

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部会第  
議 事 次 第

[ 審 議 事 項 ]

- 議題1 医薬品レキップCR錠2mg及び同CR錠8mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品テネリア錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 MPR-1020を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題4 エプロジセートニナトリウムを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

[ 報 告 事 項 ]

- 議題1 医薬品ケイツーシロップ0.2%の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品インデラル錠10mg及び同錠20mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題4 希少疾病用医薬品の指定の解除について

[ そ の 他 ]

平成24年4月27日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

| 審議・報告 | 販売名<br>(会社名)           | 会社名           | 製造・輸入・製販別 | 承認・一変別   | 成分名                               | 効能・効果等  | 備考                  | 再審査期間 | 毒・劇薬                     |
|-------|------------------------|---------------|-----------|----------|-----------------------------------|---|---------------------|-------|--------------------------|
| 審議    | レキップCR錠2mg<br>同 CR錠8mg | グラクソ・スミスクライン㈱ | 製販<br>製販  | 承認<br>承認 | ロビニ<br>ロール塩<br>酸塩                 | パーキンソン病を<br>効能・効果とする新<br>剤型・新用量医薬<br>品  |                     | 4年    | 原体:劇薬<br>製剤:劇薬           |
| 審議    | テネリア錠20mg              | 田辺三菱製薬㈱       | 製販        | 承認       | テネリグ<br>リプチン<br>臭化水<br>素酸塩<br>水和物 | 2型糖尿病を効能・<br>効果とする新有効<br>成分含有医薬品  |                     | 8年    | 原体:非該<br>当<br>製剤:非該<br>当 |
| 報告    | ケイツーシロップ0.2%           | サンノーバ㈱        | 製販        | 一変       | メナテ<br>レノン                        | 新生児・乳児ビタミン<br>K <sub>2</sub> 欠乏性出血症<br>の予防の効能・効<br>果を追加とする新<br>効能・新用量医薬<br>品                                | 【事前評<br>価済公知<br>申請】 | —     | 原体:非該<br>当<br>製剤:非該<br>当 |
| 報告    | インデラル錠10mg<br>同 錠20mg  | アストラゼネカ㈱      | 製販<br>製販  | 一変<br>一変 | プロプラ<br>ノロール<br>塩酸塩               | 期外収縮(上室性、<br>心室性)、発作性頻<br>拍の予防、頻拍性<br>心房細動(徐脈効<br>果)、洞性頻脈、新鮮<br>心房細動、発作性<br>心房細動の予防に<br>小児用量を追加す<br>る新用量医薬品 | 【事前評<br>価済公知<br>申請】 | —     | 原体:劇薬<br>製剤:劇薬           |

平成24年4月27日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

| 番号         | 販売名            | 申請者名       | 一般名又は有効成分名 | 再審査に係る効能・効果                             | 再審査期間  | 承認年月日  |
|------------|----------------|------------|------------|---|--|--|
| 1          | プログラフ注射液2mg    | アステラス製薬(株) | タクロリムス水和物  | 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制<br>心移植、肺移植、膵移植       | 【心移植における拒絶反応の抑制】:10年<br><br>【肺移植・膵移植における拒絶反応の抑制】:<br>上記の残余期間(平成23年6月19日まで) | 平成13年8月20日<br>【心移植における拒絶反応の抑制】<br><br>平成15年1月31日<br>【肺移植における拒絶反応の抑制】<br><br>平成17年1月19日<br>【膵移植における拒絶反応の抑制】 |
|            | プログラフ注射液5mg    |            |            |   |  |  |
|            | プログラフカプセル0.5mg |            |            |   |  |  |
|            | プログラフカプセル1mg   |            |            |   |  |  |
|            | プログラフカプセル5mg   |            |            |   |  |  |
|            | プログラフ顆粒0.2mg   |            |            |   |  |  |
| プログラフ顆粒1mg |                |            |            |   |  |  |
| 2          | セレジスト錠5 mg     | 田辺三菱製薬(株)  | タルチレリン水和物  | 脊髄小脳変性症における運動失調の改善                      | 10年  | 平成12年7月3日  |
|            | セレジストOD錠5 mg   |            |            |   | 上記の残余期間(平成22年7月2日まで)   | 平成21年8月24日   |
| 3          | ル・エストロジェル0.06% | (株)資生堂     | エストラジオール   | 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状(Hot flush及び発汗) | 4年   | 平成18年10月20日  |

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第一部会】

| No. | 指定番号       | 医薬品の名称   | 予定される効能又は効果   | 申請者の名称   | 指定日       |
|-----|------------|----------|---|----------|-----------|
| 1   | (21薬)第222号 | SUN11031 | 神経性食欲不振症（制限型）及び特定不能の摂食障害（摂食量が少なく低体重で、無茶喰い又は排出行動がない場合） | 第一三共株式会社 | 平成21年2月9日 |

(新聞発表用)

|   |       |   |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名   | ケイツーシロップ 0.2%   |
| 2 | 一般名   | メナテトレノン   |
| 3 | 申請者名  | サンノーバ株式会社   |
| 4 | 成分・含量 | ケイツーシロップ 0.2%:<br>1mL 中, メナテトレノンとして 2mg を含有するシロップ剤  |
| 5 | 用法・用量 | <u>新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療</u><br>通常1日1回, 1mL (メナテトレノンとして2mg) を経口投与する。<br>なお, 症状に応じて3mL (メナテトレノンとして6mg) まで増量する。<br><u>新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防</u><br>通常, 出生後, 哺乳が確立したことを確かめてから, 1回1mL (メナテトレノンとして2mg) を経口投与する。その後, 2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期, 3回目として生後1ヵ月時にそれぞれ1回1mL を経口投与する。<br><br>(下線部は今回追加) |
| 6 | 効能・効果 | <u>新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療</u><br><u>新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防</u><br><br>(下線部は今回追加)  |
| 7 | 備考    | 本剤は, ビタミンK <sub>2</sub> 製剤である。<br>添付文書(案)は別紙のとおり。   |

ビタミンK<sub>2</sub>シロップ剤

**ケイツー<sup>®</sup>シロップ0.2%**

(メナテトレノン製剤)

**Kaytwo<sup>®</sup> (案)**

日本標準商品分類番号  
87316

|       |                  |
|-------|------------------|
| 承認番号  | 21800AMX10431000 |
| 薬価収載  | 2006年12月         |
| 販売開始  | 1984年11月         |
| 再評価結果 | 1990年9月          |

【貯 法】 室温保存

【使用期限】 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

本剤は、1mL中にメナテトレノン2mgを含有する黄色澄明のシロップ剤である。

添加物として安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物、ゴマ油、水酸化ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、D-ソルビトール液、パラオキシ安息香酸エチル、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、香料を含有する。

#### 2. 製剤の性状

本剤は、黄色澄明の液で、オレンジようのにおいをするシロップ剤である。

pH : 3.0~5.0

### 【効能・効果】

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療  
新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

### 【用法・用量】

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療

通常1日1回、1mL(メナテトレノンとして2mg)を経口投与する。

なお、症状に応じて3mL(メナテトレノンとして6mg)まで増量する。

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1mL(メナテトレノンとして2mg)を経口投与する。その後、2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期、3回目として生後1カ月時にそれぞれ1回1mLを経口投与する。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防投与において、1カ月健診時にビタミンK欠乏が想定される症例では、生後1カ月を超えて投与を継続すること等を考慮する。

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療の適用対象は、例えばトロンボテスト値20%以下又はヘパプラスチンテスト値30%以下の症例をいう。

#### 2. 相互作用

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         |
|----------------------|------------|-----------------|
| クマリン系抗凝薬(ワルファリンカリウム) | 併用に注意すること。 | ワルファリンの作用を減弱する。 |

#### 3. 小児等への投与

##### (1) 低出生体重児への投与

低出生体重児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない)

##### (2) 出生後早期の新生児への投与

本剤は、シロップ剤で高浸透圧になっているため、出生後早期の新生児への投与は白湯で10倍程度に薄めるか、又は哺乳確立後に投与を行うこと。

#### 4. 適用上の注意

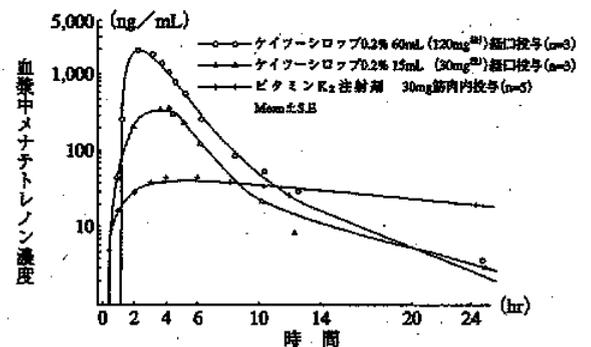
新生児又は乳児では、スティック包装から哺乳瓶やスプーン等に移して服用させること。(スティック包装から直接服用させると誤嚥や口唇が傷付くおそれがある。)

#### 5. その他の注意

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防投与においては国内のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

### 【薬物動態】

メナテトレノンとして30mg<sup>20)</sup>を健康成人男子6名に単回経口投与したときの体内薬物動態はビタミンK<sub>2</sub>注射剤の筋肉内投与と比較して最高血漿中濃度到達時間(t<sub>max</sub>)3.7時間、最高血漿中濃度時間曲線下面積(AUC<sub>0-24</sub>)1,463ng・hr/mLでありほぼ同等、最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)325ng/mLは筋肉内投与と比較し約7倍高かった。(1)



ケイツーシロップ0.2%及びビタミンK<sub>2</sub>注射剤投与後の血漿中メナテトレノン濃度

注) メナテトレノンとして30mg、120mg単回経口投与は承認外用量である。

### 【臨床成績】

#### 臨床効果

1. 新生児低プロトロンビン血症(トロンボテスト値20%未満)を対象とした148症例の二重盲検試験で本

剤の有用性が認められている。

| 投与群     | 有効率(%) | 有効以上 | やや有効以上 |
|---------|--------|------|--------|
| 6mg 投与群 |        | 63%  | 91%    |
| 2mg 投与群 |        | 59%  | 84%    |
| プラセボ投与群 |        | 26%  | 43%    |

K<sub>2</sub> 投与群はプラセボ投与群に比較して有意に優れていた。また、高ビリルビン血症などの副作用は認められなかった。(2)

2. 新生児出血(吐血、下血、臍出血)に K<sub>2</sub> 2mg 経口投与したところ、出血症状は1回投与で13例中10例が治癒し、K<sub>2</sub> 2mg 追加投与で残りの3例のうち2例が、K<sub>2</sub> 6mg 追加投与で1例が止血し、本剤投与後トロンボテスト値、ヘパラスチンテスト値も有意に改善した。(3)

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

ビタミン K<sub>2</sub> (以下 K<sub>2</sub>) は、血液凝固因子(プロトロンビン、VII、IX、X)の蛋白合成過程で、グルタミン酸残基が、生理活性を有するγ-カルボキシグルタミン酸に変換する際のカルボキシル化反応に関与する。すなわち、K<sub>2</sub> は、正常プロトロンビン等の肝での合成を促進し、生体の止血機構を賦活して生理的に止血作用を発現する。(4)

#### 2. 低プロトロンビン血症改善作用

- (1) 健康成人男子5名にワルファリンカリウム 40mg を経口投与して低プロトロンビン血症を誘発させ、低下した凝血能に対する回復効果をクロスオーバー法でビタミン K<sub>1</sub> (以下 K<sub>1</sub>) 30mg あるいはビタミン K<sub>2</sub> (以下 K<sub>2</sub>) 30mg<sup>33)</sup> を単回経口投与して比較検討した。プロトロンビン時間(%)の回復は K<sub>2</sub> 投与群が K<sub>1</sub> 投与群より速やかであった。(5)
- (2) 抗凝血薬ワルファリンカリウムにより低プロトロンビン血症を誘発した雄ウサギにビタミン K<sub>1</sub> (以下 K<sub>1</sub>) 又は K<sub>2</sub> を 1, 2mg/kg 経口投与したところ、K<sub>2</sub> は K<sub>1</sub> より速やかに低プロトロンビン血症を改善した。(6)

#### 3. 止血作用

抗凝血薬ジクマロール 50mg/kg/日を10日間反復投与によるマウスの出血死を、K<sub>1</sub> 群は 5mg/kg/日経口投与の併用により 50% 阻止したのに対して、K<sub>2</sub> 群では K<sub>1</sub> 群と同量経口投与で 100% 阻止した。(7)

### 【有効成分に関する理化学的知見】

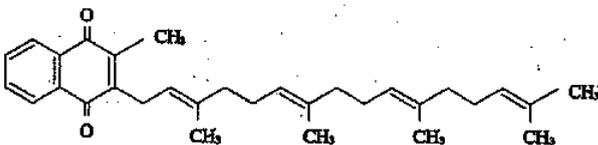
一般名：メナテトレノン (Menatetrenone)

化学名：2-Methyl-3-[(2E,6E,10E)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-yl]-1,4-naphthoquinone

分子式：C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>

分子量：444.65

構造式：



物理化学的性状：

メナテトレノンは黄色の結晶、結晶性の粉末、ろう様の塊又は油状である。本品はヘキサンに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパ

ノールにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって分解し、着色が強くなる。

融点：約 37°C

### 【包装】

ケイツーシロップ 0.2% (1mL) ..... 50 包

### 【主要文献】

文献請求番号

- ① 森下亘通ら：基礎と臨床，15, 2081 (1981) KTZ-0177
- ② 真木正博ら：医学のあゆみ，120, 222 (1982) KTZ-0202
- ③ 浮田昌彦ら：産科と婦人科，51, 1367 (1984) KTZ-0329
- ④ Stenflo, J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, 2730 (1974) KY-0071
- ⑤ 森口尊文ら：新薬と臨床，30, 1687 (1981) KTZ-0138
- ⑥ 田島鉄弥ら：日薬理誌，67, 412 (1971) KTZ-0030
- ⑦ 田島鉄弥ら：日薬理誌，67, 406 (1971) KTZ-0029

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



サンノーバ株式会社

群馬県太田市世良田町3038-2

販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

## (報道発表用)

|   |       |  |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名   | インデラル錠10mg<br>インデラル錠20mg   |
| 2 | 一般名   | プロプラノロール塩酸塩  |
| 3 | 申請者名  | アストラゼネカ株式会社  |
| 4 | 成分・含量 | インデラル錠10mg (1錠中、プロプラノロール塩酸塩10mgを含有)<br>インデラル錠20mg (1錠中、プロプラノロール塩酸塩20mgを含有)   |
| 5 | 用法・用量 | <p>1.本態性高血圧症(軽症～中等症)に使用する場合<br/>通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。<br/>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2.狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合<br/>通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。<br/>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>3.期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合</p> <p><b>成人</b><br/>通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。<br/>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p><b>小児</b><br/>通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4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。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。</p> |
| 6 | 効能・効果 | <p>本態性高血圧症(軽症～中等症)</p> <p>狭心症</p> <p>期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防</p> <p>褐色細胞腫手術時</p>   |

薬業、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

高血圧・狭心症・不整脈 治療剤

**インテラル<sup>®</sup>錠 10mg**  
**インテラル<sup>®</sup>錠 20mg**

日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠  
INDERAL<sup>®</sup> Tablets 10mg, 20mg

|       | 10mg          | 20mg          |
|-------|---------------|---------------|
| 承認番号  | 14100AZZ04028 | 14100AZZ06914 |
| 薬価収載  | 1967年7月       |               |
| 販売開始  | 1966年10月      | 1968年2月       |
| 再評価結果 | 1975年10月      |               |
| 効能追加  | 1983年10月      |               |

貯 法：しゃ光して高温保存すること  
使用期限：ラベル又は組箱に表示の使用期限が使用すること

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。〕
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。〕
4. 高度又は症状を呈する徐脈、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。〕
5. 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
6. 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。〕
7. 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。〕
8. 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
9. 長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。〕
10. 重度の末梢循環障害のある患者(壊疽等)〔症状が悪化するおそれがある。〕
11. 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)
12. 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
13. チオリダジンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
14. 安息香酸リザトリプタンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

**【組成・性状】**

1. 組成

| 販売名            | インテラル錠10mg                            | インテラル錠20mg      |
|----------------|---------------------------------------|-----------------|
| 成分・含量<br>(1錠中) | プロプラノロール塩酸塩10mg                       | プロプラノロール塩酸塩20mg |
| 添加物            | D-マンニトール、ゼラチン、<br>ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム |                 |

2. 性状

| 販売名   | インテラル錠10mg    | インテラル錠20mg    |
|-------|---------------|---------------|
| 剤形    | 割線のある白色・円形の素錠 | 割線のある白色・円形の素錠 |
| 外形 表面 |               |               |
| 外形 裏面 |               |               |
| 外形 側面 |               |               |
| 直径    | 約6.5mm        | 約8mm          |
| 厚さ    | 2.3~2.7mm     | 2.3~2.7mm     |
| 重量    | 約0.11g        | 約0.16g        |
| 識別コード | ZNC219:10     | ZNC219:20     |

**【効能・効果】**

本態性高血圧症(軽症~中等症)

狭心症

期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防  
褐色細胞腫手術時

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

小児等に、期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防を

目的に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。

**【用法・用量】**

1. 本態性高血圧症(軽症~中等症)に使用する場合  
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30~60mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は120mgまで漸増し、1日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。
2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合  
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日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。
3. 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合  
成人  
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日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。  
小児  
通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5~2 mg/kgを、低用量から開始し、1日3~4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。効果が不十分な場合には1日4 mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90 mgを超えないこと。

**<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こと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。

**【使用上の注意】**

1. 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〔心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがある。〕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。〕
  - (2) 甲状腺中毒症の患者〔中毒症状をマスクするおそれがある。〕
  - (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態(手術前後等)の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
  - (4) 重度な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄に影響を及ぼす可能性がある。〕
  - (5) 重度でない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)〔症状が悪化するおそれがある。〕
  - (6) 徐脈のある患者(「禁忌」の項参照)〔徐脈が悪化するおそれがある。〕
  - (7) 房室ブロック(Ⅰ度)のある患者〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕
  - (8) 高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)
  - (9) 小児等〔痙攣や昏睡を伴う重度の低血糖を起こすことがある。〕
2. 重要な基本的注意
  - (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などを使用すること。

なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

- (2) 本剤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) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (4) 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。

### 3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19で代謝される。

#### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等               | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
|--------------------|---|---|
| チオリダジン(スリル)        | チオリダジンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。  | 本剤がチオリダジンの肝代謝を阻害することが考えられている。                       |
| 安息香酸リザトリプタン(マクサルト) | リザトリプタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。<br>本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。 | 相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。 |

#### (2) 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<br>レセルピン等   | 交感神経系の過剰の抑制(徐脈、心不全等)をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。  | 相互に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。  |
| 血糖降下剤<br>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されることがある。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。   | 血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。<br>このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。<br>また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。 |
| カルシウム拮抗剤<br>ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等 | ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。<br>本剤からカルシウム拮抗剤の投与投与に変更する場合には48時間以上おけること。 | 相互に作用(心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等)を増強させる。<br>薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝に影響を及ぼすと考えられている。  |
| クロニジン                            | クロニジンの投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇、頭痛、嘔気等)を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。<br>また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。      | クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。   |

| 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<br>ジブピラミド、プロカインアミド、アジマリン等 | 過度の心臓抑制(徐脈、心停止等)があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。  | 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。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心臓を抑制するため、併用により心臓機能が過度に抑制される。                 |
| 交感神経刺激剤<br>アドレナリン等                  | 相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。  | 非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作用薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。 |
| 麻酔剤<br>エーテル等                        | 反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。<br>陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心臓抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。 | 麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強くなる可能性がある。<br>また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。  |
| リドカイン                               | リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。  | 本剤が肝血流量を減少し、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。   |
| ジギタリス製剤                             | 房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。  | ジギタリス、β遮断剤はともに房室結核伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。   |
| シメチジン                               | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。  | シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。                                |
| クロロプロマジン                            | 本剤とクロロプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。  | 本剤とクロロプロマジンが薬物代謝酵素を阻害するために、本剤、クロロプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。  |
| ヒドララジン                              | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。  | ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。   |
| 変角アルカロイド<br>エルゴタミン等                 | 下肢の痙攣、冷感、チアノーゼ等が発現することがあるので注意すること。  | 変角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢循環を低下させると考えられている。  |
| 非ステロイド性抗炎症剤<br>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。  | 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を阻害する。   |
| アルコール                               | 本剤の血中濃度の変動により、作用が減弱または増強する可能性があるので注意すること。   | アルコールにより本剤の吸収、代謝が変動するためと考えられている。   |
| リファンピシン                             | 本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。  | リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。   |
| キニジン、プロパフェン                         | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。  | 本剤はチトクロームP450によって代謝を受ける。このため、チトクロームP450によって代謝を受ける薬剤との間で、血中濃度が影響を及ぼす可能性がある。                           |
| ワルファリン                              | ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。  | 相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。   |

### 4. 副作用

高血圧症の使用成績調査症例11,303例中、403例(3.6%)に副作用が

報告された。主な副作用は徐脈0.8% (87件)を含む循環器系の副作用1.4% (156件)、めまいなどの精神神経系の副作用1.3% (142件)であった。(使用成績調査の結果)

(1) 重大な副作用

- 1) うっ血性心不全(又はその悪化)、徐脈、末梢性虚血(レイノー様症状)、房室ブロック(0.1~5%未満)、失神を伴う起立性低血圧(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 気管支痙攣(0.1~5%未満):呼吸困難、喘鳴(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じて $\beta_2$ 作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

|                    | 0.1~5%未満                             | 0.1%未満   |
|--------------------|--------------------------------------|--|
| 過敏症 <sup>注1)</sup> | 発疹等                                  |  |
| 循環器                | 低血圧                                  | 胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感                                     |
| 精神神経系              | 頭痛、めまい、ふらふら感、眩暈、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等 | 気分の変化、精神変調   |
| 眼 <sup>注2)</sup>   |                                      | 視力異常、霧視、涙液分泌減少   |
| 消化器                | 口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等     |  |
| 肝臓                 |                                      | 肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇等)                         |
| その他                | 脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛                    | LDH上昇、血中尿酸上昇、血糖値低下、乾癬様皮膚病、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化 |

注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。  
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。[角膜炎等の重篤な合併症を防止するため]

5. 高齢者への投与  
高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。  
(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]  
(2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。(「重要な基本的注意」の項参照)
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
(1) 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間 $\beta$ 遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。  
(2) 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。
7. 小児等への投与  
低出生体重児に対する安全性は確立していない。
8. 過量投与  
過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物(1~2mg)を静注し、更に必要に応じて $\beta_1$ 刺激剤であるドブタミン(毎分2.5~10 $\mu$ g/kgを静注)を投与する。グルカゴン(10mgを静注)が有効であったとの報告もある。  
気管支痙攣は高用量の $\beta_2$ 作動薬(静注及び吸入)患者の反応に応じて投与量を増減により消失させることができる。アミノフィリン水和物(静注)、イpratロビウム(吸入)も考慮すること。  
グルカゴン(1~2mgを静注)が気管支拡張を促すという報告がある。重症度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。
9. 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シートの摩擦により、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。]
10. その他の注意  
(1) アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他の $\beta$ 遮断剤

投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。

- (2) 他の $\beta$ 遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度<sup>1)</sup>  
健康男子に本剤20mgを5時間毎に3回反復経口投与したところ、投与後1.5時間に最高血漿中濃度(42.9ng/mL)が認められ、消失半減期は3.9時間であった。  
薬物動態パラメータ(n=10):

| Tmax(hr) | Cmax(ng/mL) | T1/2(hr) |
|----------|-------------|----------|
| 1.5      | 42.9±19.3   | 3.9±0.5  |

(mean±S.E.M.)

また、本剤20mgを1日3回8日間連日経口投与した場合も、血漿中濃度曲線に変化はみられなかった。

2. 代謝<sup>2)</sup>  
プロプラノロールの代謝は主として肝臓で行われ、健康男子に経口投与したところ、尿中にナフトキシ乳酸、グルクロン酸結合体、4-ヒドロキシプロプラノロールなどの代謝物が認められた。
3. 分布<sup>3)</sup>  
プロプラノロールは脳内に移行することが脳手術を必要とした患者について示されている(英国での成績)。
4. 排泄<sup>4)</sup>  
<sup>14</sup>C-プロプラノロールを患者に経口投与したところ、投与量のほとんどが48時間以内に尿中に排泄され、糞便中に排泄されたのは約1~4%であった(英国での成績)<sup>5)</sup>。  
また、期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている(米国での成績)<sup>6)</sup>。

【臨床成績】

【成人】

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次の通りである。

1. 本態性高血圧症  
軽症~中等症を主とする本態性高血圧症に対する有効率は56.8%(499/879)であった。  
二重盲検試験<sup>7)</sup>の結果、本剤の有用性が認められた。
2. 狭心症  
狭心症に対する有効率は65.1%(84/129)で、発作回数、亜硝酸剤使用量の減少、心電図所見の改善等がみられた。二重盲検試験<sup>8)</sup>において本剤の有用性が認められた。
3. 不整脈  
期外収縮、洞性頻脈を主とする不整脈に対する有効率は56.3%(151/268)であった。

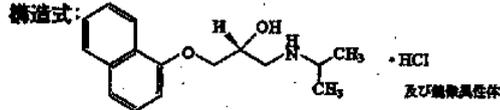
【薬効薬理】

1. 交感神経 $\beta$ 受容体遮断作用  
健康成人男子<sup>9)</sup>及び健康成人女子<sup>10)</sup>にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、イソプレナリン<sup>11)</sup>及び運動負荷<sup>12)</sup>による心拍数の増加を抑制し、心仕事量を減少させ、交感神経 $\beta$ 受容体遮断作用を示した。
2. 降圧作用  
プロプラノロール塩酸塩は本態性高血圧症患者に対し連続経口投与により降圧作用を示すが、その作用機序については、心拍出量に対する作用<sup>13)</sup>、レニン分泌抑制作用<sup>14)</sup>、末梢血管抵抗減少作用<sup>15)</sup>が高血圧症患者において認められているほか、ネコを用いた実験で中樞作用<sup>16)</sup>、モルモット心房標本を用いたin vitroの実験で交感神経末梢からのノルアドレナリン遊離減少作用<sup>17)</sup>等が示されている。
3. 膜安定化作用<sup>18)</sup>  
プロプラノロール塩酸塩はウサギ心筋標本を用いた電気生理学的実験において膜安定化作用を示した。
4. 内因性交感神経刺激作用<sup>19)</sup>  
プロプラノロール塩酸塩はラットを用いた実験で内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:プロプラノロール塩酸塩(Propranolol Hydrochloride)(JAN)(日局)

化学名:(2*RS*)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol  
monohydrochloride



分子式:  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

分子量: 295.80

融点: 163~166°C

性状: 白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタ

ノール(99.5)にやや溶けにくい。

メタノール溶液(1→40)は旋光性を示さない。

光によって徐々に帯黄白色~淡褐色になる。

#### 【包装】

インデラル錠10mg: [PTP] 120錠(10錠×12)、600錠(10錠×60)、  
1200錠(10錠×120)

[バラ] 600錠

インデラル錠20mg: [PTP] 630錠(21錠×30)

#### 【主要文献】

- 1) Ohashi, K., et al.: *Arzneim.-Forsch.*, 34(1), 4, 507, 1984
- 2) 社内資料
- 3) Cruickshank, J.M., et al.: *Clin. Sci.*, 59, 453s, 1980
- 4) Paterson, J.W., et al.: *Pharmacol. Clin.*, 2, 127, 1970
- 5) Bauer, J.H., et al.: *Am. J. Cardiol.*, 43, 860, 1979
- 6) 尾前照雄 他: *医学のあゆみ*, 105(8), 790, 1978
- 7) 山崎 昇 他: *医学のあゆみ*, 96(13), 910, 1976
- 8) 宮下英夫 他: *臨床と研究*, 58(4), 1267, 1981
- 9) Cleaveland, C.R., et al.: *Arch. Intern. Med.*, 130, 47, 1972
- 10) Coltart, D.J., et al.: *Br. Med. J.*, 3, 731, 1970
- 11) Frohlich, E.D., et al.: *Circulation*, 37, 417, 1968
- 12) Bühler, F.R., et al.: *N. Engl. J. Med.*, 287(24), 1209, 1972
- 13) Tarazi, R.C., et al.: *Am. J. Cardiol.*, 29, 633, 1972
- 14) Day, M.D., et al.: *Nature New Biol.*, 242, 30, 1973
- 15) Adler-Graschinsky, E., et al.: *Br. J. Pharmacol.*, 53, 43, 1975
- 16) Morales-Aguilera, A., et al.: *Br. J. Pharmacol.*, 24, 332, 1965
- 17) Barrett, A.M., et al.: *Br. J. Pharmacol.*, 40, 373, 1970

#### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®: アストラゼネカグループの登録商標です。

© AstraZeneca 1987

AstraZeneca 

製造販売元

アストラゼネカ株式会社  
大阪市北区大淀中1丁目1番88号