータ⁴⁰⁾
通過する。
神経外科手術患者3例に1日200mgを3～22日間投与した時の脳内濃度は685～2108ng/g、脳／血漿比は平均12であった。
- (2) 胎児への移行性 ＜参考＞外国人でのデータ⁴¹⁾
メトプロロールは胎盤を通過し、母体の静脈血と臍帯血ではメトプロロール血漿中濃度はほぼ同等であった。
- (3) 乳汁中への移行性 ＜参考＞外国人でのデータ⁴⁰⁾
移行する（メトプロロール1日100～200mgの投与を受けていた授乳婦9例の乳汁中濃度は血漿中の平均3.5倍高く、その定常状態での乳汁中濃度は280ng/mLであった。）
- (4) 髄液への移行性 ＜参考＞外国人でのデータ³⁵⁾
移行する（1日150mgを、2ヵ月間経口投与された高血圧症患者の同時間の髄液内濃度と血漿中濃度は各267ng/mL、341ng/mLであった。）
- (5) その他の組織への移行性 ＜参考＞
マウスに対し³H標識メトプロロールを静脈内投与または経口投与し、各臓器への分布を検討した。その結果、静脈内投与では肝臓、腎臓、胆嚢、膀胱や唾液腺、副腎などに速やかに分布することが分かった。経口投与においては、静脈内投与の分布様式は類似していたが、薬物濃度は消化管以外で静脈内投与時より低く、特定の臓器への残留はみとめられなかった。⁴²⁾
ラットに³H標識メトプロロール10mg/kgを1日1回経口投与し、1、14、28日後の組織内の放射能濃度を測定した。その結果、14日目の測定値は、1日目と比較するとほとんどの組織で高くなる傾向を示した。しかし、28日目の測定値は14日目と比べて、腎臓で1.7倍（ $p < 0.01$ ）の値であったことを除き、肝臓、副腎、血漿中濃度で有意な差はみられなかった。14日までに組織内放射能濃度は平衡に達し、以降の蓄積性はないと考えられた。⁴³⁾

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

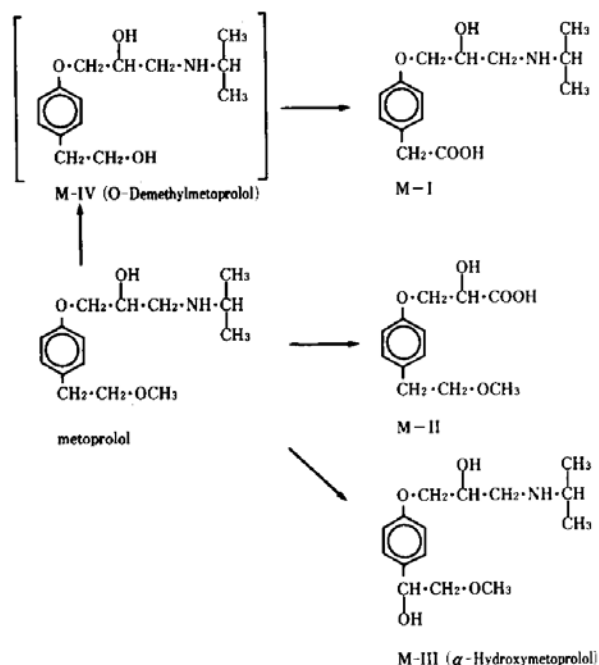
<参考>外国人でのデータ³⁵⁾

代謝部位：肝臓

(大部分が肝臓の mono-oxygenase 系で代謝される)

代謝経路：

ヒトに ³H 標識メトプロロールを経口投与した時の尿中未変化体の排泄は 3~5%である。尿中には未変化体の他に主要代謝物として O-脱メチル化により生成したアルコール基の酸化生成体 (M-I) が 60~65%、酸化的脱アミノ体 (M-II) が 10~13%、メトキシエチル基の水酸化体 (M-III) が 9~10% 検出されている。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

<参考>外国人でのデータ⁴⁴⁾
CYP2D6 (70~80%)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<参考>外国人でのデータ³⁹⁾
初回通過効果 有：60%

(4) 代謝物活性の有無及び比率

<参考>外国人でのデータ⁴⁰⁾
O-脱メチル体 (M-IV) 及び α 水酸化体 (M-III) は活性を有するが、いずれも未変化体に比べ β₁-遮断作用は弱く、血中濃度も極めて低い為、正常の肝、腎機能を持つ健常人では代謝物が β-遮断作用に寄与する割合は約 5% であると言われている。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

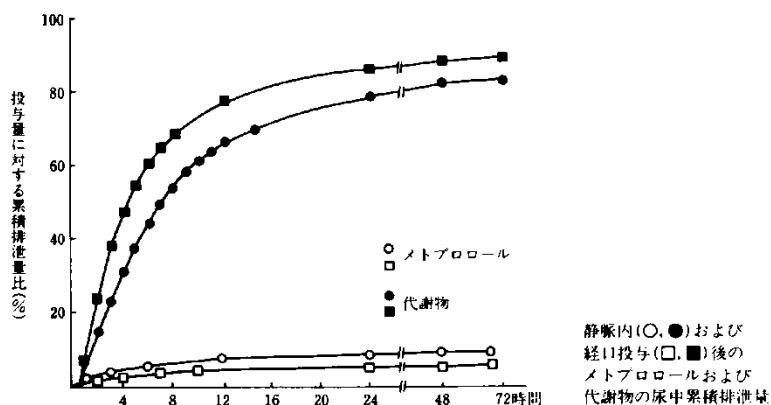
(1) 排泄部位

腎臓

(2) 排泄率

<参考>外国人でのデータ^{35), 39)}

健常人に³H標識メトプロロールを静脈内および経口投与したときの尿中放射能排泄率には差はなく、そのほとんどが代謝物として尿中に排泄され、経口投与した時の尿中排泄率は投与後6時間までに投与量の約70%、投与後24時間には約90%が尿中に排泄される。



(3) 排泄速度

「VII-6. 排泄 (2) 排泄率」の項参照

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

透析性は良好 (血漿蛋白との結合率は低く、透析膜を容易に通過する)⁴⁵⁾

(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

VIII-1. 警告内容とその理由	なし
VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【禁忌（次の患者には使用しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔本症でみられる心筋収縮力抑制を増強するおそれがある。〕 3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕 4. 心原性ショック、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全の患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕 5. 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。〕 6. 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。〕 7. 未治療の褐色細胞腫の患者（「VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照） 8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） </div> <p>[解説]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β-遮断剤による過敏症の発現機序は明確ではないが、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cAMP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異常をもたらすとする説）、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。⁴⁶⁾したがってβ-遮断剤で既往のある患者に投与した場合、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. ケトアシドーシスにおいては、体液のpHの低下とともに心筋へのカテコールアミンの反応性の低下が起こり、心筋収縮力が低下する。ここにβ-遮断剤を投与すると心筋の収縮が更に抑制され、循環不全を起こす可能性がある。⁴⁷⁻⁴⁹⁾ 3. β-遮断剤は交感神経刺激を抑制して心拍数を減少させ、房室伝導速度を抑制する。そのため、上記の症状を悪化させるおそれがある。 4. 心原性ショック（急激かつ高度な心ポンプ機能の低下）、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全においては交感神経が亢進して心機能を代償しているが、β-遮断剤の投与によりこの働きが抑制される。 5. 高血圧症以外の適応で投与する場合、低血圧症を合併する患者においては降圧作用によりさらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。 6. β-遮断剤により、末梢血管に分布するβ₂-受容体が遮断され、血管が収縮することが考えられる。これにより末梢の血流量が低下し、末梢循環障害の症状が悪化する可能性がある。 7. 「VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意」を参照。 8. 記載どおり。
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	<p>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。⁵⁰⁾（「VIII-2. 禁忌内容とその理由（7）」の項参照）</p> <p>[解説]</p> <p>本症に対し、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。</p>

VIII-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) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔喘息等の症状を誘発・悪化させるおそれがあるので、気管支拡張剤を併用するなど慎重に投与すること。〕
- (2) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を誘発するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス製剤を併用するなど慎重に投与すること。〕
- (3) 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 徐脈、房室ブロック（Ⅰ度）のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがあるので心機能に注意すること。〕（「VIII-2. 禁忌(3)」の項参照）
- (6) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 甲状腺中毒症の患者〔頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。〕（「VIII-6. 重要な基本的注意(3)」の項参照）
- (8) 末梢循環障害（レイノー症候群、間欠性跛行症等）のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「VIII-2. 禁忌(6)」の項参照）
- (9) 高齢者（「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照）
- (10) 小児等（「VIII-11. 小児への投与」の項参照）

[解説]

- (1) 非選択性 β -遮断剤はカテコールアミンの β_2 -受容体刺激による気管支筋の拡張を遮断するので、気管支喘息の患者への投与は禁忌となっている。
一方、心選択性 β -遮断剤は β_1 -受容体を選択的に遮断し、気管支筋（ β_2 -受容体）に対する影響は少なく気管支喘息患者にも使用することができる。²⁷⁾しかし、1秒量（FEV_{1.0}）および肺活量に影響を及ぼしたとの報告もあるので、²⁶⁾気管支拡張剤等を併用し、経過を観察しながら慎重に投与すべきである。
- (2) β -遮断剤は、その負の変力作用、負の変時作用等により心機能を抑制し、心不全を悪化させるため、心不全のおそれのある患者に投与する場合には、ジギタリス製剤を併用するなど慎重に投与しなければならない。
- (3) 低血糖状態では、反射性の交感神経緊張によるカテコールアミンの放出がおり、肝臓（ β_2 -受容体）ではグリコーゲンから糖への転換が促進されて低血糖からの回復を促す。一方、末梢血管（ β_2 -受容体）では末梢血管の拡張、心臓（ β_1 -受容体）では頻脈を促し低血糖症状（動悸、発汗、振戦等）が発現する。 β -遮断剤を投与している患者に低血糖が発生した場合、血糖値回復の遅延、低血糖症状の隠蔽が起こる。このため一般に糖尿病患者に積極的な β -遮断剤使用は望ましくないとされている。
⁵¹⁾敢えて β -遮断剤を使用する際には β_1 -選択性の薬剤が推奨されるが、その場合でも低血糖症状である β_1 -受容体を介した動悸、頻脈が隠蔽される。また心選択性 β -遮断剤でもインスリンの血糖降下作用を増強したとの報告もあるので、⁵²⁾慎重に投与すべきである。
- (4) 一般に肝・腎障害時には薬物の代謝・排泄機能の低下により、副作用があらわれやすいので特に重篤な肝・腎障害のある患者には慎重に投与しなければならない。
- (5) 「高度の徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）のある患者」は危険性が高いため禁忌としている。 β -遮断剤の β -遮断作用による陰性変時作用、陰性変力作用により心拍数、心拍出量は抑制される。そのため、軽症の場合でも、禁忌には該当しないが慎重に投与すべきである。軽症の場合は、禁忌に該当しないが慎重に投与すべきである。
- (6) 異型狭心症に対し、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。
- (7) 甲状腺中毒症（甲状腺機能亢進症）の臨床症状には、甲状腺腫、眼球突出、易疲労感、発汗過多、手指のふるえ等のほか循環器症状として、動悸、頻脈、呼吸困難、収縮期高血圧が認められる。 β -遮断剤投与により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が改善されるため、甲状腺中毒症の症状がマスクされることがある。

- (8) 非選択性 β -遮断剤では、末梢血管の β_2 -受容体を遮断し、末梢血管を収縮させるためレイノー症状、間歇性跛行等の末梢循環障害を悪化させることがある。心選択性 β -遮断剤は、末梢循環障害に対する影響は少ないとされているが、レイノー症状、間歇性跛行を有する患者で症状が悪化したとの報告もあるので、慎重に投与すべきである。
- (9) (10) 一般に小児は薬物代謝能が未熟であり、また、高齢者は各種臓器の老化に伴い身体諸機能が低下しており薬物反応が強くなる可能性があるため、慎重に投与しなければならない。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与は少量より開始し、**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、必要に応じて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。（「VIII-5. 慎重投与(7)」の項参照）
- (4) 手術前 24 時間前に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]

- (1) 本態性高血圧症、狭心症、不整脈の治療は長期にわたることが多いので定期的な心機能等の検査を行い副作用の有無に注意するとともに、患者の状態にあわせて使用法を考慮する。
- (2) 塩酸プロプラノロール投与中の狭心症患者での本症状の発現は、まれではあるが、重篤例や不安定な症例で起こりやすいといわれており、血管造影や手術を行うために中止した際に生じた例も報告されているので注意が必要である。⁵³⁾ 発現機序としては、 β -遮断剤の投与中止により、 β -受容体が開放され、心拍数、心収縮力および心筋の酸素消費の増大を生じるなど交感神経の増大が原因と考えられている。従って、投与を中止する場合には 2 週間程度かけて徐々に減量・中止し、強い運動は差し控えるなどの注意が必要である。⁵⁴⁾
- (3) β -遮断剤は甲状腺中毒による頻脈、高血圧等の症状を改善することが知られており、⁵⁵⁻⁵⁶⁾ 甲状腺中毒症の臨床症状がマスクされる。従って、投与を急に中止すると、これらの症状が顕在化したり、リバウンドを起こすおそれがある。
- (4) β -遮断剤は、手術患者の反射刺激に対する心臓の反応能力を減弱させる。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤（エーテル等）の作用を増強し、麻酔中に心機能を維持するためにカテコールアミンの放出を促すような薬剤の投与を受けている場合には、これら薬剤の変力作用を減弱させる。したがって特別な場合（褐色細胞腫など）を除き、手術を行う 24 時間前に投与を中止すべきである。中止 24 時間後には大部分が血漿中より排除され化学的、生理的な影響は消失されると考えられている。
- (5) 記載どおり。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

なし

(2) 併用注意とその理由

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝されることから、本酵素の活性に影響する薬剤との併用には注意すること。（「VII-5.代謝(2)の項参照」）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン β-遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	過剰の交感神経抑制を来し、徐脈、血圧低下等があらわれるおそれがあるので、用量に注意すること。	共に交感神経抑制作用を有するため。
血糖降下剤 インスリン グリベンクラミド等	血糖降下作用を増強することがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	本剤のβ-遮断作用により、低血糖からの回復が遅れることがあり、また、低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクする。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム等	相互に作用が増強され、過度の降圧又は心機能抑制があらわれることがあるので、用量に注意すること。	共に陰性変時・変力作用、降圧作用を有するため。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇）を増強するおそれがある。クロニジンの投与を中止する場合には、本剤を数日前に中止し、経過を観察してから行うこと。	クロニジンの投与中止により血中ノルアドレナリンが増加した場合、本剤のβ-遮断作用によりα-刺激作用（血管収縮作用）が優位となるため。
Class I 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 Class III 抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、用量に注意すること。	共に心機能抑制作用を有するため。
ミラベグロン	本剤の AUC が 3.29 倍上昇したとの報告があり、本剤の作用が増強するおそれがある。	ミラベグロンの CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
抗不整脈剤 キニジン プロパフェノン アミオダロン等 シメチジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 パロキセチン等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強することがあるので、用量に注意すること。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により本剤の代謝が抑制されると考えられる。
麻酔剤 セボフルラン等	過剰の交感神経の抑制を起こす可能性がある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。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等があらわれるおそれがあるので、心機能に注意すること。	共に刺激伝導速度の抑制作用を有するため。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの合成・遊離を阻害し血圧を上昇させることがある。

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 タダラフィル等	過度の降圧を来すおそれがあるので、用量に注意すること。	共に降圧作用を有するため。
フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強することがあるので、用量に注意すること。	ヒドララジンは肝血流量を増加させ、本剤の初回通過効果を減少させると考えられる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が减弱することがあるので、用量に注意すること。	リファンピシンの肝代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
リドカイン	リドカインの血中濃度を上昇させることがあるので、用量に注意すること。	本剤による肝血流量の減少及び肝代謝酵素活性阻害によりリドカインの代謝を遅延させると考えられる。

(3) 食物、嗜好品による影響

<参考>外国人でのデータ
健康成人8例に対し本剤100mgを投与した時、食後投与での血漿中濃度曲線下面積(AUC)は、空腹時投与に比べ有意に大きく、食事によるバイオアベイラビリティの増加が認められた。⁵⁷⁾

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例28,821例中何らかの副作用が報告されたのは、1,234例(4.28%)であった。主な症状は徐脈352件(1.22%)、めまい・ふらつき170件(0.59%)、けん怠感90件(0.31%)、悪心・嘔吐76件(0.26%)、頭痛66件(0.25%)、浮腫56件(0.19%)、トリグリセライド上昇43件(0.15%)、ALT(GPT)上昇39件(0.14%)、AST(GOT)上昇38件(0.13%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

1) 重大な副作用と初期症状

以下のような副作用があらわれることがある。これらの副作用を疑わせる臨床検査所見及び症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 心原性ショック（頻度不明）
- 2) うっ血性心不全（0.1%未満）、房室ブロック（0.1%未満）、徐脈（0.1%～0.5%未満）、洞機能不全（頻度不明）
- 3) 喘息症状の誘発・悪化（0.1%未満）
- 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

[解説]

- 1) 心原性ショックでは、心拍出量が減少することによる血圧の低下（収縮期血圧が90mmHg以下）、意識障害、四肢冷感、乏尿などの臓器血流不全などの症状がみられる。症状があらわれた場合にはカテコールアミンを投与するが、必要に応じて大動脈バルーンパンピング法（IABP）、経皮的心肺補助法（PCPS）などの機械的補助循環装置の使用を考慮する。
- 2) β -遮断剤には、心拍数抑制作用と心収縮力抑制作用があるため、すでに心不全状態にあるものでは、その症状を一層悪化させ、潜在的な心不全の場合には、心不全状態を顕在化させる。ふらつきや失神などの臨床症状が出現したり、心拡大、中心静脈圧の上昇などの心不全の増悪を認めた場合には、速やかに減量又は中止する。 β -遮断剤は房室結節伝導を抑制するため、房室ブロックが発現することがある。症状が現れた場合には、本剤の投与を中止し、ペーシングを行う。また、 β -遮断剤には陰性変事作用があり、心拍数が減少し、除脈が生じることがある。除脈が発現した場合には、本剤の投与を中止し、イソプレナリン塩酸塩注やアトロピン硫酸塩注などを投与する。 β -遮断剤の洞房結節抑制作用により、洞機能不全が引き起こされる可能性があるが、その場合は本剤の投与を中止し、ペーシングを行う。
- 3) 気管支平滑筋は β_2 -受容体の刺激により拡張する。 β_1 -選択性遮断薬は理論上は副作用は少ないとされるが、選択性は相対的なものであるから、多量使用すると β_2 -受容体を遮断することにより、気道抵抗が上昇し呼吸困難や喘息発作を誘発する。 β_2 -受容体刺激剤の投与により改善する。
- 4) バセドウ病を合併する頻脈に対し本剤を投与したところ、肝機能検査値の異常と著明な黄疸がみられた報告がある。

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
眼 ^{注1)}	涙液分泌減少、 結膜炎	—	視覚障害（霧視等）
過敏症 ^{注1)}	光線過敏症	発疹（乾癬型等）	そう痒
血液	—	—	血小板減少
循環器	—	—	心室性期外収縮、起立性低血圧 ^{注2)} 、低血圧、動悸、末梢循環障害（四肢の冷え・しびれ等）
呼吸器	鼻炎、気管支痙攣	—	息切れ、鼻閉
精神神経系	幻覚、感覚異常、 注意力障害、神経過敏、健忘、錯乱	めまい・ふらつき、 頭痛	不眠、眠気、抑うつ、 悪夢、不安
消化器	—	悪心・嘔吐、腹痛	食欲不振、便秘、下痢、胸やけ、口渇、腹部膨満感
肝臓	—	AST (GOT)、ALT (GTP)の上昇	—
その他	脱毛、難聴、関節痛、 体重増加、乾癬悪化	けん怠感、胸部圧迫感、 浮腫、トリグリセライドの上昇	疲労感、耳鳴、性欲減退、 発汗、CK (CPK)の上昇、 筋痙直、勃起障害、 味覚異常

注1)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。

注2)ごくまれに失神を伴うことがある。

(2) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一
覧

ロプレソール錠（サンファーマ）及びセロケン錠（アストラゼネカ）の合計：
（使用成績調査の調査期間：1982年10月7日～1988年10月6日）

	承認時迄 の調査	使用成績の 調査の累計	合計
調査施設数①	152	2,104	2,256
調査症例数②	1,293	27,528	28,821
副作用発現症例数③	213	1,021	1,234
副作用発現件数④	352	1,318	1,670
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	16.47	3.71	4.28

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚付属器官障害	6(0.46)	60(0.22)	66(0.23)
蕁麻疹	—	4(0.01)	4(0.01)
口痒感	1(0.08)	15(0.05)	16(0.06)
発赤	—	2(0.007)	2(0.007)
寝汗	—	1(0.004)	1(0.003)
発汗	—	1(0.004)	1(0.003)
冷汗	—	5(0.02)	5(0.02)
発疹	5(0.39)	32(0.12)	37(0.13)
中毒疹	—	1(0.004)	1(0.003)
湿疹	—	1(0.004)	1(0.003)
筋骨格系障害	—	1(0.004)	1(0.003)
筋痙直	—	1(0.004)	1(0.003)
中枢・末梢神経障害	70(5.41)	171(0.62)	241(0.84)
嗄声	1(0.08)	—	1(0.003)
緊張亢進	1(0.08)	—	1(0.003)
肩こり	6(0.46)	1(0.004)	7(0.02)
手指こわばり	1(0.08)	—	1(0.003)
意識混濁	1(0.08)	—	1(0.003)
頭痛	17(1.31)	35(0.13)	52(0.18)
頭重(感)	—	14(0.05)	14(0.05)
舌のもつれ	—	1(0.004)	1(0.003)
しびれ(感)	7(0.54)	4(0.01)	11(0.04)
手指しびれ	—	2(0.007)	2(0.007)
動眼神経麻痺	1(0.08)	—	1(0.003)
めまい	42(3.25)	87(0.32)	129(0.45)
立ちくらみ	4(0.31)	18(0.07)	22(0.08)
ふらつき(感)	—	19(0.07)	19(0.07)
頭がボーッとする	—	5(0.02)	5(0.02)
下肢のふるえ	—	1(0.004)	1(0.003)
ろれつがまわらない	—	1(0.004)	1(0.003)
視覚障害	3(0.23)	3(0.01)	6(0.02)
目がかすむ	1(0.08)	2(0.007)	3(0.01)
複眼	1(0.08)	—	1(0.003)
眼精疲労	1(0.08)	—	1(0.003)
目が熱くなる感じ	—	1(0.004)	1(0.003)
聴覚前庭障害	5(0.39)	9(0.003)	14(0.05)
耳鳴	5(0.39)	9(0.003)	14(0.05)
その他の特殊感覚障害	—	1(0.004)	1(0.003)
味覚異常	—	1(0.004)	1(0.003)

	承認時迄 の調査	使用成績の 調査の累計	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
精神障害	35(2.71)	32(0.12)	67(0.23)
眠気	11(0.85)	15(0.05)	26(0.09)
いらいら感	2(0.15)	2(0.007)	4(0.01)
不安	1(0.08)	—	1(0.003)
不眠(症)	15(1.16)	13(0.05)	28(0.10)
悪夢	1(0.08)	3(0.01)	4(0.01)
抑うつ	6(0.46)	1(0.004)	7(0.02)
性欲減退	1(0.08)	—	1(0.003)
多夢	1(0.08)	—	1(0.003)
胃腸系障害	63(4.87)	97(0.35)	160(0.56)
嘔気	—	13(0.05)	13(0.05)
悪心	—	30(0.11)	30(0.10)
むかつき	—	1(0.004)	1(0.003)
嘔吐	—	9(0.03)	9(0.03)
下痢	6(0.46)	8(0.03)	14(0.05)
軟便	1(0.08)	—	1(0.003)
口渴	5(0.39)	7(0.03)	12(0.04)
胃もたれ感	—	1(0.004)	1(0.003)
胸やけ	2(0.15)	4(0.01)	6(0.02)
食欲不振	5(0.39)	7(0.03)	12(0.04)
舌荒れ	1(0.08)	—	1(0.003)
胃痛	—	2(0.007)	2(0.007)
上腹部痛	—	3(0.01)	3(0.01)
腹痛	6(0.46)	3(0.01)	9(0.03)
腹部不快感	4(0.31)	14(0.05)	18(0.06)
便秘	4(0.31)	4(0.01)	8(0.03)
腹部膨満感	—	3(0.01)	3(0.01)
口唇腫脹	—	1(0.004)	1(0.003)
胃腸障害	18(1.39)	4(0.01)	22(0.08)
便に異臭	—	1(0.004)	1(0.003)
胃・腹部膨満感	4(0.31)	—	4(0.01)
悪心・嘔吐	23(1.78)	—	23(0.08)
肝臓・胆管系障害	—	68(0.25)	68(0.24)
LDH障害	—	19(0.07)	19(0.07)
肝機能障害	—	1(0.003)	1(0.003)
AST(GOT)上昇	—	38(0.14)	38(0.13)
ALT(GPT)上昇	—	39(0.14)	39(0.14)
γ-GTP上昇	—	2(0.007)	2(0.007)
AI-P上昇	—	10(0.04)	10(0.03)
代謝・栄養障害	—	85(0.31)	85(0.29)
血清カリウム上昇	—	6(0.02)	6(0.02)
血糖値上昇	—	3(0.01)	3(0.01)
空腹時血糖値上昇	—	2(0.007)	2(0.007)
グリコヘモグロビンA ₁ 上昇	—	1(0.004)	1(0.003)
尿糖陽性	—	1(0.004)	1(0.003)
血中尿酸上昇	—	28(0.10)	28(0.10)
コレステロール上昇	—	12(0.04)	12(0.04)
HDLコレステロール低下	—	1(0.004)	1(0.003)
トリグリセリド値上昇	—	43(0.16)	43(0.15)
CK(CPK)上昇	—	1(0.004)	1(0.003)

	承認時迄 の調査	使用成績の 調査の累計	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
心・血管障害	4(0.31)	67(0.24)	71(0.25)
心電図異常	—	1(0.004)	1(0.003)
起立性低血圧	—	8(0.03)	8(0.03)
循環不全	—	1(0.004)	1(0.003)
虚脱	—	1(0.004)	1(0.003)
心不全	2(0.15)	18(0.07)	20(0.07)
心機能不全	1(0.08)	1(0.004)	2(0.007)
心不全悪化	—	1(0.004)	1(0.003)
低血圧	—	17(0.06)	17(0.06)
血圧変動	—	1(0.004)	1(0.003)
心胸比増大	1(0.08)	19(0.07)	20(0.07)
チアノーゼ	—	1(0.004)	1(0.003)
心拍数・心リズム障害	38(2.94)	341(1.20)	379(1.32)
PQ間隔延長	—	1(0.004)	1(0.003)
房室不完全ブロック	—	6(0.02)	6(0.02)
脚ブロック	—	1(0.004)	1(0.003)
心室性期外収縮	—	1(0.004)	1(0.003)
期外収縮	—	1(0.004)	1(0.003)
上室性頻脈	1(0.08)	—	1(0.003)
徐脈	31(2.40)	321(1.17)	352(1.22)
動悸	4(0.31)	11(0.04)	15(0.05)
心房細動	2(0.15)	2(0.007)	4(0.01)
不整脈	2(0.15)	—	2(0.007)
血管(心臓外)障害	1(0.08)	15(0.05)	16(0.06)
四肢冷感	1(0.08)	4(0.01)	5(0.02)
冷感	—	6(0.02)	6(0.02)
レイノー様症状	—	4(0.01)	4(0.01)
間欠性跛行	—	1(0.004)	1(0.003)
呼吸器系障害	18(1.39)	50(0.18)	68(0.24)
咽頭不快感	—	1(0.004)	1(0.003)
気管支喘息	2(0.15)	1(0.004)	3(0.01)
喘息発作	4(0.31)	11(0.04)	15(0.05)
息切れ	8(0.62)	11(0.04)	19(0.07)
呼吸困難	1(0.08)	9(0.03)	10(0.03)
咳嗽	1(0.08)	10(0.04)	11(0.04)
喘鳴	2(0.15)	9(0.03)	11(0.04)
喀痰排出困難	1(0.08)	3(0.01)	4(0.01)
ラ音	—	1(0.004)	1(0.003)
赤血球障害	—	5(0.02)	5(0.02)
血色素減少	—	3(0.01)	3(0.01)
赤血球減少	—	3(0.01)	3(0.01)
ハマトクリット値減少	—	1(0.004)	1(0.003)
白血球・網内系障害	—	11(0.04)	11(0.04)
白血球減少症	—	3(0.01)	3(0.01)
白血球増多症	—	1(0.004)	1(0.003)
好酸球増多(症)	—	6(0.02)	6(0.02)
単球増加症	—	1(0.004)	1(0.003)
血小板・出血凝結障害	—	2(0.007)	2(0.007)
血小板減少症	—	2(0.007)	2(0.007)

	承認時迄 の調査	使用成績の 調査の累計	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
泌尿器系障害	1(0.08)	29(0.11)	30(0.10)
血中クレアチニン上昇	—	13(0.05)	13(0.05)
排尿障害	—	1(0.004)	1(0.003)
BUN上昇	—	21(0.08)	21(0.07)
欠尿	1(0.08)	—	1(0.003)
蛋白尿	—	3(0.01)	3(0.01)
男性生殖障害	—	3(0.01)	3(0.01)
インポテンス	—	3(0.01)	3(0.01)
一般的全身障害	59(4.56)	143(0.52)	202(0.70)
胸痛	1(0.08)	3(0.01)	4(0.01)
胸内苦悶感	—	5(0.02)	5(0.02)
胸部圧迫感	7(0.54)	10(0.04)	17(0.06)
胸部異常感	—	1(0.004)	1(0.003)
胸部不快感	2(0.15)	4(0.01)	6(0.02)
疲労	7(0.54)	8(0.03)	15(0.05)
□怠感	—	29(0.11)	29(0.10)
身体不快感	1(0.08)	5(0.02)	6(0.02)
全身□怠(感)	—	21(0.08)	21(0.07)
浮腫	14(1.08)	23(0.08)	37(0.13)
顔面浮腫	—	6(0.02)	6(0.02)
下肢浮腫	—	11(0.04)	11(0.04)
四肢浮腫	—	2(0.007)	2(0.007)
顔面潮紅	1(0.08)	5(0.02)	6(0.02)
熱感	—	1(0.004)	1(0.003)
脱力(感)	—	8(0.03)	8(0.03)
意欲減退	2(0.15)	4(0.01)	6(0.02)
全身異和感	—	1(0.004)	1(0.003)
右手に力が入らない	—	1(0.004)	1(0.003)
脱力・□怠感	34(2.63)	—	34(0.12)
季肋部の疼痛	—	1(0.004)	1(0.003)
さむけ	—	1(0.004)	1(0.003)
腰痛	—	1(0.004)	1(0.003)
抵抗機能障害	6(0.46)	1(0.004)	7(0.02)
鼻閉	6(0.46)	1(0.004)	7(0.02)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現頻度

本剤の使用成績の調査（ロプレソール錠：1982年10月7日～1988年10月6日）で収集した安全性解析対象症例14,987例についての患者背景別副作用発現状況は以下のとおりである。

(1) 性・年齢

男性での副作用発現頻度は2.99%、女性では3.32%であり、男女間で副作用発現頻度に有意差は認められなかった。年齢別では成人（13-64才）で3.04%、高齢者（65才以上）で3.41%と有意な差はなく加齢による発現頻度の上昇傾向も認められなかった。

(2) 使用理由

狭心症単独群（合併症無）3.58%、本態性高血圧症＜軽症～中等症＞単独群（合併症無）2.28%、頻脈性不整脈単独群（合併症無）2.70%、それ以外の使用理由〔半数は本態性高血圧症＜軽症～中等症＞の合併症「あり」の症例〕3.58%であった。

(3) 合併症

使用理由別の合併症の有無別による発現頻度は、狭心症は合併症「なし」3.58%、「あり」4.00%、頻脈性不整脈は合併症「なし」2.70%、「あり」3.53%であり、合併症の有無別で有意差は認められなかった。本態性高血圧症＜軽症～中等症＞では合併症「なし」2.28%「あり」3.65%であり、合併症ありの発現頻度が高かった。合併症の内訳別による発現頻度については、有意差は認められなかった。

(4) 投与量・投与期間

1日投与量別では成人及び高齢者の副作用発現頻度に有意差は認めなかった。投与期間別では2週以下が1.25%と最も高く、総投与期間の長期化に伴い低下する傾向が認められたが、これは副作用のほとんどが、投与初期に発現し、投与期間の短い例での副作用による中止例が多かったことが影響したものと考えられる。

要 因		対象例数	副作用発現例数 (%)
一 日 投 与 量	成 人	～60mg	3,920 100 (2.55)
		61～120mg	5,848 185 (3.16)
		121～240mg	484 11 (2.27)
		241mg～	223 2 (0.90)
高 齢 者	高 齢 者	～60mg	1,713 62 (3.62)
		61～120mg	3,014 99 (3.28)
		121～240mg	183 3 (1.64)
		241mg～	100 1 (1.00)
総 投 与 期 間	総 投 与 期 間	2週以下	14,608 183 (1.25)
		～1ヵ月	14,308 113 (0.79)
		～3ヵ月	12,782 118 (0.92)
		～6ヵ月	6,136 27 (0.44)
		～12ヵ月	2,426 12 (0.49)
		～23ヵ月	756 3 (0.40)
		24ヵ月以上	161 1 (0.62)

(5) 併用薬

併用薬「なし」2.82%、「あり」3.27%であり、併用薬の有無で有意差は認めず、また併用薬の内訳別による発現頻度にも差は認められなかった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

以下の項目を参照

1) 【禁忌】

本剤の成分及び他のβ-遮断薬に対し過敏症の既往歴のある患者

2) 【その他の副作用】

過敏症として、発疹(乾癬型等) (0.1～5%未満)、そう痒 (0.1%未満)、光線過敏症(頻度不明)が報告されている。

3) 【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。

VIII-9. 高齢者への投与	<p>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。</p> <p>(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。)</p> <p>(2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。(「VIII-6. 重要な基本的注意(2)」の項参照)</p>
	<p>[解説]</p> <p>「VIII-5. 慎重投与(9)」の項参照</p>
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p>
	<p>[解説]</p> <p>(1) 動物実験(ラット)では、生殖に及ぼす影響は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 「VII-4. 分布(2) 胎児への移行性」の項参照</p> <p>(2) 「VII-4. 分布(3) 乳汁中への移行性」の項参照</p>
VIII-11. 小児等への投与	<p>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。</p>
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>特になし</p>
VIII-13. 過量投与	<p>徴候、症状： 過量投与により、重度の低血圧、洞性徐脈、房室ブロック、心筋梗塞、心不全、心原性ショック、心停止、気管支痙攣、意識障害(又は昏睡)、痙攣、悪心、嘔吐、チアノーゼ等の症状が起こるおそれがある。</p> <p>処置：</p> <p>○過度の徐脈 アトロピンを静注する。効果不十分な場合にはβ-刺激剤(ドブタミン等)を投与する。又は一時的にペースメーカーを使用する。</p> <p>○過度の低血圧 低血圧には昇圧剤(アドレナリン、ドパミン、ドブタミン等)を投与する。</p> <p>○心不全 利尿剤、ジギタリス製剤を投与する。</p> <p>○気管支痙攣 β₂-刺激剤(サルブタモール等)又はアミノフィリンを静注する。</p> <p>これらの処置の間は患者を常に観察下におくこと。 また、過度の徐脈、過度の低血圧、心不全の処置には、グルカゴンが有効な場合もある。</p>
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)	<p>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)</p>

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 -遮断剤は cAMP の細胞内濃度を減少させ、肥満細胞や好塩基球等からの化学伝達物質の放出を促進することにより、アナフィラキシー反応を起こしやすくと考えられている。さらに、 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。

また、アナフィラキシーショックの際の第一選択薬であるアドレナリン等の交感神経刺激作用も抑制することにより、通常の治療では効果がみられない場合もある。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

中枢神経系および摘出平滑筋臓器に対するメトプロロールの作用をマウスならびにラット、モルモットおよびウサギの摘出臓器を用いて、また尿量、電解質および尿酸排泄に対する影響をイヌを用いて検討した実験では、安全性上問題となるような作用は認められていない。⁵⁸⁾

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)は下表のとおりである。⁵⁹⁾

動物	性	経口	皮下	静脈内
マウス	♂	1500	510	84
	♀	1550	530	98
ラット	♂	5500	1180	90
	♀	5700	1150	93

(2) 反復投与毒性試験

Wistar系ラットに1日10、100、500、1000mg/kgを5週間経口投与した試験で、100mg/kg以下の投与群で異常所見はみられていない。また、1日10、50、200、500mg/kgを6ヵ月間経口投与した試験では、200mg/kg以下の投与群で異常所見はみられていない。5週間投与試験では1000mg/kg投与群、6ヵ月投与試験では500mg/kg投与群の一部に死亡例がみられ、衰弱による呼吸停止に起因するものと推定されている。⁵⁹⁾

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期に経口投与した試験、ならびにウサギの器官形成期に経口投与した試験で、高用量投与群（ラット500mg/kg、ウサギ64mg/kg）で生仔数の減少、生仔体重の減少等がみられたが、それ以下の投与群では薬物による影響は認められていない。⁶⁰⁾

(4) その他の特殊毒性

1) 発癌性

Swiss系マウス⁶¹⁾に75、150、750mg/kg/日およびSD系ラット⁶²⁾に50、200、800mg/kg/日をそれぞれ18ヵ月経口投与した実験で、発癌性は認められていない。

2) 抗原性

マウス、モルモット、ラットについて、細胞性抗体および液性抗体に対する抗原性と、即時型アレルギーを誘発する抗原性を検討した結果、いずれの実験系においても抗原性は認められていない。⁶³⁾

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年 なお、使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。
X-2. 貯法・保存条件	室温保存 (苛酷条件下(高湿度)では錠剤が膨潤～軟化するおそれがあるので注意すること。)
X-3. 薬剤取扱い上の注意点	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。
X-4. 承認条件	該当しない
X-5. 包装	ロプレソール 20mg 錠：100 錠 (PTP)、1,000 錠 (PTP、バラ) ロプレソール 40mg 錠：100 錠 (PTP)、1,000 錠 (PTP、バラ)
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ロプレソール SR 錠 120mg (サンファーマ) セロケン錠 20mg・40mg、セロケン L 錠 120mg (アストラゼネカ) 同効薬：アテノロール、ビソプロロール
X-7. 国際誕生年月日	1975 年 4 月 18 日 (スウェーデン)
X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	1982 年 10 月 7 日 (一変承認年月日：1984 年 2 月 7 日 頻脈性不整脈追加) ロプレソール錠 20mg：15700AMZ01132000 ロプレソール錠 40mg：15700AMZ01133000
X-9. 薬価基準収載年月日	1983 年 2 月 3 日
X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	1984 年 2 月 7 日 「頻脈性不整脈」の効能追加
X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果：1989 年 12 月 20 日 内容：薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。
X-12. 再審査期間	6 年
X-13. 長期投与の可否	投与期間に上限が設けられている製品に該当しない。
X-14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	ロプレソール錠 20mg：2149010F1033 ロプレソール錠 40mg：2149010F2072
X-15. 保険給付上の注意	該当しない

X I . 文 献

X I-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|-------------|
| 1) Woods, P. B. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 33(3), 172, 1981 | [LOPM00899] |
| 2) 吉利和ほか : 臨床と研究 56(2), 574, 1979 | [LOPJ00021] |
| 3) 山下秀光ほか : 臨床と研究 57(3), 907, 1980 | [LOPJ00037] |
| 4) 海老原昭夫ほか : 薬理と治療 6(7), 2101, 1978 | [LOPJ00016] |
| 5) 大塚啓子ほか : 臨床薬理 11(1), 71, 1980 | [LOPJ00040] |
| 6) 木下康民ほか : 医学のあゆみ 105(11), 964, 1978 | [LOPJ00013] |
| 7) 宮原光夫ほか : 薬理と治療 7(5), 1443, 1979 | [LOPJ00025] |
| 8) 前田如矢ほか : 臨床と研究 55(4), 1278, 1978 | [LOPJ00011] |
| 9) 榊原博ほか : 薬理と治療 7(5), 1334, 1979 | [LOPJ00024] |
| 10) 高安正夫ほか : 内科宝函 25(1), 1, 1978 | [LOPJ00009] |
| 11) 土肥和紘ほか : 薬理と治療 9(8), 1997, 1981 | [LOPJ00048] |
| 12) 柴田宣彦ほか : 臨床と研究 61(7), 2327, 1984 | [LOPJ00100] |
| 13) 花岡和一郎ほか : 臨床評価 7(1), 109, 1979 | [LOPJ00022] |
| 14) 前田如矢ほか : 医学のあゆみ 104(2), 142-153, 1978 | [LOPJ00008] |
| 15) CF-15 不整脈研究会 : Prog. Med. 3(8), 1535, 1983 | [LOPJ00083] |
| 16) Johnson, G. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 69, 1975 | [LOPM00028] |
| 17) Johnson, G. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 31, 1975 | [LOPM00025] |
| 18) Borg, K. O. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 45, 1975 | [LOPM00031] |
| 19) 松下哲ほか : 心臓 10(7), 676, 1978 | [LOPJ00017] |
| 20) 築山久一郎ほか : 心臓 9(8), 698, 1977 | [LOPJ00005] |
| 21) Carlsson, E. et al. : 社内資料 | [LOPU00046] |
| 22) Ablad, B. et al. : Life Science 12/I(3), 107, 1973 | [LOPM00001] |
| 23) 滝島任ほか : 臨床と研究 54(10), 3353, 1977 | [LOPJ00007] |
| 24) Thiringrt, G. et al. : Europ J clin Pharmacol 10(3/4), 163, 1976 | [LOPM00101] |
| 25) 可部順三郎ほか : アレルギー 30(1), 33, 1981 | [LOPJ00063] |
| 26) 牧野荘平ほか : アレルギーの臨床 1, 57, 1981 | [LOPJ00067] |
| 27) 滝島任ほか : 薬理と治療 8(7), 2451, 1980 | [LOPJ00041] |
| 28) Johnson, G. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 59, 1975 | [LOPM00037] |
| 29) 本田文夫ほか : 社内資料 | [LOPU00001] |
| 30) 内田精一ほか : 社内資料 | [LOPU00002] |
| 31) 宮原光夫ほか : 臨床薬理 9(2), 191, 1978 | [LOPJ00014] |
| 32) Block, A. J. et al. : 社内資料 | [LOPU00005] |
| 33) Aberg, G. et al. : 社内資料 | [LOPU00045] |
| 34) 小野隆治ほか : 社内資料 | [LOPU00073] |
| 35) Regardh, C. G. et al. : Clinical Pharmacokinetics 5, 557, 1980 | [LOPM00818] |
| 36) Hill, L. F. : Mordern Aspects of Beta Blocker Therapy pp151-156, 1978 | [LOPM00523] |
| 37) Bengtsson, C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 17, 400, 1975 | [LOPM00036] |
| 38) 岸本千晴ほか : 薬理と治療 12(10), 4451, 1984 | [LOPJ00104] |
| 39) Regardh, C. G. et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm. 2(4), 347, 1974 | [LOPM00015] |
| 40) Benfield, P. et al. : Drugs 31, 376-429, 1986 | [LOPM02665] |
| 41) Sandstrom, B. : Gynecol. Obstet. Invest. 9(4), 195, 1978 | [LOPM00569] |
| 42) Bodin, N. O. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 116, 1975 | [LOPM00030] |
| 43) 長谷川賢ほか : 基礎と臨床 13(8), 2569, 1979 | [LOPJ00039] |
| 44) Bertz, R. J. et al. : Clin. Pharmacokinet. 32(3), 210, 1997 | [LOPS00497] |
| 45) 大倉誉暢ほか : 腎と透析 21(3), 469-479, 1986 | [LOPJ00205] |
| 46) 宮川加奈太ほか : 皮膚 28(3), 405, 1986 | [LOPS00323] |
| 47) McELROY, W. T. : Am. J. Physiol. 195, 412, 1958 | [LOPS00283] |
| 48) Darby, Thomas D. : Circulation Research. 8, 1242, 1960 | [LOPS00284] |
| 49) Snyder, David D. : Surgical Forum. 11, 159, 1960 | [LOPS00285] |
| 50) 大石誠一ほか : 日本臨床 49, 799, 1991 | [LOPS00322] |
| 51) 関谷宗一郎ほか : 総合臨床 40(11), 2539, 1991 | [LOPS00286] |
| 52) Alexander, M et al. : Ann. Intern. Med. 94(3), 357, 1981 | [LOPM00910] |
| 53) 品川達夫ほか : 心臓 10(9), 968, 1978 | [LOPS00279] |

54) 久保新一郎：医薬ジャーナル 23(4), 731, 1987	[LOPS00281]
55) 山本蒔子ほか：基礎と臨床 23(12), 4573, 1989	[LOPJ00355]
56) 青木矩彦ほか：臨床と研究 64(5), 1649, 1987	[LOPJ00253]
57) Melander, A. et al. : Clin. Phamacol. Ther. 22(1), 108, 1977	[LOPM00212]
58) 本田文夫ほか：社内資料	[LOPU00049]
59) 森本宏一ほか：基礎と臨床 13(9), 2839, 1979	[LOPJ00032]
60) 福原幸輝ほか：基礎と臨床 13(10), 3216, 1979	[LOPJ00031]
61) Procter, B. G., et al. : 社内資料	[LOPU00042]
62) Reno, F. E. : 社内資料	[LOPU00043]
63) 本田文夫ほか：社内資料	[LOPU00044]

X I-2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

主な発売国：オーストラリア、カナダなど

X III. 備考

X III-1. その他の関連資料

なし

製造販売：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6

販売：**田辺三菱製薬株式会社**
大阪府大阪市中央区道修町 3-2-10