

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	錠剤（フィルムコート錠）
規格・含量	1錠中メトプロロール酒石酸塩（日局）120mg含有
一般名	和名：メトプロロール酒石酸塩 洋名：Metoprolol tartrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2008年9月5日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：1992年5月13日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サンファーマ株式会社 販売：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10 電話 0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療機関関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

®：登録商標

本 IF は 2020 年 3 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

# I F 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

## 2. I Fとは

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

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

## 3. I Fの様式・作成・発行

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

## 4. I Fの利用にあたって

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

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

# 目次

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

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

# I. 概要に関する項目

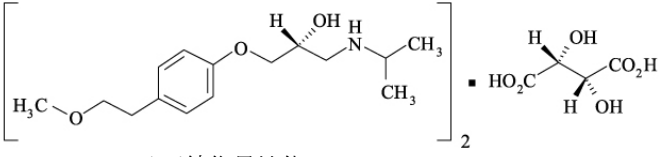
## I-1. 開発の経緯

ロプレソール SR 錠の成分であるメトプロロール酒石酸塩は、スウェーデンのアストラ・ヘスレ社で合成され、アストラ・ヘスレ社とスイス・チバガイギー社（現ノバルティスファーマ株式会社）により共同開発された、心臓選択性の $\beta$ -受容体遮断剤である。メトプロロール酒石酸塩の普通錠は、1975年にイギリスおよびスウェーデンで初めて発売され、わが国においては、1983年以來ロプレソール錠として市販されている。ロプレソール SR 錠は、高血圧症の長期薬物療法におけるコンプライアンス改善の重要性および医療上の必要性から、日本チバガイギー株式会社（現ノバルティスファーマ株式会社）と藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）の両社で、1982年より共同開発された分割可能型の徐放錠である。なお、2016年11月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

## I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 1日1回投与により24時間にわたって安定した降圧効果が持続する。
2. 1日1回の服用でコンプライアンスがよい。
3. 分割可能な徐放剤であり、その徐放性は二分割しても影響を受けない。
4.  $\beta_1$ -受容体に選択的に作用する心臓選択性の $\beta$ -遮断剤であり、気管支、末梢循環、糖代謝におよぼす影響が少ない。
5. 本態性高血圧症に対してロプレソール錠40mg 1日3回服用とほぼ同等の降圧効果および有用性が得られる。
6. 1年間にわたる長期投与試験において良好な降圧効果が維持されている。

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ロプレソール <sup>®</sup> SR錠 120mg
(2) 洋名	Lopresor <sup>®</sup> SR Tablets 120mg
(3) 名称の由来	<u>Lower Pressure</u> (血圧を下げるという意味を表す)
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	メトプロロール酒石酸塩 (JAN、日局)
(2) 洋名 (命名法)	Metoprolol tartrate (JAN、日局) Metoprolol (INN)
II-3. 構造式又は示性式	 <p>及び鏡像異性体</p>
II-4. 分子式及び分子量	$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ : 684.81
II-5. 化学名 (命名法)	(2 <i>RS</i> )-1-[4-(2-Methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemi-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-tartrate (IUPAC)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	CGP2175、H93/26、CF-15
II-7. CAS登録番号	56392-17-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### Ⅲ-2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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

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

##### (3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 82%（37°C）

##### (4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

融点：120～124°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=約 9.7（25°C）

##### (6) 分配係数

0.18（1-オクタノール/pH7.0 緩衝液、25°C）<sup>1)</sup>

0.98（1-オクタノール/pH7.4 緩衝液、37°C）<sup>1)</sup>

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ : +7.0～+10.0°（乾燥後 1.0g、水 50mL、100mm）

これは L-酒石酸によるもので、メトプロロール塩基自体はラセミ体であるため旋光性を示さない。

安定な pH 域：6.0～7.0（7w/v%水溶液）

#### Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

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

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

#### Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方のメトプロロール酒石酸塩の確認試験法による。

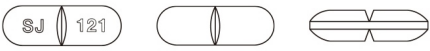
#### Ⅲ-5. 有効成分の定量法

日本薬局方のメトプロロール酒石酸塩の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

ロプレソール SR錠 120mg	成分・含量	1錠中メトプロロール酒石酸塩（日局）120mg
	性状	淡黄色の長円形をした割線入りのフィルムコート錠
	外形	
	大きさ（約）	直径：17.1mm、短径：5.7mm、厚さ：4.5mm 重量：0.412g

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

SJ121（表面）

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にメトプロロール酒石酸塩 120mg を含有する。

#### (2) 添加物

ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、グリセリン脂肪酸エステル、ヒプロメロース、リン酸水素カルシウム、セルロース、三二酸化鉄、酸化チタン、マクロゴールその他1成分

### IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性については以下の通り。

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期	室温	PTP+KOP 包装 <sup>(注1)</sup> および ポリエチレン瓶	60 ヶ月	特に変化なし
	25°C・75%RH		24 ヶ月	わずかに水分の増加を認めた。その他の項目は特に変化なし
温度	40°C	PTP+KOP 包装	6 ヶ月	特に変化なし
湿度	40°C・75%RH	PTP+KOP 包装 および ポリエチレン瓶	6 ヶ月	ごくわずかに分解物を認めたが、その量は極めて微量である
	30°C・75%RH	ガラス瓶、開放	3 ヶ月	特に変化なし
光	室内散光	シャーレ、開放	3 ヶ月	特に変化なし

試験項目：外観、溶出試験、定量、水分（湿度、保存条件のみ実施）、薄層クロマトグラフ

（注1）PTP+KOP：本品を PTP 包装し、はり合わせプラスチックフィルム（ポリプロピレン-ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレン）の袋に入れたもの。



IV-4.	他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
IV-5.	混入する可能性のある夾雑物	4-(2-methoxyethyl)-phenol 1-(2,3-epoxy-propoxy)-4-(2-methoxyethyl)-benzene 1-isopropylamino-3-[4-(2-hydroxyethyl)-phenoxy]-2-propanol maleic acid
IV-6.	溶出試験	試験法：溶出試験法第2法 試験液：水、900mL 回転数：毎分50回転 規格：1時間の溶出率 15～45% 3時間の溶出率 40～70% 8時間の溶出率 75%以上
IV-7.	製剤中の有効成分の 確認試験法	(1)ライニッケ塩試液による呈色沈殿反応 (2)日本薬局方の紫外可視吸光度測定法による。
IV-8.	製剤中の有効成分の 定量法	日本薬局方の液体クロマトグラフィーによる。
IV-9.	容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニル/アルミニウム
IV-10.	その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）

### V-2. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠（メトプロロール酒石酸塩として120mg）を朝食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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

（「VIII-2 禁忌内容とその理由（6）」の項参照）

### V-3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

本態性高血圧症を対象とした一般臨床試験において有効率は68.4%(67/98)であり、年齢、罹病期間、投与前の血圧等と降圧効果の間には、一定の傾向はみられていない。また、1年間にわたる長期投与試験において良好な降圧効果が維持されている。

	有効率(%)	下降以上
投与群		
本態性高血圧		67/98 (68.4%)

(社内集計)

#### (2) 臨床薬理試験 ： 忍容性試験

健常成人12例に対し、メトプロロール酒石酸塩徐放錠（以下、本剤）120mgを単回経口投与した結果、運動負荷時の心拍数及び、心筋酸素消費量の指標であるダブルプロダクト（心拍数×収縮期血圧）において、抑制効果は12時間にわたり認められた。また、左心室機能の指標としてのQ-Z時間及びHeather Indexを24時間にわたり、延長または下降させ、心収縮抑制効果がみとめられた。一方、本剤投与による副作用はいずれの例にもみとめられなかった。<sup>2)</sup>

健常成人6例に対し、本剤120mg1日1回を連続経口投与した結果、臨床症状、理学的検査、心電図、臨床検査のいずれにおいても、本剤によると思われる異常所見はみられず、忍容性は良好であった。<sup>30)</sup>

#### (3) 探索的試験 ： 用量反応探索試験

本態性高血圧患者に対し、本剤120mg1日1回とメトプロロール酒石酸塩普通錠（以下、普通錠）40mg1日3回を投与したところ、両剤は同様に、ほぼ全時間帯にわたり血圧下降を維持し、差はみられなかった。<sup>4-5)</sup>

一般臨床試験<sup>6-10)</sup>では60mgまたは120mgから投与が開始されており、60mgの症例の割合は単独療法群で48.6%、併用療法群で30.2%であった。試験終了時には60mgの症例の割合は単独療法群で5.4%、併用療法群で4.7%と少なく、120mgの症例の割合が単独療法群で57.7%(111例中64例)、併用療法群で67.4%(43例中29例)であった。60mgが投与された症例のうち120mg以上に増量された頻度は単独療法群では88.9%(54例中48例)、併用療法群では84.6%(13例中11例)と大部分の症例において増量が必要とされた。投与量別に降圧効果を層別すると、有効率は、最終投与量120mgでは86.2%(58例中50例)、240mgでは46.2%(39例中18例)であった。安全性については副作用発現頻度と1日投与量との間に一定の相関は認められなかった。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

本態性高血圧症患者 340 例に対し本剤 1 日 1 回投与と普通錠 1 日 3 回投与を比較した二重盲検試験を行った。投与量として治療 I 期(4 週間)には 60mg を、治療 II 期(8 週間)には、治療 I 期終了時に降圧効果が認められた場合は治療 I 期と同一用量を継続投与し、効果が不十分と思われる場合は 120mg に増量した。治療群については、本剤または普通錠のみの単独群と他降圧薬を同時に用いた併用群を設定した。

その結果、本剤群で治療 II 期に増量した症例は、単独療法群で 56.2%(89 例中 50 例)、併用療法群で 60.9%(46 例中 28 例)と半数以上で、対照薬である普通錠とほぼ同頻度であり(下表)、降圧効果や副作用において両群間に有意差は認められなかった。<sup>11)</sup>

		増量例 (120mg) (%)	非増量例 (60mg) (%)	計	有用率 (%)
単 独 療 法	徐放錠	50 (56.2)	39 (43.8)	89	51.4
	普通錠	53 (55.2)	43 (44.8)	96	53.4
併 用 療 法	徐放錠	28 (60.9)	18 (39.1)	46	48.7
	普通錠	27 (58.7)	19 (41.3)	46	64.1

##### 2) 比較試験

###### 1. 普通錠との比較

「V-3. (4)検証的試験 1)無作為化平行用量反応試験」の項参考

###### 2. 普通錠から本剤への切り替え

軽症～中等症の本態性高血圧症患者 56 例において、普通錠 1 日 3 回投与から、本剤 1 日 1 回投与に切り替えたところ、自覚症状改善度、降圧効果および概括安全度を総合的に判断した有用度判定において、両剤に差は認められなかった。普通錠(1 日 3 回投与)から本剤(1 日 1 回投与)に切り替えても、有効性および安全性が維持すると考えられた。<sup>8)</sup>

##### 3) 安全性試験

本態性高血圧症患者 28 例に対し、本剤を 1 日 1 回、1 年間投与した。5 症例 6 件に副作用がみとめられ、1 例で除脈により投与が中止されたが、他の 4 例では 4 週以内に症状は消失し、治療は継続された。投与前後で臨床検査値の大きな変動はみられなかった。<sup>6)</sup>

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

##### (5) 治療的使用

###### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

本剤の使用成績調査では、本態性高血圧症の改善率(著明改善+改善の症例比率)は 74.9%(2004/2677 例)であった。

###### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	$\beta$ -受容体遮断剤 プロプラノロール、ピンドロール、カルテオロール、アテノロール、ビソプロロール等
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	作用部位：心臓 $\beta_1$ -受容体  作用機序：本剤の降圧作用機序については、まだ十分に解明されていないが、従来の $\beta$ -遮断剤と同様、長期投与による心拍出量の減少に適応した末梢血管抵抗の減少、レニン分泌抑制、中枢神経抑制、交感神経末端のシナプス前 $\beta$ -受容体遮断作用等が考えられている。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	<ol style="list-style-type: none"><li><math>\beta</math>-遮断作用 - 心行動態に対する作用 メトプロロール酒石酸塩は健常人の運動負荷による心拍数の増加、収縮期血圧の上昇をプロプラノロールと同程度に抑制する。その最大効果は投与後1~2時間にみられ、6~8時間後においても抑制効果が認められている。<sup>12-15)</sup> 一方、イソプロテレンール負荷による頻脈を抑制する作用はプロプラノロールより弱い。<sup>13)</sup> 健常人に普通錠を1回経口投与すると、安静時の心拍数、心拍出量は投与1時間後をピークとして有意に減少するが、血圧はほとんど変化を示さない。<sup>16)</sup> 高血圧症患者に連続経口投与した場合には、心拍数、心拍出量の減少と共に血圧の有意な低下が認められている。<sup>17)</sup> なお、メトプロロール酒石酸塩には、内因性<math>\beta</math>-受容体刺激作用は認められていない(ネコ)。<sup>18-19)</sup></li><li><math>\beta_1</math>-選択性 通常、臨床投与量のメトプロロール酒石酸塩は、気管支平滑筋、血管平滑筋等に分布する<math>\beta_2</math>-受容体にはほとんど影響を与えないことが下記のごとく認められている。<ol style="list-style-type: none"><li>1回経口投与では、気管支喘息患者の安静時呼吸機能あるいはイソプロテレンール負荷時の気道反応性には、ほとんど影響を与えない。<sup>20-21)</sup> また軽症ないし中等症の気管支喘息患者に硫酸テルブタリンと連続併用投与した場合、喘息症状及び肺機能の悪化は認められていない。<sup>22-24)</sup></li><li>アドレナリン負荷時の前腕血流量の増加に対する影響は少ない。<sup>25)</sup></li></ol></li><li>降圧効果 自然発症高血圧ラット(SHR)、副腎再生高血圧ラットにおいて、メトプロロール酒石酸塩の連続投与により明らかな抗高血圧作用が認められている。<sup>26-27)</sup> また、血漿レニン活性の有意な低下が認められている(健常人<sup>16)</sup>、高血圧症例<sup>28)</sup>)。</li><li>血圧の日内変動に対する影響 本態性高血圧患者に、本剤を1日1回投与したとき、24時間にわたって安定した降圧効果は持続し、血圧日内変動幅には影響を与えないことがみとめられている。<sup>4)</sup></li></ol>

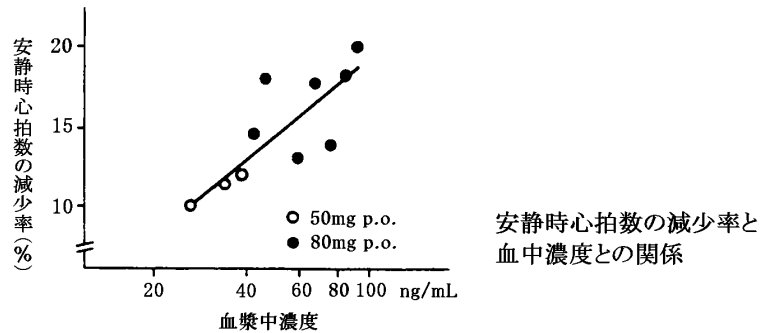
## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移、測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

<参考>外国人でのデータ<sup>34)</sup>

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



#### (2) 最高血中濃度到達時間

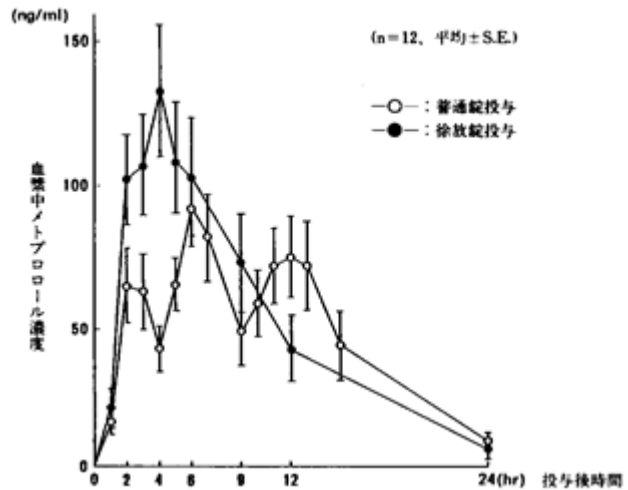
健康成人12例に本剤を朝食後投与したとき、血漿中未変化体濃度は、投与後3.7時間後に最高濃度に達した。<sup>29)</sup>

#### (3) 通常用量での血中濃度

1. 健康成人

1) 単回投与

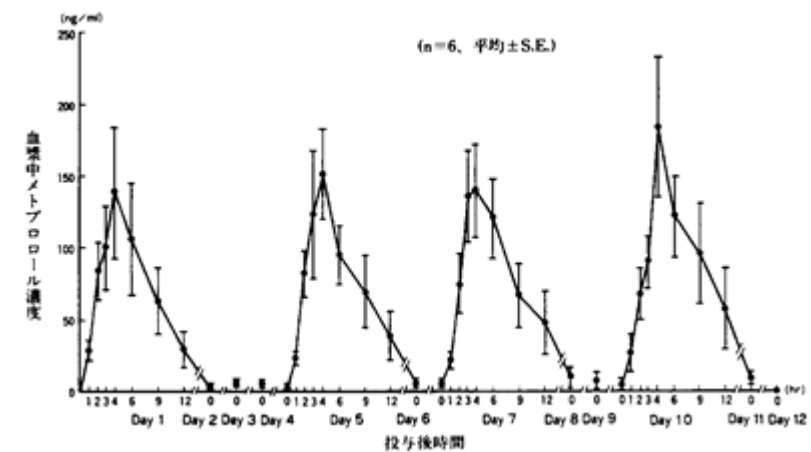
健康成人12名を無作為に6名ずつ2群に分け、本剤120mgを朝食後1回、普通錠40mgを毎食後3回の2-Wayクロスオーバー法に従って経口投与した場合、平均血漿中濃度推移および個々の血漿中濃度より算出した各薬物動態パラメーターは、以下のとおりであり、両者のバイオアベイラビリティは同等である。<sup>29)</sup>



		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (ng/mL · h)
徐放錠朝食後 1日1回服用	平均±S.E.	135.5 ± 23.2	3.7 ± 0.2	1251.8 ± 270.1
普通錠食後 1日3回服用	平均±S.E.	105.8 ± 15.5	6.7 ± 0.8	1141.3 ± 224.3

## 2) 反復投与

健康成人6名に本剤120mgを1日1回10日間毎朝食後経口投与し、第1日、第5日、第7日および第10日目の血漿中メトプロロール濃度を測定した結果、単回および連続投与を通じてTmaxに有意差はなく、連続投与時のCmaxおよびAUC<sub>0-24</sub>に、有意差は認められない。また、各回投与後24時間の濃度は、全期間を通して有意な上昇は認められない。<sup>30)</sup>



## 2. 高齢者

<参考>外国人でのデータ<sup>31)</sup>

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

## 3. 肝機能障害患者

<参考>外国人のデータ<sup>31)</sup>

肝硬変患者に、普通錠50mgを1回経口投与した場合、健常人に比べ最高血漿中濃度の上昇(健常人:平均237nmol/L、患者:平均429nmol/L)および半減期の延長(健常人:4.3hr、患者:6.2hr)を認めたが有意ではなかった。

また、バイオアベイラビリティは健常人に比べ有意に上昇している。(健常人:50%、患者:84%)

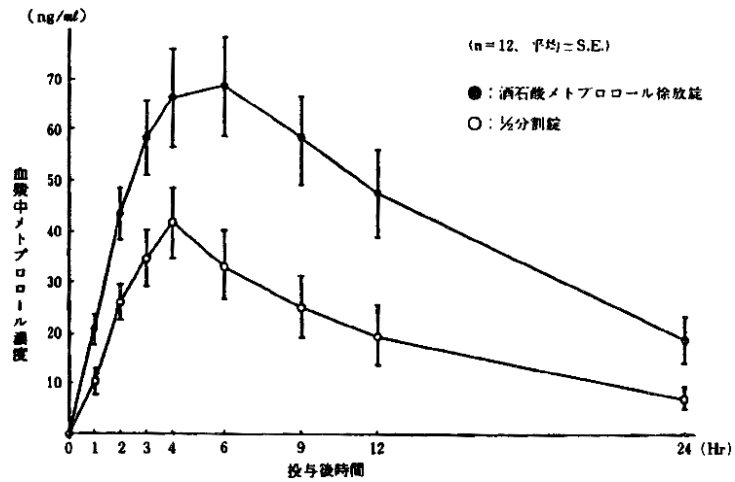
## 4. 腎機能障害患者

<参考>外国人のデータ<sup>32)</sup>

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

## 5. 分割錠の徐放性

健常人12名に本剤1錠とその分割錠を単回投与した時、分割錠投与時のCmax、AUCは1錠投与時のほぼ半分となり、またt<sub>1/2</sub>は変わらず、非分割錠と同等な徐放性が認められている。<sup>33)</sup>



(4) 中毒症状を発現する  
血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

$0.431\text{hr}^{-1}$  <sup>2)</sup> (健康成人、単回投与)

(2) バイオアベイラビリティ

健康成人 12 例に対し本剤 120mg を朝食後 1 日 1 回投与、普通錠 40mg を食後 1 日 3 回投与投与したとき、両剤の生体内利用率は同等であった。<sup>12)</sup>

<参考>普通錠における外国人のデータ<sup>14)</sup>  
20mg で 31%、50mg で 41%、100mg で 46%であった。

(3) 消失速度定数

$0.107\text{hr}^{-1}$  <sup>2)</sup> (健康成人、単回投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

1308.41L (健康成人、単回投与) <sup>2)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率

19.8~32.2% (健康成人、限外濾過法) <sup>3)</sup>

VII-3. 吸収

(1) 吸収部位

<参考>外国人でのデータ<sup>35)</sup>  
消化管

(2) 吸収率

<参考>外国人でのデータ<sup>35)</sup>  
95%以上

(3) 腸肝循環

<参考>  
ラットの試験において、メトプロロール酒石酸塩の静脈内投与時の胆汁中排泄は 4~5%と低く、腸管循環の起こる可能性は低いと考えられる。<sup>17)</sup>

#### VII-4. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

<参考>外国人でのデータ<sup>35)</sup>  
通過する。(神経外科手術患者3例に1日200mgを3~22日間投与した時の脳内濃度は685~2108ng/g、脳/血漿比は平均12である。)

##### (2) 胎児への移行性

<参考>外国人でのデータ<sup>36)</sup>  
メトプロロールは胎盤を通過し、母体の静脈血と臍帯血ではメトプロロール血漿中濃度はほぼ同等であった。

##### (3) 乳汁中への移行性

<参考>外国人でのデータ<sup>35)</sup>  
移行する。(普通錠1日100~200mgの投与を受けていた授乳婦9例の乳汁中濃度は血漿中の平均3.5倍高く、その定常状態での乳汁中濃度は280ng/mLである。)

##### (4) 髄液への移行性

<参考>外国人でのデータ<sup>31)</sup>  
移行する。(普通錠1日150mgを、2ヵ月間経口投与された高血圧症患者の同時間の髄液内濃度と血漿中濃度は各267ng/mL、341ng/mLである。)

##### (5) その他の組織への移行性

<参考>  
マウスに対し<sup>3</sup>H標識メトプロロールを静脈内投与または経口投与し、各臓器への分布を検討した。その結果、静脈内投与では肝臓、腎臓、胆嚢、膀胱や唾液腺、副腎などに速やかに分布することが分かった。経口投与においては、静脈内投与の分布様式は類似していたが、薬物濃度は消化管以外で静脈内投与時より低く、特定の臓器への残留はみとめられなかった。<sup>37)</sup>

ラットに<sup>3</sup>H標識メトプロロール10mg/kgを1日1回経口投与し、1、14、28日後の組織内の放射能濃度を測定した。その結果、14日目の測定値は、1日目と比較するとほとんどの組織で高くなる傾向を示した。しかし、28日目の測定値は14日目と比べて、腎臓で1.7倍(p<0.01)の値であったことを除き、肝臓、副腎、血漿中濃度で有意な差はみられなかった。14日までに組織内放射能濃度は平衡に達し、以降の蓄積性はないと考えられた。<sup>38)</sup>



VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

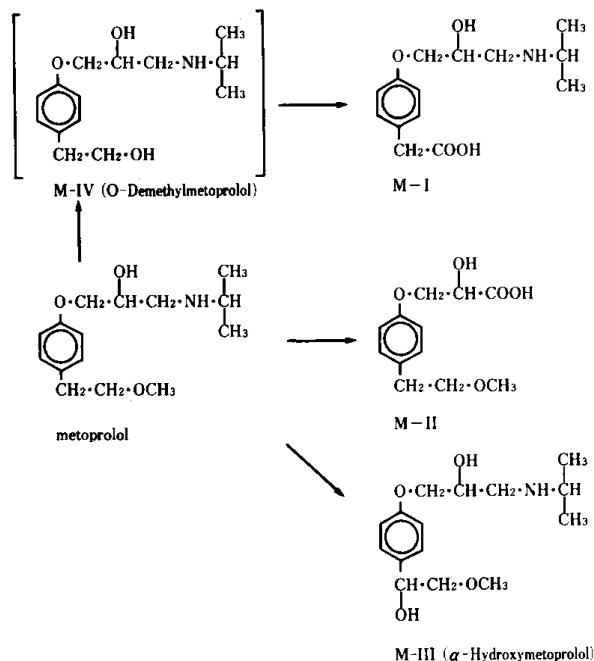
<参考>外国人でのデータ<sup>31)</sup>

代謝部位：肝臓

(大部分が肝臓の mono-oxygenase 系で代謝される)

代謝経路：

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



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<参考>外国人でのデータ<sup>39)</sup>

CYP2D6 (70~80%)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<参考>外国人でのデータ<sup>40)</sup>

初回通過効果 有：60%

(4) 代謝物活性の有無及び比率

<参考>外国人でのデータ<sup>35)</sup>

O-脱メチル体 (M-IV) 及びα水酸化体 (M-III) は活性を有するが、いずれも未変化体に比べβ<sub>1</sub>-遮断作用は弱く、血中濃度も極めて低い為、正常の肝、腎機能を持つ健常人では代謝物がβ-遮断作用に寄与する割合は約5%であると言われている。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

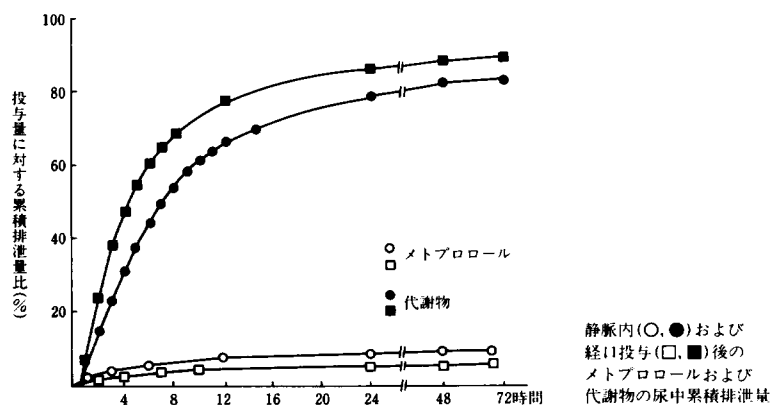
(1) 排泄部位

腎臓

(2) 排泄率

<参考>外国人でのデータ<sup>31),40)</sup>

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



(3) 排泄速度

「VII-6. 排泄 (2) 排泄率」の項参照

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

透析性は良好 (血漿蛋白との結合率は低く、透析膜を容易に通過する)<sup>41)</sup>

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

なし

VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由

### 【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分及び他のβ-遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔本症でみられる心筋収縮力抑制を増強するおそれがある。〕
3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 心原性ショック、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全の患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
5. 重症の末梢循環障害（壊疽等）のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
6. 未治療の褐色細胞腫の患者（「VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）
7. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 〔解説〕

1. β-遮断剤による過敏症の発現機序は明確ではないが、β-受容体遮断作用に基づくとする説（表皮細胞のβ-受容体に働いてcAMPを低下させ乾癬様皮疹を惹起するとする説と、T細胞のβ-受容体に働いて何らかの機構を介して自己免疫異常をもたらすとする説）、β-遮断剤に対する遅延型過敏症に基づくとする説がある。<sup>42)</sup>したがってβ-遮断剤で既往のある患者に投与した場合、構造上の類似性による交差過敏に加え、β-受容体を介した機序による皮膚病変があらわれる可能性が考えられる。
2. ケトアシドーシスにおいては、体液のpHの低下とともに心筋へのカテコールアミンの反応性の低下が起り、心筋収縮力が低下する。ここにβ-遮断剤を投与すると心筋の収縮が更に抑制され、循環不全を起こす可能性がある。<sup>43-45)</sup>
3. β-遮断剤は交感神経刺激を抑制して心拍数を減少させ、房室伝導速度を抑制する。そのため、上記の症状を悪化させるおそれがある。
4. 心原性ショック（急激かつ高度な心ポンプ機能の低下）、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全においては交感神経が亢進して心機能を代償しているが、β-遮断剤の投与によりこの働きが抑制される。
5. β-遮断剤により、末梢血管に分布するβ<sub>2</sub>-受容体が遮断され、血管が収縮することが考えられる。これにより末梢の血流量が低下し、末梢循環障害の症状が悪化する可能性がある。
6. 「VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意」を参照。
7. 記載どおり。

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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。<sup>46)</sup>  
 （「VIII-2. 禁忌内容とその理由（7）」の項参照）

### 〔解説〕

本症に対し、β-遮断剤を単独投与した場合、カテコールアミンのα-刺激作用が優位となり血圧が更に上昇するおそれがある。

Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

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

〔解説〕

- (1) 非選択性 $\beta$ -遮断剤はカテコールアミンの $\beta_2$ -受容体刺激による気管支筋の拡張を遮断するので、気管支喘息の患者への投与は禁忌となっている。  
一方、心選択性 $\beta$ -遮断剤は $\beta_1$ -受容体を選択的に遮断し、気管支筋（ $\beta_2$ -受容体）に対する影響は少なく気管支喘息患者にも使用することができる。<sup>24)</sup>しかし、1秒量（FEV<sub>1.0</sub>）および肺活量に影響を及ぼしたとの報告もあるので、<sup>23)</sup>気管支拡張剤等を併用し、経過を観察しながら慎重に投与すべきである。
- (2)  $\beta$ -遮断剤は、その負の変力作用、負の変時作用等により心機能を抑制し、心不全を悪化させるため、心不全のおそれのある患者に投与する場合には、ジギタリス製剤を併用するなど慎重に投与しなければならない。
- (3) 低血糖状態では、反射性の交感神経緊張によるカテコールアミンの放出がおり、肝臓（ $\beta_2$ -受容体）ではグリコーゲンから糖への転換が促進されて低血糖からの回復を促す。一方、末梢血管（ $\beta_2$ -受容体）では末梢血管の拡張、心臓（ $\beta_1$ -受容体）では頻脈を促し低血糖症状（動悸、発汗、振戦等）が発現する。 $\beta$ -遮断剤を投与している患者に低血糖が発生した場合、血糖値回復の遅延、低血糖症状の隠蔽が起こる。このため一般に糖尿病患者に積極的な $\beta$ -遮断剤使用は望ましくないとされている。<sup>47)</sup>敢えて $\beta$ -遮断剤を使用する際には $\beta_1$ -選択性の薬剤が推奨されるが、その場合でも低血糖症状である $\beta_1$ -受容体を介した動悸、頻脈が隠蔽される。また心選択性 $\beta$ -遮断剤でもインスリンの血糖降下作用を増強したとの報告もあるので、<sup>48)</sup>慎重に投与すべきである。
- (4) 一般に肝・腎障害時には薬物の代謝・排泄機能の低下により、副作用があらわれやすいので特に重篤な肝・腎障害のある患者には慎重に投与しなければならない。
- (5) 「高度の徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)のある患者」は危険性が高いため禁忌としている。 $\beta$ -遮断剤の $\beta$ -遮断作用による陰性変時作用、陰性変力作用により心拍数、心拍出量は抑制される。そのため、軽症の場合でも、禁忌には該当しないが慎重に投与すべきである。軽症の場合は、禁忌に該当しないが慎重に投与すべきである。
- (6) 異型狭心症に対し、非選択性の $\beta$ -遮断剤を投与した場合、 $\beta_2$ -受容体遮断により $\alpha$ -刺激作用が優位となり、冠動脈の攣縮を惹起しやすくなるおそれがある。
- (7) 甲状腺中毒症（甲状腺機能亢進症）の臨床症状には、甲状腺腫、眼球突出、易疲労感、発汗過多、手指のふるえ等のほか循環器症状として、動悸、頻脈、呼吸困難、収縮期高血圧が認められる。 $\beta$ -遮断剤投与により原疾患の改善がみられない場合でも、頻脈等の臨床症状だけが改善されるため、甲状腺中毒症の症状がマスクされることがある。
- (8) 非選択性 $\beta$ -遮断剤では、末梢血管の $\beta_2$ -受容体を遮断し、末梢血管を収縮させるためレイノー症状、間歇性跛行等の末梢循環障害を悪化させることがある。  
心選択性 $\beta$ -遮断剤は、末梢循環障害に対する影響は少ないとされているが、レイノー症状、間歇性跛行を有する患者で症状が悪化したとの報告もあるので、慎重に投与すべきである。

Ⅷ-6. 重要な基本的注意  
とその理由及び処  
置方法

(9) (10) 一般に小児は薬物代謝能が未熟であり、また、高齢者は各種臓器の老化に伴い身体諸機能が低下しており薬物反応が強くなる可能性がある為、慎重に投与しなければならない。

- (1) 投与が長期にわたる場合は心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じてアトロピンを投与するなど対症療法を行うこと。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること
- (2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。（「Ⅷ-5. 慎重投与(7)」の項参照）
- (4) 手術前 48 時間前は投与しないことが望ましい。
- (5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

[解説]

- (1) 本態性高血圧症の治療は長期にわたることが多いので定期的な心機能等の検査を行い副作用の有無に注意するとともに、患者の状態にあわせて使用法を考慮する。
- (2) 塩酸プロプラノロール投与中の狭心症患者での本症状の発現は、まれではあるが、重篤例や不安定な症例で起こりやすいといわれており、血管造影や手術を行うために中止した際に生じた例も報告されているので注意が必要である。<sup>49)</sup> 発現機序としては、 $\beta$ -遮断剤の投与中止により、 $\beta$ -受容体が開放され、心拍数、心収縮力および心筋の酸素消費の増大を生じるなど交感神経の増大が原因と考えられている。従って、投与を中止する場合には 2 週間程度かけて徐々に減量・中止し、強い運動は差し控えるなどの注意が必要である。<sup>50)</sup>
- (3)  $\beta$ -遮断剤は甲状腺中毒による頻脈、高血圧等の症状を改善することが知られており、<sup>51-52)</sup> 甲状腺中毒症の臨床症状がマスクされる。従って、投与を急に中止すると、これらの症状が顕在化したり、リバウンドを起こすおそれがある。
- (4)  $\beta$ -遮断剤は、手術患者の反射刺激に対する心臓の反応能力を減弱させる。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤（エーテル等）の作用を増強し、麻酔中に心機能を維持するためにカテコールアミンの放出を促すような薬剤の投与を受けている場合には、これら薬剤の変力作用を減弱させる。したがって特別な場合（褐色細胞腫など）を除き、2 週間程度かけて投与量を漸減し、<sup>50)</sup> 手術を行う 48 時間前に本剤の投与を中止すべきである。普通錠の場合は手術前 24 時間は投与しないことが望ましいが、本剤 120mg と普通錠 40mg を単回投与した場合、本剤の平均体内貯留時間は普通錠の約 2 倍と有意に延長することが知られている。<sup>2)</sup> そのため、48 時間とした。
- (5) 記載どおり。

Ⅷ-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

なし

## (2) 併用注意とその理由

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

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

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

(3) 食物、嗜好品による影響

健常成人 12 例に本剤 120mg を投与した結果、食後投与での Cmax、AUC<sub>0-24</sub> は空腹時投与に比べ有意に高く、食事によるバイオアベイラビリティの増加がみとめられている。<sup>3)</sup>

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 6,860 例中何らかの副作用が報告されたのは、297 例 (4.33%) であった。主な症状は徐脈 63 件 (0.92%)、めまい・ふらつき 53 件 (0.77%)、けん怠感 23 件 (0.34%)、頭痛 20 件 (0.29%)、ALT(GPT)上昇 20 件 (0.29%)、AST(GOT)上昇 11 件 (0.16%)、トリグリセライド上昇 11 件 (0.16%) 等であった。  
(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

## 1) 重大な副作用と初期症状

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

- 1) 心原性ショック（頻度不明）
- 2) うっ血性心不全（0.1%未満）、房室ブロック（0.1%未満）、徐脈（0.1%～5%未満）、洞機能不全（頻度不明）
- 3) 喘息症状の誘発・悪化（0.1%未満）
- 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

### [解説]

- 1) 心原性ショックでは、心拍出量が減少することによる血圧の低下（収縮期血圧が90mmHg以下）、意識障害、四肢冷感、乏尿などの臓器血流不全などの症状がみられる。症状があらわれた場合にはカテコールアミンを投与するが、必要に応じて大動脈バルーンパンピング法（IABP）、経皮的心肺補助法（PCPS）などの機械的補助循環装置の使用を考慮する。
- 2)  $\beta$ -遮断剤には、心拍数抑制作用と心収縮力抑制作用があるため、すでに心不全状態にあるものでは、その症状を一層悪化させ、潜在的な心不全の場合には、心不全状態を顕在化させる。ふらつきや失神などの臨床症状が出現したり、心拡大、中心静脈圧の上昇などの心不全の増悪を認めた場合には、速やかに減量又は中止する。 $\beta$ -遮断剤は房室結節伝導を抑制するため、房室ブロックが発現することがある。症状が現れた場合には、本剤の投与を中止し、ペーシングを行う。また、 $\beta$ -遮断剤には陰性変事作用があり、心拍数が減少し、除脈が生じることがある。除脈が発現した場合には、本剤の投与を中止し、イソプレナリン塩酸塩注やアトロピン硫酸塩注などを投与する。 $\beta$ -遮断剤の洞房結節抑制作用により、洞機能不全が引き起こされる可能性があるが、その場合は本剤の投与を中止し、ペーシングを行う。
- 3) 気管支平滑筋は $\beta_2$ -受容体の刺激により拡張する。 $\beta_1$ -選択性遮断薬は理論上は副作用は少ないとされるが、選択性は相対的なものであるから、多量使用すると $\beta_2$ -受容体を遮断することにより、気道抵抗が上昇し呼吸困難や喘息発作を誘発する。 $\beta_2$ -受容体刺激剤の投与により改善する。
- 4) バセドウ病を合併する頻脈に対し本剤を投与したところ、肝機能検査値の異常と著明な黄疸がみられた報告がある。



2) その他の副作用

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

注1)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2)ごくまれに失神を伴うことがある。

(2) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査  
値異常一覧

ロプレソールSR錠（サンファーマ）及びセロケンL錠（アストラゼネカ）の  
合計：（使用成績調査の調査期間：1992年1月21日～1996年1月20日）

	承認時迄の調査	使用成績の 調査の累計	合計
調査施設数	329	1,159	—
調査症例数	725	6,135	6,860
副作用発現症例数	92	205	297
副作用発現件数	129	267	396
副作用発現症例率（%）	12.69	3.34	4.33

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	6 (0.83)	8 (0.13)	14 (0.20)
紅斑	1 (0.14)	—	1 (0.01)
蕁麻疹	—	2 (0.03)	2 (0.03)
そう痒感	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
発疹	3 (0.41)	1 (0.02)	4 (0.06)
皮疹	1 (0.14)	4 (0.07)	5 (0.07)
冷汗	1 (0.14)	—	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	32 (4.41)	46 (0.75)	78 (1.14)
肩こり	2 (0.28)	—	2 (0.03)
頸部硬直	1 (0.14)	—	1 (0.01)
頭痛	5 (0.69)	8 (0.13)	13 (0.19)
頭重（感）	5 (0.69)	2 (0.03)	7 (0.10)
限局性しびれ（感）	1 (0.14)	3 (0.05)	4 (0.06)
口唇しびれ（感）	1 (0.14)	—	1 (0.01)
めまい	4 (0.55)	18 (0.29)	22 (0.32)
起立性めまい	1 (0.14)	—	1 (0.01)
立ちくらみ	5 (0.69)	5 (0.08)	10 (0.15)
ふらつき（感）	6 (0.83)	9 (0.15)	15 (0.22)
ふらふら（感）	2 (0.28)	2 (0.03)	4 (0.06)
ふわふわ感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
視覚障害	4 (0.55)	—	4 (0.06)
目がかすむ	1 (0.14)	—	1 (0.01)
目のちらつき	1 (0.14)	—	1 (0.01)
調節障害	1 (0.14)	—	1 (0.01)
複視	1 (0.14)	—	1 (0.01)
聴覚・前庭障害	1 (0.14)	—	1 (0.01)
耳鳴	1 (0.14)	—	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
味覚倒錯	1 (0.14)	—	1 (0.01)
口の苦み	—	1 (0.02)	1 (0.01)
精神障害	9 (1.24)	5 (0.08)	14 (0.20)
眠気	3 (0.41)	2 (0.03)	5 (0.07)
いらいら感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
不眠（症）	3 (0.41)	1 (0.02)	4 (0.06)
悪夢	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
うつ病	—	1 (0.02)	1 (0.01)
リビドー減退	1 (0.14)	—	1 (0.01)
集中力低下	1 (0.14)	—	1 (0.01)

副作用の種類			
消化管障害	14 (1.93)	13 (0.21)	27 (0.39)
嘔気	2 (0.28)	—	2 (0.03)
悪心	—	2 (0.03)	2 (0.03)
むかつき	1 (0.14)	—	1 (0.01)
口内炎	1 (0.14)	—	1 (0.01)
口内乾燥	—	1 (0.02)	1 (0.01)
口渇	1 (0.14)	3 (0.05)	4 (0.06)
胸やけ	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
食欲不振	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.04)
舌発赤	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃重圧感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
胃痛	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
心窩部不快感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
心窩部痛	2 (0.28)	—	2 (0.03)
腹痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
上腹部不快感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
上腹部痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
便秘	1 (0.14)	—	1 (0.01)
腹部膨満感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	—	29 (0.47)	29 (0.42)
肝機能障害	—	8 (0.13)	8 (0.12)
AST (GOT) 上昇	—	11 (0.18)	11 (0.16)
ALT (GPT) 上昇	—	20 (0.33)	20 (0.29)
γ-GTP上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	—	34 (0.55)	34 (0.50)
高コレステロール血症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血清コレステロール上昇	—	6 (0.10)	6 (0.09)
高脂血症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血中尿酸上昇	—	5 (0.08)	5 (0.07)
LDLコレステロール上昇	—	4 (0.07)	4 (0.06)
トリグリセライド上昇	—	11 (0.18)	11 (0.16)
HDLコレステロール低下	—	1 (0.02)	1 (0.01)
CK (CPK) 上昇	—	5 (0.08)	5 (0.07)
LDH上昇	—	3 (0.05)	3 (0.04)
血糖上昇	—	2 (0.03)	2 (0.03)
カリウム上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心・血管障害(一般)	1 (0.14)	8 (0.13)	9 (0.13)
低血圧	—	2 (0.03)	2 (0.03)
血圧低下	1 (0.14)	—	1 (0.01)
心胸比増大	—	5 (0.08)	5 (0.07)
心不全	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	22 (3.03)	47 (0.77)	69 (1.01)
洞房ブロック	1 (0.14)	—	1 (0.01)
房室ブロック	2 (0.28)	—	2 (0.03)
徐脈	14 (1.93)	38 (0.62)	52 (0.76)
洞性徐脈	3 (0.41)	6 (0.10)	9 (0.13)
徐脈傾向	—	2 (0.03)	2 (0.03)
動悸	3 (0.41)	—	3 (0.04)
洞性不整脈	1 (0.14)	—	1 (0.01)
完全房室ブロック	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心室性期外収縮	—	1 (0.02)	1 (0.01)

副作用の種類			
血管(心臓外)障害	3 (0.41)	2 (0.03)	5 (0.07)
下肢冷感	2 (0.28)	—	2 (0.03)
皮膚冷感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
レイノー様症状	—	1 (0.02)	1 (0.01)
間欠性跛行	—	1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸器系障害	5 (0.69)	12 (0.20)	17 (0.25)
咽頭そう痒感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
気管支喘息	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
喘息発作	—	1 (0.02)	1 (0.01)
息切れ	1 (0.14)	4 (0.07)	5 (0.07)
息苦しい	1 (0.14)	—	1 (0.01)
呼吸困難	—	2 (0.03)	2 (0.03)
咳	—	1 (0.02)	1 (0.01)
咳嗽	—	2 (0.03)	2 (0.03)
喘鳴	—	2 (0.03)	2 (0.03)
鼻閉	1 (0.14)	—	1 (0.01)
かぜ症候群	1 (0.14)	—	1 (0.01)
白血球・網内系障害	—	6 (0.10)	6 (0.09)
白血球減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
白血球増多	—	4 (0.07)	4 (0.06)
好酸球増多	—	1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球障害	—	4 (0.07)	4 (0.06)
ヘマトクリット値低下	—	1 (0.02)	1 (0.01)
貧血	—	3 (0.05)	3 (0.04)
血小板・出血凝血障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板減少(症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
泌尿器系障害	1 (0.14)	5 (0.08)	6 (0.09)
腎機能障害	—	2 (0.03)	2 (0.03)
排尿障害	1 (0.14)	—	1 (0.01)
血中クレアチニン上昇	—	2 (0.03)	2 (0.03)
BUN上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
尿量減少	—	1 (0.02)	1 (0.01)
一般的全身障害	20 (2.76)	19 (0.31)	39 (0.57)
顔面浮腫	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
胸内苦悶感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
胸部圧迫感	1 (0.14)	2 (0.03)	3 (0.04)
胸部不快感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
胸苦しさ	—	2 (0.03)	2 (0.03)
疲労	1 (0.14)	—	1 (0.01)
易疲労感	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
下肢不快感	1 (0.14)	—	1 (0.01)
倦怠感	11 (1.52)	3 (0.05)	14 (0.20)
気分不良	1 (0.14)	2 (0.03)	3 (0.04)
全身倦怠感	—	5 (0.08)	5 (0.07)
意欲減退	1 (0.14)	—	1 (0.01)
脱力感	3 (0.41)	2 (0.03)	5 (0.07)
下肢浮腫	1 (0.14)	—	1 (0.01)
下腿浮腫	—	1 (0.02)	1 (0.01)
ほてり	—	2 (0.03)	2 (0.03)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現頻度

本剤の使用成績の調査の結果において、副作用発現頻度に有意差がみとめられた患者背景は「糖尿病の有無」、「過敏症既往の有無」であった。

		症例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)	検定
糖尿病合併	なし	2,554	73	2.83	P<0.05
	あり	203	1	0.49	
	不明	1	0	0.00	
過敏症既往	なし	2,628	68	2.59	P<0.05
	あり	50	4	8.00	
	不明	80	2	2.50	

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

以下の項目を参照

- 1) 【禁忌】  
本剤の成分及び他のβ-遮断薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 【その他の副作用】  
過敏症として、発疹（乾癬型等）（0.1～5%未満）、そう痒（0.1%未満）、光線過敏症（頻度不明）が報告されている。
- 3) 【その他の注意】  
β-遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告がある。

VIII-9. 高齢者への投与

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。（「VIII-6. 重要な基本的注意(2)」の項参照）

[解説]

「VIII-5. 慎重投与(9)」の項参照

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕  
 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

[解説]

- (1) 動物実験（ラット）では、生殖に及ぼす影響は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。  
「VII-4. 分布 (2) 胎児への移行性」の項参照
- (2) 「VII-4. 分布 (3) 乳汁中への移行性」の項参照

VIII-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。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

### VIII-13. 過量投与

#### 徴候、症状：

過量投与により、重度の低血圧、洞性徐脈、房室ブロック、心筋梗塞、心不全、心原性ショック、心停止、気管支痙攣、意識障害（又は昏睡）、痙攣、悪心、嘔吐、チアノーゼ等の症状が起こるおそれがある。

#### 処置：

##### ○過度の徐脈

アトロピンを静注する。効果不十分な場合には $\beta$ -刺激剤（ドブタミン等）を投与する。又は一時的にペースメーカーを使用する。

##### ○過度の低血圧

低血圧には昇圧剤（アドレナリン、ドパミン、ドブタミン等）を投与する。

##### ○心不全

利尿剤、ジギタリス製剤を投与する。

##### ○気管支痙攣

$\beta_2$ -刺激剤（サルブタモール等）又はアミノフィリンを静注する。

これらの処置の間は患者を常に観察下におくこと。

また、過度の徐脈、過度の低血圧、心不全の処置には、グルカゴンが有効な場合もある。

### VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) **服用時**：本剤は二分割して服用可能であるが、徐放性製剤であることよりかまわずに服用させること。

(2) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

### VIII-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]

$\beta$ -遮断剤は cAMP の細胞内濃度を減少させ、肥満細胞や好塩基球等からの化学伝達物質の放出を促進することにより、アナフィラキシー反応を起こしやすくと考えられている。さらに、 $\beta$ -遮断剤服用中の患者では、アナフィラキシーによる循環障害に対応するための心血管系に対する交感神経刺激が遮断されることにより循環障害が重篤になるおそれがある。

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

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 一般薬理

中枢神経系および摘出平滑筋臓器に対するメトプロロールの作用をマウスならびにラット、モルモットおよびウサギの摘出臓器を用いて、また尿量、電解質および尿酸排泄に対する影響をイヌを用いて検討した実験では、安全性上問題となるような作用は認められていない。<sup>53)</sup>

### IX-2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg)は下表のとおりである。<sup>54)</sup>

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

#### (2) 反復投与毒性試験

Wistar系ラットに1日10、100、500、1000mg/kgを5週間経口投与した試験で、100mg/kg以下の投与群で異常所見はみられていない。  
また、1日10、50、200、500mg/kgを6ヵ月間経口投与した試験では、200mg/kg以下の投与群で異常所見はみられていない。5週間投与試験では1000mg/kg投与群、6ヵ月投与試験では500mg/kg投与群の一部に死亡例がみられ、衰弱による呼吸停止に起因するものと推定されている。<sup>54)</sup>

#### (3) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期に経口投与した試験、ならびにウサギの器官形成期に経口投与した試験で、高用量投与群（ラット 500mg/kg、ウサギ 64mg/kg）で生仔数の減少、生仔体重の減少等がみられたが、それ以下の投与群では薬物による影響は認められていない。<sup>55)</sup>

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 発癌性

Swiss系マウス<sup>56)</sup>に75、150、750mg/kg/日およびSD系ラット<sup>57)</sup>に50、200、800mg/kg/日をそれぞれ18ヵ月経口投与した実験で、発癌性は認められていない。

##### 2) 抗原性

マウス、モルモット、ラットについて、細胞性抗体および液性抗体に対する抗原性と即時型アレルギーを誘発する抗原性について検討した結果、いずれの実験系においても抗原性は認められていない。<sup>58)</sup>

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること。
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	ロプレソールSR錠120mg：100錠（PTP）
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ロプレソール錠20mg・40mg（サンファーマ） セロケン錠20mg・40mg、セロケンL錠120mg（アストラゼネカ） 同効薬：アテノロール、ビソプロロール
X-7.	国際誕生年月日	1975年4月18日（スウェーデン）
X-8.	製造・輸入承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日：2008年9月5日 承認番号：22000AMX02003000  <参考> 旧販売名 ロプレソールSR錠 製造販売承認年月日 1992年1月21日
X-9.	薬価基準収載年月日	2008年12月19日  <参考> 旧販売名 ロプレソールSR錠 薬価基準収載年月日 1992年4月17日（旧販売名）
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果：1998年3月12日 内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
X-12.	再審査期間	4年
X-13.	長期投与の可否	投与期間に上限が設けられている製品に該当しない。
X-14.	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	2149010G1055
X-15.	保険給付上の注意	該当しない



## X I . 文 献

### X I -1. 引用文献

- |   | 社内文献 No.    |
|---|-------------|
| 1) Woods, P. B. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 33(3), 172, 1981                | [LOPM00899] |
| 2) 岸本千晴ほか : 薬理と臨床 12(10), 4451, 1984  | [LOPJ00104] |
| 3) 清水秀利ほか : 薬物動態 6(4), 561, 1991  | [LOPJ00448] |
| 4) 吉利和ほか : 薬理と治療 15(1), 173, 1987   | [LOPJ00216] |
| 5) 大塚啓子ほか : 薬理と治療 13(12), 7309, 1985  | [LOPJ00190] |
| 6) 終山幸志郎 ほか : 臨床と研究 64(1), 243, 1987  | [LOPJ00230] |
| 7) 吉利和 ほか : 薬理と治療 15(1), 189, 1987  | [LOPJ00217] |
| 8) 荒川正昭 ほか : 薬理と治療 15(1), 243, 1987,  | [LOPJ00220] |
| 9) 古田豊 ほか : 臨床と研究 63(12), 4086, 1986  | [LOPJ00222] |
| 10) 市原紀久雄 ほか : 薬理と治療 13(10), 5889, 1985                                       | [LOPJ00139] |
| 11) 吉利和 ほか : 薬理と治療 15(1), 209, 1987   | [LOPJ00218] |
| 12) 榊原博ほか : 薬理と治療 7(5), 1334, 1979  | [LOPJ00024] |
| 13) Johnson, G. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 69, 1975   | [LOPM00028] |
| 14) Johnson, G. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 31, 1975   | [LOPM00025] |
| 15) Borg, K. O. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 45, 1975   | [LOPM00031] |
| 16) 松下哲ほか : 心臓 10(7), 676, 1978   | [LOPJ00017] |
| 17) 築山久一郎ほか : 心臓 9(8), 698, 1977  | [LOPJ00005] |
| 18) Carlsson, E. et al. : 社内資料  | [LOPU00046] |
| 19) Ablad, B. et al. : Life Science 12/I(3), 107, 1973                        | [LOPM00001] |
| 20) 滝島任ほか : 臨床と研究 54(10), 3353, 1977  | [LOPJ00007] |
| 21) Thiringrt, G. et al. : Europ. J. clin. Pharmacol. 10(3/4), 163, 1976      | [LOPM00101] |
| 22) 可部順三郎ほか : アレルギー 30(1), 33, 1981   | [LOPJ00063] |
| 23) 牧野荘平ほか : アレルギーの臨床 1, 57, 1981   | [LOPJ00067] |
| 24) 滝島任ほか : 薬理と治療 8(7), 2451, 1980  | [LOPJ00041] |
| 25) Johnson, G. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 59, 1975   | [LOPM00037] |
| 26) 本田文夫ほか : 社内資料   | [LOPU00001] |
| 27) 内田精一ほか : 社内資料   | [LOPU00002] |
| 28) 山下秀光ほか : 臨床と研究 57(3), 907, 1980   | [LOPJ00037] |
| 29) 清水秀利ほか : 薬物動態 6(4), 567, 1991   | [LOPJ00447] |
| 30) 清水秀利ほか : 薬物動態 6(4), 573, 1991   | [LOPJ00449] |
| 31) Regardh, C. G. et al. : Clinical Pharmacokinetics 5, 557, 1980            | [LOPM00818] |
| 32) Hill, L. F. : Mordern Aspects of Beta Blocker Therapy pp151-156, 1978     | [LOPM00523] |
| 33) 宇野和夫ほか : 社内資料   | [LOPU00023] |
| 34) Bengtsson, C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 17, 400, 1975               | [LOPM00036] |
| 35) Benfield, P. et al. : Drugs 31, 376-429, 1986                             | [LOPM02665] |
| 36) Sandstrom, B. : Gynecol. Obstet. Invest. 9(4), 195, 1978                  | [LOPM00569] |
| 37) Bodin, N. O. et al. : Acta Pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V, 116, 1975 | [LOPM00030] |
| 38) 長谷川賢ほか : 基礎と臨床 13(8), 2569, 1979  | [LOPJ00039] |
| 39) Bertz, R. J. et al. : Clin. Pharmacokinet. 32(3), 210, 1997               | [LOPS00497] |
| 40) Regardh, C. G. et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm. 2(4), 347, 1974       | [LOPM00015] |
| 41) 大倉誉暢ほか : 腎と透析 21(3), 469-479, 1986  | [LOPJ00205] |
| 42) 宮川加奈太ほか : 皮膚 28(3), 405, 1986   | [LOPS00323] |
| 43) McELROY, W. T. : Am. J. Physiol. 195, 412, 1958                           | [LOPS00283] |
| 44) Darby, Thomas D. : Circulation Research. 8, 1242, 1960                    | [LOPS00284] |
| 45) Snyder, David D. : Surgical Forum. 11, 159, 1960                          | [LOPS00285] |
| 46) 大石誠一ほか : 日本臨床 49, 799, 1991   | [LOPS00322] |
| 47) 関谷宗一郎ほか : 総合臨床 40(11), 2539, 1991   | [LOPS00286] |
| 48) Alexander, M et al. : Ann. Intern. Med. 94(3), 357, 1981                  | [LOPM00910] |
| 49) 品川達夫ほか : 心臓 10(9), 968, 1978  | [LOPS00279] |
| 50) 久保新一郎 : 医薬ジャーナル 23(4), 731, 1987  | [LOPS00281] |
| 51) 山本蒔子ほか : 基礎と臨床 23(12), 4573, 1989   | [LOPJ00355] |
| 52) 青木矩彦ほか : 臨床と研究 64(5), 1649, 1987  | [LOPJ00253] |

53) 本田文夫ほか：社内資料	[LOPU00049]
54) 森本宏一ほか：基礎と臨床 13(9), 2839, 1979	[LOPJ00032]
55) 福原幸輝ほか：基礎と臨床 13(10), 3216, 1979	[LOPJ00031]
56) Procter, B. G. et al.：社内資料	[LOPU00042]
57) Reno, F. E.：社内資料	[LOPU00043]
58) 本田文夫ほか：社内資料	[LOPU00044]

X I -2. その他の参考文献

なし

## X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

なし

## X III. 備考

X III-1. その他の関連資料

なし

製造販売：**サンファーマ株式会社**  
東京都港区芝公園 1-7-6

販売：**田辺三菱製薬株式会社**  
大阪府大阪市中央区道修町 3-2-10