

## 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

β ブロッカー  
 処方箋医薬品 **小児用ミケラン®細粒0.2%**  
 Pediatric Mikelan® fine granules 0.2%

剤 形	細粒剤
製 剤 の 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	1 g 中 カルテオロール塩酸塩 2mg
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 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2001 年 8 月 2 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2001 年 9 月 19 日（販売名変更による） 発売年月日：1984 年 5 月 1 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 <a href="http://www.otsuka.co.jp/medical/">http://www.otsuka.co.jp/medical/</a>

本 I F は 2015 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.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、添付文書で赤字・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があり、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 ..... 2
- 2. 一般名 ..... 2
- 3. 構造式又は示性式 ..... 2
- 4. 分子式及び分子量 ..... 2
- 5. 化学名（命名法） ..... 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
- 7. CAS 登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 ..... 7
- 2. 用法及び用量 ..... 7
- 3. 臨床成績 ..... 7

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 9
2. 薬理作用 ..... 9

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 14
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 14
3. 吸収 ..... 14
4. 分布 ..... 15
5. 代謝 ..... 15
6. 排泄 ..... 16
7. トランスポーターに関する情報 ..... 16
8. 透析等による除去率 ..... 16

## 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 ..... 17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 18
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..... 19
7. 相互作用 ..... 19
8. 副作用 ..... 21
9. 高齢者への投与 ..... 23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 23
11. 小児等への投与 ..... 23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 23
13. 過量投与 ..... 24
14. 適用上の注意 ..... 24
15. その他の注意 ..... 24
16. その他 ..... 24

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 25
2. 毒性試験 ..... 25

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 27
2. 有効期間又は使用期限 ..... 27
3. 貯法・保存条件 ..... 27
4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 27
5. 承認条件等 ..... 27
6. 包装 ..... 27

7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28

## **XI. 文献**

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	30

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

## **XIII. 備考**

1. その他の関連資料	32
-------------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

小児用ミケラン細粒0.2%の主成分であるカルテオロール塩酸塩<sup>注)</sup>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βブロッカーで、β受容体遮断作用が強力でかつ長時間持続し、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特徴を有しており1991年4月第12改正日本薬局方に収載された。

本剤は、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作に対する治療薬として有用性が認められ、βブロッカーとしては初めての小児用製剤として1983年9月に承認された（発売当初の販売名：「小児用ミケラン500倍細粒」）。

また、1988年1月には「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なしとの再審査結果が通知された。その後、2001年8月には販売名を「小児用ミケラン500倍細粒」から「小児用ミケラン細粒0.2%」に変更した。

1984年 5月 小児用ミケラン500倍細粒発売

1988年 1月 小児用ミケラン500倍細粒再審査終了

2001年 8月 販売名を「小児用ミケラン500倍細粒」から「小児用ミケラン細粒0.2%」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変更について」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

- ① β遮断剤として唯一の小児用製剤である。
- ② ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の回数・程度及び発作持続時間に対し、改善効果を示す。（7頁参照）
- ③ 朝・夕2回の経口投与で効果が得られる。
- ④ 甘味があり、乳幼児にとって服用しやすい細粒剤である。
- ⑤ 副作用発現症例率は1.09%（5/459例）で、副作用として、皮疹（0.44%）、低血糖（0.22%）、喘息症状の悪化（0.22%）、腹痛（0.22%）、AST（GOT）の上昇（0.22%）、ALT（GPT）の上昇（0.22%）であった（承認時及び再審査終了時）。

なお、重大な副作用として、低血糖に伴う意識障害、痙攣があらわれたとの報告がある<sup>1)</sup>。

また、本剤と同一薬効成分のミケラン錠5mg、ミケラン細粒1%及びミケランLAカプセル15mgにおいて、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報告されている。

注) 平成18年3月31日 薬食審査発第0331013号「日本薬局方の日本命名法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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

小児用ミケラン細粒0.2%

#### (2) 洋名

Pediatric Mikelan fine granules 0.2%

#### (3) 名称の由来

特になし

### 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）

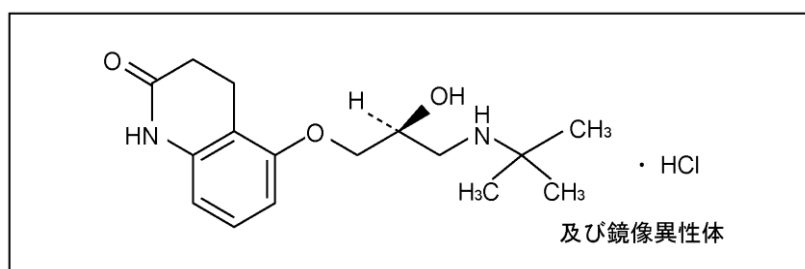
Carteolol Hydrochloride（JAN）

Carteolol（INN）

#### (3) ステム

$\beta$  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 1 g 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<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>（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		
加速試験		40℃	密 閉	30箇月	
苛酷試験	温度	50℃		開 放	
	湿度	37℃ 75%RH	30箇月		
		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。
キセノンランプ照射		300時間		変化なし	

測定項目：性状、確認試験、分解物、乾燥減量、含量等

## 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

剤形の区別：細粒剤

規格及び性状：白色の細粒で、においはなく、味は甘い

#### (2) 製剤の物性

日本薬局方製剤総則散剤の粒度の試験に準じて試験を行うとき、18号ふるいを通過し、30号ふるいに残留するものが5%以下であり、200号ふるいを通過するものが全量の10%以下の規格に適合する。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (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

1g中カルテオロール塩酸塩 2mg

#### (2) 添加物

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

#### (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

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		25℃ 65%RH	ポリエチレン容器	5年	変化なし
		室 温	ポリエチレン容器（密栓）	5年	
加速試験		40℃ 75%RH	ポリエチレン容器	6箇月	
			シャーレ（開放）	3箇月	
苛酷試験	温度	50℃	ポリエチレン容器（密栓）	6箇月	
	光	室内散光	シャーレ	6箇月	
		日光照射		4週間	

測定項目：性状、確認試験、含量、分解物、水分

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

服用に際し、水、ミルクあるいは牛乳に溶解してもさしつかえない。なお、本剤を水に溶解した場合、わずかに白濁する。

## 〔小児用ミケラン細粒 0.2%を精製水・常水に溶解した後の安定性〕

	保存条件	4 日後	7 日後
精製水	室温	変化なし	外観の変化
	冷所	変化なし	変化なし
常水	室温	変化なし	外観の変化
	冷所	変化なし	変化なし

## 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

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「カルテオロール塩酸塩細粒剤」〕

## 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 ライネッケ塩との反応（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

方 法：吸光度測定法

溶 液：0.1mol/L 塩酸

測定波長：252nm付近

## 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

ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作

### 2. 用法及び用量

通常、乳幼児には1日量として体重1kg当り0.1～0.15g（カルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg）を、朝・夕の2回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、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いでください。

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

該当しない

#### （2）臨床効果<sup>2～4)</sup>

国内16施設で総計166例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。ファロー四徴症に対しては、139例中、「有用」以上の判定を得たものは123例（有用率88.5%）であった。また、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする交叉比較試験において本剤は、「チアノーゼ発作の回数と程度」及び「チアノーゼ発作の持続時間」に対する改善効果に優れ、副作用を加味した有用度においても優れることが明らかにされている。

森 忠三ほか：第86回日本小児科学会発表，1983，大阪

長嶋正実ほか：小児科臨床，**36**(2)，415-427，1983

石原義紀ほか：小児科診療，**42**(6)，772-777，1979

#### （3）臨床薬理試験

該当資料なし

#### （4）探索的試験

ファロー四徴症患者に対し、カルテオロール塩酸塩として0.1～0.3mg/kg/日で投与を開始した。その結果、0.2～0.3mg/kg/日での有効性・安全性が確認された<sup>3)</sup>。

長嶋正実ほか：小児科臨床，**36**(2)，415-427，1983

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、乳幼児にはカルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg/kg/日を朝・夕2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

ファロー四徴症患者に対し、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする交叉比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩として0.2～0.4mg/kg/日、投与期間は8週間とした。その結果、「チアノーゼ発作の回数と程度」及び「チアノーゼ発作の持続時間」に対する改善効果に優れていた。また、副作用を加味した有用度においても優れていたとの成績が得られた<sup>2)</sup>。

森 忠三ほか：第86回日本小児科学会発表，1983，大阪

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、乳幼児にはカルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg/kg/日を朝・夕2回に分割経口投与する。」です。

## 3) 安全性試験

ファロー四徴症患者に対して12カ月以上、最長50カ月の長期投与が行われた。投与量はカルテオロール塩酸塩として0.09～0.35mg/kg/日の範囲であった。その結果、耐薬性及び副作用は認められなかった。また、臨床検査値にも異常が認められなかった<sup>5,6)</sup>。

長嶋正実：社内資料（小児科領域における臨床試験），1982

石原義紀：社内資料（長期投与例および手術施行例の経過），1982

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、乳幼児にはカルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg/kg/日を朝・夕2回に分割経口投与する。」です。

## 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）

〔使用成績調査〕

1983年9月より1986年10月までに実施された使用成績調査における調査症例数は293例のうちファロー四徴症に使用された症例は223例であった。

著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階で評価した結果は表に示すとおりであり、改善以上の改善率は53.6%、やや改善以上の改善率は82.7%であった。

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	小計	判定不能	合計
症例数	34	84	64	37	1	220	3	223
累積比率(%)	15.5	53.6	82.7	99.5	100			

## 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 $\beta$ 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

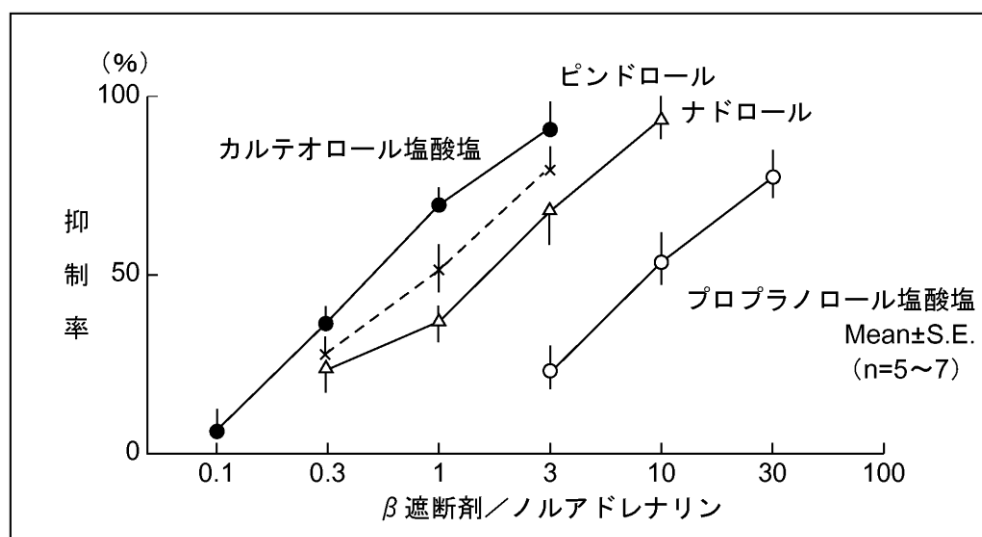
カルテオロール塩酸塩は強力なアドレナリン性 $\beta$ 受容体遮断作用を示す。これがチアノーゼ発作に対する治療薬としての本剤の主たる薬理作用である。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

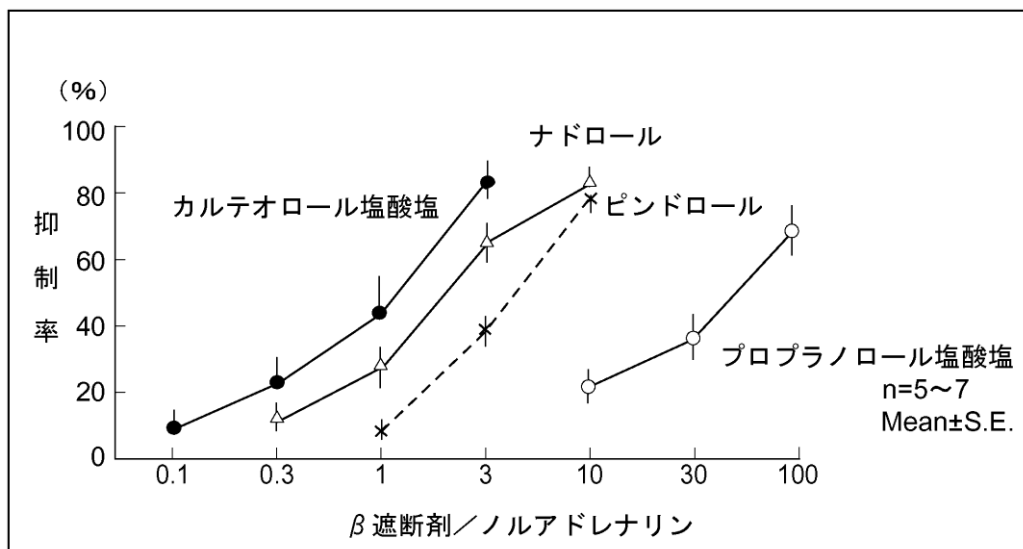
##### ① アドレナリン性 $\beta$ 受容体遮断作用

- ・ 麻酔犬及びその摘出臓器を用いた *in vitro* の実験において、カルテオロール塩酸塩は心臓神経刺激あるいは体液性因子による心拍数上昇、心筋収縮力増大に拮抗する<sup>7~9)</sup>。
- ・ 麻酔した幼若犬においても成熟犬と同様に、カルテオロール塩酸塩はイソプレナリンによる心拍数増大と血圧下降に対し拮抗する<sup>10)</sup>。

- i) 摘出交叉灌流心筋標本における動脈内注射、麻酔犬での静脈内投与及び無麻酔犬での経口投与でカルテオロール塩酸塩はプロプラノロール塩酸塩、ピンドロールに比べ強力なアドレナリン性 $\beta$ 受容体遮断作用を示した (*in vitro*)<sup>7)</sup>。

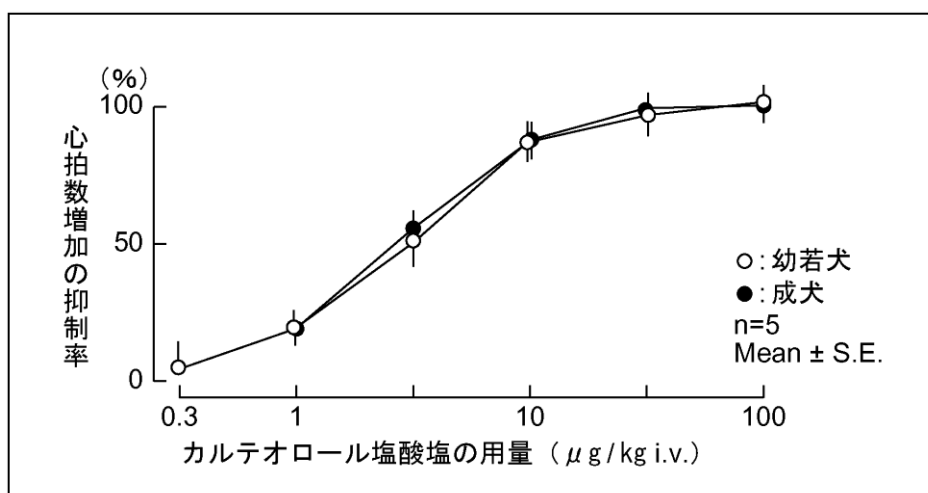


〔イヌ血液—灌流洞房結節標本でのノルアドレナリンによる陽性変時作用に対する $\beta$ 遮断剤の用量—作用曲線〕

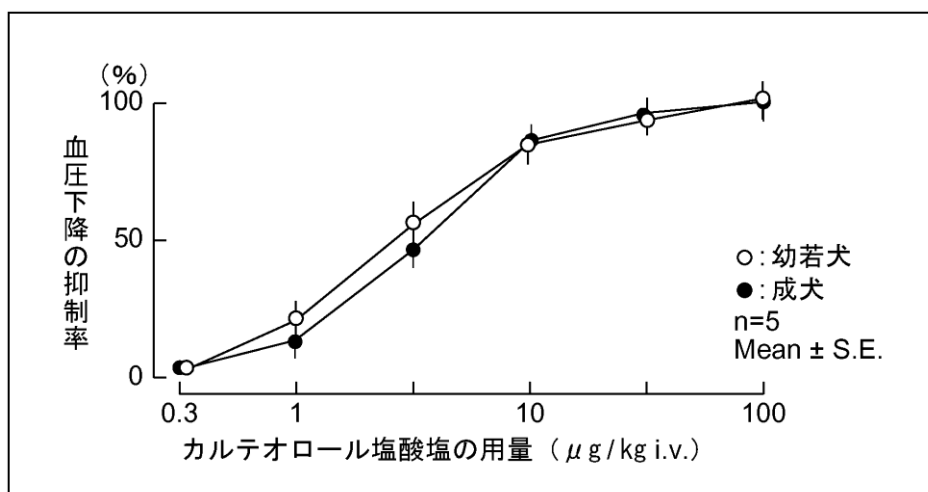


〔イヌ血液－灌流乳頭筋節標本でのノルアドレナリンによる陽性変時作用に対するβ遮断剤の用量－作用曲線〕

- ii) 麻酔した幼若ビーグル犬（2カ月齢）及び成熟ビーグル犬（8カ月齢）において、イソプレナリン（ $0.3 \mu\text{g/kg i.v.}$ ）による心拍数増加（上図）と血圧下降（下図）に対し、カルテオロール塩酸塩は用量依存的に拮抗作用を示し、拮抗効力は幼若犬と成犬の間に差異は認められなかった<sup>10)</sup>。



〔イソプレナリンによる心拍数増加に対する抑制作用〕



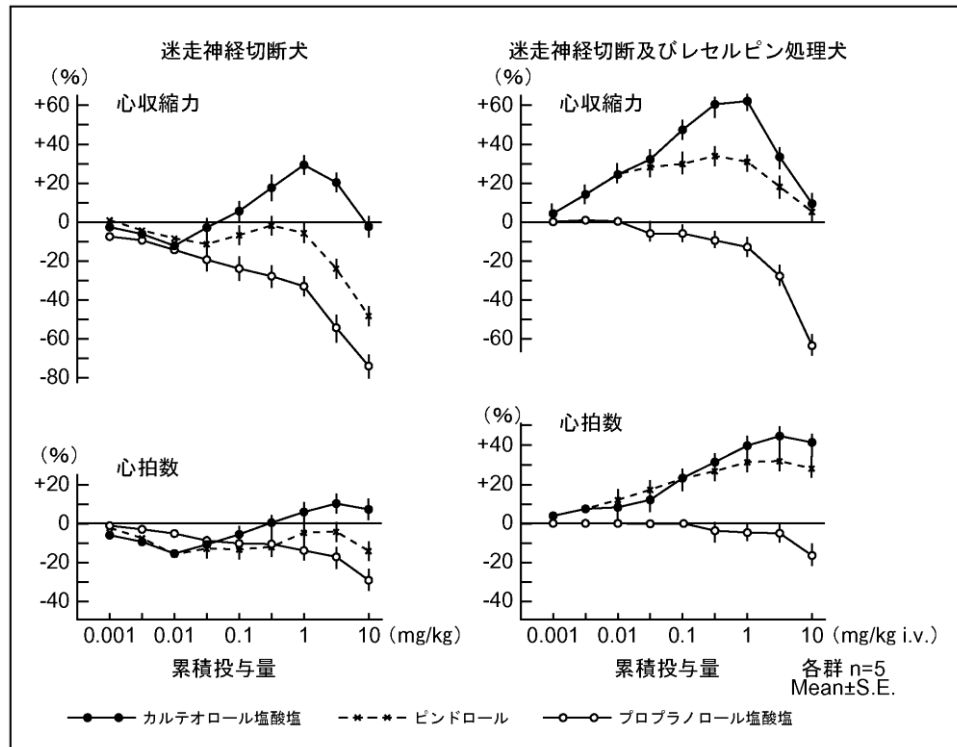
〔イソプレナリンによる血圧下降に対する抑制作用〕



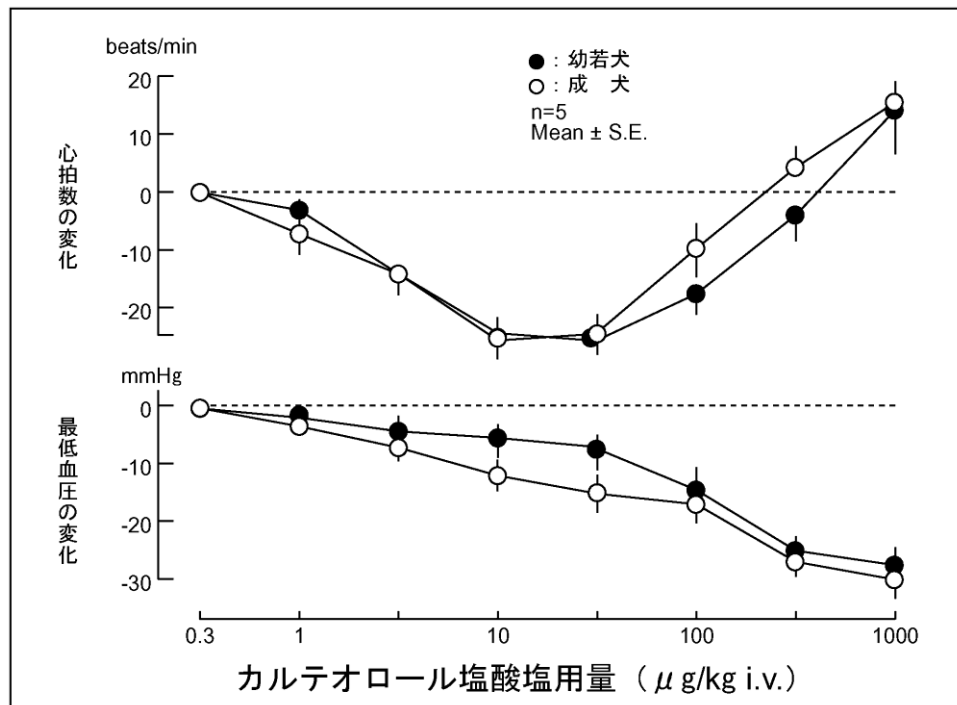
## ② 内因性交感神経刺激様作用 (ISA)

- ・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 $\beta$ 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<sup>8,11)</sup>。
- ・幼若犬においても、カルテオロール塩酸塩の心機能抑制作用は弱く、大量投与で心臓興奮作用があらわれることが確認されている<sup>10)</sup>。
- ・健康成人において、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<sup>12)</sup>。

- i) 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 $\beta$ 受容体遮断用量では軽度の心拍数減少及び心収縮力の減少をきたすが、大量投与では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の作用が発現した (イヌ)<sup>8)</sup>。

〔各群 $\beta$ 遮断薬のISA作用の比較〕

- ii) 麻酔した幼若ビーグル犬（2カ月齢）及び成熟ビーグル犬（8カ月齢）において、心拍数は両群ともにカルテオロール塩酸塩 $30\mu\text{g/kg i.v.}$ までの用量で弱いながら減少し、 $100\mu\text{g/kg i.v.}$ 以上の用量で増加した。この心拍数の変動と最低血圧の下降作用については幼若犬と成犬の間に差異は認められなかった（イヌ）<sup>10)</sup>。

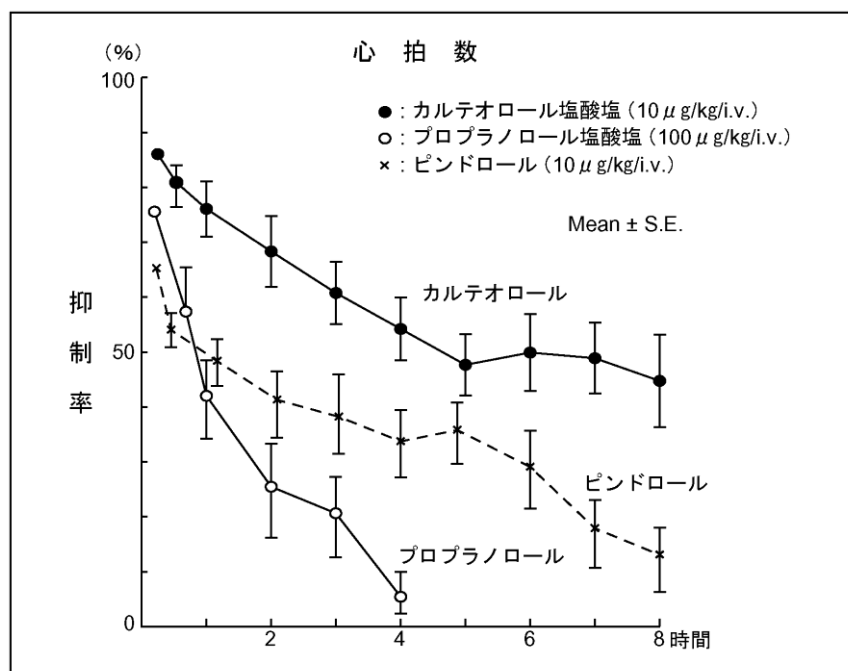


〔幼若犬におけるISA作用（成犬との比較）〕

### (3) 作用発現時間・持続時間

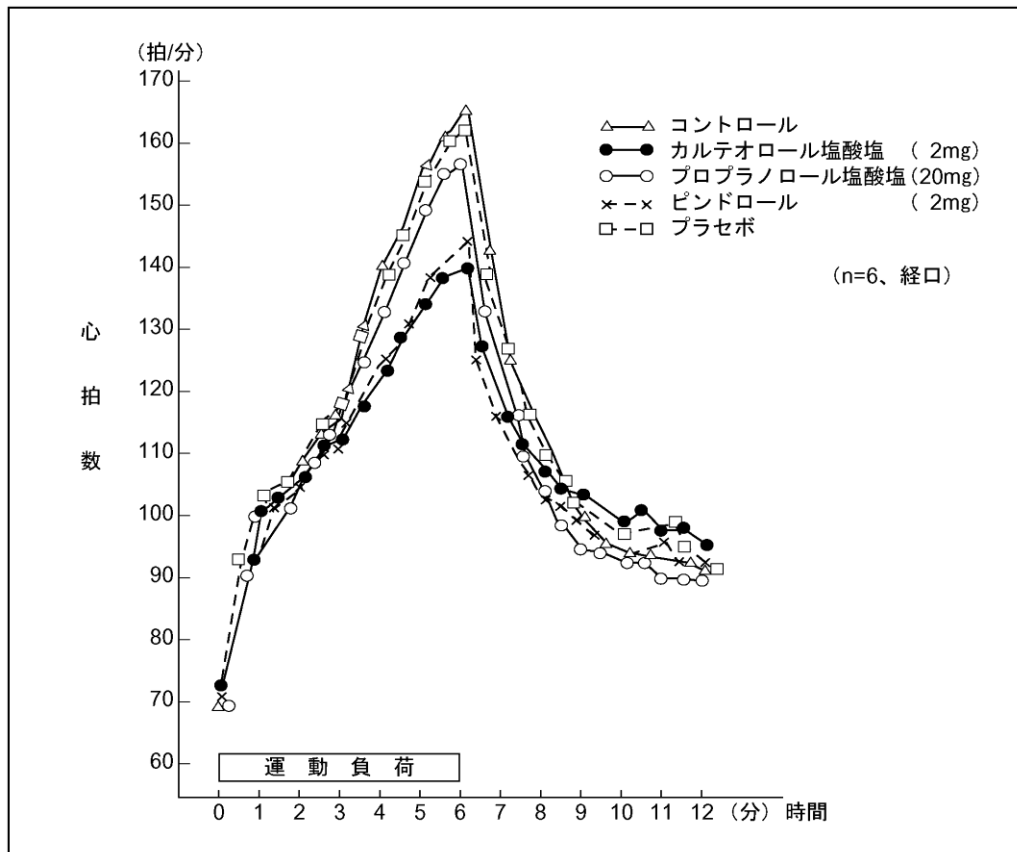
- ・ 麻酔犬において、カルテオロール塩酸塩のアドレナリン性 $\beta$ 受容体遮断作用は長時間持続する<sup>12)</sup>。
- ・ 健康成人での運動負荷試験において、カルテオロール塩酸塩の心拍数上昇抑制効果は長時間持続する<sup>13)</sup>。

- ① 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 $\beta$ 受容体遮断作用は長時間持続する（イヌ）<sup>14)</sup>。



〔イヌにおける $\beta$ 受容体遮断作用持続時間〕

- ② 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長時間持続する<sup>13)</sup>。



〔投与6時間後の心拍数の推移（健康成人）〕

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、乳幼児にはカルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg/kg/日を朝・夕2回に分割経口投与する。」です。

## 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：JP DI 2010 年版〕

#### (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）<sup>15)</sup>

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、乳幼児にはカルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg/kg/日を朝・夕2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

該当資料なし

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数<sup>16)</sup>

0.71 hr<sup>-1</sup>（健康成人男性、30mg経口投与）

#### (3) バイオアベイラビリティ<sup>17)</sup>

83.7%（健康成人男性、20mg経口投与、15mg静脈内投与）

#### (4) 消失速度定数<sup>16)</sup>

0.15 hr<sup>-1</sup>（健康成人男性、30mg経口投与）

#### (5) クリアランス<sup>17)</sup>

10.13 mL/min/kg（健康成人男性、15mg静脈内投与）

#### (6) 分布容積<sup>17)</sup>

4.05L/kg

#### (7) 血漿蛋白結合率<sup>18)</sup>

約15%

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、乳幼児にはカルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg/kg/日を朝・夕2回に分割経口投与する。」です。

### 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<sup>19)</sup>。

## (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<sup>20)</sup>。

## (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<sup>21)</sup>。

## (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>

<sup>14</sup>C-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<sup>19)</sup>。

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

肝<sup>22)</sup>

<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<sup>23)</sup>。

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<sup>24)</sup>。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

CYP2D6<sup>22)</sup>

## (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<sup>17)</sup>

## (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<sup>25, 26)</sup>。

## (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<sup>15)</sup>。

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、その 70%が未変化体として尿中に排泄され、一部は CYP2D6 により水酸化され、8-ヒドロキシカルテオロールとして排泄される<sup>15, 22)</sup>。

患者（乳幼児及び小児）にカルテオロール塩酸塩0.2～0.3mg/kgを経口投与した場合、健康成人男性と同様に未変化体と8-ヒドロキシカルテオロールが尿中に排泄されることが確認されている<sup>27)</sup>。

## (2) 排泄率

健康成人男性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<sup>15)</sup>。

<参考>

ビーグル犬に<sup>14</sup>C-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<sup>24)</sup>。

## (3) 排泄速度

健康成人男性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<sup>-1</sup>に達した<sup>28)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、乳幼児にはカルテオロール塩酸塩として0.2～0.3mg/kg/日を朝・夕2回に分割経口投与する。」です。

## 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、本剤は有効成分としてカルテオロール塩酸塩、添加物として D・マンニトール、精製白糖、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸を含有しております。

また、承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査において、副作用として、発疹 2/459 例(0.44%)が報告されています。

#### 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、 $\beta_2$ 受容体優位であり、 $\beta_2$ 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 $\beta$ 遮断薬を投与すると、 $\beta_2$ 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され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<sup>29)</sup>。本剤の $\beta_1$ 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作用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させ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。本剤の投与により心拍出量が抑制されるので、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あるいは、そのおそれのある患者【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）

$\beta$  受容体遮断薬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  $\beta$  遮断薬を投与すると、 $\alpha$  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。

### 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）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）

$\beta_2$  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  $\beta$  細胞からインスリン、 $\alpha$  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、 $\beta_2$  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  $\beta$  遮断薬がマスクしてしまうおそれがあります。

（2）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  $\beta_1$  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。

（3）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。

（4）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  $\beta_1$  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。

（5）甲状腺中毒症の患者【頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。（「重要な基本的注意（3）」の項参照）】

（解説）

$\beta$  遮断薬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。



## (6) 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<sup>30)</sup>。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 投与が長期にわたる場合は、**心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）**を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピン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)

$\beta$ 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。

(2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症の患者で、急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。

(解説)

$\beta$ 遮断薬の長期投与により $\beta$ 受容体の up-regulation が生じ $\beta$ 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。「慎重投与内容とその理由(5) 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。 $\beta$ 遮断薬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。

## 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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、 $\beta$ 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<sup>31, 32)</sup>。

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。	低血糖に伴う交換神経系の症状をマスクしたり、 $\beta$ 遮断作用により低血糖の回復を遅れさせる。

（解説）

$\beta$ 遮断薬は、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<sup>33,34)</sup>。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 $\beta$ 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<sup>30,34)</sup>。

カルシウム拮抗剤と $\beta$ 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<sup>35)</sup>。

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 グアナベンス酢酸塩	クロニジン塩酸塩、グアナベンス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。 $\beta$ 遮断剤を先に中止し、クロニジン塩酸塩、グアナベンス酢酸塩を徐々に減量すること。	クロニジン塩酸塩は $\alpha_2$ 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、 $\beta$ 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、 $\beta$ 受容体刺激作用が遮断され、 $\alpha$ 受容体刺激作用だけが残る、急激な血圧上昇が起こるおそれがある。グアナベンス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。 $\beta$ 遮断薬により、 $\beta$ （血管拡張）作用が遮断され、 $\alpha$ （血管収縮）作用が優位になり、血圧上昇が引き起こされることが考えられます<sup>33)</sup>。グアナベンス酢酸塩も作用機序から同様の反応が予想されます。

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 $\beta$ 遮断薬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<sup>36)</sup>。

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

調査症例459例中5例（1.09%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。その内訳は皮疹が2件（0.44%）、低血糖、喘息症状の悪化、腹痛、AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇がそれぞれ1件（0.22%）であった。（承認時及び再審査終了時）なお、この他にも小児で低血糖症状があらわれたとの自発報告がある<sup>1)</sup>。本剤及び同一薬効成分（カルテオロール塩酸塩）含有の製剤であるミケラン錠5mg、ミケラン細粒1%で報告されている副作用は次のとおりである。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

1. **低血糖（0.1～5%未満）**：小児で**意識障害、痙攣**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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（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）。また、保護者に対し患児の状態（悪寒、顔面蒼白、多量の発汗、不機嫌、意識もうろう状態等の低血糖に伴う症状）を十分観察するよう注意を与えること。

## (解説)

$\beta_2$  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 $\beta$ 細胞からインスリン、 $\alpha$ 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、 $\beta_2$  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。

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、十分に経過観察してください。

なお、小児用ミケラン細粒の承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査において、副作用として、低血糖 1/459 例(0.22%)が報告されています。

2. 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。

（解説）

小児用ミケラン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、房室ブロックなどの循環器関連の副作用報告はありません。

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。

3. 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。

（解説）

小児用ミケラン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。

### （3）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 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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） <sup>注2)</sup> 、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。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 〔副作用発現頻度一覧〕

対 象 \ 時 期	承認時	市販後調査の累計	合 計
調 査 症 例 数①	166	293	459
副作用発現症例数②	1	4	5
副作用発現件数	1	5	6
副作用発現症例率 (②/①×100) (%)	0.60	1.37	1.09
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
発疹	—	2 (0.68)	2 (0.44)
消化管障害			
腹痛	—	1 (0.34)	1 (0.22)
肝臓・胆管系障害			
血清トランスアミナーゼ上昇	1 (0.60)	—	1 (0.22)
代謝・栄養障害			
低血糖	—	1 (0.34)	1 (0.22)
呼吸器系障害			
気管支痙攣	—	1 (0.34)	1 (0.22)

〔出典：医薬品の副作用情報 No.89, 厚生省薬務局（昭和 63 年 2 月）〕

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

## 11. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)

低出生体重児及び新生児に対する臨床試験は実施しておりませんので、低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していません。

## 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： $\beta_2$ 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

服用に際し、水、ミルクあるいは牛乳に溶解してもさしつかえない。なお、本剤を水に溶解した場合、わずかに白濁する。

## 15. その他の注意

$\beta$ 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)

$\beta$ 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<sup>37～39)</sup>

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。

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 $\beta$ 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。

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。局所麻酔作用は弱かった。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。

#### (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<sup>40, 41)</sup>

〔カルテオロール塩酸塩のLD<sub>50</sub>値（mg/kg）〕

動物 (系統)	性	LD <sub>50</sub> 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<sup>42, 43)</sup>

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。

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。

#### (3) 生殖発生毒性試験<sup>44～48)</sup>

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。

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。

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。

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。

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。

#### (4) その他の特殊毒性

##### ① 抗原性試験<sup>49)</sup>

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<sup>50)</sup>

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<sup>51～53)</sup>

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<sup>54)</sup>

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：小児用ミケラン細粒0.2% 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せん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

小児用ミケラン細粒0.2%：[プラスチックボトル]100g

### 7. 容器の材質

キャップ：ポリプロピレン

パッキン：ポリエチレン、ポリプロピレン

ボ ト ル：ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬： ミケラン錠5mg

ミケラン細粒1%

ミケランLAカプセル15mg

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%

同 効 薬：なし

### 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
小児用ミケラン細粒 0.2%	2001 年 8 月 2 日〔販売名変更による〕	21300AMZ00596000

旧販売名：小児用ミケラン500倍細粒 承認年月日：1983年9月27日

## 11. 薬価基準収載年月日

販 売 名	薬価基準収載年月日
小児用ミケラン細粒0.2%	2001年9月19日〔販売名変更による〕

旧販売名：小児用ミケラン500倍細粒 薬価基準収載年月日：1984年3月27日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1988年1月4日

再審査結果公表内容：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・用量に変更なし〕

## 14. 再審査期間

1983年9月27日～1986年10月24日（終了）

## 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

	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
小児用ミケラン細粒0.2%	102520001	2123005C1030	610454035

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 厚生省医薬品副作用情報 No. 77, 3~4, 1986年2月
- 2) 森 忠三ほか：第86回日本小児科学会発表, 1983, 大阪
- 3) 長嶋正実ほか：小児科臨床, **36**(2), 415-427, 1983
- 4) 石原義紀ほか：小児科診療, **42**(6), 772-777, 1979
- 5) 長嶋正実：社内資料（小児科領域における臨床試験）, 1982
- 6) 石原義紀：社内資料（長期投与例および手術施行例の経過）, 1982
- 7) Hashimoto, K. et al. : Jpn., J. Pharmacol., **26**(4), 504-506, 1976
- 8) Yabuuchi, Y. et al. : Jpn., J. Pharmacol., **24**(6), 853-861, 1974
- 9) 岳中典男ほか：日薬理誌, **71**(2), 221-230, 1975
- 10) 山下修司ほか：社内資料（イヌにおける $\beta$ -遮断作用）, 1982
- 11) Taira, N. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **28**(3), 473-483, 1978
- 12) 佐藤 光ほか：臨床成人病, **6**(5), 815-824, 1976
- 13) 仁木敏晴ほか：心臓, **7**(10), 1151-1158, 1975
- 14) Nakagawa, K. et al. : J. Med. Chem., **17**(5), 529-533, 1974
- 15) Morita, S. et al. : Arzneim. Forsch./Drug Res., **27**(II), 12, 2380-2383, 1977
- 16) 森田誠治ほか：日薬理誌, **73**(2), 229-235, 1977
- 17) Ishizaki, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **25**(1), 95-101, 1983
- 18) 藤澤信孝ほか：社内資料（ヒト血漿蛋白結合試験）, 1979
- 19) 郡 英明ほか：応用薬理, **12**(5), 747-750, 1976
- 20) 郡 英明ほか：日薬理誌, **72**(3), 341-350, 1976
- 21) 横島徹熹ほか：社内資料（乳汁移行性試験）, 1976
- 22) Kudo, S. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **52**(6), 479-485, 1997
- 23) 郡 英明ほか：応用薬理, **11**(6), 811-817, 1976
- 24) 森 英雄ほか：薬学雑誌, **97**(4), 350-358, 1977
- 25) 内多 稔ほか：薬学雑誌, **96**(5), 571-577, 1976
- 26) 石原高文ほか：社内資料（代謝産物の一般薬理作用）, 1976
- 27) 笹辺裕行ほか：社内資料（尿中代謝産物の定量）, 1982
- 28) 小富正昭ほか：社内資料（持続性塩酸カルテオロールの開発）, 1984
- 29) 三谷健一ほか：循環科学, **10**(4), 382-385, 1995
- 30) 高田和幸ほか：治療学, **96**(5), 613-617, 1983
- 31) 仲川義人ほか：医薬品相互作用, P192-207, 医薬ジャーナル社, 1995
- 32) Gerber, S.L. et al. : Surv. Ophthalmol., **35**(3), 205-218, 1990
- 33) 関口慶二ほか：薬物相互作用第5版, 医歯薬出版, 1990
- 34) Hassell, A.B. et al. : Brt. Med. J., **298**, 675, 1989
- 35) 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
- 36) 斉藤寛和ほか：循環科学, **11**(1), 20-24, 1991
- 37) 桧山隆司ほか：応用薬理, **11**(4), 437-461, 1976
- 38) 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
- 39) Sekiya, A. et al. : Pharmacometrics, **9**(3), 357-362, 1975
- 40) 田中暢幸ほか：応用薬理, **11**(2), 159-164, 1976
- 41) 田中暢幸ほか：応用薬理, **11**(2), 165-171, 1976
- 42) 田中暢幸ほか：応用薬理, **11**(2), 173-195, 1976
- 43) 藤村 一ほか：応用薬理, **12**(5), 703-730, 1976
- 44) Tanaka, N. et al. : J. Toxicol. Sci., **4**(1), 47-58, 1979
- 45) 田中暢幸ほか：応用薬理, **11**(2), 211-219, 1976
- 46) Tamagawa, M. et al. : J. Toxicol. Sci., **4**(1), 59-78, 1979
- 47) 田中暢幸ほか：応用薬理, **11**(2), 221-229, 1976

- 48) 田中暢幸ほか：応用薬理, **11**(2), 231-237, 1976
- 49) 中桐直人ほか：応用薬理, **17**(4), 663-671, 1979
- 50) 宮内照雄ほか：応用薬理, **13**(3), 353-361, 1977
- 51) 黒住正雄ほか：社内資料（マウスにおけるがん原性試験）, 1976
- 52) 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
- 53) 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
- 54) Tanaka, N. et al.：J. Phamacol. Exp. Ther., **224**(2), 424-430, 1982

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

---

1. その他の関連資料  
該当しない

