

2021年12月改訂（第18版）

日本標準商品分類番号

872123

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

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

高血圧・狭心症・不整脈・片頭痛 治療剤  
日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠  
**インデラル<sup>®</sup>錠10mg**  
**INDERAL<sup>®</sup> Tablets10mg**

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（素錠）
規格・含量	インデラル錠 10mg：1錠中にプロプラノロール塩酸塩 10mgを含有する。
一般名	和名：プロプラノロール塩酸塩（JAN、日局） 洋名：Propranolol Hydrochloride（JAN、日局）
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：インデラル錠 10mg 1966年8月18日 薬価基準収載年月日：インデラル錠 10mg 1967年7月1日 発売年月日：インデラル錠 10mg 1966年10月20日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：太陽ファルマ株式会社
担当者の連絡先 電話番号	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-533-030 <a href="https://taiyo-pharma.co.jp">https://taiyo-pharma.co.jp</a>

本 IF は 2021 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

# 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

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、IF 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 IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF 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 IF の記載事項とはならない。

## 3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。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。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 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「IF 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 IF が改訂・発行される。

## 4. IF の利用にあたって

IF 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 IF の内容を充実させ、IF 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 IF 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	VI. 薬効薬理に関する項目..... 12
1. 開発の経緯..... 1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....12
2. 製剤の特徴及び有用性、類似薬との比較..... 1	2. 薬理作用.....12
II. 名称に関する項目..... 2	3. 薬理学的特徴.....12
1. 商品名..... 2	VII. 体内薬物動態に関する項目..... 13
2. 一般名..... 2	1. 血中濃度の推移、測定法.....13
3. 構造式又は示性式..... 2	2. 薬物速度論的パラメータ.....14
4. 分子式及び分子量..... 2	3. 作用発現時間(外国人データ).....14
5. 化学名(命名法)..... 2	4. 作用持続時間(外国人データ).....14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号... 2	5. 吸収(外国人データ).....14
7. CAS登録番号..... 2	6. 分布.....14
III. 有効成分の性状に関する項目..... 3	7. 代謝.....15
1. 有効成分の規制区分..... 3	8. 排泄.....15
2. 起源..... 3	9. 透析等による除去率.....15
3. 物理化学的性質..... 3	VIII. 使用上の注意に関する項目..... 16
4. 有効成分の安定性..... 3	1. 警告内容とその理由.....16
6. 有効成分の定量法..... 4	2. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....16
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群..... 4	3. 禁忌内容とその理由.....17
IV. 製剤に関する項目..... 5	4. 慎重投与内容とその理由.....19
1. 剤形..... 5	5. 副作用.....22
2. 製剤上の特徴..... 5	6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....24
3. 製剤の組成..... 5	7. 高齢者への使用に関する注意.....24
4. 製剤の安定性..... 5	8. 妊婦又は産婦への使用に関する注意.....24
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 6	9. 授乳婦への使用に関する注意.....25
6. 溶出試験..... 6	10. 小児等への使用に関する注意.....25
7. 生物学的試験法..... 7	11. 相互作用.....25
8. 製剤中の有効成分の確認試験法... 7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....27
9. 製剤中の有効成分の定量法..... 7	13. 適用上の注意.....27
10. 力価..... 7	14. 薬剤交付時の注意事項.....27
11. その他..... 7	15. 過量投与時..... 288
V. 治療に関する項目..... 8	16. その他.....28
1. 効能又は効果..... 8	IX. 非臨床試験に関する項目..... 29
2. 用法及び用量..... 8	
3. 臨床成績.....10	

1. 一般薬理 .....	29
2. 毒性 .....	29
3. 動物での体内動態.....	30
<b>X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目 .....</b>	<b>31</b>
1. 有効期間又は使用期限 .....	31
2. 貯法・保存条件 .....	31
3. 薬剤取扱い上の注意点 .....	31
4. 包装 .....	31
5. 同一成分、同効薬.....	31
6. 製造・輸入承認年月日及び承認番号.....	31
7. 薬価基準収載年月日 .....	31
8. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	31
9. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	31
<b>X I. 文献 .....</b>	<b>32</b>
1. 引用文献 .....	32
2. その他の参考文献.....	34
3. 文献請求先 .....	34
<b>X II. 参考資料 .....</b>	<b>35</b>
主な外国での発売状況.....	35
<b>X III. 備考 .....</b>	<b>38</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

インデラルは 1964 年に英国 ICI 社（現 AstraZeneca 社）で開発され、初めて臨床的に応用された交感神経  $\beta$  受容体遮断剤である。本剤は 1966 年に国内に導入された後、狭心症、各種不整脈の治療剤として製造・承認され、その後高血圧に対する効果も確認された。

日本小児循環器学会による本剤の不整脈に関する効能における小児の用法・用量（以下、小児新用量）の追加要望に基づき、2011 年 11 月 7 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、公知申請が妥当であるとの事前評価を受け、同日に厚生労働省から通知（薬食審査発 1107 第 4 号）が発出された。本通知を受け、本剤の小児新用量追加に係わる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2012 年 5 月に承認された。

日本頭痛学会、日本神経学会等による本剤の「片頭痛発作の発症抑制」の効能追加要望に基づき、2012 年 8 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、公知申請が妥当であるとの事前評価を受け、同日に厚生労働省から通知（薬食審査発 0831 第 3 号）が発出された。本通知を受け、本剤の「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果の追加に係わる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2013 年 2 月に承認された。

日本小児循環器学会による本剤の「ファロー四徴症」の効能追加要望に基づき、2014 年 5 月 30 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」を効能とした公知申請が妥当であるとの事前評価を受け、同日に厚生労働省から通知（薬食審査発 0530 第 4 号）が発出された。本通知を受け、本剤の「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」の効能・効果の追加に係わる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2014 年 11 月に承認された。

2021 年 7 月、太陽ファルマ株式会社はアストラゼネカ株式会社から製造販売を承継した。

### 2. 製剤の特徴及び有用性、類似薬との比較

- (1) インデラルは国内外において数多くの研究報告が発表され、最も長い臨床経験を有する代表的な  $\beta$  遮断剤として高血圧、狭心症、不整脈の治療に用いられている。
- (2) 新しい  $\beta$  遮断剤が発見され研究される場合の標準薬（比較対照薬）としても広く認められている。
- (3) 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）

重大な副作用として、うっ血性心不全（又はその悪化）、徐脈、末梢性虚血（レイノー様症状等）、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）、無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病（0.1%未満）、気管支痙攣（0.1～5%未満）、呼吸困難、喘鳴（0.1%未満）が報告されている。

## II. 名称に関する項目

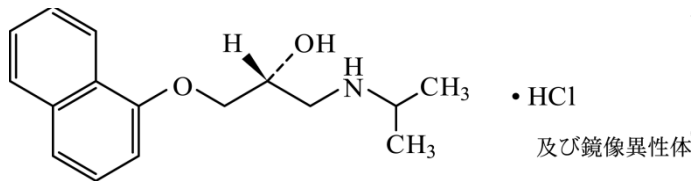
### 1. 商品名

- (1) 和名 インデラル® 錠10mg
- (2) 洋名 INDERAL® Tablets 10mg
- (3) 名称の由来

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) プロプラノロール塩酸塩 (JAN、日局)
- (2) 洋名 (命名法) Propranolol Hydrochloride (JAN、日局)  
Propranolol (INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  : 295.80

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : ICI 45,520

### 7. CAS登録番号

318-98-9 (Propranolol Hydrochloride)

525-66-6 (Propranolol)

### Ⅲ. 有効成分の性状に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 2. 起源

プロプラノロールは、英国ICI社（現AstraZeneca社）のBlackらによってジクロロイソプロテレノール、プロネサロールの研究を発展させ不整脈用剤として合成開発された。その後、狭心症、高血圧に対する有用性が立証されて以来、国内外において数多くの研究報告が発表されている最も長い臨床経験を有するβ遮断剤である。

#### 3. 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

溶媒	溶解性：「日局」の表現
メタノール	溶けやすい
水	やや溶けやすい
酢酸（100）	やや溶けやすい
エタノール（99.5）	やや溶けにくい

##### (3) 吸湿性

37℃、相対湿度(RH)70%の条件で1ヵ月放置した場合、吸湿量は0.1%以下である。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：163～166℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：9.45

##### (6) 分配係数<sup>1)</sup>

20.2 (n-octanol/phosphate buffer：pH 7.4、37℃)

##### (7) その他の主な示性値

1) 本品のメタノール溶液（1→40）は旋光性を示さない。

2) 本品は光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

#### 4. 有効成分の安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	60ヵ月	安定
加速試験	40℃	75%RH	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	6ヵ月	安定
苛酷試験	光	室温	—	室内散光	無包装	2ヵ月目から8ヵ月にかけて粉末は徐々に黒味を帯びるが主薬の含量は変化しなかった。
光						

**5. 有効成分の確認試験法**

日局「プロプラノロール塩酸塩」の確認試験法による。

**6. 有効成分の定量法**

日局「プロプラノロール塩酸塩」の定量法による。

**7. 構造上関連のある化合物又は化合物群**




アテノロール等

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

錠剤（素錠）

	外 観			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	表 面	裏 面	側 面			
インデラル錠 10mg				約6.5	2.3~2.7	約0.11

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験：日局に適合

硬度：約4kg（モンサント硬度計による）

#### (3) 識別コード

インデラル錠 10mg ZNC219 : 10

### 2. 製剤上の特徴

特になし

### 3. 製剤の組成

#### (1) 原薬（活性部分）の含量

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

#### (2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等の名称

D-マンニトール、ゼラチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム

### 4. 製剤の安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	室温	—	—	PTP包装	60ヵ月	変化なし	
	25℃	60%RH	—	PTP包装 ポリエチレン瓶	36ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP包装	6ヵ月	変化なし	
				ポリエチレン瓶			
苛酷試験	温度	50℃	31%RH	—	PTP包装	6ヵ月	変化なし
	光	—	—	直射日光	白色瓶	1週間	錠剤外観がやや褐色に変化した。
				褐色瓶			変化なし

<参考：無包装時の安定性>

インデラル錠10mgを無包装状態で、40℃あるいは25℃/75%RHの条件下（いずれも遮光）において3ヵ月保存した場合、外観、含量、硬度及び溶出性に変化は認められなかった。しかし、25℃/60%RH下で60万ルクス・時間の曝光を加えた場合には、いずれも外観に変化が認められた。

<参考：粉碎時の安定性>

本品の粉碎品及びその乳糖 200 倍散を 25°C/60%RH（遮光）の保存条件下 4 ヶ月保存したところ、純度、水分及び含量において変化はほとんど認められなかった。しかしながら、粉碎品は 3 ヶ月目以降、乳糖 200 倍散は 2 ヶ月目以降において、性状の項目で白色の粉末に一部凝集傾向が認められたが、スパーテルでかき混ぜると容易に崩壊した。

インデラル錠 10mg 粉碎品の安定性試験結果（25°C/60%RH、遮光、4 ヶ月間）

試験項目	保存期間				
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末 <sup>1)</sup>	白色の粉末 <sup>1)</sup>
純度試験 (%)	N.D. <sup>2)</sup>	N.D. <sup>2)</sup>	N.D. <sup>2)</sup>	N.D. <sup>2)</sup>	N.D. <sup>2)</sup> ～ <0.05 <sup>3)</sup>
水分 (%)	0.32	0.33	0.35	0.23	0.32
含量残存率 (%) <sup>4)</sup>	-	100.0	99.8	99.7	100.0

- 1) 白色の粉末に一部凝集傾向が認められたが、スパーテルでかき混ぜると容易に崩壊した
- 2) 検出されなかった
- 3) 検出限界未満
- 4) 開始時の含量を 100 %としたときの各時点における残存率

インデラル錠 10mg 粉碎品の乳糖 200 倍散の安定性試験結果（25°C/60%RH、遮光、4 ヶ月間）

試験項目	保存期間				
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末 <sup>1)</sup>	白色の粉末 <sup>1)</sup>	白色の粉末 <sup>1)</sup>
純度試験 (%)	<0.05 <sup>3)</sup>	N.D. <sup>2)</sup>	N.D. <sup>2)</sup>	N.D. <sup>2)</sup> ～ <0.05 <sup>3)</sup>	<0.05 <sup>3)</sup> ～ 0.054
水分 (%)	4.78	4.65	4.77	4.70	4.75
含量残存率 (%) <sup>4)</sup>	-	99.7	99.7	99.4	99.3

- 1) 白色の粉末に一部凝集傾向が認められたが、スパーテルでかき混ぜると容易に崩壊した
- 2) 検出されなかった
- 3) 検出限界未満
- 4) 開始時の含量を 100 %としたときの各時点における残存率

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 溶出試験

(方法) 日局「溶出試験法（パドル法）」により試験を行う。

条 件：回転数 50r.p.m.

試験液 日局 精製水 900mL

判定基準：本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

(結果)

試 料	溶出試験
インデラル錠10mg	適 合

**7. 生物学的試験法**

該当しない

**8. 製剤中の有効成分の確認試験法**

日局「プロプラノロール塩酸塩錠」の確認試験法による。

**9. 製剤中の有効成分の定量法**

日局「プロプラノロール塩酸塩錠」の定量法による。

**10. 力価**

該当しない

**11. その他**

バラ容器：ポリエチレンボトル／ポリエチレン緩衝材／ポリプロピレンキャップ  
(ポリエチレンパッキン)

PTP包装：ポリプロピレン／アルミニウム

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能・効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）

狭心症

褐色細胞腫手術時

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

片頭痛発作の発症抑制

右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

#### (2) 効能・効果に関連する使用上の注意

##### 1. 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

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。

##### 2. 片頭痛発作の発症抑制

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

##### 3. 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 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 0.5～2mg/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90mgを超えないこと。

4) 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合

通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。

5) 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合

通常、乳幼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、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4 mg/kgまで増量することができる。

(2) 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、 $\alpha$ 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。
---

(解説)

褐色細胞腫の患者に、 $\beta$ 遮断剤のみを投与すると交感神経 $\alpha$ 受容体刺激による血管収縮が優位となり、著明な血圧上昇が見られることがある<sup>2)</sup>ため、本剤を単独で投与しないこと。

投与する場合には、 $\alpha$ 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。

未治療の褐色細胞腫の患者に、高血圧症のため徐放性プロプラノロール塩酸塩製剤を経口投与したところ、寝汗、腹痛、嘔吐、譫妄がみられ、血圧は150/90～230/140mmHgの間を変動したことなどが報告<sup>3)</sup>されている。

この例では、 $\alpha$ 遮断剤を投与されたが、症状は悪化し、急性左室不全、麻痺性イレウス、重度の右片麻痺に伴う意識消失がみられた。その後、院内感染で死亡した。

(3) 小児用量

小児：「(1)用法・用量」、「VIII.4. 慎重投与内容とその理由 (9) 小児等」及び「VIII.10. 小児等への使用に関する注意」参照

(4) 高齢者用量

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.2.(2)」の項参照)

(5) 臓器障害時の投与量

重篤な肝、腎機能障害のある患者には慎重に投与すること。[薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。]

(6) 透析時の補正投与量

設定していない

(7) 特殊患者群に対する注意

「VIII.使用上の注意に関する項目」参照

(8) 特別な投与方法

該当資料なし

### 3. 臨床成績

(1) 臨床効果<sup>4, 5, 6)</sup>

<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とおりである。

疾患名	有効率	有効以上
本態性高血圧症		499/879 (56.8%)
狭心症		84/129 (65.1%)
不整脈		151/268 (56.3%)

<片頭痛発作の発症抑制>

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号)に則り、海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、当該「用法・用量」は医学薬学上公知であるとして承認された。

<小児不整脈>

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号)に則り、海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、当該「用法・用量」は医学薬学上公知であるとして承認された。

国内症例報告及び石川らの研究報告<sup>7)</sup>でのプロプラノロールの有効率は、全体で 71.6% (期外収縮 78.3%、発作性頻脈 69.1%、心房細動 50.0%、洞性頻脈 100%)であった。

<右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制>

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号)に則り、海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、当該「用法・用量」は医学薬学上公知であるとして承認された。

石川らの研究報告<sup>7)</sup>でのプロプラノロールのファロー四徴症に対する有効率は 81.0%であった。

(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

プロプラノロール塩酸塩は他の新しい $\beta$ 遮断剤の高血圧<sup>4, 5)</sup>、狭心症<sup>6)</sup>、不整脈に対する有用性を検討する多くの比較試験において標準薬として使用されている。

## 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β受容体遮断剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

交感神経β受容体においてカテコールアミンと競合的に拮抗し、β受容体遮断作用を示すことによって、抗狭心症作用、抗不整脈作用を発揮するものと考えられる。

#### (2) 効力を裏付ける試験成績

##### 1) 交感神経β受容体遮断作用

健康成人男子<sup>9)</sup>及び健康成人女子にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、イソプレナリン負荷及び運動負荷<sup>8)</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β受容体遮断作用を示した。

心臓の交感神経β受容体を遮断することにより、安静時及び運動時の心拍数、血圧値を抑制し、心仕事量を軽減させ<sup>9,10,11,12)</sup>、また心拡張期を延長し、心内膜/心外膜の血流比を増大させる<sup>13,14)</sup>。その結果、心筋における酸素の需要と供給の不均衡が是正され心筋虚血が改善する。また、カテコールアミンを介する不整脈<sup>15)</sup>や心筋虚血が誘発する不整脈<sup>16, 17)</sup>に対し抗不整脈作用を示す。

##### 2) 降圧作用

降圧作用の機序についてはレニン分泌抑制作用<sup>18)</sup>、中枢作用<sup>19)</sup>、心拍出量に対する作用<sup>20)</sup>、末梢血管抵抗減少作用<sup>21)</sup>、交感神経末梢からのノルアドレナリン遊離減少作用<sup>22)</sup>等が考えられるが十分には解明されていない。

##### 3) その他

ウサギ心房標本を用いた電気生理学的実験において、膜安定化作用(MSA)が認められた<sup>23)</sup>。内因性交感神経刺激作用(ISA)を有しない<sup>24)</sup>。

### 3. 薬理学的特徴

非選択性のβ遮断剤でMSAを有し、ISAを有さない。

## Ⅶ. 体内薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移、測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>25)</sup>

健康男子 10 人に本剤 20mg を 5 時間ごとに 3 回反復経口投与したところ、投与 1.5 時間後に最高血漿中濃度 (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)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
1.5	42.9±19.3	3.9±0.5	552±163

(mean±S.E.M.)

また、本剤 20mg を 1 日 3 回 8 日間連続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。

#### (3) 通常用量での血中濃度<sup>26)</sup>

高血圧症、狭心症または不整脈の患者 35 例を対象にプロプラノロール塩酸塩 30mg/日 (6 例)、40mg/日 (4 例)、60mg/日 (25 例) を分 2 あるいは分 3 で経口投与しところ、血中濃度は各々平均 17.3ng/mL (4.5~57ng/mL)、26.4ng/mL (21.9~31.5ng/mL)、58.2ng/mL (7.5~164.4ng/mL) であった。血中濃度は経口投与量に依存するが、個体差が極めて大きい。

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

### <参考> 頻拍性不整脈患児に対する血中濃度<sup>27)</sup>

プロプラノロールを 1 日量 4 分割で 1 ヶ月以上継続服用中の不整脈患児 22 名 (3~16 歳、平均 9 歳 3 ヶ月、上室性頻拍症 11 名、心室性頻拍症 9 名、肥大型心筋症 2 名) におけるプロプラノロールの血中濃度を投与直前、投与後 30 分、60 分、120 分及び 180 分の時点で測定した。プロプラノロールの経口投与量は、1、1.5、2、2.5 及び 3 mg/kg/day であり、頻拍性不整脈に対する有効性を自覚症状、通常 12 誘導心電図、24 時間心電図、運動負荷心電図に基づいて判定し、頻拍発作の 70%以上の減少を有効、頻拍発作の消失を著効とした。

プロプラノロールの最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は投与後 2~3 時間にみられた。また、C<sub>max</sub> は投与量の増加に伴って増加し、1 mg/kg/day 群 6 例では 10 ng/mL 前後であったが、3 mg/kg/day 群 5 例では 30 ng/mL 以上の値を示した。さらに、プロプラノロールの抗不整脈作用は血中濃度依存性であると考えられ、C<sub>max</sub> が 10~20 ng/mL の 7 例中 2 例 (29%) 及び 20 ng/mL 以上の 12 例中 8 例 (67%) で頻拍性不整脈に対する有効性がみられたが、10 ng/mL 以下の 3 例では有効性はみられなかった。なお、有効 4 例及び著効 6 例における C<sub>max</sub> は、それぞれ 18~42 ng/mL 及び 17~174 ng/mL であった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (2) 消失速度定数  
該当資料なし
- (3) 分布容積<sup>28)</sup>(外国人データ)  
3.6L/kg
- (4) 血漿蛋白結合率<sup>29)</sup>(外国人データ)  
80.5%~95.8%
- (5) クリアランス<sup>30)</sup>(外国人データ)  
0.5~0.8L/分(経口)
- (6) バイオアベイラビリティ<sup>31)</sup>(外国人データ)  
16~60%(経口)

## 3. 作用発現時間(外国人データ)

プロプラノロール塩酸塩 40mg を 1 回経口投与し、イソプレナリン頻脈拮抗作用をみたとき、投与 1~2 時間後に作用が観察された<sup>32)</sup>。

## 4. 作用持続時間(外国人データ)

プロプラノロール塩酸塩 40mg を 1 回経口投与したとき、イソプレナリン頻脈拮抗作用は 4 時間後も 1 時間後と同等であった<sup>32)</sup>。

## 5. 吸収(外国人データ)

ほぼ完全に消化管より吸収される<sup>32)</sup>。

## 6. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性<sup>33)</sup>(外国人データ)  
脳動脈瘤など脳手術を必要とした患者 3 例に対するプロプラノロール塩酸塩投与により、脳内に移行することが示されている。
- (2) 血液-胎盤関門通過性<sup>34)</sup>  
妊娠中の投与により新生児に低血糖、無呼吸発作、徐脈が認められた報告等があり、血液-胎盤関門を通過すると考えられる。(「VIII.8.妊婦又は産婦への使用に関する注意」の項参照)
- (3) 母乳中への移行性<sup>35)</sup>(外国人データ)  
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。(「VIII.9.授乳婦への使用に関する注意」の項参照)
- (4) 髄液への移行性<sup>36)</sup>(外国人データ)  
脳疾患患者17例にプロプラノロール塩酸塩80mgを経口投与したとき、血漿プロプラノロール濃度が40ng/mL以上のとき髄液中にプロプラノロールが検知された。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 7. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

プロプラノロールの代謝は主として肝臓で行われる。

(2) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤は肝臓で約70%が初回通過効果をうける。

(3) 代謝物の活性の有無

4-ヒドロキシプロプラノロールは未変化体プロプラノロールと同様、 $\beta$ 遮断効力を有する。

(4) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 8. 排泄

(1) 排泄部位

投与量のほとんどが代謝体として尿中に排泄される。

(2) 排泄率<sup>32)</sup>(外国人データ)

<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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 9. 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<sup>37)</sup>(外国人データ)

血液透析により体循環から除去されない。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## Ⅷ. 使用上の注意に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当なし

### 2. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じ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。

(解説)

本態性高血圧症、狭心症、不整脈の治療は長期にわたる場合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、患者の症状にあわせて使用法を考慮する。

(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。

(解説)

狭心症患者に投与されているプロプラノロール塩酸塩を突然中止した時、狭心症の悪化、不整脈、心筋梗塞あるいは突然死が起こったとする報告<sup>38, 39)</sup>がある。

(3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

(解説)

本剤は、発現している片頭痛を緩解するためのものではなく、急性期治療薬では片頭痛症状がコントロールできない症例での「片頭痛発作の発症抑制」を目的とする。

(4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

(解説)

個々の患者において頭痛発作の日常生活への影響を考慮した上で、本剤の投与・継続を検討する必要がある。また、効果が認められない場合には漫然と投与を継続しないこと。

(5) 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。

(解説)

$\beta$ 遮断剤と麻酔剤の併用時に心筋抑制が増強され、さらには出血に対する代償性頻脈を抑制するおそれがあるため注意を要する。

(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。

(解説)

降圧治療により、ふらつき等がみられることがある。これらは血圧の低下が著しい時や血圧の変動が大きい時に起こりやすい。

### 3. 禁忌内容とその理由

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

$\beta$ 遮断剤は、まれに過敏症を起こすことが知られている。プロプラノロール塩酸塩の経口投与時においても過敏症が報告<sup>40,41)</sup>されている。本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再度、過敏症を起こす可能性がある。

(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。]

(解説)

交感神経 $\beta_2$ 受容体遮断作用は気管支を収縮させ、喘息の既往のある患者では症状の誘発及び症状を悪化させることがある。

軽度から中等症の喘息患者にプロプラノロール塩酸塩を静脈内投与したところ、息切れがみられ、喘鳴が増加し、アミノフィリンの静脈内投与により症状は消失したことが報告<sup>42)</sup>されている。

(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。]

(解説)

アシドーシスでは血液のpHの低下により、心筋収縮力が低下し、また、心筋のカテコールアミンに対する反応性の低下が起こる<sup>43)</sup>。このような状態では、 $\beta$ 遮断剤が交感神経系の作用を遮断するため、いっそう心機能を抑制することが考えられる。

(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。]

(解説)

$\beta$ 遮断剤は交感神経刺激に拮抗して心拍数を減少させ、また房室伝導速度を抑制する。そのため、 $\beta$ 遮断剤の投与は上記のような症状をいっそう悪化させることが考えられる。

洞機能不全のある患者にプロプラノロール塩酸塩を静脈内投与したとき、重度の徐脈や洞機能の抑制がみられたことが報告<sup>44)</sup>されている。

(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。]

(解説)

心臓のポンプ作用の急性障害に対する代償的な交感神経作用にβ遮断剤が拮抗する。

(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。]

(解説)

僧帽弁狭窄を合併する肺高血圧と右心不全の患者に、β遮断剤（アテノロール）を投与したところ、心拍出量が著明に減少し、重度の低血圧をきたした例が報告<sup>45)</sup>されている。

(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。]

(解説)

うっ血性心不全で低下した左室機能を代償するために交感神経系の活動が亢進しており、β遮断剤はこの作用に拮抗するので、投与は禁忌である<sup>46)</sup>。

(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。]

(解説)

本剤は血圧降下作用があるため、もともと血圧の低い患者に投与するとさらに血圧が低下する可能性が考えられる。

(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。]

(解説)

絶食状態の患者にプロプラノロール塩酸塩を経口投与して、低血糖症状が発現した例が報告<sup>47)</sup>されている。

β遮断剤は低血糖の警告徴候である頻脈、動悸等の症状をマスクする<sup>48)</sup>ので、血糖値に注意する必要がある。中枢作用のあるβ遮断剤（プロプラノロール、メトプロロール等）により、低血糖の主な警告徴候の1つである発汗が増強されたとの報告<sup>49)</sup>がある。

また、低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が作動する。このような状態にβ遮断剤が投与されていると、この血糖上昇作用が抑制される可能性がある。

(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。]

(解説)

β遮断剤は、β<sub>2</sub>受容体遮断により末梢血管の拡張作用を抑制するため、末梢循環障害のある患者に投与した場合、症状が悪化するおそれがある。

特に壊疽等の重度の末梢循環障害患者に投与すると重篤な状態に至るおそれがあるため、投与は禁忌である。

重度でない末梢循環障害のある患者の場合にも、慎重に投与すること。

(11) 未治療の褐色細胞腫の患者（「V.2(2)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。]

(解説)

$\beta$ 遮断剤投与による異型狭心症の悪化の機序については、明らかではないが、 $\beta$ 遮断剤投与により冠動脈は特に $\alpha$ 受容体の影響下に置かれ、ストレスなどによりノルアドレナリンの分泌が高まった場合、 $\alpha$ 受容体の刺激作用が強く現れて冠スパズムが惹起されると考えられている<sup>50)</sup>。

持効性亜硝酸剤及びニフェジピンを投与されていた狭心症の患者で、発作の改善が認められなかったため、プロプラノロール塩酸塩錠を追加投与したところ、胸痛発作が増加した例が報告<sup>51)</sup>されている。この例では、投与2日目でプロプラノロール塩酸塩錠の投与が中止された。

(13) リザトリプタン安息香酸塩を投与中の患者（「VIII.11.1）併用禁忌」の項参照）

(解説)

プロプラノロール塩酸塩とリザトリプタン安息香酸塩との併用により、リザトリプタンの $T_{1/2}$ の延長及びAUCの上昇がみられたとの報告<sup>52)</sup>がある。相互作用のメカニズムは解明されていないが、プロプラノロール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。

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。

#### 4. 慎重投与内容とその理由

(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ので、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。]

(解説)

心機能は、なんらかの負荷が生じた場合、代償機序が働いて心機能が維持されるが、これに交感神経の亢進も関与しており、これらの機序の破綻により心不全が生じる。 $\beta$ 遮断剤はこの作用に拮抗するため、慎重に投与すること。また、ジギタリス製剤と併用する場合には本剤との相互作用に注意すること。（「VIII.11.2）併用注意」の項参照）

なお、すでにうっ血性心不全と診断されている場合には、 $\beta$ 遮断剤の投与は禁忌である。（「VIII.3.(7)うっ血性心不全のある患者」の項参照）

(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。]

(解説)

$\beta$ 遮断剤は心拍数低下作用により、甲状腺機能亢進症の頻脈等の臨床症状をマスクすることが報告されている。

狭心症を合併している甲状腺中毒症の患者で、以前より投与されていたプロプラ

ノロール塩酸塩を減量したところ、甲状腺中毒症の症状が現れ、そのため、狭心症の症状が悪化したとの報告<sup>53)</sup>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。]

(解説)

β遮断剤は低血糖の警告兆候である頻脈、動悸等の症状をマスクする<sup>48)</sup>ので、血糖値に注意する必要がある。中枢作用のあるβ遮断剤(プロプラノロール、メトプロロール等)により、低血糖の主な警告徴候の1つである発汗は増強されたとの報告<sup>49)</sup>がある。

低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が作動する。このような状態にβ遮断剤が投与されているとこの血糖上昇作用が抑制される可能性がある。

(4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者 [薬物の代謝・排泄が影響を受ける可能性がある。]

(解説)

重篤な肝、腎機能障害がある場合、一般に薬物の代謝、排泄が影響を受けるため慎重に投与する必要がある。

(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。] (「VIII.3.(10) 重度の末梢循環障害のある患者」の項参照)

(解説)

プロプラノロール塩酸塩の投与は、レイノー症候群や間欠性跛行症等の末梢循環障害のある場合に、それを悪化させることを示唆する報告<sup>54)</sup>がある。

(6) 徐脈のある患者 [徐脈が悪化するおそれがある。] (「VIII.3.(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」の項参照)

(解説)

高度の徐脈でない場合においても、本剤を投与することにより、徐脈がさらに悪化するおそれがある。高度の徐脈の場合は、本剤の投与は禁忌である。

(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。] (「VIII.3.(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」の項参照)

(解説)

房室ブロック(Ⅰ度)では、房室伝導時間の延長がみられるが、β遮断剤は房室結節伝導時間を延長させる<sup>55)</sup>ため、本剤などの投与により症状を悪化させるおそれがある。

なお、Ⅱ度、Ⅲ度の房室ブロックがある場合には本剤の投与は禁忌である。

(8) 高齢者（「VIII.2. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「VIII.7. 高齢者への使用に関する注意」の項参照）

(解説)

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）ので、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必要がある。

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、観察を十分に行い、また、医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意する必要がある。

特に高齢者においても同様の注意が必要であるが、これは、高齢者高血圧例では明らかな発作の既往がない場合でも、無症候性心血管系疾患が存在することが多いとの報告<sup>56)</sup>があり、狭心症以外の疾患で本剤を投与している場合でも同様の注意が必要であると考えられる。

また、加齢に伴う生理学的変化が薬物の吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態パラメータに影響することに加えて、高齢患者は何らかの慢性疾患を有する場合も多く、この要因が薬物体内動態に大きく影響することがあるので、慎重に投与する必要がある。

(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。]

(解説)

英国添付文書では、小児等への投与時に痙攣、昏睡を呈する重度の低血糖の報告があると記載されており、海外では痙攣、昏睡を呈する重度の低血糖が報告されている。また、本邦では非重篤であるが低血糖の報告がある。

インデラル錠が投与された患児で報告された「低血糖」関連の国内安全性情報

年齢	投与量	使用理由	副作用事象名	重篤性
1歳	15mg/日	高血圧	血糖値低下	重篤でない
3歳	20mg/日	難治性不整脈	低血糖	重篤でない
4歳	不明	QT延長	低血糖 インスリン高値	重篤でない

小児新用量追加に係わる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請資料から抜粋

## 5. 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 (レイノー様症状等)、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、眠気、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)、A1-Pの上昇等)
その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、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。[角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため]

(3) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

承認時迄の調査及び高血圧症効能追加後の副作用等の使用成績の調査結果

承認時迄に調査された621例及び高血圧症効能追加後の昭和53年8月1日から昭和57年4月18日の間に文献で報告された526例を含めた11,303例を対象とした。

対 象	時 期	承認時迄の調査	承認時以降の調査(頻度報告)	計
① 調査施設数		59	1,227	1,286
② 調査症例数		621	11,303	11,924
③ 副作用発現症例数		64	403	467
④ 副作用発現症例数率		90	575	665
⑤ 副作用発現症例数率 (③÷②×100)		10.3%	3.6%	3.9%
副作用の種類		副作用発現件数(%)		
《精神神経系》		22 (3.5)	142 (1.3)	164 (1.4)
頭痛		5 (0.8)	25 (0.2)	30 (0.3)
頭重感			5 (0.04)	5 (0.04)
のぼせ感		3 (0.5)	2 (0.02)	5 (0.04)
めまい		10 (1.6)	39 (0.3)	49 (0.4)
ふらふら感			40 (0.4)	40 (0.3)
眠気			10 (0.09)	10 (0.08)
不眠		2 (0.3)	19 (0.2)	21 (0.2)
うつ状態		1 (0.2)	1 (0.01)	2 (0.02)
片麻痺		1 (0.2)		1 (0.01)
悪夢			1 (0.01)	1 (0.01)
《消化器系》		23 (3.7)	127 (1.1)	150 (1.3)
口渇			4 (0.04)	4 (0.03)
口内不快感			2 (0.02)	2 (0.02)
悪心・嘔吐		2 (0.3)	30 (0.3)	32 (0.3)
胃部膨満感		1 (0.2)	3 (0.03)	4 (0.03)
胃腸障害		1 (0.2)	9 (0.08)	10 (0.08)
胃痛・腹痛		3 (0.5)	5 (0.04)	8 (0.07)
食欲不振		4 (0.6)	40 (0.4)	44 (0.4)
腹部痙れん			1 (0.01)	1 (0.01)
便秘			13 (0.1)	13 (0.1)
下痢		12 (1.9)	20 (0.2)	32 (0.3)
《循環器系》		18 (2.9)	156 (1.4)	174 (1.5)
うつ血性心不全		3 (0.5)	6 (0.05)	9 (0.08)
うつ血性心不全の悪化			5 (0.04)	5 (0.04)
心拡大 (CTRの増大)			11 (0.1)	11 (0.09)
低血圧			10 (0.09)	10 (0.08)
血圧上昇			4 (0.04)	4 (0.03)
立ちくらみ			5 (0.04)	5 (0.04)
徐脈		10 (1.6)	87 (0.8)	97 (0.8)
房室ブロック			11 (0.1)	11 (0.09)
末梢動脈血行不全 (レイノー症状など)			10 (0.09)	10 (0.08)
四肢冷感		1 (0.2)	3 (0.03)	4 (0.03)
動悸・胸部圧迫感		1 (0.2)	2 (0.02)	3 (0.03)
前胸部圧迫感		1 (0.2)	1 (0.01)	2 (0.02)
狭心発作		2 (0.3)	1 (0.01)	3 (0.03)
《呼吸器系》		12 (1.9)	27 (0.2)	39 (0.3)
気管支痙れん		6 (1.0)	11 (0.1)	17 (0.1)
咳嗽		2 (0.3)	1 (0.01)	3 (0.03)
呼吸困難症		1 (0.2)	4 (0.04)	5 (0.04)
喘鳴			3 (0.03)	3 (0.03)
息苦しい感			1 (0.01)	1 (0.01)
労作時息切れ		3 (0.5)	3 (0.03)	6 (0.05)
胸内苦悶			4 (0.04)	4 (0.03)
《過敏症》		1 (0.2)	19 (0.2)	20 (0.2)
発疹		1 (0.2)	18 (0.2)	19 (0.2)
痒痒感			1 (0.01)	1 (0.01)
《血液》			1 (0.01)	1 (0.01)
血小板減少性紫斑病			1 (0.01)	1 (0.01)
《その他》		14 (2.3)	108 (0.9)	117 (1.0)
脱力感		7 (1.1)	50 (0.4)	57 (0.5)
易疲労感		2 (0.3)		2 (0.02)
倦怠感			7 (0.06)	7 (0.06)
しびれ感		1 (0.2)	1 (0.01)	2 (0.02)
舌尖しびれ感			5 (0.04)	5 (0.04)
肝障害 (GOT・GPT上昇)			9 (0.08)	9 (0.08)
腎機能低下			3 (0.03)	3 (0.03)
浮腫		1 (0.2)	17 (0.2)	18 (0.2)
肩こり		3 (0.5)	1 (0.01)	4 (0.03)
顔面紅潮			2 (0.02)	2 (0.02)
胸部不快感			2 (0.02)	2 (0.02)
胸部不安感			2 (0.02)	2 (0.02)
可逆的脱毛			2 (0.02)	2 (0.02)
熱感			1 (0.01)	1 (0.01)
唇のひび割れ			1 (0.01)	1 (0.01)

#### (4) 背景別副作用出現率

承認時から昭和57年4月18日迄に調査された文献で報告された526例を含めた11,303例について原疾患別に解析した。

原疾患別		副作用発現症例率 (%)
本 態 性 高 血 圧 症	WHO分類 I	2.6 (125例/4,762例)
	II	3.2 (137例/4,272例)
	III	3.6 (42例/1,161例)
その他の高血圧症		2.9 (17例/582例)
不明*		15.6 (82例/526例)
合計		3.6 (403例/11,303例)

\*原疾患が不明の症例は、承認時から昭和57年4月18日迄に国内文献で報告された症例であり、詳細の記載がなかった。

#### 6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「VIII.3.(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」の項参照

【その他の副作用】過敏症：発疹等 (0.1~5%未満)

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。

【その他の注意】

アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ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。

(解説)

「VIII.16. その他」の項参照

#### 7. 高齢者への使用に関する注意

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.2. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

#### 8. 妊婦又は産婦への使用に関する注意

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β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。

(解説)

「VII.6.(2)血液-胎盤関門通過性」の項参照

## 9. 授乳婦への使用に関する注意

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。

(解説)

「VII.6.(3)母乳中への移行性」の項参照

## 10. 小児等への使用に関する注意

(1) 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

低出生体重児に対する安全性は確立していない。

(2) 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、褐色細胞腫手術時、片頭痛発作の発症抑制

小児等に対する安全性は確立していない。

(3) 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。

(解説)

「VIII.4. 慎重投与内容とその理由 (9) 小児等」の項参照

## 11. 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<sup>57)</sup>

### 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
リザトリプタン安息香酸塩 <sup>52)</sup> (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。 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 レセルピン、β遮断剤(チモロール等の点眼剤を含む) <sup>58)</sup>	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 <sup>59)</sup> 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。 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。 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム拮抗剤 60,61,62,63) 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。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	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。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が影響を受けると考えられている。
クロニジン 64)	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。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。
クラスⅠ抗不整脈剤 65) ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等 66)	過度の心機能抑制（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。	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機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
交感神経刺激剤 67) 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動薬が投与されると、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 68) セボフルラン等	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。 陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋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、低血圧が強められる可能性がある。 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 69, 70)	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らし、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 71, 72)	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節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 73,74)	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。
クロルプロマジン 75)	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロル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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドララジン 76,77)	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。
麦角アルカロイド 78) エルゴタミン等	下肢の疼痛、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。	麦角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢灌流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 79) 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 80,81,82,83)	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 84)	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。
キノジン 85)、プロパフェノン 86)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれ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、血中濃度が影響を受ける可能性がある。
ワルファリン 87)	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。
フィンゴリモド 88)	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。

## 1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 1 3. 適用上の注意

「VIII.14. 薬剤交付時の注意事項」の項を参照

## 1 4. 薬剤交付時の注意事項

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。（「VIII.2(2)の項」参照）

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。

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。]

## 15. 過量投与時

### 症状

心血管系：徐脈、低血圧、及び心原性ショックが発現することがある。QRS延長、1度から3度のAVブロック、心停止が発現することがある。中枢神経系：眠気、発作、重症の場合は昏睡が生じることがある。

その他：気管支痙攣、高カリウム血症、及び中枢神経系を介した呼吸抑制が生じるおそれがある。

### 措置

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、さらに必要に応じて $\beta_1$ 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）、イプラトロピウム（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。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

### (症例)

海外でプロプラノロール塩酸塩3.2gを服用した例が報告<sup>89)</sup>されている。患者は、28歳の女性で、服用2時間後に病院に収容された。収容時、意識、見当識があり、心拍数は60/分で、血圧は正常であった。催吐剤としてトコンシロップ30mlが投与された。嘔吐直後より寒さを訴え、心拍数が40/分に低下、血圧は65/30mmHgとなった。アトロピン（1.0mg）の静脈内注射後、心拍数は80/分に増加し、血圧は正常にもどった。胃洗浄後、回復した。血漿プロプラノロール濃度は9.53 $\mu$ mol/Lであった（治療域、0.19 $\mu$ mol/Lから0.58 $\mu$ mol/L）。

この報告では著者は、 $\beta$ 遮断剤の過量服用例において、催吐剤の使用が迷走神経刺激と心血管の虚脱をもたらす可能性があり、催吐剤を使用する場合には、先にアトロピンの投与を考慮すべきであると述べている。

同様に、迷走神経緊張を強める可能性があるので、胃洗浄の前にアトロピンを投与すべきであるとしている。

## 16. その他

- (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。

### (解説)

$\beta$ 交感神経刺激によりアナフィラキシー反応のメディエーターであるヒスタミンの合成や放出が抑制されており、ヒスタミン放出はアドレナリン受容体により調節されると考えられている。従って、 $\beta$ 遮断剤はヒスタミン放出を増強し、さらにアナフィラキシー反応に対する呼吸循環系作用を減弱させ、血管内血流量減少や低血圧に対する心血管応答を抑制するおそれがある<sup>90)</sup>。

高血圧治療のためプロプラノロール塩酸塩を投与されていた患者で、昆虫毒、アスピリン、バナナ等を抗原とした重症のアナフィラキシーの発症が報告<sup>91)</sup>されている。 $\beta$ 遮断剤を服用しているアトピー患者、特にアレルギー注射を受けている患者には観察を十分に行うとともに注意が必要である。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

プロプラノロール塩酸塩の中樞神経に対する作用として、マウス、ラットに比較的高用量（5～100mg/kg）のプロプラノロールを皮下注射したとき、麻酔増強作用、筋緊張低下作用、抗痙攣作用を認めた<sup>92)</sup>。またラット、イヌの実験で血漿遊離脂肪酸を減少させ、ノルアドレナリン、アドレナリン投与による血漿遊離脂肪酸の放出を抑制した<sup>93)</sup>。

### 2. 毒性

#### (1) 急性毒性<sup>94)社内資料)</sup>

LD<sub>50</sub>値 (mg/kg)

動物		投与経路	
		経口	静脈内
マウス	雄	551	38.4
	雌	471	45.3
ラット	雌	1000～1500	25～30
ウサギ	雌	約600	7.5～10.0

#### (2) 亜急性毒性・慢性毒性<sup>社内資料)</sup>

ラット、マウスにプロプラノロール 50、200mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した試験では、200mg/kg/日投与群で投与直後に死亡する例がみられたが、他の検査所見に特に異常は認められなかった。

イヌにプロプラノロール 20、60mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した試験では、特に異常は認められなかった。5、20、60mg/kg/日を12ヵ月間経口投与した試験では、胃粘膜に軽度の障害及び60mg投与群の雌に排卵の抑制が見られたが、他の検査所見に特に異常は認められなかった。

#### (3) 生殖試験<sup>社内資料)</sup>

マウス（妊娠7～12日の6日間）、ラット（妊娠9～14日の6日間）、ウサギ（妊娠全期間）にプロプラノロールを経口投与したところ、マウスで200mg/kg/日、ラットで150mg/kg/日、ウサギで100mg/kg/日の投与量で催奇形性は認められなかった。

#### (4) その他の特殊毒性<sup>社内資料)</sup>

発癌性：ラット及びマウスにプロプラノロール10、50、150mg/kg/日を18ヵ月間経口投与した試験において、発癌性はみられなかった。

### 3. 動物での体内動態

#### (1) 吸収<sup>95)</sup>

ラット、イヌ、サルに<sup>14</sup>C-プロプラノロールを経口投与したところ、ラット、イヌでは完全に吸収され、サルでは少なくとも70%が吸収された。

#### (2) 分布<sup>95)</sup>

イヌに<sup>14</sup>C-プロプラノロールを経口投与したところ、比較的、肝、肺、腎への分布は高く、心、脳、消化管への分布は低かった。

#### (3) 代謝<sup>96)</sup>

イヌにプロプラノロールを経口投与したところ、尿中にナフトキシ乳酸、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。

#### (4) 排泄<sup>95)</sup>

ラット、イヌ、サルに<sup>14</sup>C-プロプラノロールを経口投与したところ、放射活性はサルではほぼ完全に尿中にみられたが、ラットとイヌでは約25%が糞便中に認められた。

## X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

ラベル又は組箱に表示の使用期限内に使用すること。

### 2. 貯法・保存条件

しゃ光して室温保存すること。

### 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

### 4. 包装

インデラル錠 10mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、  
1000錠(10錠×100)

[バラ] 500錠

### 5. 同一成分、同効薬

同一成分：インデラル注射液 2mg

同効薬：アテノロール、メトプロロール酒石酸塩、ピンドロール等

### 6. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

インデラル錠 10mg：1966年8月18日 14100AZZ04028

効能追加；本態性高血圧症（軽症～中等症）：1978年8月1日

用法用量追加；小児不整脈に対する用法用量：2012年5月25日

効能追加；片頭痛発作の発症抑制：2013年2月28日

効能追加；右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制：2014年11月18日

### 7. 薬価基準収載年月日

インデラル錠 10mg：1967年7月1日

### 8. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査：該当しない

再評価結果：1975年10月17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

### 9. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

インデラル錠 10mg：2123008F1048

## X I . 文献

### 1. 引用文献

1. Woods, P.B. et al.: J. Pharm. Pharmacol. 33(3),172 (1981).
2. Cruickshank, J.M. et al.: Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone, 638 (1987).
3. Sheaves, R. et al.: Postgrad. Med. J., 71(831), 58 (1995).
4. 尾前照雄ほか: 医学のあゆみ, 105(8), 790 (1978).
5. 山崎昇ほか: 医学のあゆみ, 96(13), 910 (1976).
6. 宮下英夫ほか: 臨床と研究, 58(4),1267 (1981).
7. 石川洋一: 厚生労働科学研究費補助金 研究報告, 27-38, 46-51(2010).
8. Coltart, D.J. et al.: Br. Med. J., 3(5725), 731 (1970).
9. Epstein, S.E. et al.: J. Clin. Invest., 44(11), 1745 (1965).
10. Wolfson, S. et al.: Circulation, 40(4), 501 (1969).
11. Hamer, J. et al.: Br. Heart J., 28(3), 414 (1966).
12. Lewis, C.M. et al.: Am. J. Cardiol., 21(6), 846 (1968).
13. Becker, L.C. et al.: Circ. Res., 28(2), 263 (1971).
14. Warltier, D.C. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 198(2), 435 (1976).
15. Barrett, A.M. et al.: Br. J. Pharmacol., 34, 43 (1968).
16. Lichstein, E. et al.: Circulation, 67(supplII), I-5 (1983).
17. Norris, R.M. et al.: Lancet, 2(8408), 883 (1984).
18. Day, M.D. et al.: Nat. New Biol., 242(114), 30 (1973).
20. 7 Frohlich, E.D. et al.: Circulation, 37(3),417 (1968).
21. Tarazi, R.C. et al.: Am. J. Cardiol., 29(5), 633 (1972).
22. Adler-Graschinsky, E. et al.: Br. J. Pharmacol., 53(1), 43 (1975).
23. Morales-Aguilera, A. et al.: Br. J. Pharmacol., 24, 332 (1965).
24. Barrett, A.M. et al.: Br. J. Pharmacol., 40(3), 373 (1970).
25. Ohashi, K. et al.: Arzneimittel.-Forsch., 34(1), 507 (1984).
26. 奥田稔ほか: 基礎と臨床, 15(4), 2283 (1981).
27. 真部秀治: 日本小児循環器学会雑誌, 2(3)310-314(1987).
28. Cruickshank, J.M.: Am. Heart J., 100(2), 160 (1980).
29. Evans, G.H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 186(1), 114 (1973).
30. Shand, D.G.: Drugs, 7(1),39 (1974).
31. Shand, D.G. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 11(1), 112 (1970).
32. Paterson, J.W. et al.: Pharmacol. Clin., 2(3), 127 (1970).
33. Cruickshank, J.M. et al.: Clin. Sci., 59, 453s (1980).
34. 友田昭二ほか: 産婦進歩, 38(5), 669 (1986).
35. Bauer, J.H. et al.: Am. J. Cardiol., 43, 860 (1979).
36. Taylor, E.A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 12, 549 (1981).
37. Bianchetti, G. et al.: Clin. Pharmacokinet., 1, 373 (1976).
38. Diaz, R.G. et al.: Lancet, 1(7811), 1068 (1973).
39. Alderman, E.L. et al.: Ann. Intern. Med., 81(5), 625 (1974).
40. 宮川加奈太 ほか: 皮膚, 28(3), 405 (1986).

41. Erenlund, J.H. et al.: *Acta Med. Scand.*, 199(5), 363 (1976).
42. Åström, H.: *Scand. J. Respir. Dis.*, 56(6), 292 (1975).
43. Mitchell, J.H. et al.: *Kidney Int.*, 1(5), 375 (1972).
44. Strauss, H.C. et al.: *Circulation*, 54(3), 452 (1976).
45. Wisenbaugh, T. et al.: *Am. Heart J.*, 125(3), 786 (1993).
46. Cruickshank, J.M. et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 909 (1994).
47. Kennedy, T.L. et al.: *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, 2(4), 255 (1981).
48. McMurtry, R.J. et al.: *Ann. Intern. Med.*, 80(5), 669 (1974).
49. Ostman, J.: *Acta Med. Scand., Suppl.*, 672, 69 (1983).
50. 賀來俊: *日本臨床*, 45(増刊号), 196 (1987).
51. 高田和幸ほか: *治療学*, 10(4), 613 (1983).
52. Goldberg, M.R. et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 52(1), 69 (2001).
53. Shenkman, L. et al.: *JAMA*, 238(3), 237 (1977).
54. Ingram, D.M. et al.: *Med. J. Aust.*, 1, 509(1982).
55. Cruickshank, J.M. et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 87 (1987).
56. 荻尾七臣ほか: *治療学*, 28(12), 1361 (1994).
57. Bertz, R.J. et al.: *Clin. Pharmacokinet.*, 32(3), 210 (1997).
58. Leier, C.V., et al.: *Ann. Intern. Med.*, 104(2), 197 (1986).
59. Sharma, S.D. et al.: *Curr. Ther. Res.*, 26(2), 252 (1979).
60. Zatuchni, J.: *Heart Lung*, 14(1), 94 (1985).
61. Oesterle, S.N. et al.: *Am. Heart. J.*, 111(3), 489 (1986).
62. Anastassiades, C.J.: *Br. Med. J.*, 281(6250), 1251 (1980).
63. Staffurth, J.S. et al.: *Br. Med. J.*, 282(6259), 225 (1981).
64. Cairns, S.A. et al.: *Lancet*, 1(7955), 368 (1976).
65. Cumming, A.D. et al.: *Br. Med. J.*, 2(6200), 1264 (1979).
66. Marcus, F.I., et al.: *Am. Heart J.*, 106, 924 (1983).
67. Whelan, T.V. et al.: *Ann. Int. Med.*, 106(2), 327 (1987).
68. Jorfeldt, L. et al.: *Acta Anaesth. Scand.*, 11(3), 159 (1967).
69. Conrad, K.A. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33(2), 133 (1983).
70. Graham, C.F. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 304(21), 1301 (1981).
71. Cruickshank, J.M. et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 618 (1987).
72. Watt, D.A.L. et al.: *Br. Med. J.*, 2(5615), 413 (1968).
73. Cruickshank, J.M. et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 866 (1987).
74. Heagerty, A.M. et al.: *Br. Med. J.*, 282(6280), 1917 (1981).
75. Peet, M. et al.: *Br. J. Psychiatry*, 138, 112 (1981).
76. McLean, A.J. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27(6), 726 (1980).
77. Cruickshank, J.M. et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 865 (1987).
78. Venter, C.P. et al.: *Br. Med. J.*, 289(6440), 288 (1984).

79. Watkins, J. et al.: Br. Med. J., 281(6242), 702 (1980).
80. Sotaniemi, E.A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 29(6), 705 (1981).
81. Chakrabarti, A. et al.: Indian J. Physiol. Pharmacol., 36 (3), 209 (1992).
82. Grabowski, B.S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 13(7), 317 (1980).
83. Dorian, P. et al.: Eur. J. Pharmacol., 27(2), 209 (1984).
84. Herman, R.J.: Br. J. Clin. Pharmacol., 16(5), 565 (1983).
85. Yasuhara, M.: J. Pharmacobio-Dyn., 13(11), 681 (1990).
86. Kowey, P.R.: J. Clin. Pharmacol., 29(6), 512 (1989).
87. Scott, A.K.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17(Suppl D), 86S (1984).
88. Kovarik, J.M., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 64(5), 457 (2008).
89. Soni, N. et al.: Med. J. Aust., 2(12), 629 (1983).
90. Howard, P.J. et al.: Scot. Med. J., 33(5), 344 (1988).
91. Hannaway, P.J. et al.: N. Engl. J. Med., 308(25), 1536 (1983).
92. Leszkovszky, G. et al.: J. Pharm. Pharmacol., 17, 518 (1965).
93. Akerblom, H.K. et al.: Am. J. Physiol., 217(6), 1690 (1969).
94. Black, J.W. et al.: Br. J. Pharmacol., 25, 577 (1965).
95. Hayes, A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 176(2), 302 (1971).
96. Walle, T. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 182(1), 83 (1972).

## 2. その他の参考文献

## 3. 文献請求先

太陽ファルマ株式会社 お客様相談室  
TEL : 0120-533-030

## X II. 参考資料

### 主な外国での発売状況

注) 英国では 2018 年 2 月現在インデラル錠を販売していないが、販売権を保持している。

国名	英国
販売会社名	AstraZeneca
販売名	—
剤形・規格	10mg、40 mg錠
販売年	1965 年
効能・効果	a) 高血圧のコントロール b) 狭心症の管理 c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理 d) ほとんどの型の不整脈のコントロール e) 片頭痛の予防 f) 本態性振戦の管理 g) 状況性及び全般性の不安症状、特に身体型症状の緩和 h) 門脈圧亢進症及び食道静脈瘤患者における上部消化管出血の予防 i) 甲状腺機能亢進症及び甲状腺クリーゼの付加的管理 j) 閉塞性肥大型心筋症の管理 k) (α遮断薬との併用で) 褐色細胞腫の周術期管理
用法・用量	<p>成人</p> <p><b>高血圧症</b>：開始用量として 80 mg を 1 日 2 回投与し、効果によって 1 週間間隔で増量することができる。通常用量の範囲は、1 日 160～320 mg である。利尿剤やその他の高血圧治療薬と併用することによって、より高い降圧効果を得ることができる。</p> <p><b>狭心症、片頭痛、本態性振戦</b>：開始用量として 40 mg を 1 日 2 回または 3 回投与し、効果によって 1 週間間隔で同じ量を増量することができる。通常、片頭痛及び本態性振戦に対する有効な用量範囲は 1 日 80～160 mg/day であり、狭心症に対する有効な用量範囲は 1 日 120～240 mg である。</p> <p><b>状況性及び全般性不安</b>：1 日 40 mg の用量で、急性不安障害を短期的に緩和することができる。全般性不安には長期投与が必要であり、通常 40 mg を 1 日 2 回、症例によっては 40 mg を 1 日 3 回投与することで適切な効果が得られる。治療は効果に応じて継続すべきである。治療開始後 6～12 ヶ月後に患者の評価を行うこと。</p> <p><b>不整脈、不安性頻脈、閉塞性肥大型心筋症、甲状腺機能亢進症</b>：通常、10～40 mg を 1 日 3 回～4 回投与することで、必要な効果が得られる。</p> <p><b>心筋梗塞後</b>：心筋梗塞後 5～21 日目から投与を開始する。開始用量として、40 mg を 1 日 4 回、2～3 日間投与する。その後は、服薬コンプライアンスを向上させるために、同じ 1 日用量で、80 mg を 1 日 2 回投与にしてもよい。</p> <p><b>門脈圧亢進症</b>：安静時心拍数が約 25%減少するよう用量を調整する。開始用量は 40 mg を 1 日 2 回とし、心拍数の変化に応じて 80 mg を 1 日 2 回まで増量する。必要な場合、最大 160 mg を 1 日 2 回まで漸増することができる。</p> <p><b>褐色細胞腫 (α遮断薬との併用のみ)</b>：手術前投与の推奨用量は、1 日 60 mg を 3 日間投与である。手術不可能な悪性褐色細胞腫の症例には 1 日 30 mg を投与する。</p> <p>高齢者</p>

血中濃度と年齢の関係に関するエビデンスには相反するものがある。インデラルを高齢者の治療に使用する際には注意が必要である。最低用量から投与開始することが推奨される。至適用量は臨床効果に応じて個々の患者ごとに決定すること。

#### 小児

**不整脈、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症**：用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。

0.25～0.5 mg/kg を必要に応じて1日3～4回、経口投与する。

**片頭痛**：12歳未満には、20 mg を1日2回～3回経口投与する。12歳以上には、成人と同じ用量を経口投与する。

**ファロー四徴症**：本剤のこの疾患への効果は、主として右心室流出路狭窄による症状の緩和に限定される。本剤は、随伴して発現する不整脈や狭心症の治療にも有用である。用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。最大1 mg/kg までを必要に応じて1日3回～4回、反復経口投与する。

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

本態性高血圧症（軽症～中等症）

狭心症

褐色細胞腫手術時

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

片頭痛発作の発症抑制

右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

#### 【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 0.5～2mg/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 90mg を超えないこと。

### 4) 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合

通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 20～30mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg まで漸増し、1 日 2 回あるいは 3 回に分割経口投与する。

### 5) 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合

通常、乳幼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、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には 1 日 4 mg/kg まで増量することができる。

### X III. 備考

