

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

高血圧症・狭心症・不整脈治療剤
本態性振戦治療剤

アロチノロール塩酸塩錠5mg「DSP」 アロチノロール塩酸塩錠10mg「DSP」 Arotinolol Hydrochloride

アロチノロール塩酸塩錠

剤形	糖衣錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠5mg：1錠中 日局アロチノロール塩酸塩 5mg 錠10mg：1錠中 日局アロチノロール塩酸塩 10mg
一般名	和名：アロチノロール塩酸塩 洋名：Arotinolol Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年 1月 12日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2012年 6月 22日（販売名変更による） 発売年月日：1985年 12月 17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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 A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり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
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	2
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	3
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	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	5
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	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）	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	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	8
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	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	15

3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	17
6. 排泄	17
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	20
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	26
16. その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
XI. 文献	31
1. 引用文献	31

2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
XIII. 備考	33
その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

住友化学工業株式会社（現 住友化学株式会社）は、1973年初頃、病態モデルの一つである高血圧自然発症ラット（SHR）を用いた新しい降圧剤のスクリーニング手法の開発に成功した。これを契機に、降圧作用と作用の持続性をもったβ遮断剤を探索するため、数百にのぼる新規アミノアルコール誘導体を合成し検討した結果、チアゾリールアミノアルコール誘導体の一つである 5-{2-[(2RS)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-

2-hydroxypropylsulfanyl]-1,3-thiazol-4-yl}thiophene-2-carboxamide monohydrochloride（アロチノロール塩酸塩）が発見された。この化合物はpropranololの2～5倍のβ遮断作用とその1/8程度のα遮断作用を有し、かつこれらに基づく独特な降圧作用を示し、その作用は持続的であった。1985年に本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、頻脈性不整脈に臨床上有用と認められ承認された。また、本剤は内因性交感神経刺激作用の無いこと、β₂遮断作用を示すことなど抗振戦作用が期待できる特徴を有しており、1995年本態性振戦の効果が追加承認された。

本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈については1992年2月に、本態性振戦については1999年6月に再審査申請を行った結果、それぞれ1994年3月、2002年3月、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、本剤は『アルマル錠5錠10』の名称で販売していたが、2012年1月に名称類似に関連した医療事故防止対策の一環として、販売名を『アロチノロール塩酸塩錠5mg「DSP」/錠10mg「DSP」』に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)アロチノロール塩酸塩はβ遮断作用と、臨床的に有用な属性としてのα遮断作用が組み合わされたβ遮断剤で、そのα遮断作用は、冠循環及び血行動態におけるβ遮断剤のデメリットを補っている。（「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2)1日2回分割投与で安定した血中濃度が得られる。（「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (3)本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、頻脈性不整脈、本態性振戦を対象とした臨床試験において、本剤の有用性が認められた。（「V-3. 臨床成績」の項参照）
- (4)重大な副作用として、心不全、房室ブロック、洞房ブロック、洞不全症候群、徐脈が認められている。（「VIII-8-(2)重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」、錠 10mg 「DSP」

(2) 洋名

Arotinolol Hydrochloride

(3) 名称の由来

成分名 + 剤形 + 含量 + 「DSP」とした。「DSP」は社名の略称。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アロチノロール塩酸塩（JAN）

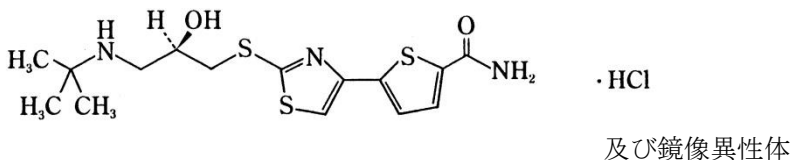
(2) 洋名（命名法）

Arotinolol Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

β受容体拮抗薬：-olol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₂₁N₃O₂S₃ · HCl

分子量：408.00

5. 化学名（命名法）

5-{2-[(2RS)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropylsulfanyl]-1,3-thiazol-4-yl}thiophene-2-carboxamide monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：S-596

7. CAS登録番号

68377-91-3 アロチノロール塩酸塩
(68377-92-4 アロチノロール)

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～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

(測定温度 20℃)

溶 媒	日局記載	1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)
ジメチルスルホキシド	溶けやすい	6
メ タ ノ ー ル	溶けにくい	120
水	溶けにくい	180
エ タ ノ ー ル (99.5)	極めて溶けにくい	1100
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない	10000 以上

(3) 吸湿性

相対湿度 85%における重量変化を測定した結果、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：約 235℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.4（滴定法）

(6) 分配係数

(オクタノールー水系)

pH	P	log P	pH	P	log P
1	1.152	0.06	7	1.197	0.08
2	0.015	-1.82	8	7.468	0.87
3	0.032	-1.50	9	46.727	1.67
4	0.058	-1.24	10	156.5	2.19
5	0.165	-0.78	11	261.5	2.42
6	0.289	-0.54	12	104	2.02

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル：メタノール溶液（1→75000）につき測定

吸収の極大 266nm 付近及び 317nm 付近

吸収の極小 246nm 付近及び 278nm 付近

旋光性：メタノール溶液（1→125）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(試験項目：性状、紫外吸収スペクトル、乾燥減量、薄層クロマトグラフィー、含量)

試験区分	保存条件		包装形態	保存期間	試験結果
長期 保存試験	室温 (遮光)		ガラス瓶 (気密)	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50°C (遮光)	ガラス瓶 (気密)	6 ヶ月	変化なし
	湿度	40°C、75%RH (遮光)	ガラス瓶 (開せん)	6 ヶ月	変化なし
	光	室内散光	ガラス製ペトリ皿 (密閉)	3 ヶ月	変化なし
		蛍光灯 (1000lx)	ガラス製ペトリ皿 (密閉)	30 日	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「アロチノロール塩酸塩」による。







4. 有効成分の定量法

日局「アロチノロール塩酸塩」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	色・剤形	表面	裏面	側面	直径	厚さ	重量
アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」	白色の糖衣錠				約 7.6mm	約 4.2mm	約 185mg
アロチノロール塩酸塩錠 10mg 「DSP」	うすいだいだい色の糖衣錠				約 7.6mm	約 4.2mm	約 185mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠 5mg :  531 [本体、包装 (PTP 等) に記載]

錠 10mg :  532 [本体、包装 (PTP 等) に記載]

(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

アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」 : 1 錠中日局アロチノロール塩酸塩 5mg

アロチノロール塩酸塩錠 10mg 「DSP」 : 1 錠中日局アロチノロール塩酸塩 10mg

(2) 添加物

販売名	アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」	アロチノロール塩酸塩錠 10mg 「DSP」
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、硫酸カルシウム、タルク、カオリン、アラビアゴム末、酸化チタン、ベントナイト、マクロゴール 6000、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、硫酸カルシウム、タルク、カオリン、アラビアゴム末、酸化チタン、ベントナイト、マクロゴール 6000、カルナウバロウ、黄色五号アルミニウムレーキ

(3) その他

該当資料なし

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

錠 5mg、錠 10mg (PTP 包装：ポリプロピレン)

(試験項目：性状、紫外吸収スペクトル、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー、含量)

試験区分	保存条件		包装形態	保存期間	試験結果
長期 保存試験	室温		PTP 包装	36 ヶ月	変化なし
			ポリエチレン瓶		変化なし
苛酷試験	温度	50°C	PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40°C、75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
	光	室内散光	PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
		蛍光灯 (1000lx)	PTP 包装	30 日 (72 万 lx・hr)	変化なし

錠 10mg (PTP 包装：ポリ塩化ビニル)

(試験項目：含量、性状、確認試験、溶出試験、含量均一性試験)

試験区分	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
加速試験	40°C、75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし

また、無包装状態の錠 5mg、錠 10mg の安定性は以下のとおりである。

錠 5mg (試験項目：性状、含量、硬度、崩壊性)

保存条件		包装形態	保存期間	試験結果
温度	40°C	茶ガラス瓶 密栓	3 ヶ月	変化なし (性状、硬度のみ実施)
湿度	25°C、75%RH	茶ガラス瓶 開栓	6 ヶ月	硬度の低下が認められた。(規格内*)
光	蛍光灯 (1000lx)	無色シャーレ蓋つ き	50 日 (120 万 lx・hr)	変化なし

錠 10mg (試験項目：性状、含量、硬度、崩壊性)

保存条件		包装容器	保存期間	試験結果
温度	40°C	茶ガラス瓶 密栓	3 ヶ月	変化なし (性状、硬度のみ実施)
湿度	25°C、75%RH	茶ガラス瓶 開栓	3 ヶ月	硬度の低下が認められた。(規格内*)
光	蛍光灯 (1000lx)	無色シャーレ蓋つ き	25 日 (60 万 lx・hr)	だいたい色の退色が認められた。

*硬度変化が 30%以上で、硬度 2.0kgf 以上

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

局外規「アロチノロール塩酸塩錠」に適合する。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)ライネック塩試液による定性反応 (2級アミン)
- (2)日局 紫外可視吸光度測定法
- (3)日局 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

アロチノロール塩酸塩は合成上、副生物又は未反応物として、5-[2-[(3-三級ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロピル) チオ] -4-チアゾリル] -2-チオフェンカルボン酸塩酸塩、5-(2-メルカプト-4-チアゾリル) -2-チオフェンカルボキサミドなどの混在が予想される。

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

「V-2. 用法及び用量」の項参照

2. 用法及び用量

■効能・効果、用法・用量

○本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、頻脈性不整脈

通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日20mgを2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減することとするが、効果不十分な場合は、1日30mgまで増量することができる。

○本態性振戦

通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする。

【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、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

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

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名		有効性（「中等度改善」以上）
本態性高血圧症		67.3%（332例/493例）
狭心症		67.0%（191例/285例）
頻脈性不整脈	上室性期外収縮	70.4%（38例/54例）
	心室性期外収縮	58.2%（78例/134例）
	洞性頻脈	92.5%（37例/40例）
本態性振戦		59.4%（228例/384例）

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健常成人7例に、アロチノロール塩酸塩2.5mg、5mg、10mgを1回経口投与した結果、全身状態、行動、血液検査、尿検査などに異常は認められなかった。

〔社内資料〕

2) 反復投与試験

健常成人各3例に、アロチノロール塩酸塩7日間反復投与〔20mg/日、分2〕又は5日間反復投与〔20mg/日（分2）2日間に引き続き30mg/日（分3）3日間〕した。いずれの場合も脈拍数や血圧の軽度の低下以外には薬剤による著明な変化は認められなかった（7日間投与の場合：脈拍数が約18～27%低下、5日間投与の場合：拡張期血圧が10～20mmHg程度低下）。

〔社内資料〕

注）本剤の本態性高血圧症・狭心症・頻脈性不整脈・本態性振戦に対して承認されている用量・用量は1日30mgまで、1日2回である。

(4) 探索的試験

1) 本態性高血圧症

- ① 本態性高血圧症 71 例を対象に、アロチノロール塩酸塩 20mg/日 (分 2) より投与開始し、効果不十分な場合は 2 週毎に 50mg/日まで増量した (治療期間: 8 週間)。その結果、降圧効果と投与量の増加に伴う心拍数減少を勘案し、アロチノロール塩酸塩の降圧剤としての用量は、20~40mg/日が適切であると考えられた¹⁾。

[池田正男ほか: 基礎と臨床, 18: 639, 1984]

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 1 日 30mg まで、1 日 2 回である。

- ② 本態性高血圧症 50 例を対象に、血圧の日内変動における影響についてアロチノロール塩酸塩 10~40mg/日を 1 日 1 回投与と 2 回分割投与との比較試験にて検討した (治療期間: 5~7 日間)。その結果、安定した降圧効果を得ることにおいては 1 日 2 回分割投与が望ましいと判断された²⁾。

[池田正男ほか: 基礎と臨床, 18: 861, 1984]

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 1 日 30mg まで、1 日 2 回である。

2) 狭心症³⁾

狭心症 41 例を対象に、アロチノロール塩酸塩 10~30mg/日 (分 2 又は 3) を 2~4 週間投与した。その結果、抗狭心効果は投与量との間に相関がみられ、至適用量は 20~30mg/日であり、投与回数は 1 日 2 回で十分臨床効果が期待できると考えられた。

[吉利 和ほか: 薬理と治療, 11: 5223, 1983]

3) 本態性振戦: 前期第 II 相臨床試験⁴⁾

本態性振戦 71 例を対象に、アロチノロール塩酸塩 10mg/日 (分 2) より開始、必要に応じ最高 30mg/日まで増量して 6 週間投与し、本剤の有効性、及び至適用量を検討した。その結果、10~20mg/日 (分 2) 投与は本態性振戦症状改善に優れた有用性が期待できることが示唆された。

[高橋 昭ほか: 神経治療学, 10: 229, 1993]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 本態性高血圧症

本態性高血圧症 174 例を対象に、アロチノロール塩酸塩 20mg/日 (分 2) より投与開始し、臨床効果によって 40mg/日まで適宜増減して、12 週間連続投与した。その結果、20~40mg/日 (分 2) にて有用な降圧剤と考えられた。

[社内資料]

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 1 日 30mg まで、1 日 2 回である。

② 狭心症

狭心症 178 例を対象に、アロチノロール塩酸塩 20mg/日 (分 2) より投与開始し、適宜増減して投与した (治療期間: 4 週間以上)。その結果、20~30mg/日 (分 2) で各種狭心症に優れた臨床効果を示し、かつ安全性も高く、抗狭心症薬として臨床上有用な薬剤と考えられた⁵⁾。

[吉利 和ほか: 基礎と臨床, 17: 1965, 1983]

③ 頻脈性不整脈

頻脈性不整脈 134 例を対象に、狭心症における試験結果に準じてアロチノロール塩酸塩 20~40mg/日 (分 2) (但し、最初の 2 週間は 20mg/日) を 4 週間投与した。その結果、20~30mg/日 (分 2) で洞性頻脈、期外収縮などの不整脈に対して有効であり、抗不整脈薬として臨床上有用と考えられた^{6,7)}。

[吉利 和ほか: 薬理と治療, 11: 4449, 1983]

[神川 正ほか: 薬理と治療, 12: 307, 1984]

注) 本剤の頻脈性不整脈に対して承認されている用法・用量は 1 日 30mg まで、1 日 2 回である。

④ 本態性振戦: 後期第 II 相臨床試験⁸⁾

本態性振戦 188 例に対して、アロチノロール塩酸塩 10mg/日又は 20mg/日 (分 2) を 4 週間投与した。その結果、本態性振戦の治療に有用であり、至適用量は 10~20mg/日が妥当と判断された。

[柳澤信夫ほか: 臨床医薬, 9: 1343, 1993]

2) 比較試験

①本態性高血圧症⁹⁾

本態性高血圧症（軽症～中等症）347例に対して、アロチノロール塩酸塩 20mg/日（分2）又はプロプラノロール塩酸塩 60mg/日（分3、対照薬）を初期投与量とし、降圧目標が達せられない場合はアロチノロール塩酸塩 40mg/日又はプロプラノロール塩酸塩 120mg/日まで増量することで、治療期を12週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

〔池田正男ほか：臨床評価, 12: 611, 1984〕

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日 30mg まで、1日 2回である。

②狭心症¹⁰⁾

狭心症 136例に対して、アロチノロール塩酸塩 20mg/日（分2）又はプロプラノロール塩酸塩 60mg/日（分3、対照薬）を初期投与量とし、効果が不十分な場合はアロチノロール塩酸塩 30mg/日又はプロプラノロール 90mg/日まで増量することで、治療期を4週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

〔吉利 和ほか：臨床評価, 11: 591, 1983〕

③頻脈性不整脈

心室性期外収縮 84例に対して、アロチノロール塩酸塩 20mg/日（分2）又はプロプラノロール塩酸塩 60mg/日（分3、対照薬）を投与し、治療期を1～2週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた¹¹⁾。

〔吉利 和ほか：臨床評価, 11: 623, 1983〕

上室性期外収縮 43例に対して、アロチノロール塩酸塩 20mg/日（分2）又はプラセボを投与し、治療期を1～2週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

〔社内資料〕

④本態性振戦：第Ⅲ相群間比較試験¹²⁾

本態性振戦 264例に対してアロチノロール塩酸塩（10mg/日から投与を開始し、効果が不十分かつ忍容性が良好である場合は 20mg/日に変更）又はプラセボを投与し、治療期間を4週間として、二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

〔柳澤信夫ほか：医学のあゆみ, 165: 215, 1993〕

3) 安全性試験

①本態性高血圧：長期投与試験¹³⁾

本態性高血圧症（軽症～中等症）76例に対して、アロチノロール塩酸塩 20mg/日（分2）を初期投与量とし、臨床効果により適宜増減し、治療期を12ヵ月間とした。本剤は、単独あるいは他の降圧剤との併用投与で十分な降圧作用が認められ、長期にわたり安全かつ有効に使用しうる薬剤と考えられた。また、薬剤耐性も認められなかった。

〔阿部 裕ほか：臨床と研究, 62: 243, 1985〕

②本態性振戦：長期投与試験¹⁴⁾

本態性振戦 75例を対象に、アロチノロール塩酸塩 10～30mg/日（分2）を6～12ヵ月間投与した。その結果、長期投与において効果の減弱もなく安定した作用を示し、高い忍容性が認められた。

〔高橋 昭ほか：臨床医薬, 9: 1373, 1993〕

4) 患者・病態別試験

糖尿病を合併した本態性高血圧¹⁵⁾

高血圧を合併した糖尿病 16例につきアロチノロール塩酸塩の糖代謝に及ぼす影響を検討した。20mg/日（分2）から投与開始し、効果不十分で副作用がない場合は 60mg/日まで増量した。治療期間は原則として12週間とした。その結果、糖尿病に対して耐糖能や血糖コントロールを悪化させることはなく、糖代謝に対する悪影響は認められなかった。

〔赤澤好温ほか：診療と新薬, 23: 131, 1986〕

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日 30mg まで、1日 2回である。

(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本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈に対する使用成績調査

安全性

全調査症例 11401 例中、2.50% (285/11401) に副作用が発現し、承認時までの副作用発現率 10.82% (127/1174) に比して低く、また、既知の副作用でその発現率が高くなったものはなかった。

有効性

●本態性高血圧症（軽症～中等症）

有効性評価症例 10021 例中、全般改善効果は「著明改善」2352 例、「改善」4729 例で、判定不能を除く「改善」以上の症例率（改善率）は 71.7% (7081/9875) であった。また、降圧効果は、投与前血圧が 160/95mmHg 以上、かつ WHO 重症度 I～II 期の症例で、本剤 6 週以上投与症例について、「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン（村上ほか，1979）」の降圧度判定基準に準拠して「下降」以上と判定し得た症例率（有効率）は 78.8% (3470/4401) であった。

●狭心症

有効性評価症例 370 例中、全般改善効果は「著明改善」79 例、「改善」205 例で、判定不能を除く「改善」以上の症例率は 77.6% (284/366) であり、承認時までの二重盲検比較試験と有意な差は認められなかった。

●頻脈性不整脈

有効性評価症例 761 例中、全般改善効果は「著明改善」162 例、「改善」380 例で、判定不能を除く「改善」以上の症例率は 72.5% (542/748) であった。

②本態性振戦に対する使用成績調査、特別調査

●使用成績調査（観察期間 4 週間）

安全性については、副作用発現症例率が 9.90% (132/1333 例) であり、承認時までの調査の発現率 20.8% (84/403 例) より高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は使用成績調査で徐脈 2.70% (36 件)、低血圧 2.25% (30 件)、めまい 2.10% (28 件) であり、承認時までの調査と同様であった。

有効性については、無効率（最終全般改善度「不変」又は「悪化」）が 16.3% (205/1256 例) であり、承認時の 13.5% (52/384 例) と比較して、有意な差は認められなかった。

●特別調査（長期使用に関する調査：観察期間 12 ヶ月）

使用成績調査の登録症例のうち、標準観察期間終了時に投与が継続されていて長期の調査が可能な全症例について調査を実施した。

安全性については、副作用発現症例率が 17.6% (60/341 例) であり、発現した主な副作用は徐脈、めまい、低血圧であった。長期使用により発現率が上昇している症状として高尿酸血症、高トリグリセライド血症等が認められたが、重篤なものはない。一方、比較的早期に発現する症状としては消化器障害が認められた。また、本態性振戦患者の血圧・脈拍に対する本剤の影響が検討されたが、特段の問題点は検出されなかった。

有効性については、無効率（最終全般改善度「不変」又は「悪化」）が 14.8% (48/325 例) であり、使用成績調査における無効率 16.3% (205/1256 例) より高値ではなかった。

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

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

交感神経 α 、 β 遮断剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

β 及び α 遮断作用により、心拍数、心拍出量の減少、末梢血管抵抗の亢進抑制、レニン分泌抑制等を示し、降圧、抗狭心症、抗不整脈作用を示す。

また、骨格筋の β_2 遮断作用により抗振戦作用を発現し、その作用は末梢性であると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) α 、 β 遮断作用

高血圧及び血圧が良好にコントロールされた患者を対象とした試験で、 α 及び β 遮断作用を示し、その作用比はおよそ 1 : 8 であることが認められている¹⁶⁾。

2) 降圧作用

高血圧自然発症ラット (SHR) 及び脳卒中易発症ラット (SHR-SP) 等の病態モデルを用いた実験で、血圧を著明に低下させ、また SHR-SP では、高血圧に伴う心・腎等の血管病変の発生を抑制することが認められている^{17~19)}。

本剤は、適度な α 遮断作用により末梢血管抵抗を上昇させることなく、 β 遮断作用による降圧作用を示すと考えられる。

3) 抗狭心症作用

β 遮断作用により亢進した心機能を抑制し、心筋酸素消費量を減少させ、心筋酸素の需要と供給の不均衡を是正する。一方、狭心症モデル動物 (イヌ) を用いた実験で、 α 遮断作用により冠血管抵抗を減少させる傾向が認められている^{20~24)}。

4) 抗不整脈作用

メチルクロロホルム誘発不整脈 (マウス) 及びメチルクロロホルム-アドレナリン誘発不整脈 (イヌ) において確認されている²⁵⁾。

5) 抗振戦作用

オキシトレモリン誘発振戦 (マウス)^{26,27)}、TRH 誘発振戦 (マウス)²⁷⁾ 及び MPTP 誘発振戦 (サル)²⁸⁾ において確認されている。

本剤は骨格筋の β_2 遮断作用により抗振戦作用を発現し、その作用は末梢性であると考えられる²⁹⁾。

6) その他の薬理作用

ラット、ウサギを用いた実験で、内因性交感神経刺激作用及び膜安定化作用は認められていない²⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

アロチノロール塩酸塩及び代謝体の測定は薄層クロマトグラフィー・蛍光分光光度法、ガスクロマトグラフィー、GC-MS 及び高速液体クロマトグラフィーにより行った。

(1) 治療上有効な血中濃度

最低有効血中濃度：20ng/mL

(健常成人で運動負荷試験の double products の上昇抑制³⁰⁾を指標とした時)

(2) 最高血中濃度到達時間

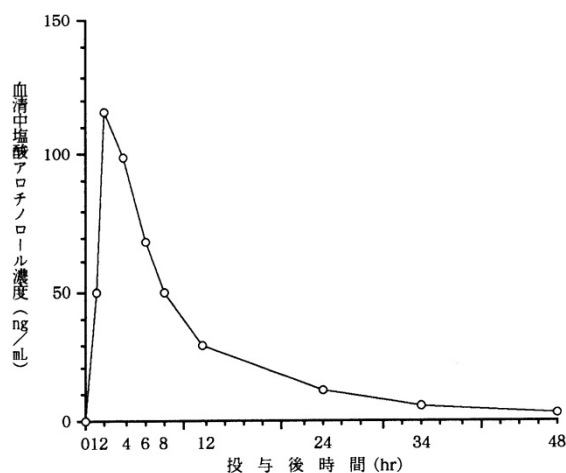
「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健常成人の場合

① 単回投与

健常成人に1回10mgを経口投与した場合、約2時間後に最高血清中濃度に達し(117ng/mL)、その半減期は約10時間であった。



ヒトにアロチノロール塩酸塩 10mg 経口投与後の血清中濃度 (n=16)

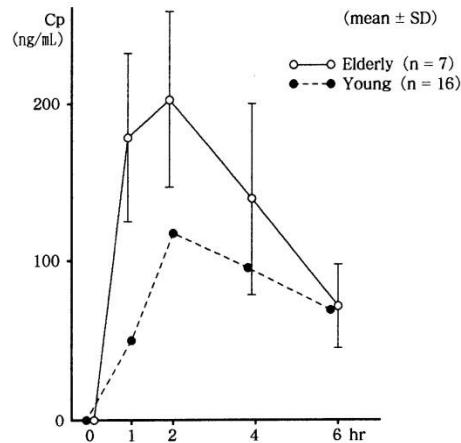
② 連続投与

健常成人に1回10mgを1日2回連続投与時の血清中濃度は、1回経口投与時の結果から20~140ng/mLで推移すると予測される。一方、本態性高血圧患者に1回10mgを1日2回7日間連続経口投与した場合の平均血清中濃度は50~110ng/mLの範囲で日内変動し、予測値の範囲内にあった。

従って、本剤1日20mg(分2)の投与により20ng/mL以上の血清中濃度で推移するが蓄積性はないものと考えられる。

2)高齢者の場合³¹⁾

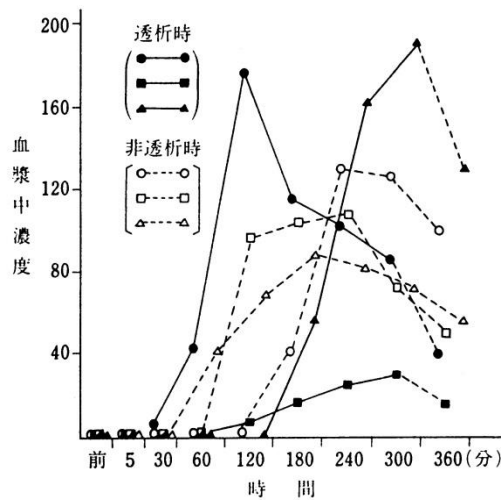
老年（平均年齢 75.7 歳）高血圧患者に 1 回 10mg を経口投与した場合、最高血中濃度値は 220ng/mL であり若年者に比べて有意に高かった。（降圧効果は若年者とほぼ同等であった。）



アロチノロール塩酸塩 10mg 1 回経口投与後の血中濃度の変化

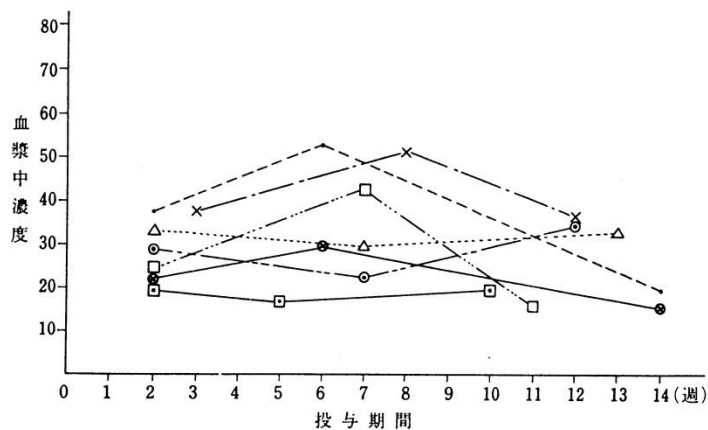
3)血液透析症例の場合³²⁾

血液透析症例 3 例にアロチノロール塩酸塩 10mg を透析直前に経口投与し、同症例の非透析時と比較した。その結果、透析による影響はほとんどないと考えられた。



アロチノロール塩酸塩の透析性

血液透析症例 10 例にアロチノロール塩酸塩を非透析日 1 日 20mg を分 2 で 3 ヶ月間経口投与した。アロチノロール塩酸塩の血漿中濃度は個々の症例による違いが観察されたものの、長期連続投与による蓄積傾向は認められなかった。



血液透析症例に対するアロチノロール塩酸塩投与時の蓄積性

(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

該当項目に記載

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

1-compartment model を適用した場合の血中濃度半減期は、7.2 時間であった³⁰⁾。（健常男子 6 名、15mg 投与）

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト 91.2% (*in vitro*、平衡透析法)
アロチノロール塩酸塩添加濃度は 0.2 μ g/mL

(8) その他 (生物学的同等性)

健常成人 16 例にアロチノロール塩酸塩錠 5mg 及び錠 10mg を 1 回 10mg 経口投与した。両製剤間の AUC 及び Cmax には差がなく、生物学的に同等であると考えられた。

錠 5mg : AUC 1025.0 ± 82.6 ng · hr/mL
Cmax 117.3 ± 12.1 ng/mL

錠 10mg : AUC 1132.7 ± 100.6 ng · hr/mL
Cmax 136.9 ± 10.1 ng/mL

3. 吸収

該当資料なし

(参考)

動物での吸収

- 1) ¹⁴C-アロチノロール塩酸塩を 5mg/kg 経口投与した場合、血清中 ¹⁴C 濃度はマウスで 2 時間後、ラットで 4 時間後に最高に達し、ともに 2 相性の低下を示し、消失相の半減期はマウスで 14 時間、ラットで 22 時間であった³³⁾。
- 2) 血清中 ¹⁴C 濃度に種差が認められ、ウサギ・イヌ・リスザルで高くマウス・ラットで低かった。
- 3) 性差は認められず、経口 AUC は静脈内 AUC の 50% 以上であった (ラット³³⁾・イヌ)。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(参考)

血液—脳関門通過性は低く、¹⁴C-アロチノロール塩酸塩 5mg/kg を経口投与した場合、ラット³³⁾では最高血清中濃度時の脳中 ¹⁴C 濃度は検出限界以下であった。イヌ、リスザルでは脳/血清比は 1/20 以下であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

胎仔移行性は低く、妊娠 20 日目の雌ラットに ¹⁴C-アロチノロール塩酸塩 10mg/kg を経口投与した場合、胎仔血清中 ¹⁴C 濃度は母体の約 1/4 であり胎仔肝臓中 ¹⁴C 濃度は母体の 1/20 以下であった。また妊娠 14~20 日の 7 回連続投与によってもそのレベル及び比は変わらなかった³³⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。分娩 14 日目の母ラットに ¹⁴C-アロチノロール塩酸塩投与後 (5mg/kg、経口) 4 時間目の乳汁中 ¹⁴C 濃度 (0.3 µgeq/mL) は血清中 ¹⁴C 濃度の約 2 倍の濃度であった。

しかし、授乳中の母ラットに ¹⁴C-アロチノロール塩酸塩 10mg/kg を 14 日間連続経口投与した場合、乳仔の肝臓及び血清中 ¹⁴C 濃度は何れも母体の約 1/20 であった³³⁾。

(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)

1) ¹⁴C-アロチノロール塩酸塩を経口投与した場合、臓器中 ¹⁴C 濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓と肺で高かった。(ラット³³⁾、マウス³³⁾、イヌ、リスザル)

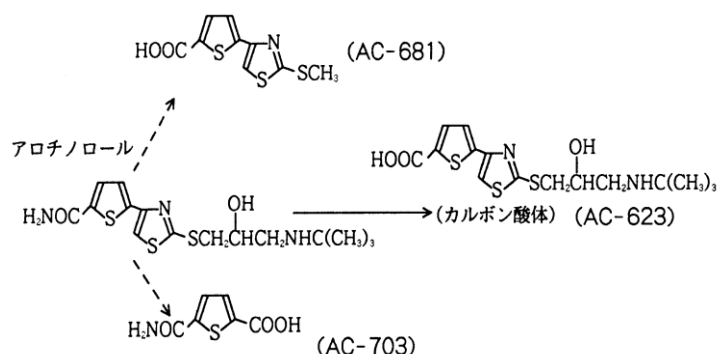
2) 性・動物種・加齢・病態・連続投与による差を認めなかった。

3) 有色小動物 (マウス・ラット) では他の β 遮断剤と同様にブドウ膜への ¹⁴C の取り込みを認めた³³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトに経口投与した場合、血中及び尿中に認められる主要代謝体として、アロチノロールのカルバモイル基が加水分解された活性代謝体であるカルボン酸体 (AC-623) がみられ、その他に2種類の微量の代謝体が尿中に同定されている。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

主に肝エステラーゼにより代謝され、主要代謝体の AC-623 が生成する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

ただし、最高血中濃度の個体差が他のβ遮断剤に比べて小さいことや投与量に対して血中濃度のレベルが高いことから、初回通過効果を受けにくいと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

AC-623: アロチノロール塩酸塩と同程度のβ遮断作用あり。α遮断作用なし。

AC-681、AC-703: β遮断作用、α遮断作用はない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

AC-623: 消失期の t_{1/2} 6時間

AUC はアロチノロール塩酸塩の約 1/4

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

10mg を経口投与した時、24時間までに、投与量の3.6~5.2%が未変化体、2.9%が AC-623、0.4%が AC-703、0.3%が AC-681 として尿中へ排泄された。

「VII-5-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(参考)

ラットに¹⁴C-アロチノロール塩酸塩 5mg/kg を1回経口投与した場合、投与後48時間までに、糞中に投与¹⁴Cの84%、尿中13%と大部分が体外に排泄された³³⁾。

1) 糞中排泄率が高く、尿中排泄率はウサギ (43%) > イヌ (33%) > マウス (28%) > リスザル (25%) > ラット (13%) の順であった。

2) 尿中排泄率は高用量で増加し、非経口投与で高かった (ラット)³³⁾。

3) 胆汁中排泄率 (ラット) は約20%であり、その約30%が腸肝循環して再吸収された³³⁾。

(2) 排泄率

「VII-6-(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「VII-6-(1) 排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

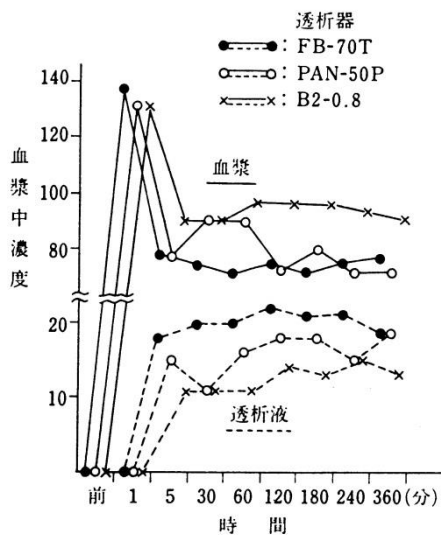
8. 透析等による除去率

該当資料なし

(参考)

アロチノロール塩酸塩の *in vitro* における透析性を検討した。血漿中のアロチノロール塩酸塩は透析膜に関係なく、透析開始時に比べ、減少する傾向を認めたものの、360分後でも残存していた。一方透析液中には一定量以上は出現しなかった³²⁾。

「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度 3)血液透析症例の場合」の項参照



アロチノロール塩酸塩の透析性 (*in vitro*)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 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〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
- (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〔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。〕
- (3) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮させ喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。〕
- (4) 心原性ショックのある患者〔心機能を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 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〕
- (8) 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〕
- (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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-2. 用法及び用量」の項参照

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) うっ血性心不全のおそれのある患者（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。）〔心機能を抑制しうっ血性心不全の症状が悪化するおそれがある。〕
- (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〔低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
- (3) 低血圧、徐脈、房室ブロック(I度)のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝、排泄が影響をうける可能性がある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6) 末梢循環障害(レイノー症候群、間欠性跛行症等)を有する患者〔末梢血管の拡張を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1)投与が**長期間にわたる場合は**、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。
- (2)類似化合物(プロプラノロール)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。
- (3)**手術前 48 時間は投与しない**ことが望ましい。
- (4)**本態性振戦への使用にあたっては**、十分な観察、診断により類似の振戦を生ずる他の疾患との区別を行い、本態性振戦と鑑別された症例のみに投与すること。
- (5)**本態性振戦に投与した場合は**徐脈、めまい、低血圧等が高血圧患者に投与した時に比べ、多くみられることがあるので観察を十分に行い症状が認められた場合は減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (6)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。

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)	過剰の抑制を来すことがある。減量するなど慎重に投与すること。	レセルピン等の交感神経抑制作用と本剤の β 遮断作用が相加的に作用する可能性がある。
血糖降下剤	血糖降下作用が増強されることがある。	血糖回復作用が本剤の β 遮断作用により妨げられる可能性がある。また、低血糖時の頻脈等の症状を本剤の β 遮断作用がマスクすることがある。
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ることがある。	両剤の陰性変力作用及び房室伝導抑制作用を相加的に増強する可能性がある。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象を増強し、血圧が上昇する可能性がある。	クロニジンは α_2 受容体に選択的に作用してノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止により血中ノルアドレナリンが上昇する。この時、 β 遮断作用が存在するとノルアドレナリンの α 受容体刺激作用のみが働き、急激な血圧上昇が発現する可能性がある。

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 ジソピラミド、プロカイ ンアミド、アジマリン等 アミオダロン ソタロール	過度の心機能抑制があらわれることがある。 減量するなど慎重に投与すること。	両剤の心機能抑制作用を相加的に増強する可能性がある。
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれることがある。 心機能に注意し、減量するなど慎重に投与すること。	両剤の作用(心刺激伝導抑制作用)を相加的に増強する可能性がある。
フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に併用すると徐脈が増強されることがある。	ともに徐脈を引き起こすおそれがある。
非ステロイド性抗炎症剤	本剤の降圧作用が減弱することがある。	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。
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強することがある。 減量するなど慎重に投与すること。	両剤の降圧作用を相加的に増強する可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験における調査症例 1577 例中 211 例(13.4%)、承認後の使用成績調査症例 12734 例中 417 例(3.3%)、計 14311 例中 628 例(4.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は徐脈 177 件(1.2%)、めまい・ふらつき 105 件(0.7%)、脱力・倦怠感 64 件(0.4%)であった。また、主な臨床検査値の異常は、AST(GOT)上昇 36 件(0.3%)、ALT(GPT)上昇 39 件(0.3%)、中性脂肪値の上昇 33 件(0.2%)、尿酸値の上昇 19 件(0.1%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

心不全、房室ブロック、洞房ブロック、洞不全症候群(0.1%未満)；徐脈(0.1~5%未満)
心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{※2)}
循環器	胸痛・胸部不快感、めまい・ふらつき、立ちくらみ、低血圧	心房細動、末梢循環障害（レイノー症状、冷感等）、動悸・息切れ	
精神神経系	脱力・倦怠感、頭痛・頭重、眠気	抑うつ、不眠	
消化器	軟便・下痢、腹部不快感、腹痛、悪心・嘔吐	食欲不振、消化不良、腹部膨満感、便秘	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇	ALP、LDH、 γ -GTP の上昇	
呼吸器		気管支痙攣、喘鳴、咳嗽	
泌尿・生殖器		BUN、クレアチニンの上昇	インポテンス
眼		霧視、眼精疲労	(類薬) 涙液分泌減少 ^{※1)}
過敏症 ^{※1)}		発疹、蕁麻疹、掻痒、灼熱感	
その他	中性脂肪値、尿酸値の上昇	総コレステロール、空腹時血糖値、CK (CPK) の上昇、白血球増多、浮腫、しびれ、心胸郭比の増大、筋肉痛、口渇	脱毛

※1) 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。
 ※2) 市販後の自発報告又は類薬での報告のため頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	本態性高血圧症・狭心症・頻脈性不整脈			本 態 性 振 戦			総 合 計
	承認時迄の調査	使用成績調査	合 計	承認時迄の調査	使用成績調査	合 計	
調査症例数	1174	11401	12575	403	1333	1736	14311
副作用発現症例数	127	285	412	84	132	216	628
副作用発現件数	187	393	580	135	186	321	901
副作用発現症例率 (%)	10.82	2.50	3.28	20.84	9.90	12.44	4.39
副作用名	副作用発現件(例)数 (%)						
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.09)	11 (0.10)	12 (0.10)	1 (0.25)		1 (0.06)	13 (0.09)
紅斑性発疹		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
蕁麻疹		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
痒痒		4(0.04)	4(0.03)				4(0.03)
発疹	1(0.09)	6(0.05)	7(0.06)				7(0.05)
筋・骨格系障害	1 (0.09)		1 (0.01)		1 (0.08)	1 (0.06)	2 (0.01)
筋肉痛	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
*筋不快感					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	23 (1.96)	57 (0.50)	80 (0.64)	13 (3.23)	30 (2.25)	43 (2.48)	123 (0.86)
*緊張亢進		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
*昏迷		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
頭痛	8(0.68)	11(0.10)	19(0.15)	4(0.99)	3(0.23)	7(0.40)	26(0.18)
知覚減退	3(0.26)	3(0.03)	6(0.05)	1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	8(0.06)
めまい	18(1.53)	49(0.43)	67(0.53)	10(2.48)	28(2.10)	38(2.19)	105(0.73)
自律神経系障害		5 (0.04)	5 (0.04)		3 (0.23)	3 (0.17)	8 (0.06)
口内乾燥		2(0.02)	2(0.02)		2(0.15)	2(0.12)	4(0.03)
*多汗		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
*失神		1(0.01)	1(0.01)		1(0.08)	1(0.06)	2(0.01)
視覚障害	3 (0.26)	1 (0.01)	4 (0.03)		1 (0.08)	1 (0.06)	5 (0.03)
視力異常	2(0.17)		2(0.02)				2(0.01)
*涙腺疾患					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
*眼球乾燥		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
眼精疲労	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
聴覚・前庭障害		1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.25)	2 (0.15)	3 (0.17)	4 (0.03)
*耳鳴		1(0.01)	1(0.01)		2(0.15)	2(0.12)	3(0.02)
*難聴				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
その他の特殊感覚障害				1 (0.25)		1 (0.06)	1 (0.01)
*味覚倒錯				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
精神障害	8 (0.68)	15 (0.13)	23 (0.18)	3 (0.74)	3 (0.23)	6 (0.35)	29 (0.20)
*あくび		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
傾眠	5(0.43)	10(0.09)	15(0.12)	1(0.25)	2(0.15)	3(0.17)	18(0.13)
不眠(症)	2(0.17)	4(0.04)	6(0.05)	2(0.50)	1(0.08)	3(0.17)	9(0.06)
うつ病	1(0.09)	2(0.02)	3(0.02)				3(0.02)
*多夢		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
消化管障害	29 (2.47)	27 (0.24)	56 (0.45)	13 (3.23)	15 (1.13)	28 (1.61)	84 (0.59)
嘔気	3(0.26)	11(0.10)	14(0.11)	1(0.25)	4(0.30)	5(0.29)	19(0.13)
嘔吐	1(0.09)	2(0.02)	3(0.02)		1(0.08)	1(0.06)	4(0.03)
下痢	9(0.77)	9(0.08)	18(0.14)	4(0.99)	4(0.30)	8(0.46)	26(0.18)
消化不良	2(0.17)	1(0.01)	3(0.02)	1(0.25)	2(0.15)	3(0.17)	6(0.04)
食欲不振	5(0.43)	2(0.02)	7(0.06)	3(0.74)	3(0.23)	6(0.35)	13(0.09)
腹痛	10(0.85)	6(0.05)	16(0.13)	4(0.99)	4(0.30)	8(0.46)	24(0.17)
便秘	1(0.09)	2(0.02)	3(0.02)		1(0.08)	1(0.06)	4(0.03)
鼓腸放屁	1(0.09)	1(0.01)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
肝臓・胆管系障害	16 (1.36)	22 (0.19)	38 (0.30)	10 (2.48)	8 (0.60)	18 (1.04)	56 (0.39)
血清 AST (GOT) 上昇	13(1.11)	15(0.13)	28(0.22)	6(1.49)	2(0.15)	8(0.46)	36(0.25)
血清 ALT (GPT) 上昇	14(1.19)	13(0.11)	27(0.21)	7(1.74)	5(0.38)	12(0.69)	39(0.27)
ALP の上昇	1(0.09)	5(0.04)	6(0.05)	1(0.25)		1(0.06)	7(0.05)
LDH の上昇	1(0.09)	4(0.04)	5(0.04)	1(0.25)		1(0.06)	6(0.04)
肝機能障害		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
*血清ビリルビン上昇					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
γ-GTP 上昇		1(0.01)	1(0.01)	2(0.50)	5(0.38)	7(0.40)	8(0.06)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

副作用名	本態性高血圧症・狭心症・頻脈性不整脈			本態性振戦			総合計
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計	承認時迄の調査	使用成績調査	合計	
副作用名	副作用発現件(例)数(%)						
代謝・栄養障害	8(0.68)	21(0.18)	29(0.23)	23(5.71)	11(0.83)	34(1.96)	63(0.44)
*低カリウム血症	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
CK(CPK)上昇				3(0.74)	3(0.23)	6(0.35)	6(0.04)
高血糖	1(0.09)		1(0.01)	1(0.25)		1(0.06)	2(0.01)
高コレステロール血症		5(0.04)	5(0.04)	7(1.74)	2(0.15)	9(0.52)	14(0.10)
高尿酸血症	4(0.34)	7(0.06)	11(0.09)	4(0.99)	4(0.30)	8(0.46)	19(0.13)
*糖尿				3(0.74)		3(0.17)	3(0.02)
高トリグリセライド血症	3(0.26)	13(0.11)	16(0.13)	13(3.23)	4(0.30)	17(0.98)	33(0.23)
*高密度リポ蛋白低下		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
心・血管障害（一般）	4(0.34)	12(0.11)	16(0.13)	10(2.48)	30(2.25)	40(2.30)	56(0.39)
*高血圧		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
循環不全	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
心不全		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
低血圧	1(0.09)	8(0.07)	9(0.07)	7(1.74)	30(2.25)	37(2.13)	46(0.32)
心肥大	2(0.17)	2(0.02)	4(0.03)	3(0.74)		3(0.17)	7(0.05)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
*狭心症		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
心拍数・心リズム障害	22(1.87)	111(0.97)	133(1.06)	17(4.22)	40(3.00)	57(3.28)	190(1.33)
AVブロック	1(0.09)	6(0.05)	7(0.06)	2(0.50)		2(0.12)	9(0.06)
*期外収縮		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
徐脈	19(1.62)	107(0.94)	126(1.00)	15(3.72)	36(2.70)	51(2.94)	177(1.24)
心悸亢進	1(0.09)	4(0.04)	5(0.04)		3(0.23)	3(0.17)	8(0.06)
心房細動	1(0.09)		1(0.01)		1(0.08)	1(0.06)	2(0.01)
洞不全症候群					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
血管（心臓外）障害		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
末梢性虚血		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
呼吸器系障害	5(0.43)	12(0.11)	17(0.14)		5(0.38)	5(0.29)	22(0.15)
気管支痙攣		4(0.04)	4(0.03)		1(0.08)	1(0.06)	5(0.03)
呼吸困難	4(0.34)	4(0.04)	8(0.06)		4(0.30)	4(0.23)	12(0.08)
咳	1(0.09)	4(0.04)	5(0.04)		1(0.08)	1(0.06)	6(0.04)
喘鳴		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
赤血球障害				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
*貧血				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
白血球・網内系障害		2(0.02)	2(0.02)	5(1.24)		5(0.29)	7(0.05)
*好酸球増多(症)		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
*白血球減少(症)				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
白血球増多(症)				4(0.99)		4(0.23)	4(0.03)
血小板・出血凝血障害				1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	2(0.01)
*血小板減少(症)				1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	2(0.01)
泌尿器系障害	2(0.17)	2(0.02)	4(0.03)	2(0.50)	5(0.38)	7(0.40)	11(0.08)
血中クレアチニン上昇		1(0.01)	1(0.01)		2(0.15)	2(0.12)	3(0.02)
*蛋白尿				1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	2(0.01)
BUN上昇	2(0.17)	1(0.01)	3(0.02)	1(0.25)	3(0.23)	4(0.23)	7(0.05)
一般的全身障害	32(2.73)	36(0.32)	68(0.54)	5(1.24)	12(0.90)	17(0.98)	85(0.59)
顔面浮腫	3(0.26)	1(0.01)	4(0.03)				4(0.03)
胸痛	5(0.43)	8(0.07)	13(0.10)	2(0.50)	2(0.15)	4(0.23)	17(0.12)
*体重増加	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
*背(部)痛	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
疲労					2(0.15)	2(0.12)	2(0.01)
倦怠(感)	16(1.36)	18(0.16)	34(0.27)	1(0.25)	9(0.68)	10(0.58)	44(0.31)
浮腫		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
ほてり	1(0.09)	3(0.03)	4(0.03)	1(0.25)		1(0.06)	5(0.03)
末梢性浮腫	1(0.09)	3(0.03)	4(0.03)				4(0.03)
無力症	14(1.19)	1(0.01)	15(0.12)	1(0.25)	2(0.15)	3(0.17)	18(0.13)
症状不顕化		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

なお、項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧における以下の副作用は「使用上の注意」に下表のとおり記載しています。

副作用名	使用上の注意の記載	副作用名	使用上の注意の記載
紅斑性発疹	発疹	循環不全	末梢循環障害
頭痛	頭痛・頭重	心肥大	心胸郭比の増大
知覚減退	しびれ	A Vブロック	房室ブロック
めまい	めまい・ふらつき、立ちくらみ	心悸亢進	動悸
口内乾燥	口渇	末梢性虚血	レイノー症状、冷感
視力異常	霧視	呼吸困難	息切れ
傾眠	眠気	咳	咳嗽
うつ病	抑うつ	血中クレアチニンの上昇	クレアチニンの上昇
嘔気	悪心・嘔吐	顔面浮腫	浮腫
嘔吐			
下痢	軟便・下痢	末梢性浮腫	胸痛・胸部不快感
鼓腸放屁	腹部膨満感	胸痛	
肝機能障害	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇	疲労	脱力倦怠感
高血糖	空腹時血糖値の上昇	倦怠感	
高コレステロール血症	総コレステロールの上昇	無力症	灼熱感
高尿酸血症	尿酸値の上昇	ほてり	
高トリグリセライド血症	中性脂肪値の上昇	症状不顕化	慎重投与(2)

(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

〈本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈に対する使用成績調査の結果〉

		症 例 数	副作用発現症例率 (%)
合 併 症 別	なし	4821	1.89
	あり	6580	2.95
	高血圧症	269	3.72
	虚血性心疾患	1476	2.44
	脳血管障害	1175	2.72
	糖尿病	1536	2.41
	肝疾患	924	4.22
	腎疾患	644	4.81
	血液疾患	222	5.41
その他	2636	3.98	
総 症 例		11401	2.50

〈本態性振戦に対する使用成績調査の結果〉

		症 例 数	副作用発現症例率 (%)
合 併 症 別	なし	552	8.33
	あり	781	11.01
	高血圧症	311	9.97
	肝疾患	132	10.61
	腎疾患	24	25.00
総 症 例		1333	9.90

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」及び「Ⅷ-8-(3) その他の副作用」の項参照
試験法：該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量(例えば 5mg)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)高齢者では心機能等が低下していることが多く、過度の血圧低下や徐脈等が起こりやすい。
- (3)休薬を要する場合は、徐々に減量する(「重要な基本的注意」の項参照)。

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。〔ラット(Wistar 系)における器官形成期投与試験において、臨床用量の 250 倍(100mg/kg)以上で腎盂拡大が、また 600 倍(250mg/kg)以上で視神経欠損の自然発生頻度の増加が報告されている。〕
- (2)投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

- (1)「IX-2-(3)生殖発生毒性試験」の項参照
- (2)「VII-4-(3)乳汁への移行性」の項参照

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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可能性がある。

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、次のような処置を行うこと。

- (1)徐脈、完全房室ブロック：アトロピン、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の静注等の投与や補助呼吸を適用すること。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

該当しない

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

(1) 中枢神経系に対して、ほとんど作用は認められず、大量投与（1000mg/kg 経口投与）で自発運動の抑制作用が認められている（マウス）³⁴⁾。

(2) 回腸、気管筋（モルモット）、大動脈条片、胃底部条片（ラット）等の摘出平滑筋に対して、各種収縮薬に対する抑制作用が認められている^{34,35)}。

(3) 消化器系に対して、抗潰瘍作用や胃液分泌抑制作用が認められている（ラット）³⁴⁾。

(4) 動物実験（ラット）で、尿量及び尿中電解質排泄を減少させ、また摘出輸精管に対してノルアドレナリン収縮の抑制が認められている³⁴⁾。

(5) その他、腎機能、血清脂質及び糖質に対し、臨床上問題になるような作用は認められていない（ラット）。

(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

急性毒性（LD₅₀、mg/kg）

投与経路	動物		SD系ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	>5000	>5000	>3000	>3000
皮下	>1000	>1000	>1000	>1000
腹腔内	500	500	340	380
静脈内	87	69	>25	>25

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

SD系ラットあるいはビーグル犬に、3ヵ月間連続経口投与しての最大無影響用量はラットで50mg/kg、イヌで60mg/kgであることが認められている。

2) 慢性毒性

SD系ラットに、5、20、80、320mg/Kg/日あるいはビーグル犬に20、50、125mg/kg/日をそれぞれ6ヵ月間連続経口投与した結果、ラットで眼瞼下垂、後肢腫脹、心臓重量増加等が、イヌで潮紅、心拍数減少等がみられたが、これらの変化はいずれも主薬理作用に起因するもので、休薬により回復する可逆的変化であることが認められている^{36,37)}。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

Wistar系ラット（雄・雌）において、生殖能、胚・仔致死作用、催奇形作用あるいは胎仔の発育・形態分化に影響は認められなかった。（最大無影響量：250mg/kg）

2) 器官形成期投与試験

Wistar系ラットにおいて、100mg/kg（臨床用量の約250倍）以上で腎盂拡大が、また250mg/kg（臨床用量の約600倍）で視神経欠損の自然発生頻度の増加が認められたが、マウス及びウサギの試験では影響は認められなかった。

3)周産期・授乳期投与試験

Wistar系ラットにおいて、高用量群で仔の発育に影響が認められ、関連して仔（雄）に交尾能の低下がみられたが、乳母哺育試験の結果から母体を介した二次的な生後発育の遅れによるものであった。

(4)その他の特殊毒性

- 1)変異原性：微生物³⁸⁾及びマウス骨髄細胞において、認められなかった。
- 2)抗原性：ラット、マウス、モルモット及びウサギにおいて認められなかった。
- 3)がん原性：マウス及びラットにおいて、認められなかった³⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」 処方箋医薬品^{注)}

アロチノロール塩酸塩錠 10mg 「DSP」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アロチノロール塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

含量の異なる製剤がある。「Ⅳ-1-(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」：

[PTP] 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

[バラ] 500錠

アロチノロール塩酸塩錠 10mg 「DSP」：

[PTP] 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1000錠（10錠×100）

[バラ] 500錠

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン（錠 5mg）、ポリ塩化ビニル（錠 10mg）、アルミニウム箔

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり

同効薬：プロプラノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩などβ及びαβ遮断剤

9. 国際誕生年月日

1985年11月5日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」 /錠 10mg 「DSP」 : 2012 年 1 月 12 日

(旧販売名)

アルマール錠 5/錠 10 :

本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈 : 1985 年 11 月 5 日

本態性振戦 : 1995 年 3 月 31 日

承認番号

アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」 : 22400AMX00016

アロチノロール塩酸塩錠 10mg 「DSP」 : 22400AMX00017

(旧販売名)

アルマール錠 5 : 16000AMZ05222000

アルマール錠 10 : 16000AMZ05223000

11. 薬価基準収載年月日

アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」 /錠 10mg 「DSP」 : 2012 年 6 月 22 日

(旧販売名)

アルマール錠 5/錠 10 : 1985 年 12 月 17 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

用法・用量変更年月日 : 1995 年 3 月 31 日 (本態性振戦の追加)

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 : 1994 年 3 月 4 日

薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。(本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈)

再審査結果通知年月日 : 2002 年 3 月 18 日

薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。(本態性振戦)

14. 再審査期間

本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈 : 6 年 1985 年 11 月 5 日～1991 年 11 月 4 日 (終了)

本態性振戦 : 4 年 1995 年 3 月 31 日～1999 年 3 月 30 日 (終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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
アロチノロール塩酸塩 錠 5mg 「DSP」	102551402	2123014F1094	620255102
アロチノロール塩酸塩 錠 10mg 「DSP」	102553802	2123014F2201	620255302

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：基礎と臨床, 18: 639, 1984.
- 2)池田正男ほか：基礎と臨床, 18: 861, 1984.
- 3)吉利 和ほか：薬理と治療, 11: 5223, 1983.
- 4)高橋 昭ほか：神経治療学, 10: 229, 1993.
- 5)吉利 和ほか：基礎と臨床, 17: 1965, 1983.
- 6)吉利 和ほか：薬理と治療, 11: 4449, 1983.
- 7)神川 正ほか：薬理と治療, 12: 307, 1984.
- 8)柳澤信夫ほか：臨床医薬, 9: 1343, 1993.
- 9)池田正男ほか：臨床評価, 12: 611, 1984.
- 10)吉利 和ほか：臨床評価, 11: 591, 1983.
- 11)吉利 和ほか：臨床評価, 11: 623, 1983.
- 12)柳澤信夫ほか：医学のあゆみ, 165: 215, 1993.
- 13)阿部 裕ほか：臨床と研究, 62: 243, 1985.
- 14)高橋 昭ほか：臨床医薬, 9: 1373, 1993.
- 15)赤澤好温ほか：診療と新薬, 23: 131, 1986.
- 16)竹越 襄ほか：Jpn. Heart. J., 24: 925, 1983.
- 17)原 洋一ほか：日薬理誌, 82: 103, 1983.
- 18)和泉玲子ほか：応用薬理, 28: 455, 1984.
- 19)関根一郎ほか：応用薬理, 28: 459, 1984.
- 20)橋本久邦ほか：Arch. int. Pharmacodyn., 267: 23, 1984.
- 21)坂梨又郎ほか：Arch. int. Pharmacodyn., 263: 208, 1983.
- 22)坂梨又郎：薬理と治療, 11: 4279, 1983.
- 23)坂梨又郎ほか：Pharmacology, 29: 204, 1984.
- 24)坂梨又郎ほか：応用薬理, 28: 709, 1984.
- 25)原 洋一ほか：日薬理誌, 75: 707, 1979.
- 26)原 洋一ほか：応用薬理, 41: 25, 1991.
- 27)岩田真一ほか：Pharmacol. Biochem. Behav., 44: 611, 1993.
- 28)久野貞子ほか：薬理と治療, 19: 4485, 1991.
- 29)原 洋一ほか：日薬理誌, 102: 141, 1993.
- 30)中島光好ほか：臨床薬理, 13: 495, 1982.
- 31)桑島 巖ほか：日本老年医学会雑誌, 26: 131, 1989.
- 32)山本義久ほか：診療と新薬, 25: 1543, 1988.
- 33)射場一彦ほか：基礎と臨床, 21: 4549, 1987.
- 34)原 洋一ほか：応用薬理, 27: 1037, 1984.
- 35)宮岸 明ほか：Arch. int. Pharmacodyn., 261: 222, 1983.
- 36)紙田祐介ほか：基礎と臨床, 18: 2871, 1984.
- 37)澤瀉久方ほか：基礎と臨床, 18: 2887, 1984.
- 38)茶藪義文ほか：基礎と臨床, 18: 3619, 1984.
- 39)山岡秀明ほか：基礎と臨床, 18: 3592, 1984.

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

中国及び韓国で販売されている。(2018年2月時点)

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

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>