

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

血管拡張性 β_1 遮断剤

ケルロング[®]錠 5mg

ケルロング[®]錠 10mg

KERLONG[®]

ベタキソロール塩酸塩製剤

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	ケルロング錠5mg： 1錠中日局ベタキソロール塩酸塩5mg ケルロング錠10mg： 1錠中日局ベタキソロール塩酸塩10mg
一般名	和名：ベタキソロール塩酸塩 洋名：Betaxolol Hydrochloride
製造販売承認年月日	承認年月日：1992年（平成4年）10月2日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：1992年（平成4年）11月27日 発売年月日：1993年（平成5年）1月19日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

I F 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、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。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		7. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 開発の経緯	1	8. 溶出試験	9
2. 製品の特徴及び有用性	1	9. 生物学的試験法	10
		10. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
II. 名称に関する項目		11. 製剤中の有効成分の定量法	10
1. 販売名	2	12. 力価	10
(1) 和名	2	13. 容器の材質	10
(2) 洋名	2	14. その他	10
(3) 名称の由来	2		
2. 一般名	2	V. 治療に関する項目	
(1) 和名(命名法)	2	1. 効能又は効果	11
(2) 洋名(命名法)	2	2. 用法及び用量	11
3. 構造式又は示性式	2	(1) 用法及び用量	11
4. 分子式及び分子量	2	(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	11
5. 化学名(命名法)	2	3. 臨床成績	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(1) 臨床効果	11
7. CAS登録番号	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	12
		(3) 探索的試験：用量反応探索試験	13
		(4) 検証的試験	14
		1) 無作為化並行用量反応試験	14
		2) 比較試験	14
		3) 安全性試験	15
		4) 患者・病態別試験	17
		(5) 治療的使用	18
		1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	18
		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	20
III. 有効成分に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	21
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	21
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(3) 吸湿性	4		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	23
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	23
(7) その他の主な示性値	5	(2) 最高血中濃度到達時間	24
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 通常用量での血中濃度	24
4. 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	24
5. 有効成分の定量法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	24
		(1) 吸収速度定数	24
		(2) バイオアベイラビリティ	25
		(3) 消失速度定数	25
		(4) クリアランス	25
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	7		
(1) 剤形の区別及び性状	7		
(2) 製剤の物性	7		
(3) 識別コード	7		
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	7		
(5) 酸価、ヨウ素価等	7		
2. 製剤の組成	7		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7		
(2) 添加物	7		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8		
4. 製剤の各種条件下における安定性	8		
5. 調製法及び溶解後の安定性	9		
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9		

(5) 分布容積	25
(6) 血漿蛋白結合率	25
3. 吸収	25
4. 分布	25
(1) 血液-脳関門通過性	25
(2) 胎児への移行性	26
(3) 乳汁中への移行性	26
(4) 髄液への移行性	26
(5) その他の組織への移行性	26
5. 代謝	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	27
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	27
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	27
6. 排泄	28
(1) 排泄部位	28
(2) 排泄率	28
(3) 排泄速度	28
7. 透析等による除去率	28
(1) 腹膜透析	28
(2) 血液透析	29
(3) 直接血液灌流	29

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	31
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	31
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	33
8. 副作用	34
(1) 副作用の概要	34
1) 重大な副作用と初期症状	35
2) その他の副作用	35
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	36
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	39
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	40

9. 高齢者への投与	40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
11. 小児等への投与	40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
13. 過量投与	41
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)	41
15. その他の注意	41
16. その他	41

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	42
2. 毒性	42
(1) 単回投与毒性試験	42
(2) 反復投与毒性試験	42
(3) 生殖発生毒性試験	43
(4) その他の特殊毒性	43

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	44
2. 貯法・保存条件	44
3. 薬剤取扱い上の注意点	44
4. 承認条件	44
5. 包装	44
6. 同一成分・同効薬	44
7. 国際誕生年月日	44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
9. 薬価基準収載年月日	45
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	45
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
12. 再審査期間	45
13. 長期投与の可否	45
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	45
15. 保険給付上の注意	45

XI. 文献

1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	47

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	48
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	50
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ケルロング（ベタキシロール塩酸塩）はフランスのサンテラボ社（現サノフィ社）で開発されたβ遮断剤で、β₁受容体選択性が高く、しかも、Ca拮抗作用による直接的な血管拡張作用をあわせもつ本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症治療薬である。

本剤はバイオアベイラビリティが89%と高く、また、血中半減期が13～19時間と長く、効果持続性を有する。臨床的には、1日1回経口投与で24時間にわたり、安定した降圧効果と抗狭心症効果を示し、本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症及び狭心症に対して有用性が認められている。本剤は、1992年10月に承認を取得し、1993年1月に販売を開始した。発売後、3,216例の使用成績調査、1,029例の長期使用調査（特定使用成績調査）等を実施し、1998年12月に再審査申請を行った。その結果、2003年11月に「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨、再審査結果通知された（2003年11月26日付厚生労働省医薬食品局長通知）。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 1日1回投与で24時間効果が持続する。
2. 腎実質性高血圧症に対しても優れた効果を有する。
3. 高いβ₁選択性（*in vitro*、ラット）がある。
4. Ca拮抗作用による直接的な血管拡張作用（*in vitro*）を有する。
5. 高いバイオアベイラビリティ（89%：海外データ）。
6. 副作用の発現率は7.67%（449例/5,855例）〈承認時までの発現率は6.50%（89例/1,370例）、承認時以降の発現率は8.03%（360例/4,485例）〉648件で、主な副作用は徐脈121件（2.07%）、ふらふら感53件（0.91%）、頭痛35件（0.60%）、倦怠感32件（0.55%）、尿酸値上昇32件（0.55%）等であった。（再審査終了時）
重大な副作用として、完全房室ブロック、心胸比増大、心不全があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ケルロング錠5mg

ケルロング錠10mg

(2) 洋名

KERLONG Tablets

(3) 名称の由来

β -blocker「 β -遮断剤」 Long acting「長時間作用が持続する」、「長時間作用型の β -遮断剤」という意味

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

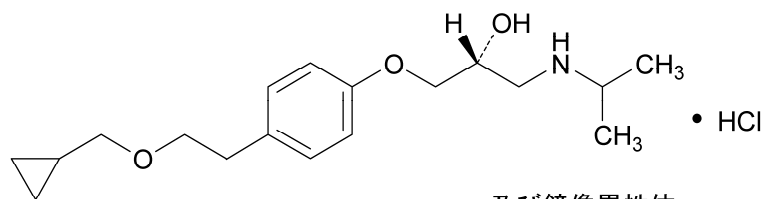
ベタキソロール塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Betaxolol Hydrochloride（JAN）

Betaxolol（INN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₉NO₃・HCl

分子量：343.89

5. 化学名（命名法）

(2*RS*)-1-[4-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol monohydrochloride

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MCI-144 (治験番号)

SL75.212 (サンテラボ社化合物番号)

7. CAS 登録番号

63659-18-7 (Betaxolol)

63659-19-8 (Betaxolol Hydrochloride)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

吸光度法により溶解度を測定した。

表Ⅲ－1

測定温度：25℃

溶媒	1gを溶解するのに要した溶媒量 (mL)	「日局」による溶解性の表現
水	0.7	極めて溶けやすい
メタノール	1.2	溶けやすい
クロロホルム	1.2	溶けやすい
酢酸 (100)	1.3	溶けやすい
エタノール (99.5)	2.1	溶けやすい
アセトニトリル	41	やや溶けにくい
アセトン	69	やや溶けにくい
無水酢酸	132	溶けにくい
エーテル	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度が高い場合 (25℃、97%R.H.) 吸湿性を示した。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：114～117℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.5

(6) 分配係数

分配係数=4.03 (pH7.0、n-オクタノール/リン酸緩衝液系)

表Ⅲ－2

	pH2.0	pH4.0	pH6.0	pH8.0	pH10.0
分配率 (クロロホルム/緩衝液)	0/100	5/95	69/31	99/1	100/0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

- 1) 旋光性：旋光性を示さない（ラセミ体）。
- 2) pH：水溶液での pH は4.5～6.5である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－3

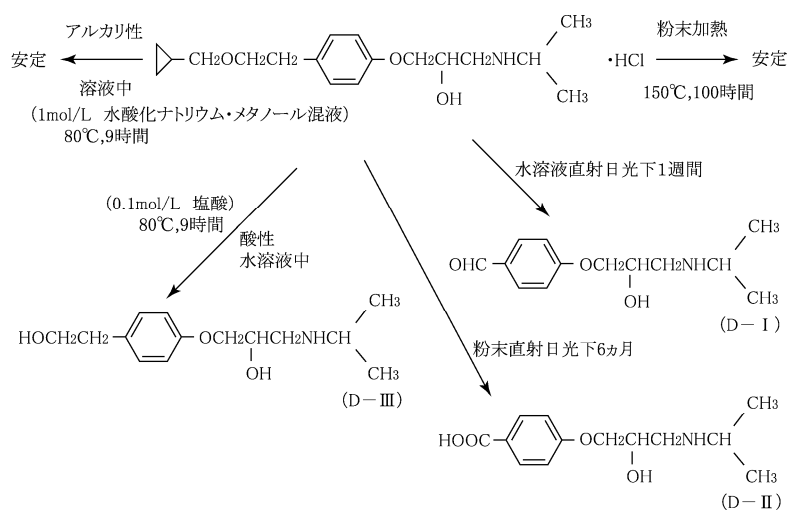
試験の種類	保存状態	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験*1	室温	無色ガラス瓶 (気密)	3年3ヵ月	変化なし	
苛酷試験*2	温度	50℃	無色ガラス瓶 (気密)	3ヵ月	変化なし
	湿度	40℃,75%RH	無色ガラス瓶 (開放)	6ヵ月	変化なし
	光	白色蛍光灯2,000 lx	ガラスシャーレ (開放)	31日	変化なし

- *1.試験項目：性状、ドラーゲンドルフ試液反応、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、塩化物の定性反応、pH、旋光度、融点、溶状、重金属、ヒ素、類縁物質、乾燥減量、含量
- *2.試験項目：性状、ドラーゲンドルフ試液反応、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、塩化物の定性反応、pH、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、含量

<強制分解による生成物>

水溶液直射日光下1週間で分解物 D－I、粉末直射日光下6ヵ月で分解物 D－II、酸性水溶液中で分解物 D－IIIが認められた。

アルカリ性溶液中、粉末加熱では分解物は認められない。



図Ⅲ－1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品のエタノール（99.5）溶液（1→10000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品の水溶液（1→10）は塩化物の定性反応(2)を呈する。

5. 有効成分の定量法







本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、酢酸（100）30mLに溶かし、無水酢酸30mLを加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸1mL = 34.39 mg $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

	ケルロング錠5mg			ケルロング錠10mg		
有効成分 (1錠中)	日局ベタキソロール塩酸塩5mg			日局ベタキソロール塩酸塩10mg		
色・剤形	白色・フィルムコーティング錠（割線入り）					
外形						
規格	直径 (mm) 約6.4	厚さ (mm) 約2.7	重量 (mg) 84	直径 (mm) 約7.1	厚さ (mm) 約3.2	重量 (mg) 126

(2) 製剤の物性

硬 度：錠5mg : 約5kp

錠10mg : 約5kp

崩壊性：錠5mg : 10分以内

錠10mg : 10分以内

(3) 識別コード

錠5mg : MKC091

錠10mg : MKC092

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ケルロング錠5mg : 1錠中 日局ベタキソロール塩酸塩5mg 含有

ケルロング錠10mg : 1錠中 日局ベタキソロール塩酸塩10mg 含有

(2) 添加物

ポリビニルアルコール（部分けん化物）、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、マクロゴール6000、タルク、シリコーン樹脂

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. 5mg錠の安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温*1		PTP	3年3ヵ月	変化なし
	25℃, 60%RH*2		ポリエチレン容器 +紙箱	3年	変化なし
加速試験*1	40℃, 75%RH		PTP	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*1	温度	50℃	PTP	3ヵ月	変化なし
	光	白色蛍光灯 2,000 lx	ガラスシャーレ (開放)	31日	変化なし
			ガラスシャーレ (遮光)	31日	変化なし

*1.試験項目：性状、ドラーゲンドルフ試液反応、紫外吸収スペクトル、類縁物質、乾燥減量、硬度、質量偏差試験、崩壊試験、溶出試験、含量

*2.試験項目：性状、色差、確認試験、硬度、含量均一性試験、平均質量、溶出試験、含量

表IV-2. 10mg錠の安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温*1		PTP	3年3ヵ月	変化なし
	25℃, 60%RH*2		ポリエチレン容器 +紙箱	3年	変化なし
加速試験*1	40℃, 75%RH		PTP	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*1	温度	50℃	PTP	3ヵ月	変化なし
	光	白色蛍光灯 2,000 lx	ガラスシャーレ (開放)	31日	変化なし
			ガラスシャーレ (遮光)	31日	変化なし

*1.試験項目：性状、ドラーゲンドルフ試液反応、紫外吸収スペクトル、類縁物質、乾燥減量、硬度、質量偏差試験、崩壊試験、溶出試験、含量

*2.試験項目：性状、色差、確認試験、硬度、含量均一性試験、平均質量、溶出試験、含量

表IV-3. 5mg錠の分割後の安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	40℃	ステンレス缶 (気密、遮光)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃, 75%RH	シャーレ (開放、遮光)	3ヵ月	変化なし
	光	1,000 lx	ガラス瓶 (気密)	120万 lx・h	変化なし

試験項目：性状、崩壊試験、含量

IV. 製剤に関する項目

表IV－4. 10mg 錠の分割後の安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	40℃	ステンレス缶 (気密、遮光)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃, 75%RH	シャーレ (開放、遮光)	3ヵ月	変化なし
	光	1,000 lx	ガラス瓶 (気密)	120万 lx・h	変化なし

試験項目：性状、崩壊試験、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

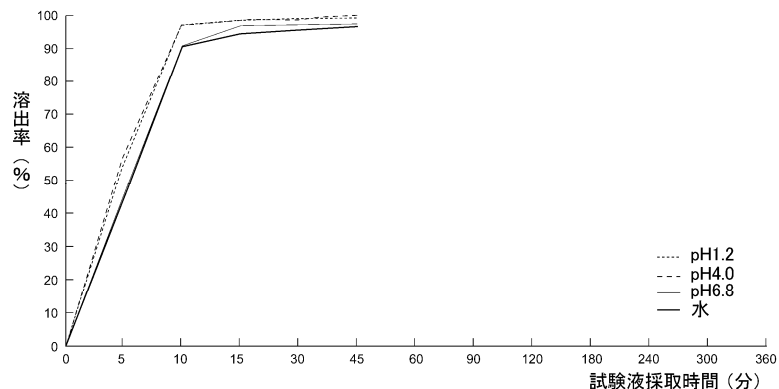
該当資料なし

8. 溶出試験

「局外規」ベタキソロール塩酸塩錠の溶出試験による。すなわち、試験液に水900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、15分間の溶出率は85%以上である。

ケルロング錠5mg

- 有効成分名：ベタキソロール塩酸塩 2. 剤形：錠剤 3. 含量：5mg
- 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm
- 界面活性剤：使用せず

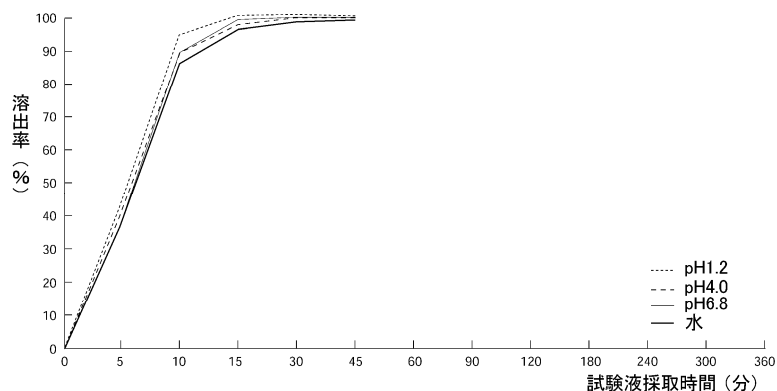


図IV－1

IV. 製剤に関する項目

ケルロング錠10mg

1. 有効成分名：ベタキソロール塩酸塩 2. 剤形：錠剤 3. 含量：10mg
4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



図IV-2

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ドラーゲンドルフ試液による呈色反応 (第二アミンの確認)
- (2) 紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔) + ポリプロピレン袋 (ポリプロピレンラミネートフィルム) + 紙箱

バラ包装：ポリエチレン瓶 + 金属製キャップ + 紙箱

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

本態性高血圧症（軽症～中等症）

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mgまでとする。

腎実質性高血圧症

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回10mgまでとする。

狭心症

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mgまでとする。

(2) 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おそれがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

<解説>

褐色細胞腫の患者に、 β 遮断剤を単独投与すると交感神経 α 受容体刺激による血管収縮が優位となり、著明な血圧上昇がみられることがある¹⁾ため、 β 遮断剤を単独で投与しないこと。

投与する場合には、 α 遮断剤で初期治療を行った後に投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{2~4)}

国内233施設で実施された総計1,138例の臨床試験の概要は次のとおりである（有効率は降圧効果判定基準の「下降」及び狭心症全般改善度の「中等度改善」以上が占める割合とした）。

表V-1

疾患名	対象症例数	有効率 (%)
本態性高血圧症	825	620 (75.2)
腎実質性高血圧症	38	30 (78.9)
狭心症	275	189 (68.7)

なお、本態性高血圧症及び狭心症の有用性は、二重盲検比較試験においても認められている。

[吉永 馨 他：臨床医薬 6(12)：2657-2688, 1990]

[吉永 馨 他：臨床医薬 6(Suppl. 4)：97-119, 1990]

[加藤和三 他：臨床医薬 6(10)：2083-2106, 1990]

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1. 単回投与試験⁵⁾

目的	健康成人におけるベタキソロール塩酸塩単回投与の安全性の検討。
対象	健康成人男子12名（のべ18名）
試験方法	単回投与
投与方法	ベタキソロール塩酸塩の5mg、10mg、20mgの各用量（各6名に投与）を1回投与。
評価項目	血圧・心拍数、心電図、自覚症状、副作用、臨床検査、運動負荷試験等
結果	<ul style="list-style-type: none"> 各用量投与時の収縮期血圧及び拡張期血圧は投与後上昇傾向を示し、投与3時間後より下降がみられたが、用量依存性はなく、投与48時間後には回復した。心拍数は投与3時間後より減少が認められたが、用量依存性はなく、各投与量とも投与4時間目に有意な減少を認め、5mg及び20mgでは、24時間値においても有意な減少を認めた。 心電図では20mg投与の1名に投与4時間後にPQ時間の延長を認めた以外は異常はなかった。 10mgで2名に感冒が原因と考えられる咽頭痛を訴えた以外、本剤に関連ありと思われる自覚症状及び副作用は認められなかった。 10mg投与の1名に投与48時間後に白血球数が10,800の異常値を示したが10日後の検査で5,100と正常値に復した。感冒による一過性の異常値と考えられた。 いずれの投与量においてもt_{max}は約5時間と一定の値を示しC_{max}及びAUC_{0-72}は用量依存的に増加した。 10mg及び20mg単回投与時の投与72時間後までの累積尿中排泄率はそれぞれ27.3%及び25.9%であった。

[中島光好 他：臨床医薬 5(7)：1349-1382, 1989]

2. 反復投与試験⁵⁾

目的	健康成人におけるベタキソロール塩酸塩反復投与の安全性の検討。
対象	健康成人男子6名
試験方法	反復投与試験
投与方法	ベタキソロール塩酸塩10mgを1日1回7日間投与。
評価項目	血圧・心拍数、心電図、自覚症状、副作用、臨床検査、運動負荷試験等
結果	<ul style="list-style-type: none"> 収縮期血圧で投与1日目に、拡張期血圧で投与1日目及び7日目に一部測定時点で有意の下降を示すなど、やや下降傾向を認めたが、経日的に大きな変動は認められなかった。 心電図異常は認められなかった。 1名に感冒が原因と考えられる咽頭痛を訴えた以外、本剤に関連ありと思われる自覚症状及び副作用は認められなかった。 1名に投与5日目に白血球数が10,300の異常値を示したが、試験9日目（最終投与48時間後）の検査で7,800と正常に復し、いずれも感冒による一過性の異常値と考えられた。 血漿中未変化体濃度は4回目投与以降に定常状態に達し、その濃度及び推移は単回投与試験から求めた予測曲線と良く一致した。 7回目最終投与72時間後までの累積尿中排泄率は27.2%であった。

[中島光好 他：臨床医薬 5(7)：1349-1382, 1989]

V. 治療に関する項目

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

1. 本態性高血圧症⁶⁾

目的	本態性高血圧症の患者を対象にベタキソロール塩酸塩の至適用量を検討（単独及び併用時）。
対象	観察期4週間の終わりの2点の坐位血圧が安定し、その平均が、収縮期血圧160mmHg 以上かつ拡張期血圧95mmHg 以上、WHO 病期分類第Ⅰ期、第Ⅱ期及び重篤な臓器障害を伴わない第Ⅲ期で原則として30歳以上69歳以下の本態性高血圧症患者（この他に、重篤な肝機能障害、腎機能障害等の患者は除外）
投与方法	4週間の観察期間後、ベタキソロール塩酸塩1日1回2.5mg から開始し、降圧が不十分でかつ忍容性が良好であると判断された場合には、2週間ごとに倍量（2.5→5→10→20）投与。ただし満足する降圧効果をみた場合は、その時点における投与量をそのまま継続し、過度の降圧や副作用等が発現した場合は、中止又は減量する。なお、併用療法の場合は、基礎薬であるチアジド系利尿降圧薬を試験期間中その用法用量を変更せず投与する。
評価項目	血圧、脈拍数、臨床検査、心電図、自覚症状、副作用等
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・総症例数277例（単独147例、併用130例）のうち259例（単独142例、併用117例）を有効性の判定対象例とし、276例（単独146例、併用130例）を安全性の判定対象例とした。 ・降圧効果は単独で2.5mg 20.4%、5mg 47.9%、10mg 64.8%、20mg 73.2%であり、併用で2.5mg 23.9%、5mg 48.7%、10mg 64.1%、20mg 72.6%であった。 ・臨床検査値異常を含め副作用発現率（単独及び併用を合計）は2.5mg 2.5%、5mg 6.9%、10mg 10.5%、20mg 13.0%と用量依存的に増加することがわかった。 ・以上より本剤は1日用量5mg ないし10mg で十分高い有用性が得られることが予想され、副作用の発現に関しても、本用量においては10%程度の発現率であることから、本剤の至適用量は1日5～10mg であると推定された。 (いずれの値も中央委員会での判定結果)

[吉永 馨 他：臨床医薬 6(Suppl. 4)：47-71, 1990]

注)本態性高血圧症（軽症～中等症）の効能・効果で本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5～10mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mg までとする。」である。

V. 治療に関する項目

2. 狭心症⁷⁾

目的	狭心症の患者を対象に、ベタキソロール塩酸塩の至適用量を検討。
対象	狭心症発作が週3回以上1日5回以下で比較的安定した状態にあり、かつ、発作時又は運動負荷時に心電図上で有意な ST 降下を示すもので、即効性硝酸剤の舌下投与が有効であり、原則として70歳以下の患者。
試験方法	二重盲検群間比較試験
投与方法	2週間の観察期間後、二重盲検法により割り付けられたベタキソロール塩酸塩（5mg、10mg 又は20mg）を1日1回朝食後に2週間投与。
評価項目	自覚症状、血圧、心拍数、心電図、臨床検査値、副作用等
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・総症例数131例のうち100例を有効性の判定対象例とし、124例を安全性の対象例とした。 ・自覚症状改善度における中等度改善以上の比率は5mg 45.7%、10mg 62.5%、20mg 60.6%であった。 ・心電図改善度における軽度改善以上は、5mg 63.3%、10mg 73.1%、20mg 75.9%であった。 ・全般改善度における中等度改善以上の比率は5mg 48.6%、10mg 78.1%、20mg 69.7%であった。 ・副作用発現率5mg 4.8%、10mg 10.3%、20mg 16.3%であり、用量の多いほど高率であった。 ・有用度は5mg 45.7%、10mg 66.7%、20mg 66.7%であった。 ・以上より、ベタキソロール塩酸塩の狭心症に対する至適用量は1日1回10mg とするのが適切と考えられた。

[加藤和三 他：臨床医薬 6(Suppl. 4)：161-183, 1990]

注)狭心症の効能・効果で本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として10mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mg までとする。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験^{2,4)}

二重盲検比較試験（本態性高血圧症、狭心症）において本剤の有用性が認められている。

[吉永 馨 他：臨床医薬 6(12)：2657-2688, 1990]

[加藤和三 他：臨床医薬 6(10)：2083-2106, 1990]

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

1. 本態性高血圧症⁸⁾

目的	長期投与における有効性、安全性の検討。
対象	本態性高血圧症患者
試験方法	オープン試験
投与方法	ベタキソロール塩酸塩2.5~20mg を52週間投与。原則として、期間中患者の忍容性が良く、かつ十分な降圧効果が得られている場合は、その投与量を変えずに継続投与するが、途中で十分な降圧効果が得られなくなった場合には、忍容性がある場合に限り、ベタキソロール塩酸塩の投与量を増量し、最大20mg まで投与する。(単独投与52例、チアジド系薬併用60例)
評価項目	血圧、自覚症状、臨床検査、副作用等
結果	<ul style="list-style-type: none">・登録症例112例のうち、107例を有効性の判定対象例とし、112例を安全性の判定対象例とした。・降圧効果は単独療法で83.3%、併用療法で85.2%であった。・長期投与試験中の副作用は、単独療法で5例(ふらつき、洞性徐脈、手のしびれ、めまい、右手のしびれ感各1例)、併用療法で3例(ふらつき・めまい、倦怠感、胃痛各1例)で認められたが重篤なものはなかった。・臨床検査値異常については、単独療法で7例(AST(GOT)・ALT(GPT)上昇、CK(CPK)上昇、総コレステロール・LDH 上昇各1例、CTR 上昇4例)併用療法で2例(好酸球・LDH 上昇、CK(CPK)上昇各1例)であり重篤なものは認められなかった。・有用性については、単独療法で78.7%、併用療法で85.2%であった。・以上より、ベタキソロール塩酸塩は本態性高血圧症患者に対し長期間投与した場合、安定した降圧効果を示し、副作用、臨床検査値の変動も少なく有用性を有することが確認された。 (いずれの値も中央委員会での判定結果)

[吉永 馨 他：臨床医薬 6(Suppl. 4) : 73-95, 1990]

注)本態性高血圧症(軽症~中等症)の効能・効果で本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5~10mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mg までとする。」である。

V. 治療に関する項目

2. 狭心症⁹⁾

目的	長期投与における有効性、安全性の検討。
対象	労作狭心症及び労作兼安静狭心症患者で週2回以上の狭心症発作を有し、発作時又は運動負荷時の心電図に明らかな ST 降下を認め、発作時に即効性硝酸剤の舌下投与が有効で原則として70歳以下の者。
試験方法	オープン試験
投与方法	2週間の観察期間後、ベタキソロール塩酸塩5～20mg の範囲で投与を開始し、2～4週間間に自覚症状、心電図等の経過をみながら至適用量を検討、その後は、原則としてその決められた至適用量にて6ヵ月以上を投与。
評価項目	自覚症状、心電図、血圧、臨床検査、副作用等
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・総症例数17例のうち、12例を有効性の判定対象例とし、15例を安全性の判定対象例とした。 ・自覚症状については、12例中11例91.7%で中等度以上であった。 ・心電図改善度については、運動負荷試験を実施しなかった1例を除き、11例中10例90.9%で軽度改善以上であった。 ・全般改善度については、12例中11例91.7%で中等度改善以上であった。 ・副作用は2例に認められた。1例は一過性の頭痛、もう1例は眩暈と徐脈傾向であった。 ・臨床検査値異常は2例に認められた。1例は上記頭痛発現例に中性脂肪上昇、もう1例は ALT (GPT) 上昇であった。 ・有用度は有用以上が12例中11例91.7%であった。 ・以上の成績より、ベタキソロール塩酸塩は1日1回10mg を中心とする長期投与により、狭心症に対し有効かつ安全であり、長期間のコントロールに適した抗狭心症薬と考えられた。

[加藤和三 他：臨床医薬 6(Suppl. 4) : 185-202, 1990]

注)狭心症の効能・効果で本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として10mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mg までとする。」である。

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験³⁾

目的	腎障害を伴う高血圧症に対するベタキソロール塩酸塩の有効性及び安全性の検討。
対象	腎障害を伴う高血圧症患者。選択基準は、観察期の終わり2点の血圧が安定し、その平均が収縮期血圧150mmHg以上、かつ拡張期血圧90mmHg以上（入院患者）、又は収縮期血圧160mmHg以上かつ拡張期血圧95mmHg以上（外来患者）で血清クレアチニン値が正常値を超えているが、あるいは腎生検などで慢性糸球体腎炎などの腎実質性疾患が確認された症例とした。
試験方法	オープン試験
投与方法	観察期間後、外来患者で8週間以上、入院患者では4週間とし、ベタキソロール塩酸塩2.5mgを1日1回朝食後投与する。降圧効果が十分な場合、そのままの用量を継続、一方効果不十分でかつ忍容性が良好と認められた場合は、1日10mgまで漸次増量した。
評価項目	血圧、脈拍数、臨床検査、自覚症状、副作用等
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・総症例数46例のうち、40例を有効性の判定対象例とし、41例を安全性の判定対象例とした。 ・40例中著明下降22例（55.0%）、下降10例（25.0%）で両者を合わせると32例（80%）に降圧効果が認められた。 ・血清クレアチニン値1.5mg/dL未満と1.5mg/dL以上の2群に分けた場合は、下降以上の降圧効果は前者で20例中18例（90.0%）、後者で20例中14例（70%）であった。 ・副作用は41例中3例（7.3%）で、中等度の口渇感、軽度の徐脈2例であった。 ・臨床検査値異常は尿酸上昇3例、AST上昇1例、血清クレアチニン上昇1例、ヘモグロビン減少・ヘマトクリット値減少・血清クレアチニン上昇1例であった。 ・有用度については、有用以上で40例中28例（70.0%）であった。 ・腎障害を伴う高血圧症患者41例中、腎実質性高血圧症と判定されたものは39例で、解析除外1例を除いた38例中30例（79.0%）が下降以上であった。 ・以上より、本剤は腎障害を伴う高血圧症に対して有用な降圧薬であると考えられ、腎実質性高血圧症に対しても高い有用性を示した。 <p>（いずれの値も中央委員会での判定結果。ただし副作用及び臨床検査値異常は中央委員会と主治医の合算）</p>

[吉永 馨 他：臨床医薬 6(Suppl. 4)：97-119, 1990]

注)本態性高血圧症（軽症～中等症）の効能・効果で本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mgまでとする。」である。

腎実質性高血圧症の効能・効果で本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回10mgまでとする。」である。

V. 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査：

1994年7月1日から1996年6月30日の2年間に全国474施設を対象に調査を実施した。安全性評価対象症例3,216例における副作用発現症例率は3.86%（124/3,216例）であり、承認時までの発現率6.50%（89/1,370例）と比較して低下したが、調査形態の違いによるものと考えられた。発現した副作用のうち重篤なものは、徐脈9件、心胸比増大2件、うっ血性心不全1件及び脳血管障害1件であった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」30頁参照。

有効性解析対象症例は3,230例で、主治医判定による4段階の改善度評価（改善、不変、悪化、判定不能）に基づき、「改善」を有効例、「不変」及び「悪化」を無効例とした。使用理由別の有効性は次のとおりであった。

表V-2. 使用理由別の有効性（使用成績調査）

使用理由	症例数	有効例	無効例		無効率(%)
		改善	不変	悪化	
本態性高血圧症	2,697	2,350	324	23	12.9
腎実質性高血圧症	83	66	15	2	20.5
狭心症	84	69	15	0	17.9

特定使用成績調査：

① 特殊な背景を有する患者における調査

特殊な患者に対する調査は特に行わず、使用成績調査の組み込みで行った。

表V-3. 特殊な患者に対する調査（使用成績調査）

	収集症例数	実施の状況
小児における調査	—	小児での使用例はなかった。
高齢者（65歳以上）における調査	1,158	高齢者（65歳以上）における副作用発現症例率は4.15%（48/1,158例）で、65歳未満の発現率3.69%（76/2,057例）との間に有意差はなく、高齢者に特有の傾向はみられなかった。高齢者における無効率は本態性高血圧症で13.9%（133/956例）、腎実質性高血圧症で15.0%（3/20例）、狭心症で11.8%（6/51例）であり、いずれの使用理由についても65歳未満の無効率との間に有意差はなかった。
妊産婦における調査	1	本剤は妊産婦には禁忌であるが、使用成績調査での使用例が1例あった。当該症例においては母体や胎児への影響、出産並びに出生児への発育の影響も認められなかった。
腎機能障害を有する患者における調査	146	腎機能障害患者における副作用発現症例率は2.05%（3/146例）で、合併症のない患者の発現率3.20%（46/1,437例）との間に有意差はなかった。腎機能障害患者における無効率は本態性高血圧症で17.2%（11/64例）、腎実質性高血圧症で18.5%（12/65例）、狭心症で0%（0/1例）であり、いずれの使用理由についても合併症のない患者の無効率との間に有意差はなかった。

V. 治療に関する項目

表V-3. 特殊な患者に対する調査（使用成績調査）（つづき）

	収 集 症例数	実施の状況
肝機能障害を有する患者 における調査	275	肝機能障害患者における副作用発現症例率は4.36%（12/275例）で、合併症のない患者の発現率3.20%（46/1,437例）との間に有意差はなかった。肝機能障害患者における無効率は本態性高血圧症で14.3%（33/230例）、腎実質性高血圧症で33.3%（1/3例）、狭心症で0%（0/6例）であり、いずれの使用理由についても合併症のない患者の無効率との間に有意差はなかった。

②長期使用に関する調査

高血圧症患者における長期使用時の安全性、有効性を確認することを目的として、全国434施設を対象に調査を実施した。本剤による治療開始時に患者を登録し、2年間にわたり追跡した。安全性評価対象症例は1,029例、有効性解析対象症例は794例であった。なお、2年間を経過した症例は688例であった。

副作用発現状況は次のとおりであった。投与期間が1年以上であり安全性の評価が可能であった795例において、使用期間の累積集計での副作用発現率に上昇傾向がないことより使用期間により副作用発現率に差はないと考えられた。また、長期投与による特異な副作用発現はみられなかった。副作用の詳細については「VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目」30頁参照。

表V-4. 副作用発現状況（特定使用成績調査：長期使用）

	承認時までの状況	使用成績 調査	特定使用成績調査：長期使用			
			全症例	1年未満 投与	1年以上投与	
					1年未満 発現	1年以降 発現
調査症例数	1,370	3,216	1,029	234	795	795
副作用発現症例数	89	124	219	65	80	97
副作用発現件数	115	163	350	92	115	143
副作用発現症例率(%)	6.50	3.86	21.28	27.78	10.06	12.20

表V-5. 使用期間の累積集計での副作用発現状況（特定使用成績調査：長期使用）

使用期間 (累積)	症例数	1年未満発現		1年以降発現	
		副作用発現 症例数(件数)	副作用発現 症例率(%)	副作用発現症 例数(件数)	副作用発現 症例率(%)
12～18ヵ月未満	67	6 (7)	8.96	11 (15)	16.42
18～24ヵ月未満	178	18 (24)	10.11	26 (36)	14.61
24ヵ月以上	550	56 (84)	10.18	60 (92)	10.91

有効性は主治医判定による降圧効果に基づき、4段階評価（有効、やや有効、無効、判定不能）とし、「有効」を有効例、「無効」を無効例とした。使用理由別の有効性は次のとおりであった。

表V-6. 使用理由別の有効性（特定使用成績調査：長期使用）

使用理由	症例数	有効（有効率）	やや有効	無効（無効率）	判定不能
本態性高血圧症	779	479 (64.2%)	241	26 (3.5%)	33
腎実質性高血圧症	15	8 (53.3%)	7	0 (0%)	0

V. 治療に関する項目

③狭心症

狭心症患者に対する使用実態下における安全性、有効性を確認することを目的とし、全国71施設を対象に調査を実施した。安全性評価対象症例は240例、有効性解析対象症例は240例であった。

副作用発現状況は次のとおりであった。本調査での副作用発現症例率（7.08%）が使用成績調査（全症例3.86%、狭心症への使用例全体3.91%）よりも高かったが、各調査の区間推定値を考慮すると差はないと考えられる。発現した副作用のうち重篤なものは、心不全1件及び徐脈1件であった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」30頁参照。

表V-7. 副作用発現状況（特定使用成績調査：狭心症）

	使用成績調査				特定使用成績調査 狭心症
	全症例	狭心症への 使用例全体	狭心症のみ	狭心症＋ 本態性高血圧症	
調査症例数	3,216	230	92	120	240
副作用発現症例数	124	9	3	6	17
副作用発現件数	163	14	6	8	20
副作用発現症例率(%)	3.86	3.91	3.26	5.00	7.08
95%信頼区間(%)	3.22～ 4.58	1.80～ 7.31	—	—	4.18～ 11.10

有効性は主治医判定による6段階の改善度評価（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）に基づき、「著明改善」及び「改善」を有効例、「不変」及び「悪化」を無効例とした。調査別の有効性は次のとおりであった。

本調査と承認時までの臨床試験との間に違いがみられたが、統計学的有意差は認められなかった（有効率 P=0.110、無効率 P=0.203）。

表V-8. 調査別の有効性

	症例数	有効（有効率）	無効（無効率）
承認時までの臨床試験 ^{注1)}	70	49 (70.0%)	7 (10.0%)
使用成績調査（狭心症使用例）	84	— ^{注3)}	15 (17.9%)
特定使用成績調査（狭心症）	229 ^{注2)}	136 (59.4%)	37 (16.2%)

注1) 狭心症に対する二重盲検比較試験⁴⁾

注2) 有効性解析対象症例240例から判定不能11例を除く

注3) 判定区分が異なるため算出せず

判定基準)

承認時までの臨床試験 : 著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化のうち中等度改善以上を有効例、不変及び悪化を無効例とした

使用成績調査 : 改善、不変、悪化、判定不能のうち、不変及び悪化を無効例とした

特定使用成績調査(狭心症) : 著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能のうち改善以上を有効例、不変及び悪化を無効例とした

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メトプロロール酒石酸塩、アテノロール、ビソプロロールフマル酸塩、セリプロロール塩酸塩など β_1 遮断薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{10~14)}

主として心臓の β_1 受容体への競合的拮抗作用に伴う心拍数、心拍出量の低下。血管拡張作用に伴う総末梢血管抵抗の低下。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 降圧作用

- 1) 本態性高血圧症患者へ1日1回5~20mg 経口投与により、血圧日内リズムに影響を与えることなく、24時間にわたり安定した降圧効果を示した¹⁵⁾。
- 2) 各種実験的高血圧動物（高血圧自然発症ラット、DOCA-食塩高血圧ラット）において、有意な降圧作用を示し、3週間の連続投与によっても耐薬性を生じなかった¹⁶⁾。
- 3) 腎性高血圧のラット及びイヌにおいて、有意な降圧作用を示した^{14, 16)}。

2. 抗狭心症作用

- 1) 労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に1日1回10mg 反復経口投与し、トレッドミル運動負荷試験を行った結果、Rate Pressure Product (RPP) を減少させ、最大運動時間、ST 下降 (1mm) に至るまでの運動時間に有意な延長が認められた¹⁷⁾。
- 2) 麻酔イヌにおいて静脈内投与により心筋酸素消費量を減少させた¹⁸⁾。

3. β 受容体遮断作用

モルモット摘出心房、麻酔ラットを用いた実験において、イソプロテレノールの陽性変時あるいは変力作用に対し、拮抗作用を示した¹⁰⁾。

4. β_1 受容体選択性 (心選択性)

- 1) モルモットの摘出右心房標本 (β_1 受容体) 及び摘出気管標本 (β_2 受容体) を用いイソプロテレノール (β_1 、 β_2 受容体刺激薬) に対する拮抗作用のモル濃度比から β_1 選択性を検討した¹⁰⁾。(各群 n=10~14)

表VI-1

薬剤	β_1 受容体選択性 (β_1/β_2)
ベタキシロール塩酸塩	53 ~ 55
アテノロール	20 ~ 32

VI. 薬効薬理に関する項目

- 2) ラット大脳皮質の膜分画を用いて β_1 受容体及び β_2 受容体に対する親和性 ($1/K_i$ 値) の比から β_1 選択性を検討した¹¹⁾。(各群 n=3)

表VI-2

薬剤	β_1 受容体選択性 (β_1 受容体親和性/ β_2 受容体親和性)
ベタキソロール塩酸塩	170
アテノロール	29
メトプロロール酒石酸塩	27

5. 血管拡張作用

- 1) 本態性高血圧症患者に1日1回経口投与により、総末梢血管抵抗の減少傾向を認めた¹⁹⁾。
- 2) ラット摘出大動脈標本を用いた実験において、 K^+ 及び Ca^{2+} による収縮作用を抑制した¹²⁾。
- 3) ラット摘出血管床定流量灌流標本を用いた実験で、灌流圧を低下させた*¹⁾。
- 4) ラット、イヌを用いた実験で、直接的な末梢血管拡張作用が認められ^{12, 14)}、総末梢血管抵抗を減少させた^{13, 18)}。

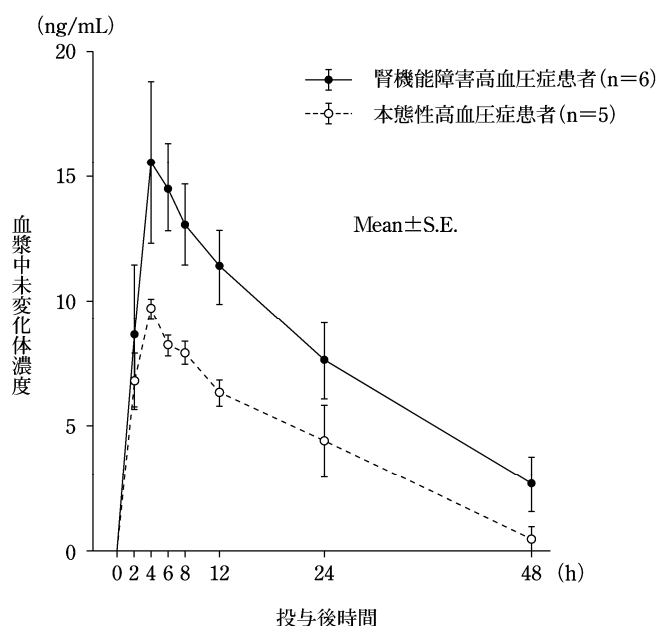
VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人、本態性高血圧症患者及び腎機能低下を伴う高血圧症患者に5mg を1回経口投与後の血漿中未変化体濃度を下表及び図に示す^{5, 20, 21)}。

パラメータ	健康成人 (n=6)	本態性高血圧症患者 (n=5)	腎機能障害高血圧症患者 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	11.4±2.2	9.8±0.8	17.0±6.8
t_{max} (h)	5.0±1.9	3.6±0.9	5.7±1.5
$t_{1/2}$ (h)	12.9±4.7	17.2±7.5	18.8±4.2
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · h/mL)	232±45	267±118	482±248

(Mean±S.D.)



図VII-1. ベタキソロール塩酸塩を単回経口投与後の血漿中未変化体濃度の推移

また、腎機能低下を伴う高血圧症患者に5mg を7日間反復経口投与したとき、4日目にはほぼ定常状態に達した²¹⁾。

<参考>外国人でのデータ

- 健康成人に150µg/kg を経口及び静脈内投与し、 $AUC_{0 \rightarrow 48h}$ より求めたバイオアベイラビリティは89%であった²²⁾。
- 健康成人に20mg を食前あるいは朝食30分後に経口投与したとき、最高血中濃度及び消失半減期に有意な差は認められず、食事の影響はなかった²³⁾。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人 t_{max} : 5.0 ± 1.9 時間 (5mg 単回投与)

本態性高血圧症患者 t_{max} : 3.6 ± 0.9 時間 (5mg 単回投与)

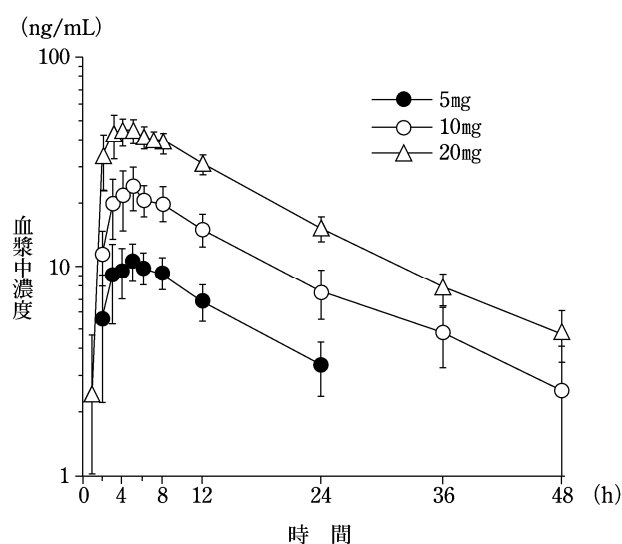
腎機能低下高血圧症患者 t_{max} : 5.7 ± 1.5 時間 (5mg 単回投与)

(3) 通常用量での血中濃度

健康成人に5~20mg を1回経口投与したときの血中未変化体濃度は、約5時間後に最高濃度に達し、消失半減期は13~14時間であった⁵⁾。

本態性高血圧症患者に5mg を1回経口投与したときの血中未変化体濃度は、約4時間後に最高濃度 (平均9.8ng/mL) に達し、消失半減期は約17時間であった²⁰⁾。

腎機能低下を伴う高血圧症患者 (Ccr : 平均29mL/min) に5mg を1回経口投与したときの血中未変化体濃度は約6時間後に最高濃度 (平均17ng/mL) に達し、消失半減期は約19時間であった²⁰⁾。また、5mg を7日間反復経口投与したとき、4日目にはほぼ定常状態に達した²¹⁾。



図VII-2. 健康成人男子にベタキソロール塩酸塩を単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

(n=6、mean±S.D.)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数⁵⁾

K_a : $0.88 \pm 0.22h^{-1}$ (健康成人10mg 単回投与、n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) バイオアベイラビリティ²²⁾

<参考>外国人でのデータ

89±5% (健康成人に150µg/kg を単回経口投与及び静脈内投与時、n=4)

(3) 消失速度定数⁵⁾

0.050±0.008h⁻¹ (健康成人10mg 単回投与、n=6)

(4) クリアランス

0.29±0.06L/h/kg (健康成人10mg 単回投与、n=6)

(5) 分布容積⁵⁾

6.1±0.8L/kg (健康成人10mg 単回投与、n=6)

(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

ヒトにおいて51～54% (平衡透析法) であった。 (*in vitro*)

3. 吸収

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

健康成人3名に¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩20mg を単回経口投与したとき、投与後7日までに投与量の76～83%が尿中排泄され、1～3%が糞中排泄であったことから、ほぼ完全に吸収されたと考えられる。胆汁中排泄は尿中排泄に比べ無視できるものであった*2)。

<参考>動物でのデータ^{25, 26)}

ラット及びイヌに¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩を経口投与したとき、70～90%が吸収された。血漿中放射能濃度はラットで1時間後、イヌで2時間後に最高値に達し、消失半減期はそれぞれ20時間及び15時間であった。

4. 分布

ヒトにおける組織分布のデータは得られていない。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

＜参考＞外国人でのデータ²⁷⁾

妊娠性高血圧症28名（拡張期血圧90mmHg 以上）にベタキソロール10～40mg/日を1回～187日間（6～187日：20名、2～4日：6名、出産前1回：2名）投与した。臍帯血中ベタキソロール濃度は胎児と母親との間で投与数時間後に速やかに平衡に達することが示唆された。新生児の血中ベタキソロールの半減期は14.8～38.5時間で、在胎週数に対し負の相関がみられた。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ²⁸⁾

¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩を哺乳ラットに5mg/kg 経口投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後3時間に最高濃度に達した後、血液中放射能濃度に比べ緩徐に低下した。投与後24時間における乳汁中放射能濃度（0.15μg/g）は血液中放射能濃度の約5倍であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ²⁵⁾

¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩を雄ラットに5mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度は投与後1時間までに最高濃度に達した。放射能は肝臓、胃、腎臓、小腸、肺、副腎、顎下腺に高濃度（血漿中濃度の約2～20倍）に分布し、脳、脂肪、眼球では血漿中濃度の約1/8～1/3であった。投与24時間後にはいずれの組織でも C_{max} の1/20以下となり、特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。

また、投与後24時間以内の尿中には投与量の82%が、糞中には13%が排泄された。

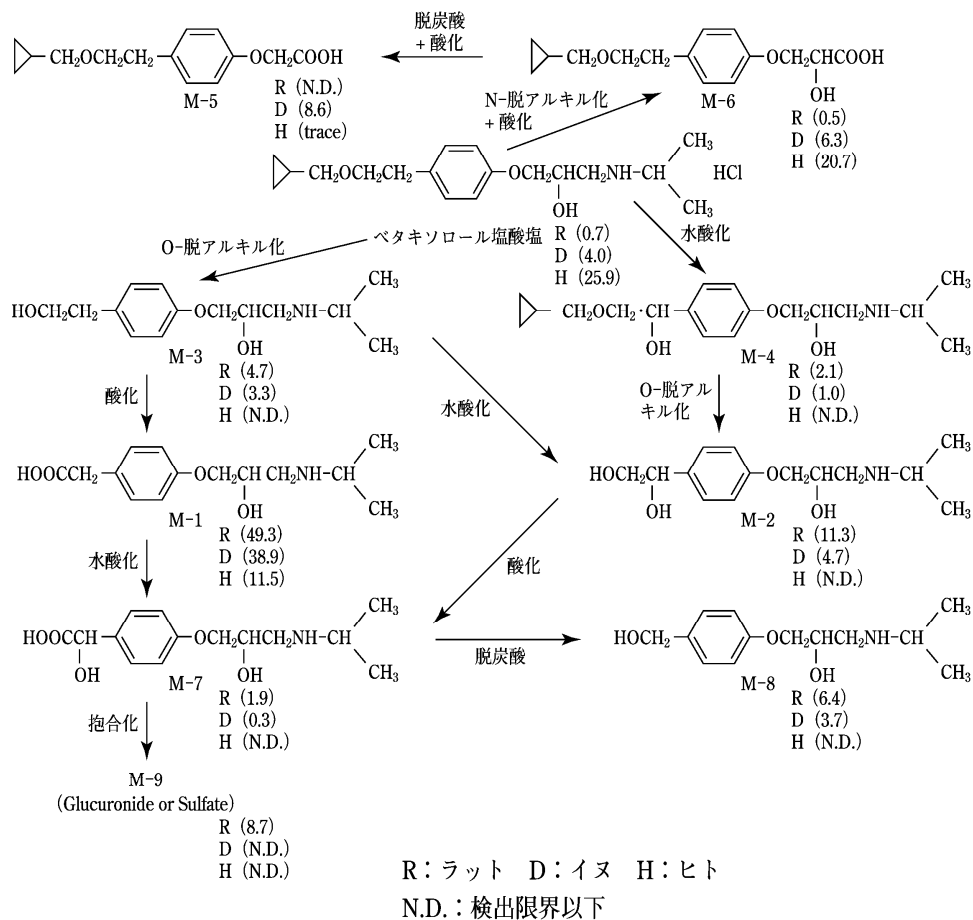
VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人での主な代謝経路はイソプロピルアミノプロポキシ基の N-脱アルキル化と、シクロプロピルメトキシエチル基の O-脱アルキル化及びこれに続く酸化であった*3)。

代謝物の構造及び推定代謝経路を下図に示す。



図VII-3. ベタキシロール塩酸塩の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティ (89%) より、初回通過効果はほとんど受けないものと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率*4)

主要代謝物 M-1、M-4、M-6のβ遮断作用はベタキシロール塩酸塩のそれぞれ1/1000、1/20、1/10000である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位

主として尿中排泄

(2) 排泄率

1)健康成人に10mg 及び20mg を経口投与したとき、72時間後までの尿中排泄率は投与量の55～58%で、そのうち未変化体は26～27%であった⁵⁾。

<参考>外国人でのデータ

健康成人3名に¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩20mg を単回経口投与したとき、投与後7日までに投与量の76～83%が尿中排泄され、1～3%が糞中排泄であった*2)。

2)本態性高血圧症患者に5mg を経口投与したとき、48時間後までの尿中未変化体排泄率は投与量の約16%であった²⁰⁾。

<参考>動物でのデータ^{25, 26)}

ラット及びイヌに¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩を経口及び静脈内投与した時、ラットは投与後96時間までに、尿中に83～85%及び糞中に11～16%が排泄され、呼気中に放射能は排泄されなかった。イヌでは投与後168時間までに、尿中に82～85%及び糞中に11～14%が排泄された。

また、ラットに¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩を経口投与したとき、投与後48時間までの放射能の胆汁中排泄率は投与量の5.6%と低く、腸肝循環の寄与は小さいものと推測された。

表VII-1. ¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩を単回経口及び静脈内投与後の放射能の尿及び糞中排泄率

(mean±S.D.)

動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	動物数	排泄率 (投与量に対する%)		
						尿	糞	合計
ラット	雄	p.o.	5	0-96	4	83.1±2.9	15.0±1.7	98.1±2.0
		i.v.	1	0-96	4	84.7±1.9	11.2±0.6	95.9±2.4
	雌	p.o.	5	0-96	4	84.3±3.7	15.7±2.3	100.0±3.2
イヌ	雄	p.o.	1	0-168	4	81.4±2.7	14.0±2.4	95.4±0.6
		i.v.	1	0-168	4	82.9±3.0	12.9±2.5	95.8±3.1
	雌	p.o.	1	0-168	4	84.9±2.4	10.8±1.5	95.7±1.0

(3) 排泄速度

上記(2)項参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ²⁹⁾

ベタキソロールの透析性は低い。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液透析

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ²⁹⁾

ベタキソロールの透析性は低い。

表VII-2. ベタキソロール20mg 単回経口投与時の薬物動態値

(mean ± S.E.)

パラメータ	健康成人 (n=8)	腎障害患者 5mL/min < CLcreatinine < 50mL/min (血液透析なし) (n=8)	血液透析患者 CLcreatinine < 5mL/min (n=12)	腹膜透析患者 CLcreatinine < 5mL/min (n=6)
t _{1/2β} (h)	16.4 ± 1.8	21 ± 2 (↑28%)	34 ± 3 (↑107%*)	27 ± 3 (↑65%*)
CL _T (mL/h/kg)	220 ± 20	230 ± 40	150 ± 9 (↓32%*)	130 ± 8 (↓41%*)
CL _R (mL/h/kg)	42 ± 8	15 ± 2 (↓64%*)	0 (↓100%*)	1.5 (↓96%*)
V _d (L/kg)	5.5 ± 0.5	6.8 ± 0.9 (↑23%)	7.5 ± 0.6 (↑36%)	5.0 ± 0.4 (↓9%)
CL _D (mL/min)	—	—	14 ± 4	11 ± 1
t _{max} (h)	5.2 ± 0.4	4.8 ± 1 (↓7%)	3.5 ± 1 (↓33%)	3.7 ± 1.1 (↓29%)
C _{max} (ng/mL)	43 ± 4	43 ± 5	56 ± 4 (↑30%)	61 ± 7 (↑42%)
AUC _{0→∞} (ng/mL·h)	1030 ± 110	1350 ± 170 (↑31%)	2050 (↑99%*)	2065 (↑100%*)

t_{1/2β} : 消失半減期、CL_T : 全身クリアランス、CL_R : 腎クリアランス、V_d : 分布容積、CL_D : Dialysance、

() 内は健康成人との変動%

* : 健康成人との間に有意差あり

(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

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【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. 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〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。〕
3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロックのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 心原性ショックのある患者〔心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
5. 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
6. うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
7. 未治療の褐色細胞腫の患者〔＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照〕
8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

<解説>

- (1) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (2) 血液の pH 低下により、生体でのカテコールアミン反応性は低下し、心血管系に対して心筋収縮力の抑制等の作用がみられるおそれがある。本剤の投与により、心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。
- (3) β 遮断剤は交感神経刺激に拮抗して心拍数を減少させ、房室伝導速度を抑制するため、症状を悪化させるおそれがある。
- (4) 心原性ショックは心筋のポンプ作用の低下による循環不全であるが、このような場合、生体では血中カテコールアミン濃度が増加し、心拍数の増加及び末梢動脈の収縮によって血圧を維持するように働く。したがって、このような作用をブロックする本剤の投与は更に症状を悪化させる。
- (5) 本剤は心拍出量を抑制するので症状を悪化させるおそれがある。
- (6) うっ血性心不全では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、心収縮力を低下させる β 遮断剤はこの作用に拮抗し症状を悪化させるおそれがある。
- (7) 褐色細胞腫の患者に、 β 遮断剤を単独投与すると交感神経 α 受容体刺激による血管収縮が優位となり、著明な血圧上昇がみられることがある¹⁾ため、 β 遮断剤を単独で投与しないこと。投与する場合には、 α 遮断剤で初期治療を行った後に投与し、常に α 遮断剤を併用すること。
また、未治療の褐色細胞腫の患者に、著明な高血圧等の治療のために β 遮断剤を投与したところ、血圧が 240/160mmHg に上昇したとの報告³⁰⁾がある。
- (8) 「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」 40頁参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」11頁を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 [症状を惹起するおそれがあるので、観察を十分に行い、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 [心機能を抑制し、症状を悪化させ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。]
- (3) 甲状腺中毒症の患者 [症状（頻脈等）をマスクするおそれがある。「6. 重要な基本的注意」の項参照]
- (4) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者 [低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので、血糖値に注意すること。]
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者 [本剤の代謝又は排泄が遅延するおそれがある。]
- (6) 重篤な腎機能障害のある患者 [本剤の代謝又は排泄が遅延するおそれがある。]
- (7) レイノー症候群、間欠性跛行症等の末梢循環障害のある患者 [末梢循環障害が増悪するおそれがある。]
- (8) 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。]
- (9) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

<解説>

- (1) β 遮断剤による気管支平滑筋の β_2 受容体遮断作用により気管支を収縮させるため、気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者では、症状を惹起させることがある。
- (2) 「2. 禁忌」30頁参照
- (3) β 遮断剤により甲状腺機能亢進症の症状（頻脈等）をマスクするおそれがある。
- (4) 本剤はグリコーゲン分解に拮抗する可能性がある。
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者では、本剤の代謝、排泄が遅延するおそれがある。
- (6) 重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の代謝、排泄が遅延するおそれがある。
- (7) β 遮断剤は、 β_2 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。
- (8) 「2. 禁忌」30頁参照
- (9) 「9. 高齢者への投与」40頁参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X線等）を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には、減量又は中止すること。
また、必要に応じてアトロピンを使用すること。
なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）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。狭心症以外の適用、例えば高血圧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) 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。
- (4) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
- (5) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

<解説>

- (1) 本剤は心拍数の減少、心収縮力の抑制、血圧低下作用があるため、心機能検査を定期的にモニターし、投与中の徐脈、過度の血圧低下を早期に発見し、適切な処置がとれるように記載している。
- (2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）で、狭心症の患者が長期投与によって、受容体の **up-regulation** が生じ、急な投与中止により、過度の交感神経興奮を発現し、頻脈、心筋梗塞を起こした症例の報告がある。特に高齢者においては、高血圧で投与する場合でも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。
- (3) 一般に甲状腺中毒症の患者に対して、 β 遮断剤を急に中止すると、交感神経系が亢進し症状を悪化させる。
- (4) 手術時の心機能低下の防止を目的に記載している。
- (5) 本剤の降圧作用に基づくめまい等が報告されており、降圧剤一般の注意にならって記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経抑制剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用を増強することがある。また、低血糖状態（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意する。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、 β 遮断作用により低血糖の回復を遅らせる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には、用量に注意する。	相加的に作用（陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用）を増強させる。
クロニジン	クロニジン投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 β 遮断剤を先に中止し、クロニジンを徐々に減量する。	クロニジンは α_2 受容体に選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって、血中カテコールアミンの上昇が起こる。この時 β 遮断剤を併用すると、上昇したカテコールアミンの作用のうち、 β 受容体刺激作用が遮断され、 α 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こる。
クラス I 抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン等 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
麻酔剤 エーテル等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれることがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
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。	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し、血圧を上昇させることがある。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用を増強することがあるので、減量するなど適切な処置を行うこと。	相加的に降圧作用を増強させる。
レミフェンタニル塩酸塩	徐脈、血圧低下等の作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	併用により作用（心機能抑制作用）を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩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。

<解説>

交感神経抑制剤：レセルピン等のカテコールアミン枯渇薬は、 β 遮断剤の β アドレナリン遮断作用に相加的に作用し、過度の交感神経遮断が起こる可能性がある^{a)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

血糖降下剤：通常低血糖になると、エピネフリンが遊離され、血糖を上昇させる。肝の糖新生には β_1 受容体が関与し、グリコーゲン分解による糖の産生、血中遊離には β_2 受容体が関与する。ゆえに、 β 遮断剤の使用は、低血糖からの回復を遅らせる。一方、膵臓の β_2 受容体が刺激されるとインスリン分泌が促進され、 α_2 受容体が刺激されるとインスリン分泌が抑制される。また、 β 遮断剤は低血糖発症の徴候である頻脈をマスクしたり、血圧を上昇させたり、発汗を増加、延長することがある^{a, b)}。

カルシウム拮抗剤： β 遮断剤とカルシウム拮抗剤の陰性変力作用（心収縮力抑制作用）、房室伝導遅延作用及び血圧低下作用の増強は薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

両薬剤の体内動態における変化は明らかにされていないが、カルシウム拮抗剤が β 遮断剤の肝での代謝を抑制して血中濃度を上昇させるという報告がある^{a, c)}。

クロニジン：クロニジンは α_2 受容体を選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中ノルアドレナリンの上昇が起こる。 β 遮断剤併用時は、上昇したノルアドレナリンの作用のうち β 作用が遮断されて α 作用だけが残り、急激な血圧の上昇が発現する^{d)}。

クラス I 抗不整脈剤：クラス I 抗不整脈剤は主にナトリウムチャンネルを抑制し、活動電位の立ち上がり速度を低下させる。一方、カテコールアミンは活動電位0相からの立ち上がり速度を増加させ、伝導を促進し、不応期短縮、自動能促進、不整脈を惹起し、 β 遮断剤はカテコールアミンの作用を抑えることにより、クラス I 抗不整脈剤の効果を増強する^{a, e)}。

アミオダロン塩酸塩： β 遮断剤とアミオダロン塩酸塩の併用により、相加的に心機能抑制作用を増強させる。

麻酔剤：エーテル等の麻酔剤により交感神経が抑制されるので、 β 遮断剤との併用で過度に心機能抑制、血圧低下が起こる可能性があるので併用には注意が必要である。

ジギタリス製剤：本剤とジゴキシンの併用により、両薬剤が有する心刺激伝導抑制作用が増強され、副作用（房室伝導時間の延長による徐脈、房室ブロック等）が発現する可能性がある。

非ステロイド性抗炎症剤：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し血圧を上昇させることがあるので併用には注意が必要である^{f)}。

降圧作用を有する他の薬剤：降圧作用を有する薬剤との併用により、相加的に降圧作用を増強させる。

高血圧自然発症ラットを用いた実験で、トリクロルメチアジドとの併用により降圧作用が増強されるとの報告がある^{g)}。

レミフェンタニル塩酸塩：類薬（アテノロール）とレミフェンタニル塩酸塩の併用により徐脈、血圧低下が発現した報告がある。

フィンゴリモド塩酸塩： β 遮断剤とフィンゴリモド塩酸塩の併用により徐脈作用が増強したとの報告がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例数5,855例中449例（7.67%）648件の副作用が報告されている。主な副作用は徐脈121件（2.07%）、ふらふら感53件（0.91%）、頭痛35件（0.60%）、倦怠感32件（0.55%）、尿酸値上昇32件（0.55%）等であった。（再審査終了時）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

完全房室ブロック（頻度不明）、心胸比増大（0.1～5%未満）、心不全（0.1%未満）…このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤投与により関連性が否定できない完全房室ブロック、心胸比増大、心不全の副作用の報告が集積されていることより記載している。

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	レイノー現象	徐脈、低血圧	動悸、胸痛、心電図異常、房室ブロック
眼	涙液分泌減少 ^{注1)} 、霧視(感) ^{注1)}		目のちらつき
過敏症 ^{注2)}			発疹、蕁麻疹、瘙痒
精神神経系		ふらふら感、頭痛、めまい、ぼんやり	眠気、不眠、幻覚、悪夢、蟻走感、うつ状態
消化器		下痢、嘔吐	口渇、悪心、胃部不快感、胃痛
肝臓		肝機能障害 (AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDH 上昇等)	
呼吸器		呼吸困難、喘息症状	
腎臓			BUN 上昇
その他		倦怠感、浮腫、尿酸値上昇、中性脂肪上昇、コレステロール上昇、高血糖、CK(CPK) 上昇、HDL-コレステロール低下	疲労感、しびれ感、脱力感、耳鳴、熱感、発汗、インポテンス

注1) 他の β 遮断剤で報告されている。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－１．副作用発現率

	承認時までの状況	使用成績調査	特定使用成績調査・長期	特定使用成績調査・狭心症	合計
調査症例数	1,370	3,216	1,029	240	5,855
副作用発現症例数	89	124	219	17	449
副作用発現件数	115	163	350	20	648
副作用発現症例率%	6.50	3.86	21.28	7.08	7.67
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）				
皮膚・皮膚付属器障害	2 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.19)	0	5 (0.09)
過敏症〔日光〕	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
痒痒感	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
発疹	0	1 (0.03)	1 (0.10)	0	2 (0.03)
筋・骨格系障害	0	1 (0.03)	1 (0.10)	0	2 (0.03)
関節痛	0	1 (0.03)	1 (0.10)	0	2 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	39 (2.85)	46 (1.43)	19 (1.85)	4 (1.67)	108 (1.84)
もうろう状態	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
蟻走感	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
頭痛 ¹⁾	16 (1.17)	12 (0.37)	7 (0.68)	0	35 (0.60)
しびれ(感) ²⁾	4 (0.29)	0	0	0	4 (0.07)
めまい ³⁾	12 (0.88)	9 (0.28)	4 (0.39)	2 (0.83)	27 (0.46)
ふらふら(感) ⁴⁾ *	11 (0.80)	32 (1.00)	9 (0.87)	2 (0.83)	54 (0.92)
自律神経系障害	4 (0.29)	1 (0.03)	0	0	5 (0.09)
口渇	3 (0.22)	1 (0.03)	0	0	4 (0.07)
発汗	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
視覚障害	1 (0.07)	0	1 (0.10)	0	2 (0.03)
緑内障	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
眼のちらつき	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
聴覚・前庭障害	1 (0.07)	0	2 (0.19)	0	3 (0.05)
難聴	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
耳鳴	1 (0.07)	0	1 (0.10)	0	2 (0.03)
精神障害	9 (0.66)	7 (0.22)	3 (0.29)	0	19 (0.32)
無気力	0	1 (0.03)	1 (0.10)	0	2 (0.03)
睡眠障害	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
うつ状態	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
ぼんやり	3 (0.22)	4 (0.12)	0	0	7 (0.12)
眠気	2 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.19)	0	5 (0.09)
幻覚	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
不眠(症)	2 (0.15)	0	0	0	2 (0.03)
悪夢	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
消化管障害	8 (0.58)	7 (0.22)	10 (0.97)	1 (0.42)	26 (0.44)
ゲップ	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
胸やけ	0	0	1 (0.10)	1 (0.42)	2 (0.03)
下腹部痛	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
上腹部痛	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
食道狭窄	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
嘔気	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.19)	0	4 (0.07)
悪心	2 (0.15)	0	1 (0.10)	0	3 (0.05)
嘔吐	1 (0.07)	0	1 (0.10)	0	2 (0.03)
下痢	2 (0.15)	2 (0.06)	1 (0.10)	0	5 (0.09)
軟便	0	1 (0.03)	2 (0.19)	0	3 (0.05)
胃不快感	2 (0.15)	0	1 (0.10)	0	3 (0.05)
胃痛	1 (0.07)	1 (0.03)	0	0	2 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現率（つづき）

	承認時までの状況	使用成績調査	特定使用成績調査・長期	特定使用成績調査・狭心症	合計
肝臓・胆管系障害	0	2 (0.06)	23 (2.24)	1 (0.42)	26 (0.44)
ビリルビン値上昇	0	0	0	1 (0.42)	1 (0.02)
肝機能異常	0	0	3 (0.29)	0	3 (0.05)
肝機能障害	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
肝障害	0	0	3 (0.29)	0	3 (0.05)
γ-GTP 上昇	0	0	1 (0.10)	1 (0.42)	2 (0.03)
AST(GOT) 上昇 ⁵⁾	0	2 (0.06)	13 (1.26)	0	15 (0.26)
ALT(GPT) 上昇 ⁶⁾	0	2 (0.06)	16 (1.55)	0	18 (0.31)
代謝・栄養障害	0	5 (0.16)	88 (8.55)	3 (1.25)	96 (1.64)
血清カリウム上昇	0	0	2 (0.19)	0	2 (0.03)
血中ナトリウム上昇	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
低蛋白血症 ⁷⁾	0	0	2 (0.19)	0	2 (0.03)
HDLコレステロール上昇	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
HDLコレステロール低下	0	0	6 (0.58)	0	6 (0.10)
Al-P 上昇	0	0	5 (0.49)	0	5 (0.09)
LDH 上昇	0	0	8 (0.78)	0	8 (0.14)
CK(CPK) 上昇	0	0	8 (0.78)	0	8 (0.14)
空腹時血糖値上昇 ⁸⁾	0	0	16 (1.55)	0	16 (0.27)
耐糖能異常	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
糖尿病 ⁹⁾	0	0	2 (0.19)	0	2 (0.03)
尿糖陽性	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
高脂血症 ¹⁰⁾	0	1 (0.03)	7 (0.68)	0	8 (0.14)
血清コレステロール上昇 ¹¹⁾	0	1 (0.03)	18 (1.75)	1 (0.42)	20 (0.34)
トリグリセライド上昇 ¹²⁾	0	2 (0.06)	16 (1.55)	2 (0.83)	20 (0.34)
脂質代謝障害	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
血中尿酸上昇 ¹³⁾	0	1 (0.03)	31 (3.01)	0	32 (0.55)
心・血管障害（一般）	1 (0.07)	3 (0.09)	28 (2.72)	1 (0.42)	33 (0.56)
心電図異常 ¹⁴⁾	0	0	4 (0.39)	0	4 (0.07)
心胸比増大 ¹⁵⁾	0	2 (0.06)	18 (1.75)	0	20 (0.34)
心不全 ¹⁶⁾	0	0	0	1 (0.42)	1 (0.02)
低血圧 ¹⁷⁾ ★	0	0	5 (0.49)	0	5 (0.09)
浮腫〔下肢〕	1 (0.07)	1 (0.03)	3 (0.29)	0	5 (0.09)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
心筋梗塞	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	27 (1.97)	56 (1.74)	43 (4.18)	7 (2.92)	133 (2.27)
QT 延長	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
PR 間隔延長	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
期外収縮〔心室性〕	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
右脚ブロック	0	0	3 (0.29)	0	3 (0.05)
房室ブロック	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
徐脈 ¹⁸⁾	25 (1.82)	55 (1.71)	34 (3.30)	7 (2.92)	121 (2.07)
動悸	1 (0.07)	1 (0.03)	3 (0.29)	0	5 (0.09)
心悸亢進	1 (0.07)	0	0 (0.00)	0	1 (0.02)
血管（心臓外）障害	0	2 (0.06)	4 (0.39)	0	6 (0.10)
脳血管障害	0	1 (0.03)	1 (0.10)	0	2 (0.03)
脳梗塞	0	0	2 (0.19)	0	2 (0.03)
血栓症〔脳〕	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
下肢冷感	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
レイノー様症状	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
呼吸器系障害	3 (0.22)	4 (0.12)	13 (1.26)	0	20 (0.34)
痰	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
喘息様気管支炎	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
咳	0	1 (0.03)	3 (0.29)	0	4 (0.07)
気管支喘息 ¹⁹⁾	0	1 (0.03)	1 (0.10)	0	2 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現率（つづき）

	承認時までの状況	使用成績調査	特定使用成績調査・長期	特定使用成績調査・狭心症	合計
喘鳴	0	0	3 (0.29)	0	3 (0.05)
喘息	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
呼吸困難 ²⁰⁾	3 (0.22)	2 (0.06)	4 (0.39)	0	9 (0.15)
赤血球障害	0	0	5 (0.49)	0	5 (0.09)
赤血球増加（症）	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
汎血球減少（症）	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
赤血球減少	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
ヘマトクリット値減少	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	0	0	3 (0.29)	0	3 (0.05)
白血球・網内系障害	0	0	3 (0.29)	0	3 (0.05)
好酸球増多（症）	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
白血球減少（症）	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
白血球増多（症）	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	0	0	4 (0.39)	0	4 (0.07)
血小板減少（症）	0	0	4 (0.39)	0	4 (0.07)
泌尿器系障害	0	1 (0.03)	8 (0.78)	0	9 (0.15)
血中クレアチニン上昇	0	0	4 (0.39)	0	4 (0.07)
腎不全	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
蛋白尿	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
頻尿	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
尿量減少	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
結石〔尿道〕	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
BUN 上昇	0	0	4 (0.39)	0	4 (0.07)
男性生殖（器）障害	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
インポテンス	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
一般的全身障害	11 (0.80)	15 (0.47)	22 (2.14)	2 (0.83)	50 (0.85)
悪寒	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
下肢痛	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
四肢疼痛	0	0	1 (0.10)	0	1 (0.02)
のぼせ（感）	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.02)
ピリピリ感	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
胸痛 ²¹⁾	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.19)	0	4 (0.07)
易疲労感 ²²⁾	3 (0.22)	1 (0.03)	0	0	4 (0.07)
倦怠（感） ²³⁾	7 (0.51)	10 (0.31)	14 (1.36)	1 (0.42)	32 (0.55)
浮腫 ²⁴⁾	0	0	4 (0.39)	1 (0.42)	5 (0.09)
熱感	1 (0.07)	1 (0.03)	0	0	2 (0.03)
脱力（感） ²⁵⁾	0	1 (0.03)	2 (0.19)	0	3 (0.05)
抵抗機構障害	0	2 (0.06)	1 (0.10)	0	3 (0.05)
帯状疱疹	0	2 (0.06)	1 (0.10)	0	3 (0.05)

注) 下記の副作用を含む

- 1) 頭重感、頭部不快感、2) 手指しびれ感、3) 立ちくらみ、4) ふらつき感、5) 血清 AST(GOT) 上昇、6) 血清 ALT(GPT) 上昇、7) 血清蛋白低下、8) 血糖値上昇、血糖上昇、9) 糖尿病悪化、10) 血清脂質増加、11) 高コレステロール血症、12) 高トリグリセライド血症、13) 高尿酸血症、14) ECG 異常を含む、15) 心拡大、16) うっ血性心不全、17) 血圧低下、血圧降下、18) 洞性徐脈、脈拍数減少、徐脈傾向、19) 喘息発作、20) 息切れ、息苦しい、21) 胸内苦悶感、胸部不快感、22) 四肢がおもい、23) 気分不良、全身倦怠感、不快感、24) 顔面浮腫、25) 脱力感、手の脱力感
 ★：厚生労働省フィードバックにより、ふらふら感から低血圧に読み替えられた1例（使用成績調査）があるため、発現頻度はふらふら感53件（0.91%）及び低血圧6件（0.10%）である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．臨床検査値異常（承認時）

検査項目	異常例/検査例数 (%)
AST(GOT) 上昇	24/1,255 (1.9%)
ALT(GPT) 上昇	29/1,254 (2.3%)
LDH 上昇	8/1,202 (0.7%)
BUN 上昇	8/1,235 (0.6%)
総コレステロール	11/961 (1.1%)
中性脂肪	7/252 (2.8%)
尿酸	13/1,211 (1.0%)
CK(CPK)	11/803 (1.4%)
心電図	6/543 (1.1%)
心胸比増大	24/742 (3.2%)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表Ⅷ－３．使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度

要因		症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
性	男	1,545	54	3.50
	女	1,671	70	4.19
年 齢	40 歳未満	123	3	2.44
	40 ～ 50 歳未満	504	15	2.98
	50 ～ 60 歳未満	914	43	4.70
	60 ～ 70 歳未満	973	32	3.29
	70 ～ 80 歳未満	553	28	5.06
	80 歳以上	148	3	2.03
	未記載	1	0	0.00
罹病期間	1 年未満	507	22	4.34
	1 ～ 3 年未満	234	12	5.13
	3 ～ 5 年未満	152	9	5.92
	5 ～ 10 年未満	147	4	2.72
	10 年以上	93	4	4.30
	不明	2,083	73	3.50
使用理由	本態性高血圧症	2,838	111	3.91
	腎実質性高血圧症	89	2	2.25
	狭心症	92	3	3.26
	その他	197	8	4.06
1日投与量 (平均)	5mg 未満	13	2	15.38
	5 ～ 10mg 未満	1,226	59	4.81
	10 ～ 20mg 未満	1,952	63	3.23
	20 ～ 40mg 未満	25	0	0.00
	40mg 以上	0	—	—
併用薬剤	なし	929	38	4.09
	あり	2,287	86	3.76
合併症	なし	1,437	46	3.20
	あり	1,779	78	4.38

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. その他の副作用

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

過敏症（0.1%未満）：発疹、蕁麻疹、瘙痒

9. 高齢者への投与

高齢者に使用する場合は、低用量（例えば高血圧症では2.5mg、狭心症では5mg）から投与を開始するなど、経過を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。〔一般的に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている。〕

<解説>

高齢者では一般に肝機能、腎機能、その他生理機能が低下していることが多い。

また、一般的に高齢者では、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）ことから、高齢者に使用する場合は、低用量（例えば高血圧症では2.5mg、狭心症では5mg）から投与を開始するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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。〔動物実験（ラット）で、胚・胎児の死亡の増加が報告されている。〕

(2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

<解説>

(1) ラットによる動物実験で、胚・胎児の死亡の増加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投与はしないこと。

(2) ラットで乳汁中へ移行することが認められていることより、授乳中の婦人に投与することを避けること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与時に予測される症状は、低血圧、徐脈、心不全、気管支痙攣、房室ブロック、低血糖等である。

(2) 処置

本剤の投与を中止し、患者を慎重に観察すること。胃洗浄のほかに必要に応じて適切な処置を行う。血液透析又は腹膜透析では本剤を十分に除去することはできない。

低血圧：交感神経刺激作用のあるドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリンなどの昇圧剤を投与する。別の β 遮断剤の過量投与例においてグルカゴンが有効であったとの報告がある。

徐脈：アトロピン硫酸塩水和物を投与し、更に必要に応じて β_1 刺激剤であるドブタミンを投与する。迷走神経遮断に対して反応のない場合にはイソプロテレノールを慎重に投与する。それでも効果のみられない場合、経静脈ペースメーカーを考慮する。グルカゴンが有効であったとの報告もある。

急性心不全：直ちにジギタリス、利尿剤、酸素吸入などの標準的治療を開始すること。

気管支痙攣： β_2 作動薬を用いること。ほかに、アミノフィリンの投与を検討する。

房室ブロック（Ⅱ度又はⅢ度）：イソプロテレノール又は心臓ペースメーカーを用いる。

低血糖：ブドウ糖を投与する。

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）

重要な基本的注意＜抜粋＞

(5) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

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

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

15. その他の注意

特になし

16. その他

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³¹⁾

(1) 中枢神経系に対する作用

マウスに本剤100mg/kg 経口投与で自発運動低下が、30mg/kg では動作緩慢、歩行失調、腹臥位を、ラットでは100mg/kg 経口投与で動作緩慢、歩行失調が、300mg/kg で腹臥位、眼瞼下垂及び振戦が認められた。また、ネコに30mg/kg 経口投与により自発脳波を覚醒化し、100mg/kg で軽度な自発運動量の抑制傾向、睡眠時間の延長及びトレモリン振戦の抑制が認められた。

(2) 自律神経系に対する作用

本剤10 μ mol/L 以上で摘出回腸の自動運動を抑制し、100 μ mol/L で摘出回腸及び胃条片の各アゴニストによる収縮、並びに輸精管及び子宮の収縮を抑制した。妊娠ラットに1mg/kg 静脈内投与により、子宮運動の軽度増強が認められた。

(3) 消化器に対する作用

ウサギに本剤3mg/kg 静脈内投与により、胃運動の増強が認められたが、腸管輸送能、胃障害作用、胃液及び胆汁分泌にほとんど影響を与えなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性^{32, 33)}

表Ⅹ-1. マウス、ラットにおける LD₅₀値 (mg/kg)

投与経路 \ 使用動物	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	733	1,012	1,702	998
皮下	332	333	210~461	389
静脈内	49.9	47.8	27.4	28.6

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

1) ラットに本剤6~400mg/kg/日、4週間経口投与した結果、25mg/kg/日以上で肝細胞の脂肪化が、100mg/kg/日以上では肝臓重量の増加、脾臓のうっ血が、400mg/kg/日では体重増加抑制、摂餌量の減少、及び心筋の空胞化が認められた以外、特記すべき異常は観察されなかった。無影響量は6mg/kg/日と推定した*5)。

2) イヌに本剤2~20mg/kg/日、26週間経口投与した結果、6mg/kg/日以上で痙攣、流涎が、20mg/kg/日で首振り運動、嘔吐が認められた以外、特記すべき異常は観察されなかった。無影響量は2mg/kg/日と推定した*6)。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

慢性毒性^{34, 35)}

- 1) ラットに本剤3~200mg/kg/日、52週間経口投与した結果、25mg/kg/日以上で心筋の空胞化、200mg/kg/日で体重増加抑制、肝細胞の脂肪化、心臓重量、肝臓重量の増加、膵臓腺房細胞の zymogen 顆粒の減少、脾臓のうっ血が認められたが、死亡例はなく、これらの変化は休薬後速やかに回復した。無影響量は3mg/kg/日と推定した。
- 2) イヌに本剤2~20mg/kg/日、52週間経口投与した結果、6mg/kg/日以上で首振り運動、ステップ歩行が、20mg/kg/日で嘔吐が認められた。無影響量は2mg/kg/日と推定した。

(3) 生殖発生毒性試験^{36~39)}

- 1) 受胎能及び一般生殖能試験において、ラットに本剤を経口投与した結果、親動物の生殖に関する無影響量は256mg/kg/日であった。
- 2) 胎児器官形成期投与試験において、ラットに本剤を経口投与した結果、母動物の妊娠、分娩、哺育に関する異常、胎児致死、催奇形性、出生児の発育等の次世代に関する異常は認められなかった。次世代に関する無影響量は200mg/kg/日であった。
また、ウサギに経口投与した結果、最高用量（36mg/kg/日）で、全同腹児吸収、着床後胚死亡率の増加、全同腹児数減少が認められた。次世代に関する無影響量は12mg/kg/日であった。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験において、ラットに本剤を経口投与した結果、母動物の授乳活動の低下、死産児数の増加及び出生児生存率の低下、出生児の体重増加抑制が認められた。生殖毒性及び次世代に関する無影響量は40mg/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴⁰⁾

モルモットの PCA 反応、全身アナフィラキシー反応、皮膚反応試験及びマウス IgE 抗体産生能試験で本剤の抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

微生物を用いた復帰変異試験^{*7)}、マウスを用いた小核試験^{*8)}では本剤の突然変異原性は認められなかった。また、培養細胞を用いた直接法による染色体異常試験では異常は認められなかった^{*7)}。

3) がん原性^{*9)}

マウス、ラットを用いた本剤の2年間混餌投与によるがん原性試験を検討した結果、対照群と腫瘍保有動物数及び複数腫瘍動物数に差は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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. 承認条件

なし

5. 包装

ケルロング錠5mg： 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

280錠 [14錠 (PTP) ×20]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [バラ]

ケルロング錠10mg： 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

280錠 [14錠 (PTP) ×20]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [バラ]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アロング錠5mg、アロング錠10mg（テバ製薬）他

同効薬：メトプロロール酒石酸塩、アテノロール、ビソプロロールフマル酸塩、
アセブトロール塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1982年5月10日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1992年10月2日

承認番号：ケルロング錠5mg 20400AMZ01112000

ケルロング錠10mg 20400AMZ01113000

9. 薬価基準収載年月日

1992年11月27日

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

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2003年11月26日

内容：薬事法第14条の2（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

12. 再審査期間

1992年10月2日～1998年10月1日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ケルロング錠5mg 2149031F1027

ケルロング錠10mg 2149031F2023

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

資料請求番号

- 1) Cruickshank, J. M. et al : Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone 638, 1987 [KER0655]
- 2) 吉永 馨 他 : 臨床医薬 **6**(12) : 2657-2688, 1990 [KER0001]
- 3) 吉永 馨 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 97-119, 1990 [KER0002]
- 4) 加藤和三 他 : 臨床医薬 **6**(10) : 2083-2106, 1990 [KER0003]
- 5) 中島光好 他 : 臨床医薬 **5**(7) : 1349-1382, 1989 [KER0004]
- 6) 吉永 馨 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 47-71, 1990 [KER0005]
- 7) 加藤和三 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 161-183, 1990 [KER0006]
- 8) 吉永 馨 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 73-95, 1990 [KER0007]
- 9) 加藤和三 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 185-202, 1990 [KER0008]
- 10) 別所秀樹 他 : 応用薬理 **39**(5) : 521-527, 1990 [KER0009]
- 11) Tsuchihashi H., et al. : Jpn. J. Pharmacol. **52** : 195-200, 1990 [KER0010]
- 12) Bessho H., et al. : Jpn. J. Pharmacol. **55** : 351-358, 1991 [KER0011]
- 13) Shoji T., et al. : Jpn. J. Pharmacol. **60** : 253-259, 1992 [KER0012]
- 14) 別所秀樹 他 : 日薬理誌 **95**(6) : 355-360, 1990 [KER0013]
- 15) 吉永 馨 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 35-46, 1990 [KER0014]
- 16) 別所秀樹 他 : 日薬理誌 **95**(6) : 347-354, 1990 [KER0015]
- 17) 加藤和三 他 : 臨床医薬 **6**(10) : 2107-2130, 1990 [KER0016]
- 18) Satoh N., et al. : Jpn. J. Pharmacol. **54** : 113-119, 1990 [KER0017]
- 19) 築山久一郎 他 : 臨床薬理 **21**(3) : 649-655, 1990 [KER0018]
- 20) 橋本隆男 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 249-260, 1990 [KER0019]
- 21) 高木信嘉 他 : 臨床医薬 **6**(Suppl. 4) : 261-274, 1990 [KER0020]
- 22) Warrington S. J., et al. : Br. J. Clin. **10** : 449-452, 1980 [KER0021]
- 23) Thiercelin J. F., et al. : Wld. Rev. Nutr. Diet. **43** : 183-186, 1984 [KER0022]
- 24) 丹羽卓朗 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1827-1833, 1990 [KER0023]
- 25) 飯田成宇 他 : 薬物動態 **5**(5) : 675-697, 1990 [KER0024]
- 26) 岩本正人 他 : 薬物動態 **5**(5) : 711-721, 1990 [KER0025]
- 27) Morselli P. L., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **38** : 477-483, 1990 [KER0026]
- 28) 岩本正人 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1815-1825, 1990 [KER0027]
- 29) Morselli P. L., et al. : L. E. R. S., Raven Press **1** : 233-241, 1983 [KER0028]
- 30) Naeyaert J. M., et al. : Br. J. Dermatol. **117**(3):371-376, 1987 [KER0656]
- 31) 西森司雄 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1783-1808, 1990 [KER0029]
- 32) 毛利 彰 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1621-1628, 1990 [KER0030]
- 33) Trutter J. A., et al. : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1629-1633, 1990 [KER0031]
- 34) 中村 優 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1635-1688, 1990 [KER0032]
- 35) Greenough R. J., et al. : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1689-1701, 1990 [KER0033]
- 36) Palmer A. K., et al. : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1703-1718, 1990 [KER0034]
- 37) 舘田智昭 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1719-1739, 1990 [KER0035]
- 38) Tesh J. M., et al. : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1741-1752, 1990 [KER0036]
- 39) 舘田智昭 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1753-1772, 1990 [KER0037]
- 40) 長谷川隆司 他 : 薬理と治療 **18**(Suppl. 7) : 1773-1782, 1990 [KER0038]

XI. 文 献

2. その他の参考文献

併用注意とその理由の参考文献

- a) 仲川義人 編：医薬品相互作用第2版，医薬ジャーナル社 328-339, 1998 [KER0039]
- b) Hansten P. D. : Drug Intell. Clin. Pharm. 14 : 46-50, 1980 [KER0040]
- c) 堀 美智子 監修：改訂2版医薬品相互作用ハンドブック，じほう 335, 2002 [KER0041]
- d) 堀 美智子 監修：改訂2版医薬品相互作用ハンドブック，じほう 108, 2002 [KER0042]
- e) 斎藤寛和 他：循環科学 11(1) : 20-24, 1991 [KER0043]
- f) 堀 美智子 監修：改訂2版医薬品相互作用ハンドブック，じほう 341, 2002 [KER0044]
- g) 鈴木じゅん子：薬理と治療 18(Suppl.) : 1809-1814, 1990 [KER0045]

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

ベタキソロール塩酸塩は、欧米において、臨床試験が開始され、フランス、デンマークでは1982年に承認され、ドイツ及びアメリカでは1989年に承認された。

2010年9月現在では、世界70数カ国で承認され、約40カ国で販売されている。

表XII-1. 主要国における承認・発売状況

国名 会社名 販売名 規格 承認年月 発売年月	効能・効果	用法・用量
アメリカ sanofi Kerlone 10mg錠・20mg錠 1989年10月 1990年5月	高血圧症：単独又は他の降圧薬、特にチアジド系降圧利尿薬と併用投与することができる。	通常、高血圧症に対し、Kerlone として初回用量10mg を1日1回、単独又は利尿薬と併用投与する。通常、最大降圧効果は7～14日以内に得られる。目的の効果が得られない場合には、7～14日後に2倍に増量することができる。20mg 以上に増量しても降圧効果は有意に増強することはないが、40mg でも副作用の発現率は低いことが認められている。心拍数に対しては、用量依存的に心拍数の低下が期待される。 Kerlone の単独療法で目的の効果が得られない場合には、利尿薬又は他の降圧薬との併用を検討すること（「薬物相互作用」を参照）。 患者の特性に応じた投与量調整 腎不全患者：腎障害のある患者では、ベタキソロールのクリアランスは腎機能の低下とともに減少する。 重篤な腎障害及び透析を受けている患者では、Kerlone の初回用量5mg を1日1回投与する。目的の効果が得られない場合には、2週間毎に5mg ずつ増量して最大用量を20mg/日まですることができる。 肝疾患患者：肝疾患患者ではクリアランスがあまり変化していないため、通常、投与量調整の必要はない。 高齢者：高齢者への初回投与量は5mg とする。高齢者は特にβ遮断薬に対し徐脈を起ししやすい。徐脈は用量と関連するため、減量により消失することがある。 投与中止：Kerlone の投与を中止する場合には、約2週間かけて徐々に減量し中止すること。患者を十分に観察し、運動を最小限にするよう忠告すること。

XII. 参考資料

表XII-2. 主要国における承認・発売状況

国名 会社名 販売名 規格 承認年月 発売年月	効能・効果	用法・用量
フランス sanofi Kerlone 20mg錠 1982年5月 1983年3月	高血圧 労作狭心症の発 作の予防	いずれの適応症においても、通常、1日1回、20mg 錠1錠を経口投与する。 ただし、10mg/日を投与した患者においても、有効であったとの報告がある。 狭心症においては、臨床効果に応じて、1日用量を最高40mgまで増量してもよい。 曜日が入ったカレンダー付きブリスターパックは、患者のコンプライアンス向上を保証する。 腎不全患者における用量：患者の腎機能に応じて、適宜、用量調節を行うこと。 クレアチニン-クリアランス20mL/分以上では、用量を調節する必要はないが、本剤の投与開始後4日間は、臨床経過のモニタリングを行うこと。 重症の腎不全（クレアチニン-クリアランス<20mL/分）患者においては、推奨初回量は10mg/日である（透析患者における透析頻度、日時に関係なく服用）。 肝不全患者における用量：肝不全患者においては、用量を調節する必要はないが、本剤の投与開始時には、臨床経過のモニタリングを行うこと。

本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」

○本態性高血圧症（軽症～中等症）

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mgまでとする。

○腎実質性高血圧症

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回10mgまでとする。

○狭心症

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mgまでとする。

XII. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- *1) ラット摘出腸間膜動脈灌流標本および摘出腎臓灌流標本におけるベタキソロール塩酸塩の血管拡張作用
- *2) ^{14}C -ベタキソロールのヒトにおける体内動態
- *3) ヒトにおける未変化体および代謝物の血漿中濃度および尿中排泄
- *4) 心選択性 β 遮断薬ベタキソロールの代謝物 M-1、M-4および M-6の薬理作用
- *5) ベタキソロールのラットにおける4週間経口投与亜急性毒性試験
- *6) イヌを用いた26週間経口亜急性毒性試験
- *7) ベタキソロールの変異原性および染色体異常誘発性
- *8) ベタキソロールのマウスにおける小核試験
- *9) マウス、ラットの癌原性試験

