

# 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

血管拡張性  $\beta_1$  遮断薬  
セリプロロール塩酸塩錠  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**セレクトール<sup>®</sup>錠 100mg**  
**セレクトール<sup>®</sup>錠 200mg**

Selectol<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	錠 100mg：1 錠中セリプロロール塩酸塩 100mg を含有 錠 200mg：1 錠中セリプロロール塩酸塩 200mg を含有
一般名	和名：セリプロロール塩酸塩（JAN） 洋名：Celiprolol Hydrochloride（JAN,INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1992年7月3日 薬価基準収載年月日：1992年8月28日 販売開始年月日：1992年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.nippon-shinyaku.co.jp/">https://med.nippon-shinyaku.co.jp/</a>

本 I F は 2023 年 4 月 改訂 の 電子 添文 の 記載 に 基づき 改訂 した。  
最新 の 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 の 医薬 品 情報 検索 ページ で 確認 して ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性....	1	4. 用法及び用量に関連する注意.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績.....	7
6. RMPの概要.....	1		
		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
<b>II. 名称に関する項目</b>		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
1. 販売名.....	2	.....	11
2. 一般名.....	2	2. 薬理作用.....	11
3. 構造式又は示性式.....	2		
4. 分子式及び分子量.....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	1. 血中濃度の推移.....	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
		3. 母集団（ポピュレーション）解析..	14
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		4. 吸収.....	14
1. 物理化学的性質.....	3	5. 分布.....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	6. 代謝.....	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	7. 排泄.....	16
		8. トランスポーターに関する情報....	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		9. 透析等による除去率.....	17
1. 剤形.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	17
2. 製剤の組成.....	4	11. その他.....	17
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4		
4. 力価.....	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	1. 警告内容とその理由.....	18
6. 製剤の各種条件下における安定性....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	18
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	.....	18
9. 溶出性.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	
10. 容器・包装.....	6	.....	18
11. 別途提供される資材類.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	18
12. その他.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
		.....	19
		7. 相互作用.....	20

8. 副作用.....	21	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	25	1. 主な外国での発売状況.....	32
10. 過量投与.....	25	2. 海外における臨床支援情報.....	32
11. 適用上の注意.....	25	XIII. 備考	
12. その他の注意.....	25	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	34
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		2. その他の関連資料.....	34
1. 薬理試験.....	26		
2. 毒性試験.....	26		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分.....	28		
2. 有効期間.....	28		
3. 包装状態での貯法.....	28		
4. 取扱い上の注意.....	28		
5. 患者向け資材.....	28		
6. 同一成分・同効薬.....	28		
7. 国際誕生年月日.....	28		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 ...	28		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容 .....	28		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	28		
11. 再審査期間.....	29		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	29		
13. 各種コード.....	29		
14. 保険給付上の注意.....	29		
<b>XI. 文献</b>			
1. 引用文献.....	30		
2. その他の参考文献.....	31		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

セリプロロール塩酸塩は、1973年オーストリアの Chemie Linz 社において、一連のフェノキシプロピルアミン誘導体の一つとして合成された。

1980年以降の臨床試験において高血圧症及び狭心症に対する本剤の有用性が確認され、これらの臨床評価に基づき、オーストリアにおいて、1983年に承認・発売され、現在までにドイツ、フランス、イギリス、スイス等の国で承認されている。

本邦においては、日本新薬株式会社が1983年から基礎研究を行い、1984年8月に臨床第Ⅰ相試験、1985年2月より臨床第Ⅱ相試験を開始した。1987年2月より「狭心症」に対する臨床第Ⅲ相試験を開始し、1987年10月より「高血圧症」の臨床第Ⅲ相試験を行った。1992年7月に「本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症」を適応症とする新医薬品の製造承認を受け、同年9月より販売している。さらに、1994年12月には「腎実質性高血圧症」の追加効能を取得した。1992年9月～1998年7月に使用成績調査（10,032例）を実施し、再審査申請を行った結果、2003年1月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

- ① 血管拡張作用を有する $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬である（*in vitro*、*in vivo*）。
- ②  $\beta_1$ 遮断、 $\beta_2$ 刺激作用によって血行動態を改善する（*in vitro*、*in vivo*）。
- ③ 高血圧による心血管系リスクから守る。
- ④ 1日1回投与である。
- ⑤ 重大な副作用として、心不全、房室ブロック、洞房ブロックが報告されている。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

セレクトール錠 100mg

セレクトール錠 200mg

#### (2) 洋名

Selectol Tablets 100mg

Selectol Tablets 200mg

#### (3) 名称の由来

$\beta_1$  選択性 (selective) と有効成分の celiprolol より命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

セリプロロール塩酸塩 (JAN)

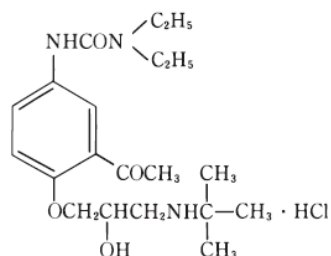
#### (2) 洋名 (命名法)

Celiprolol Hydrochloride (JAN, INN)

#### (3) ステム

$\beta$  アドレナリン受容体拮抗剤: -olol

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl

分子量: 415.95

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(±)-3-[3-Acetyl-4-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]-1,1-diethylurea hydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: NBP-582 (治験番号)

CAS 登録番号: 57470-78-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末又は結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦い。

##### (2) 溶解性

溶 媒	1 g を溶解するのに要する 溶媒量 (mL)	日局による溶解性の表現
水	7	溶けやすい
メタノール	4	溶けやすい
酢酸 (100)	7	溶けやすい
エタノール (99.5)	64	やや溶けにくい
無水酢酸	>10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

吸湿性なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 198℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=9.6

##### (6) 分配係数

n-オクタノール/日局崩壊試験第一液：0.06

n-オクタノール/日局崩壊試験第二液：0.16

##### (7) その他の主な示性値

吸光度：E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (232nm)：659～701

pH：水溶液 (1→20) において 5.9～7.0

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：① ライネッケ塩試液による沈殿反応

② 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応

③ 日本薬局方一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

④ 日本薬局方一般試験法 塩化物の定性反応 (2)

定 量 法：日本薬局方一般試験法 測定終点検出法 (電位差滴定法)







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形


#### (1) 剤形の区別


フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

	表	裏	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	色調
セレクトール錠 100mg				8.2	3.7	176	白色
セレクトール錠 200mg				9.7	4.6	290	白色

#### (3) 識別コード

セレクトール錠 100mg : 228 (錠剤及び PTP シートに表示)

セレクトール錠 200mg : 229 (錠剤及び PTP シートに表示)

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	セレクトール錠 100mg	セレクトール錠 200mg
有効成分	1 錠中 セリプロロール塩酸塩 100mg	1 錠中 セリプロロール塩酸塩 200mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

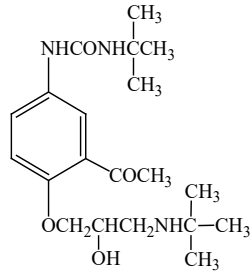


#### 4. 力価

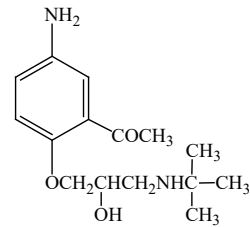
該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

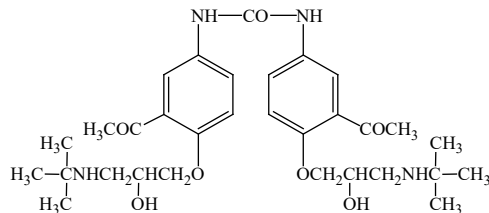
合成過程により混入が予想される成分



3-[3-Acetyl-4-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]-1-*tert*-butylurea



5-Amino-2-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]acetophenone



1,3-Bis[3-acetyl-4-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]urea

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	50°C			ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内 <sup>2)</sup>
	40°C	75%RH		シャレ開放	3 ヶ月	規格内 <sup>2)</sup>
			1200LX	シャレ開放	3 週間	規格内 <sup>2)</sup>
長期保存試験	25°C	60%RH		PTP/テトコムビ <sup>ロー</sup> <sup>1)</sup>	36 ヶ月	規格内 <sup>3)</sup>

1) ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔により PTP 包装 (10 錠/1 シート) し、更にその 10 シートを 1 単位としてアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装したもの

2) 測定項目：性状、崩壊試験、定量

3) 測定項目：性状、確認試験、溶出性、定量

試験	保存条件 (温度・湿度・光)	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験 (熱)	40°C、遮光	無包装 (気密容器)	3 ヶ月	規格内 <sup>4)</sup>
苛酷試験 (湿度)	25°C、75%RH、遮光	無包装 (開放)	3 ヶ月	規格内 <sup>4)</sup>
苛酷試験 (光)	25°C、成り行き湿度、 60 万 lux・hr	無包装	総照射度 60 万 lux・hr	規格内 <sup>4)</sup>

4) 測定項目：外観、含量、硬度、崩壊性

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部 セリプロロール塩酸塩錠の溶出規格による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈セレクトール錠 100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、700錠 [14錠 (PTP) ×50]、  
1000錠 [10錠 (PTP) ×100]、500錠 [瓶、バラ]

〈セレクトール錠 200mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、280錠 [14錠 (PTP) ×20]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、  
500錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム

バラ：セレクトール錠 100mg；ボトルの材質；ポリエチレン

フタの材質；金属

セレクトール錠 200mg；ボトルの材質；ポリエチレン

フタの材質；ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉

通常、成人にはセリプロロール塩酸塩として1日1回100～200mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は400mgとする。

〈狭心症〉

通常、成人にはセリプロロール塩酸塩として1日1回200mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は400mgとする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、 $\alpha$ 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。[2.6、9.1.8 参照]

〈解説〉

褐色細胞腫又はパラガングリオーマの症例に $\alpha$ 遮断剤を併用せず $\beta$ 遮断剤のみを投与した場合、 $\alpha$ 受容体刺激効果が優位となり、末梢血管を収縮させ、著明な血圧上昇や肺水腫が生じることがあるため。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

忍容性試験

健常人を対象に本剤50～400mgを単回経口投与し、次いで本剤400mgを1日1回5日間連続経口投与し、安全性及びpharmacokineticsを検討した<sup>1)</sup>。

注) 本剤が承認されている用法・用量は、本態性高血圧症（軽症～中等症）および腎実質性高血圧症に対しては100～200mg、狭心症に対しては200mg、それぞれ1日1回投与である。

#### (3) 用量反応探索試験

軽症・中等症の本態性高血圧症患者を対象に、また、労作性狭心症及び労作兼安静狭心症患者を対象に本剤1日1回100～400mg投与によるパイロット試験を実施した<sup>2),3)</sup>。

注) 本剤が承認されている用法・用量は、本態性高血圧症（軽症～中等症）および腎実質性高血圧症に対しては100～200mg、狭心症に対しては200mg、それぞれ1日1回投与である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①本態性高血圧症

本態性高血圧症（軽症～中等症）において、本剤 1 日 1 回 100～400mg の有用性をプロプラノロール塩酸塩 1 日 3 回 30～120mg との二重盲検比較試験（治療期 12 週間）で検討した<sup>4)</sup>。

###### ②狭心症

労作狭心症及び労作兼安静狭心症に対する本剤 1 日 1 回 200～400mg の有用性をアテノロール 1 日 1 回 50～100mg との二重盲検比較試験で検討した<sup>5)</sup>。また、トレッドミル運動試験により本剤 1 日 1 回 300mg 投与とアテノロール 1 日 1 回 50mg との二重盲検比較試験（治療期 2 週間）を行った<sup>6)</sup>。

注) 本剤が承認されている用法・用量は、本態性高血圧症（軽症～中等症）および腎実質性高血圧症に対しては 100～200mg、狭心症に対しては 200mg、それぞれ 1 日 1 回投与である。

##### 2) 安全性試験

本剤は本態性高血圧症及び狭心症患者に対する長期投与試験において試験期間を通じて効果が減弱することなく、安定した降圧作用が認められた<sup>7),8)</sup>。

#### (5) 患者・病態別試験

##### ①本態性高血圧症患者への投与

血行動態の変動：本剤 1 日 1 回 100～400mg 漸増法により 6 週間投与後、安静時の血行動態の変動をみたところ、心 pump 機能の抑制は少なく、末梢血管抵抗を有意に減少させた<sup>9)</sup>。

脈拍数の推移：観察期脈拍数によって層別して脈拍数の推移をみると、観察期に高い脈拍数を示す群では脈拍数を低下させる方向に、低い脈拍数を示す群では脈拍数を増加させる方向にあり、本剤は  $\beta_1$  遮断作用と ISA が微妙な相互作用を示し、心機能を一定に保持するよう作用していることが示唆された<sup>10)</sup>。

心拍数の日内変動：60 歳以上 25 例と 60 歳未満 13 例を対象とし、本剤投与前と 3 ヶ月後に 24 時間ホルター心電図検査を実施し、時間毎心拍数を計測した。その結果、本剤投与により 60 歳以上では、昼間活動時間の大半において抑制されたが、夜間には抑制されなかった<sup>11)</sup>。

1 日 1 回投与時の血圧日内変動プロフィール：本剤 1 日 1 回 100～400mg を漸増法により 1～2 週間投与した結果、24 時間にわたり持続的で安定した降圧効果を示した<sup>12)</sup>。

<参考> 海外のデータ 1 日 1 回投与時の血圧日内変動プロフィール

本剤は 1 日 1 回 400mg 投与で 24 時間にわたり安定した降圧効果を示した。特に昼間の降圧は著明であるが、夜間睡眠時の降圧はマイルドであった<sup>13)</sup>。

覚醒時と睡眠時の血圧、心拍数の差：本剤 1 日 1 回 200～400mg を本態性高血圧症に 12～22 週間連続投与した結果、24 時間血圧を有意に下降させた。また、覚醒時血圧は有意に下降させたが、睡眠時の血圧下降はわずかで、本剤によって覚醒時と睡眠時の血圧、心拍数の差は有意に減少した<sup>14)</sup>。

安静時と運動負荷時の血行動態：安静時では、心拍数及び心拍出量にほとんど影響なく、全末梢血管抵抗を有意に低下させることにより、降圧をもたらした。一方、運動負荷した時には、心拍数の増加を抑制することにより、急激な血圧上昇を抑えた<sup>14),15)</sup>。

血清脂質に及ぼす影響：本態性高血圧症 40 例に本剤 1 日 1 回 100～400mg 漸減法により 12 週間経口投与して血清脂質に及ぼす影響をみた結果、高コレステロール血症、高 LDL 血症では低下する傾向に、低 HDL 血症では有意に増加した。さらに、高脂血症を伴う本態性または動脈硬化性高血圧症患者の試験で、HDL コレステロールは 6 週目に有意な上昇、総コレステロール高値群では 4 週目に有意な低下、動脈硬化指数は 6 週目と 8 週目に有意な低下が認められた<sup>16),17)</sup>。

<参考> 海外のデータ 血清脂質に及ぼす影響をみた長期試験の成績

本剤 400mg/日を 18 ヶ月間投与した高脂血症合併高血圧症の症例で、血清脂質への影響を検討した結果、18 ヶ月後に総コレステロールは 7.8%有意な低下、トリグリセライドは 21.9%有意な低下、LDL コレステロールは 12.4%有意な低下、HDL コレステロールは 18.6%有意な上昇が認められた<sup>18)</sup>。

②血糖、インスリン分泌に対する作用

本剤 1 日 1 回 100～400mg を高血圧合併インスリン非依存型糖尿病患者への長期投与（12～23 週間）の結果、糖代謝及び脂質代謝に悪影響を及ぼさないで十分な降圧効果を認めた<sup>19)</sup>。

<参考> 海外のデータ インスリン感受性に及ぼす影響

本剤投与により、グルコースクランプ法により算出されたインスリン感受性指数 (ISI\*) が有意に増加し、インスリン感受性が改善された。また、糖負荷試験時の血糖値及び血清インスリン濃度が低下し耐糖能の改善がみられた<sup>20)</sup>。

対象：本剤以外の降圧薬（β遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬）を単独投与されていた高脂血症合併高血圧患者 23 例

方法：23 例を A 群、B 群（コントロール群）の 2 群に分け、A 群（17 例）は他の降圧薬から本剤 1 日 1 回 200～400mg 投与へ切り替え、B 群（6 例）には他の降圧薬をそのまま投与した。

12 ヶ月後にクロスオーバーを行い、A 群は元の降圧薬へ、B 群は本剤に変更した。投与 6、12 ヶ月後及びクロスオーバー 6 ヶ月後にグルコースクランプ法によるインスリン感受性試験及びブドウ糖負荷試験を実施した。

\*ISI=M 値を定常状態の血中グルコース濃度と血清インスリン値で補正したもの

③腎実質性高血圧症患者への投与

本剤 1 日 1 回 100～400mg を単独あるいは利尿薬を併用して 8 週間連続投与した結果、良好な降圧効果が認められた。血清クレアチニン及び尿蛋白については、特に異常な所見は認められなかった<sup>21)</sup>。

④狭心症患者への投与

発作回数、即効性硝酸薬使用量の推移：本剤 200～400mg を 1 日 1 回投与した結果、発作回数の平均は、観察期 4.0 回/週から治療終了時 0.2 回/週と有意に減少した。また即効性硝酸薬使用量も観察期 2.3 錠/週から治療終了時 0.1 錠/週と有意に減少した<sup>8)</sup>。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査

平成 4 年 9 月から平成 10 年 7 月まで全国 1,372 施設から 10,032 症例を収集し、副作用発現症例率について患者背景別に検討を行った。併用薬剤有無、合併症有無、使用理由別合併症有無（本態性高血圧症での合併症有無）の 3 要因で発現症例率に有意差が認められた。併用薬剤有無では血圧降下剤、高脂血症用剤等の循環器官用剤併用群で発現症例率が高かった。

小児、妊産婦：使用例なし

高齢者（65 歳以上）：副作用発現症例率及び無効率については 65 歳未満群と有意差はなかった。副作用発現症例率を以下に示す。

年齢	調査症例数	副作用等発現			検定
		症例数	件数	症例率(%)	
65 歳未満	5,542	122	159	2.20	N.S. P=0.48
65 歳以上	3,964	78	107	1.97	

6 年間の使用成績調査における副作用・感染症の発現症例率は 2.10%（200/9,506 例）であり、承認時までの調査における 6.93%（64/924 例）に比べて低かった。主な副作用の種類は AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇等の肝機能異常 20 例 (0.21%)、めまい 18 例 (0.19%)、高尿酸血症 15 例 (0.16%)、CK 上昇 15 例 (0.16%) 等であった。また、現行の使用上の注意から予測できない副作用で 3 件以上認められたものは貧血 4 件のみであった。

②特定使用成績調査（特別調査）24週間以上の長期使用に関する調査

本態性高血圧症患者を対象に、使用実態下において、本剤を24週以上投与されたものについて追跡調査を行った。有効性及び有用性を以下に示す。

評価時期	有効率 <sup>注1)</sup>	有用率 <sup>注2)</sup>
24週～48週未満	84.5% (174/206例)	84.8% (173/204例)
48週～72週未満	87.1% (134/154例)	84.4% (130/154例)
72週～96週未満	88.6% (101/114例)	87.7% (100/114例)
96週以上	91.1% (82/90例)	85.7% (78/91例)

注1)：有効性の判定は「下降、下降傾向、不変、上昇」の4段階で評価し、「下降」を有効として、その割合を有効率とした。

注2)：有用性は「有用、やや有用、無用、禁使用」のうち「有用」を有用として、その割合を有用率とした。

副作用・感染症の発現症例率は5.32%（14/263例）であった。副作用の種類とその発現時期の関係を見ると、48週未満と48週以降で9件ずつ発現しているが、特異な発現傾向は見られなかった。また、性、年齢で区分した場合、女性で副作用発現がわずかに多く、年齢では65歳未満で多かったが、特に問題となるものではないと考えられた。

③特定使用成績調査（糖尿病を合併した高血圧症患者に対する特別調査）

糖尿病を合併した高血圧症患者を対象として、使用実態下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した（安全性解析対象症例：1319例、有効性解析対象症例：1286例）。その結果、糖尿病を合併した高血圧症患者に対して本剤1日1回100～400mgの長期投与を行った場合、単独あるいは他の降圧剤、糖尿病用剤との併用にかかわらず、高い安全性と良好な降圧効果を維持したこと、およびこれまでの臨床試験成績をよく反映していたことから、本剤は臨床上有用な降圧剤であることが確認された<sup>22)</sup>。

以上のように使用成績調査及び特定使用成績調査において、安全性及び有効性に関して特に問題とすべき事項はなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、評価対象総計715例における臨床成績は次のとおりである<sup>2)-6),9),12),14),16),17),19),21),23)-28)</sup>。

疾患名	有効率 <sup>注3)</sup> (有効以上例数/評価対象例数)
高血圧症 <sup>注1)</sup>	66.8% (348/521)
腎実質性高血圧症	76.3% (29/38)
狭心症 <sup>注2)</sup>	71.2% (111/156)

注1)：血圧日内変動試験により、本剤は1日1回投与で24時間持続する効果が認められている。高齢者（70歳以上）への使用経験は49例であり、その有効率（下降以上）は73.7%（28/38例）であった。

注2)：トレッドミル運動試験により、本剤は1日1回投与で、24時間持続する運動耐容能の改善が認められている。

注3)：高血圧症及び腎実質性高血圧症では有効性の判定を「著明下降」、「下降」、「やや下降」、「不変」、「やや上昇」、「上昇」、「著明上昇」及び「判定不能」の8段階で評価し、「著明下降」及び「下降」を有効としてその割合を有効率とした。狭心症では「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」及び「悪化」のうち「著明改善」及び「改善」を有効とした。

## 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

$\beta$  遮断薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

$\beta_1$  受容体の選択的遮断作用による心拍出量の低下と  $\beta_2$  受容体における ISA による末梢抵抗の減少作用によって、降圧作用と抗狭心症作用を示す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断作用

本剤の塩酸イソプロテロールに対する拮抗作用は、モルモット心筋における変時作用で  $pA_2^*=8.03$ 、変力作用で  $pA_2=7.98$ 、気管筋における弛緩作用で  $pA_2=6.43$  であり  $\beta_1$  選択性が高い。また、イヌを用いた *in vivo* 実験でも、本剤の  $\beta_1$  選択性が確認された<sup>29)</sup>。

\* :  $pA_2$  ; 活性薬単独の濃度反応曲線を 2 倍だけ高用量側に平行移動させるのに必要な競合的拮抗薬のモル濃度  $A_2$  の逆対数 ( $-\log [A_2]$ )

##### ② 内因性交感神経刺激様作用 (ISA)

本剤はモルモットの正常心筋並びに気管筋標本において陽性変時、気管拡張作用を示した。これらの作用がプロプラノロール前処置により有意に拮抗されたことから ISA であることが確認された<sup>29)</sup>。

イヌにおいては、気道抵抗の低下ならびに死腔の減少等の気管支拡張作用を示し、また、全末梢血管の増加を認めないことから末梢循環を悪化させない  $\beta$  遮断薬であることが明らかになった<sup>30),31)</sup>。また、気管支喘息合併高血圧症患者に対し、喘息及び呼吸機能を悪化させることなく血圧を有意に低下させながら喘息基礎治療薬による頻脈等を抑制した<sup>26)</sup>。

##### ③ 後シナプス性 $\alpha_2$ 受容体遮断作用

脊髄破壊ラット及びラット輸精管標本における実験から、本剤後シナプス性  $\alpha_2$  受容体遮断作用が認められている<sup>32)</sup>。

##### ④ 血管拡張作用

本剤は  $10^{-5}M$  以上の濃度からラットにおいて濃度依存性の血管拡張作用を示した。この作用がプロプラノロール前処置により有意に抑制されたことから、本剤の血管拡張作用は  $\beta_2$  受容体刺激作用によるものと考えられる<sup>29),32)</sup>。

##### ⑤ 降圧効果

単回投与時における降圧作用 : 本剤は高血圧自然発症ラット (SHR) において 30mg/kg (p.o.) 以上で用量依存性の有意な血圧降下作用を示し、その作用発現は緩徐で、いずれの用量でも心拍数に明らかな影響を認めなかった。DOCA 食塩高血圧ラット、腎性高血圧ラットにおいても持続的な降圧作用を示した<sup>29),33)</sup>。

連続投与時における降圧作用 : SHR に対して高血圧発症前から 1 日 1 回 6 週間経口投与することによって血圧上昇を有意に抑制し、高血圧症の程度を軽減させた。また、高血圧維持期の SHR、DOCA 食塩高血圧ラットに対して 28 日間の経口投与を行うことによって有意な降圧作用を示した<sup>33)</sup>。

降圧作用における腎ドパミンの関与 : 19 週齢 SHR に本剤を 7 週間経口投与したところ、尿量、尿中ドパミン/尿中アドレナリン (u-DA/u-NA) 比の有意な増加が認められた。u-DA/u-NA 比は、尿量とは有意な正の相関が、また、血圧変化とは有意な負の相関が認められ、本剤の降圧作用の一部に腎ドパミン産生増大が関与していることが示唆された<sup>34)</sup>。

#### ⑥抗狭心症効果

労作性狭心症モデル（塩酸イソプロテレノール誘発ラット）においてプロプラノロール塩酸塩と同様に心筋酸素消費量の減少に基づく抗狭心症作用が認められている<sup>35)</sup>。

本剤は 0.01mg/kg (i.v.) で心拍数、ダブルプロダクトを有意に減少させ、心筋酸素消費量を有意に低下させた（イヌ）<sup>36)</sup>。また、イヌ冠狭窄－イソプロテレノール誘発狭心症モデルにおいて、0.3mg/kg (i.v.) により心筋酸素消費量の増加を有意に抑制し、虚血部の心表面心電図 ST レベルの上昇を完全に消失させた<sup>37)</sup>。

#### ⑦腎機能に及ぼす影響

本態性高血圧症患者に本剤 1 日 1 回 100～400mg 漸増法により 8～18 週間経口投与して腎機能に及ぼす影響をみた結果、腎血管抵抗の有意な低下が認められ、腎血流量が維持されることが明らかになった<sup>24)</sup>。

#### ⑧代謝系に対する作用

糖負荷ラット、コレステロール負荷ラット並びに高血圧症患者において、血清脂質及び耐糖能に影響を及ぼさないことが認められている<sup>16),17),19),38),19)</sup>。

#### ⑨NO 遊離作用

本剤はラット胸部大動脈リング標本において用量依存性の血管拡張作用を示した。この作用は、内皮剥離及び NO 合成酵素阻害薬 (L-NAME) の存在下で阻害されたため、内皮由来の NO 産生によることが考えられた。

さらに、本剤を DOCA 食塩高血圧ラットに 4 週間投与すると、軽度の降圧とともに単離灌流腎にアセチルコリンを投与した時の血管拡張反応及び NO 遊離が明らかに改善した<sup>40)</sup>。

#### ⑩呼吸機能に及ぼす影響

本剤は、0.1mg/kg 及び 1mg/kg (i.v.) でイヌの肺胸郭コンプライアンスには有意な影響を及ぼさずに気道抵抗を有意に低下させ、死腔換率の改善傾向を示した<sup>30)</sup>。ヒトにおいては、気管支喘息の基礎治療を行っている気管支喘息合併高血圧症 15 例に本剤 1 回 100～400mg を 8～12 週間投与した結果、喘息点数を悪化させることなく降圧効果を示した<sup>26)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

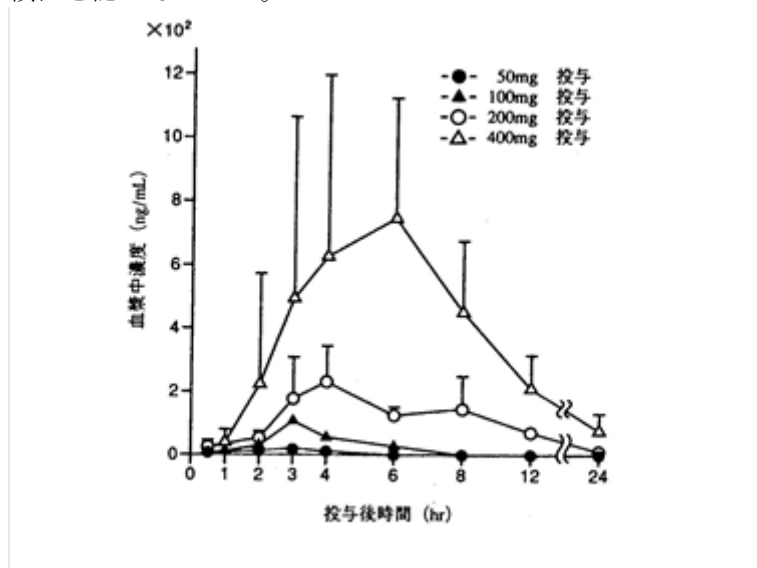
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### ① 健常成人男性における血中濃度<sup>1)</sup>

5例にセリプロロール塩酸塩 50~400mg を単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後 2~5 時間で最高値に達し、その後、4~6 時間の半減期で消失した。また、1 日 1 回 400mg を 5 日間反復経口投与した場合、経日的濃度推移は単回投与と比較してほぼ等しく、反復投与による累積性を認めなかった。



薬物動態パラメータ値

投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>(0~24hr)</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
50	2.2 ± 0.8	13.1 ± 2.5	47.6 ± 12.4	3.94 ± 1.68
100	3.0 ± 0.0	116 ± 9	304 ± 73	1.45 ± 0.35*
200	4.4 ± 2.1	295 ± 105	1830 ± 403	4.81 ± 2.27
400	5.4 ± 1.9	855 ± 479	6810 ± 3560	5.89 ± 0.86

各値は平均値 ± S.D. (n=5)

\* : 100mg 投与群は他群より短い t<sub>1/2</sub> が得られているが、本群では 8 時間値が 5 例中 4 例で測定限界以下であったことから、測定上の問題に起因する偶発的なものと推察される。

##### ② 腎障害患者における血中濃度<sup>4)</sup>

腎障害高血圧症患者 4 例と腎機能正常高血圧症患者 5 例にセリプロロール塩酸塩 200mg を単回経口投与し血中濃度の推移を測定した。腎機能正常患者に比べて腎障害患者で血中濃度がやや高い傾向を示したが、測定した各時点においていずれも有意な差は認められなかった。消失挙動にも大きな差は認められなかった。

薬物動態パラメータ値

	n	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)
腎障害高血圧症患者	4	3.0 ± 0.6	477 ± 151	3063 ± 754
腎機能正常高血圧症患者	5	4.4 ± 0.7	187 ± 61	1812 ± 431

各値は平均値 ± S.E.

③狭心症患者における血中濃度<sup>42)</sup>

狭心症患者 17 例にセリプロロール塩酸塩 400mg を単回経口投与し、投与後 2、4、7、24 時間後に血中濃度を測定した。結果は以下の通りであった。

投与から採血までの時間	2hr	4hr	7hr	24hr
セリプロロール血漿中濃度 (ng/mL)	298.9±105.1	653.7±142.7	380.3±72.9	130.7±41.0

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

男子健常者において、空腹時及び食事 30 分後投与の血漿中薬剤濃度を比較した。食後投与において  $C_{max}$  に低下傾向が、 $T_{max}$  に遅延傾向がそれぞれ認められたが、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  では有意差が無く、日常臨床の一般的投薬方法において食事の影響は少ないものと考えられる<sup>43)</sup>。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考>

- ・血漿中未変化体濃度の systemic availability は、イヌではほぼ 100%、ラットで 14%、サルでは 35% であった<sup>44)</sup>。
- ・ラット、イヌ、サルへの経口投与により本剤は速やかに吸収され、0.5~1.8 時間で最高血漿中濃度に達した<sup>44)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

<参考><sup>45)</sup>

ラットに [<sup>14</sup>C] セリプロロール 30mg/kg を単回経口投与して組織内放射能濃度を測定した。ほとんどの組織では投与後 2 時間で最高値に達したが、大脳及び小脳では投与 4 時間後に最高値に達し、その後、血漿中濃度とほぼ平行して消失した。脳への分布濃度は極めて低かった。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

<参考><sup>45)</sup>

器官形成期（妊娠 12～13 日目）及び妊娠末期（妊娠 18～19 日目）のラットに [<sup>14</sup>C] セリプロロールを経口投与した。器官形成期に投与した場合、2 時間後、放射能濃度は母獣血漿中に比較して胎盤中で約 1.5 倍高かったが、胎児中では 1/6 以下と低かった。24 時間後、胎盤中濃度は最高濃度の 1/20 に、胎児中濃度は最高濃度の 1/10 に減少した。なお、羊水中濃度はいずれの時間においても極めて低かった。妊娠末期においては、投与後 24 時間の胎盤及び胎児の各組織中の放射能濃度が器官形成期に比較して高い傾向が認められたものの、本質的な分布挙動は器官形成期と異なるものではなかった。したがって、本剤の胎盤通過性は比較的低いものと推察された。

### (3) 乳汁への移行性

<参考><sup>45)</sup>

[<sup>14</sup>C] セリプロロールを授乳中ラットに単回経口投与した後の乳汁中放射能濃度を測定したところ、投与後 4 時間に最高濃度 (2.5  $\mu$ g/mL) に達し、72 時間後には最高濃度の約 1/3 に減少した。同時に測定した血漿中放射能濃度と比較すると乳汁中放射能濃度はいずれの時間においても高く (4～72 時間において 5～11 倍)、その消失 (半減期: 46.7hr) は血漿中 (半減期: 25.0hr) より緩徐であった。

### (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

<参考>

ラットに [<sup>14</sup>C] セリプロロールを 30mg/kg 単回経口投与して組織内放射能濃度を測定した結果、投与 2 時間後で肝、胃、小腸、膵臓及び腎において高い放射能濃度が認められ (血漿中濃度の 7～12 倍)、ついで下垂体、顎下腺、副腎、肺、褐色脂肪及び甲状腺が高く (血漿中濃度の 3～5 倍)、子宮及び卵巣は血漿中濃度の約 2 倍であった。眼球、白色脂肪及び睪丸への移行は低く、血漿中濃度の 1/2 以下であった。大脳、小脳及び睪丸については 4 時間後に最高値に達した。その後各臓器とも血漿中濃度とほぼ平行に消失したが、睪丸においては消失が遅れる傾向にあった<sup>45)</sup>。また、30mg/kg を 21 回反復経口投与した場合の血漿及びほとんどの組織中放射能濃度はそれぞれ 7 回及び 14 回投与以降にほぼ定常値に達し、単回投与後の分布と類似の傾向を示した。反復投与の各回投与後 24 時間の放射能濃度はほとんどの組織で単回投与後の 1.3～8.8 倍であった。いずれの組織においても時間経過とともに一定の消失を認め、顕著な残留性は認められなかった<sup>46)</sup>。

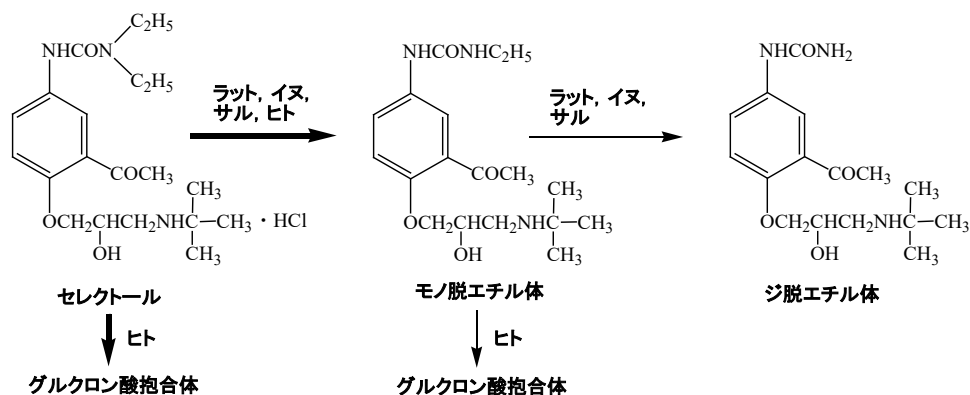
### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿を用いた *in vitro* 血漿蛋白結合率は、0.1～10  $\mu$ g/mL の濃度範囲で 20～27%であった<sup>44)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健常人においては、尿中に未変化体、モノ脱エチル体及びこれらのグルクロン酸抱合体がわずかに認められた。ヒト及び動物における代謝経路以下に示す<sup>1),44)</sup>。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

抱合体であるモノ脱エチル体への代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与している。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### ① 排泄率

単回投与時の排泄<sup>1)</sup>

健常成人 5 例にセリプロロール塩酸塩を単回経口投与した場合、投与後 24 時間までの未変化体及びこれらの代謝物を合わせた総排泄率は下表のようになった。尿中への排泄はほとんどが未変化体であり、高用量になるに従って増加した。

セリプロロール塩酸塩単回投与後の尿中排泄率 (%) (0~24 時間)

投与量 (mg)	Total	未変化体	代謝物
50	3.46 ± 1.10	2.59 ± 0.82	0.87 ± 0.56
100	3.34 ± 1.20	2.60 ± 1.18	0.74 ± 0.39
200	6.67 ± 2.76	6.44 ± 2.86	0.23 ± 0.11
400	15.1 ± 9.22	13.6 ± 7.93	1.49 ± 1.60

反復投与時の排泄<sup>1)</sup>

健常成人 5 例にセリプロロール塩酸塩 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。投与 1 日目と 5 日目の排泄率は、それぞれ 18.2 及び 17.3% (未変化体として 13.9 及び 14.5%) であった。

<参考>

胆管カニューレを留置したラットに [<sup>14</sup>C] セリプロロールを単回静脈内投与した後 24 時間までに胆汁中に 37% が排泄され、その一部が腸管より再吸収された<sup>44)</sup>。

②排泄速度

<参考>海外のデータ<sup>47)</sup>

[<sup>14</sup>C] セリプロロールを単回静脈内投与した場合の尿中排泄と糞中排泄

対 象：健常成人男子 4 例

投与量：9.85 ± 0.51mg

	累積排泄率 (%)	
	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
0- 2	27.37 ± 1.77	-
0- 4	34.57 ± 2.31	-
0- 6	39.36 ± 2.38	-
0-12	45.75 ± 3.40	-
0-24	49.10 ± 3.73	4.04 ± 7.98
0-48	50.41 ± 3.95	14.30 ± 14.09
0-72	50.65 ± 3.93	30.57 ± 18.21

平均値 ± S.D.

-：試験せず

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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が増強されることがある。]

2.3 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者 [症状を悪化させることがある。]

2.4 心原性ショックの患者 [心機能の抑制により、原疾患を悪化させることがある。]

2.5 うっ血性心不全、肺高血圧による右心不全のある患者 [心拍出量の減少により、これらの症状を悪化させることがある。]

2.6 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者 [7.、9.1.8 参照]

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

2.2 血液 pH の低下により、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ため。

2.3 高度の徐脈あるいは高度のブロックがある患者では、交感神経の緊張、すなわち、カテコールアミンの陽性変時作用、陽性変伝導作用が不可欠であり、このような作用を遮断するβ遮断剤の投与は避けるべきであるため。

2.4 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。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ため。

2.5 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いる。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ため。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

8.1 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。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。 [11.1.1 参照]

8.2 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、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服用を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用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。 [9.8.2 参照]

- 8.3 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。
- 8.4 めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等、危険を伴う機械の作業に注意させること。

<解説>

- 8.1 本剤には心拍数の減少、心収縮力の抑制、血圧低下作用があることから、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す  
るため。
- 8.2 類似化合物の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  
た症例が報告されているため。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。
- 8.3 手術時の心機能低下を防止するため。
- 8.4 副作用としてめまい等があらわれることがある。自動車の運転中や危険を伴う機械の作業中に  
このような症状があらわれると事故につながるおそれがあるため。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者

症状を誘発するおそれがある。

##### 9.1.2 うっ血性心不全のおそれのある患者

ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。心機能を抑制し、症状を悪化させる  
おそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.3 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者

血糖値に注意すること。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。

##### 9.1.4 甲状腺中毒症の患者

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。急に投与を中止すると、  
症状を悪化させることがある。頻脈等の中毒症状をマスクするおそれがある。

##### 9.1.5 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)

症状を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.6 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。[11.1.1 参照]

##### 9.1.7 異型狭心症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

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。[2.6、7.参照]

<解説>

- 9.1.1 気管支筋にもわずかながら  $\beta_1$  受容体が存在するため。
- 9.1.2 本剤には心筋収縮力抑制作用があるため。
- 9.1.3 本剤はグリコーゲン分解に拮抗する可能性があるため。
- 9.1.4 一般に甲状腺中毒症の患者に対して、 $\beta$  遮断剤を急に中止すると、交感神経系が亢進し、症  
状を悪化させるとされているため。
- 9.1.5  $\beta$  遮断剤により、末梢の血行障害が増悪するおそれがあるため。
- 9.1.6 心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがあるため。
- 9.1.7 症状を悪化させるおそれがあるため。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

血清クレアチニン値 4.0mg/dL 以上の場合は減量するなど慎重に投与すること。血中半減期が延長するおそれがある。

<解説>

9.2.1 重篤な腎障害のある患者には、薬物の代謝、排泄に影響を及ぼす可能性があるため。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

本剤の代謝が遅延するおそれがある。

<解説>

9.3.1 重篤な肝障害のある患者には、薬物の代謝、排泄に影響を及ぼす可能性があるため。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.7 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

次の点に注意し、少量（例えば 100mg）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。一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.1 脳梗塞等が起こるおそれがある。一般に、過度の降圧は好ましくないとされている。

9.8.2 休薬を要する場合は、徐々に減量する。[8.2 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない



(2) 併用注意とその理由

10.2 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
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おそれがある。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。
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の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。
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	血糖降下作用の増強、また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクするおそれがあるので、血糖値に注意する。	$\beta_2$ 遮断作用により、肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンによって生じる低血糖症状をマスクする。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩又はグアナベンズ酢酸塩の投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 $\beta$ 遮断剤を先に中止し、これらの薬剤を徐々に減量する。	クロニジン塩酸塩の中止により血中ノルアドレナリンが上昇する。 $\beta$ 遮断剤と併用している場合、ノルアドレナリンの作用のうち、 $\alpha$ 刺激作用が優位となり、急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予測される。
クラス I 抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド 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おそれがあるので、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。
$\beta$ 遮断剤	血圧が上昇するおそれがある。	本剤の血管拡張作用が抑制される。
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 ジゴキシン メチルジゴキシン等	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	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おそれがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する他の薬剤 降圧剤 硝酸剤等	降圧作用を増強するおそれがある。併用する場合には用量に注意する。	相加的に作用(降圧作用)を増強させる。

8. 副作用

<p>11.副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。</p>
---

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 心不全、房室ブロック、洞房ブロック (いずれも頻度不明)</p> <p>[8.1、9.1.2、9.1.6 参照]</p>
---

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹	そう痒感
循環器		動悸、胸痛、顔面潮紅	徐脈、血圧低下、心胸郭比の増大
呼吸器		咳、喘息、息切れ、鼻汁・鼻閉感	喘鳴
精神神経系	頭痛、めまい	しびれ、ふるえ、不眠、眠気	抑うつ症状
消化器		嘔気、口渇、腹痛、下痢	消化不良
眼			涙液分泌減少、霧視
肝臓			AST、ALT、AI-P、LDH 上昇等の肝機能異常
腎臓			クレアチニンの上昇、蛋白尿、BUNの上昇等の腎機能異常
その他	倦怠感	浮腫、関節痛、腓腹筋痙攣（こむらがり）	中性脂肪の上昇、総コレステロールの上昇、尿酸の上昇、CK（CPK）上昇、白血球減少、高血糖の悪化、筋肉痛、脱力感、味覚異常

<参考情報>項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（再審査終了時）

対象	時期		
	承認時まで	承認時以降	計
調査症例数	924	9,506	10,430
副作用発現症例数	64	200	264
副作用発現件数	84	266	350
副作用発現症例率	6.93%	2.10%	2.53%

副作用の種類	副作用発現件数		計
	承認時まで	承認時以降	
皮膚・皮膚付属器障害			
発疹	1 (0.11)	4 (0.04)	5 (0.05)
日光皮膚炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
自家感作性皮膚炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
痒痒（感）	0	4 (0.04)	4 (0.04)
冷汗	0	1 (0.01)	1 (0.01)
筋・骨格系障害			
関節痛	2 (0.22)	0	2 (0.02)
筋肉痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害			
頭痛	10 (1.08)	12 (0.13)	22 (0.21)
めまい	15 (1.62)	19 (0.20)	34 (0.33)
しびれ（感）	1 (0.11)	3 (0.03)	4 (0.04)
ふるえ	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
肩こり	1 (0.11)	0	1 (0.01)
腓腹筋痙攣	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
視覚・聴覚・前庭障害			
眼痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
耳鳴	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
耳閉塞感	1 (0.11)	0	1 (0.01)
精神障害			
不眠	4 (0.43)	2 (0.02)	6 (0.06)

副作用の種類	副作用発現件数		計
	承認時まで	承認時以降	
眠気	1 (0.11)	3 (0.03)	4 (0.04)
無気力	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ぼんやり	0	1 (0.01)	1 (0.01)
集中力低下	0	1 (0.01)	1 (0.01)
抑うつ気分	0	1 (0.01)	1 (0.01)
浮遊感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
悪夢	0	2 (0.02)	2 (0.02)
消化管障害			
嘔気	1 (0.11)	8 (0.08)	9 (0.09)
下痢	2 (0.22)	3 (0.03)	5 (0.05)
腹痛	3 (0.32)	4 (0.04)	7 (0.07)
胃膨満	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胸やけ	0	3 (0.03)	3 (0.03)
口渇	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
腹部膨満感	1 (0.11)	0	1 (0.01)
口内炎	1 (0.11)	0	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害			
AST(GOT)上昇	0	8 (0.08)	8 (0.08)
ALT(GPT)上昇	0	9 (0.09)	9 (0.09)
γ-GTP上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	0	9 (0.09)	9 (0.09)
代謝・栄養障害			
Al-P上昇	0	3 (0.03)	3 (0.03)
尿酸低値	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高尿酸血症	0	15 (0.16)	15 (0.14)
クレアチニン上昇	0	4 (0.04)	4 (0.04)
LDH上昇	0	4 (0.04)	4 (0.04)
CK上昇	0	15 (0.16)	15 (0.14)
FBS上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高血糖悪化	0	4 (0.04)	4 (0.04)
糖尿病悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
尿糖陽性	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高TG血症	0	2 (0.02)	2 (0.02)
中性脂肪上昇	0	6 (0.06)	6 (0.06)
高コレステロール血症悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
総コレステロール上昇	0	7 (0.07)	7 (0.07)
コレステロール低下	0	1 (0.01)	1 (0.01)
HDLコレステロール低下	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高脂血症	0	8 (0.08)	8 (0.08)
脂質異常	0	1 (0.01)	1 (0.01)
低カリウム血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高ナトリウム血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高カリウム血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高クロール血症	0	2 (0.02)	2 (0.02)
涙液分泌減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
心・血管障害（一般）			
うっ血性心不全	0	1 (0.01)	1 (0.01)
低血圧	0	3 (0.03)	3 (0.03)

副作用の種類	副作用発現件数		計
	承認時まで	承認時以降	
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害			
異型狭心症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害			
動悸	4 (0.43)	7 (0.07)	11 (0.11)
徐脈	0	5 (0.05)	5 (0.05)
頻脈悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
不整脈悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血管（心臓外）障害			
下肢冷感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害			
息切れ	1 (0.11)	4 (0.04)	5 (0.05)
咳	3 (0.32)	2 (0.02)	5 (0.05)
気管支喘息	1 (0.11)	4 (0.04)	5 (0.05)
鼻汁・鼻閉感	3 (0.32)	0	3 (0.03)
喘鳴	0	2 (0.02)	2 (0.02)
赤血球障害			
貧血	0	4 (0.04)	4 (0.04)
白血球・網内系障害			
白血球減少	0	2 (0.02)	2 (0.02)
白血球増多	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害			
腎機能異常	0	2 (0.02)	2 (0.02)
腎不全悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
尿蛋白陽性	0	3 (0.03)	3 (0.03)
尿中赤血球増加	0	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN上昇	0	3 (0.03)	3 (0.03)
一般的全身障害			
倦怠感	10 (1.08)	5 (0.05)	15 (0.14)
脱力感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
疲労	0	3 (0.03)	3 (0.03)
浮腫	3 (0.32)	5 (0.05)	8 (0.08)
胸痛	3 (0.32)	3 (0.03)	6 (0.06)
ほてり	2 (0.22)	2 (0.02)	4 (0.04)
車酔い	2 (0.22)	0	2 (0.02)
意識消失	0	1 (0.01)	1 (0.01)
意欲喪失	1 (0.11)	0	1 (0.01)
頭がファーツとする	1 (0.11)	0	1 (0.01)
発熱	1 (0.11)	0	1 (0.01)
身体強直感	1 (0.11)	0	1 (0.01)
大腿痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
疼痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
筋力低下	0	1 (0.01)	1 (0.01)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響  
設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

$\beta$  遮断剤の過量投与で予測される症状は徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等である。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

- ・徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプロテレノール等の投与や心臓ペースングを適用すること。
- ・心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
- ・気管支痙攣： $\beta_2$  作動薬又はアミノフィリン水和物の静注等の投与や補助呼吸を適用すること。

これらの処置の間は常に観察下におくこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤は空腹時に経口投与した場合、食後投与に比較して最高血漿中濃度が約 2 倍程度に上昇するという報告がある。

15.1.2  $\beta$  遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗する場合がある。

<解説>

15.1.1 「Ⅷ. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

中枢神経系（マウス及びラット）、呼吸・循環器系（イヌ）、自律神経系ならびに摘出平滑筋（ラット、モルモット、ウサギ及びネコ）、消化器系（ラット）等に対して特に問題となる作用はほとんど認められていない<sup>39)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>48)</sup>

マウス、ラット：LD<sub>50</sub> (mg/kg)

イヌ：MLD (mg/kg)

動物種	投与経路	経口	皮下	静脈内
	マウス	雄	1362	311
	雌	1566	333	49
ラット	雄	2437	788	95
	雌	2157	754	88
イヌ	雄	512～640	-	-
	雌	410～512	-	-

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>49)-52)</sup>

動物種	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg)	結果
ラット	3 ヶ月反復経口投与後、4 週間の回復期間を設けて検討	0、20、55、150、400	20mg/kg では軽微な血清 K <sup>+</sup> の増加以外特記すべき変化は認められず、55mg/kg 以上の投与群で流涎及び無機 P の増加が、150mg/kg 以上の群で摂水量の増加、尿量の増加及び血糖の減少が 400mg/kg 投与群ではさらに粗毛、静穏、四肢の浮腫及び摂餌量の増加が認められた。なお、投与期間中及び投与終了時に認められた諸変化はいずれも 5 週間の休薬で回復するものであった。死亡動物は 400mg/kg 投与群で雌 3 例に認められた。
	12 ヶ月反復経口投与後、2 ヶ月の回復期間を設けて検討	0、10、45、200 回復試験は 45 のみ	10mg/kg では特記すべき変化は認められず、45mg/kg 以上の群で流涎、体重の増加抑制、摂餌量の減少及び無機 P の増加が 200mg/kg 以上の投与群で摂水量の増加、尿量の増加、血糖の減少及び K <sup>+</sup> の増加が認められた。回復試験においては 45mg/kg 投与群にみられた諸変化はもはやみられず、良好な回復性が認められた。
イヌ	3 ヶ月反復経口投与後、4 週間の回復期間を設けて検討	0、15、60、240 (回復試験は 60 のみ)	60mg/kg 以上の群で活動低下、流涎、嘔吐及び血清 K <sup>+</sup> の増加を、240mg/kg の群で可視粘膜充血、四肢のふるえ、横臥位、呼吸促進、眼瞼下垂及び血糖の減少をそれぞれ観察したが、休薬によりいずれも回復した。死亡例は認められなかった。

	12 ヶ月反復経口投与後、2 ヶ月の回復期間を設けて検討	0、10、45、200 (回復試験は45、200のみ)	45mg/kg 以上の群で嘔吐、Q-T 間隔延長、洞性不整脈、脾臓のうっ血及び血清 K <sup>+</sup> の増加を、200mg/kg の群で流涎、活動低下、四肢のふるえ、眼瞼下垂、可視粘膜充血及び血糖の減少をそれぞれ観察したが、休薬によりいずれも回復した。死亡例は 200 mg/kg の投与群で心機能不全と考えられる 1/7 例であった。
--	------------------------------	--------------------------------	--

(3) 遺伝毒性試験

変異原性 (復帰変異<sup>53)</sup>、染色体異常<sup>54)</sup>及び小核 (マウス)<sup>55)</sup> は認められなかった。

(4) がん原性試験

癌原性 (マウス、ラット) は認められなかった<sup>56),57)</sup>。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>58)-61)</sup>

動物種	性別	投与方法・期間	Seg	投与量 (mg/kg)	結果
ラット	雄	経口・交配前及び交配期間中	I	20、80、320	80mg/kg 以上の投与群で一過性の流涎が認められた。
	雌	経口・交配前、交配期間中及び妊娠初期	I	20、80、320	80mg/kg 以上の投与群で一過性の流涎が認められた。胎児検査では胚並びに胎児に対する本剤の影響は認められなかった。
	雌	経口・胎児器官形成期	II	20、80、320	母獣には 80mg/kg 以上の投与群で一過性の流涎が認められた。胎児及び新生児には本剤投与に起因する影響を認めなかった。
	雌	経口・周産期及び授乳期	III	20、80、320	母獣には 80mg/kg 以上の投与群で一過性の流涎が認められた。新生児には本剤投与に起因する影響を認めなかった。
ウサギ	雌	経口・胎児器官形成期	II	60、180、540	本剤に起因する生殖発生毒性を認めなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性 (モルモット)<sup>62)</sup> は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：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）  
有効成分：セリプロロール塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：プロプラノロール塩酸塩、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、ベタキソロール塩酸塩 等

### 7. 国際誕生年月日

1983年1月17日（オーストリア）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セレクトール錠 100mg	1992年7月3日	20400AMZ00899000	1992年8月28日	1992年9月1日
セレクトール錠 200mg	1992年7月3日	20400AMZ00900000	1992年8月28日	1992年9月1日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「効能・効果」の追加（1994年12月6日）

効能・効果

腎実質性高血圧症

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

10,032例の使用成績調査を実施し、1998年9月に再審査申請を行った結果、2003年1月17日厚生労働省発医薬第0117093号により薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。



11. 再審査期間

1992年9月～1998年7月

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
セレクトール錠 100mg	2149029F1020	2149029F1020	102990101	612140695
セレクトール錠 200mg	2149029F2026	2149029F2026	102991801	612140696

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 中島 光好ほか：臨床医薬.1988;4 (7) :1075-90
- 2) 阿部 裕ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :19-34
- 3) 川久保清ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :197-220
- 4) 阿部 裕ほか：臨床医薬.1989;5 (11) :2321-65
- 5) 由井 芳樹ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.2) :337-67
- 6) 谷口 興一ほか：臨床医薬.1990;6 (1) :65-84
- 7) 阿部 裕ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :151-78
- 8) 清水 賢巳ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :237-52
- 9) 大塚 啓子ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :73-80
- 10) 阿部 裕ほか：Geriat. Med.1990;28 (2) :325-45
- 11) Yoshimaru K., *et al.* : Jpn. J. Appl. Physiol.1998;28 (3) :123-9
- 12) 阿部 裕ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :3-17
- 13) Parati G., *et al.* : Am.J.Cardiol.1988;61 (5) :27c-33c
- 14) 出口不二夫ほか：臨床薬理.1990;21 (3) :635-42
- 15) 斉藤 俊弘ほか：臨床薬理.1990;21 (4) :755-63
- 16) 梶山 梧朗ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :81-94
- 17) 吉峯 徳ほか：Geriat. Med.1989;27 (6) :871-84
- 18) Fogari R., *et al.* : J.Cardiovasc.Pharmacol.1999;33 (4) :534-9
- 19) 中埜 幸治ほか：Geriat. Med.1990;28 (2) :355-361
- 20) Malminiemi K., *et al.* : J.Cardiovasc.Pharmacol.1998;31 (1) :140-5
- 21) 阿部 裕ほか：腎実質性高血圧症に対する Celiprolol (NBP-582) の有効性及び安全性の検討  
多施設共同オープン試験の成績からの再考察－(補遺) (日本新薬社内資料)
- 22) 日本新薬株式会社：新薬と臨牀.2009;58 (4) :597-628
- 23) 阿部 裕ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :35-71
- 24) 山田 研一ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :95-102
- 25) 佐野 博志ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :261-70
- 26) 栗原 直嗣ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :179-95
- 27) 菊池 文孝ほか：臨床医薬.1990;6 (Suppl.1) :221-35
- 28) 清水 賢巳ほか：薬理と治療.1989;17 (5) :2141-54
- 29) 三浦 朗ほか：日薬理誌.1990;95 (4) :191-200
- 30) 森 雅典ほか：基礎と臨床.1990;24 (5) :2747-2759
- 31) Ishibashi T., *et al.* : Arzneim.-Forsch./Drug Res.1989;39(II), Nr.10 :1225-28
- 32) 三浦 朗ほか：日薬理誌.1990;95 (4) :201-8
- 33) 三浦 朗ほか：臨床医薬.1992;8 (7) :1719-37
- 34) Haneda T., *et al.* : Hypertension Res.1995;18 (Suppl.1) :S215-9
- 35) 田中 充士ほか：臨床医薬.1993;9 (12) :2967-81
- 36) 越智 誠支ほか：日薬理誌.1990;95 (4) :209-27
- 37) 越智 誠支ほか：Celiprolol の抗狭心症作用－イヌ冠結紮モデル及び冠狭窄後の soproterenol 誘  
発モデル－ (日本新薬社内資料)
- 38) 中埜 幸治ほか：Geriat. Med.1990;28 (2) :347-54
- 39) 倉 紘平ほか：応用薬理.1989;38 (6) :463-87
- 40) Kakoki M., *et al.* : Hypertension.1999;33 (1) II :467-71
- 41) 山田 研一ほか：塩酸セリプロロールの腎障害を伴う高血圧症患者における体内動態 (日本新  
薬社内資料)
- 42) 外畑 巖ほか：臨床薬理. 1989;20 (3) :581-95
- 43) 木谷 輝男ほか：NBP-582 錠の吸収に及ぼす食事の影響 (日本新薬社内資料)
- 44) 杉原 勝広ほか：医薬品研究.1989;20 (5) :1026-36
- 45) 杉原 勝広ほか：医薬品研究.1989;20 (5) :1037-46

- 46) 渡辺 修二ほか：医薬品研究.1989;20 (5) :1047-55
- 47) Hitzenberger V.G., *et al.* : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*1983;33 ( I ) , Nr. 1a :50-2
- 48) 木村喜代史ほか：応用薬理.1989;38 (6) :443-53
- 49) 平川 哲孝ほか：応用薬理.1989;37 (1) :39-66
- 50) 鷺見 信好ほか：応用薬理.1989;37 (2) :119-47
- 51) 鷺見 信好ほか：応用薬理.1989;37 (1) :67-110
- 52) 鷺見 信好ほか：応用薬理.1989;37 (2) :149-200
- 53) 岩倉 啓子ほか：応用薬理.1989;37 (3) :263-6
- 54) 岩倉 啓子ほか：応用薬理.1989;37 (3) :267-71
- 55) 岩倉 啓子ほか：応用薬理.1989;37 (3) :273-6
- 56) Markiewicz V., *et al.* : 応用薬理.1989;38 (5) :421-34
- 57) Markiewicz V., *et al.* : 応用薬理.1989;38 (5) :407-20
- 58) 二宮 博徳ほか：応用薬理.1989;37 (2) :201-13
- 59) 二宮 博徳ほか：応用薬理.1989;37 (2) :215-29
- 60) 二宮 博徳ほか：応用薬理.1989;37 (2) :231-42
- 61) Wendtlandt W., *et al.* : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*1983;33 ( I ) , Nr. 1a :41-9
- 62) 柴田 芳久ほか：応用薬理.1989;38 (6) :455-62

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	イギリス
会社名	Neon Healthcare Limited
販売名	Celectol 200 Tablets, Celectol 400 Tablets
剤形・含量	剤形：フィルムコーティング錠 200mg, 400mg
効能・効果	軽度から中等度の高血圧
用法・用量	投与経路：経口 <u>成人：</u> 開始用量は1日1回200mgをコップ1杯の水で服用する。できれば起床後すぐ、食事の30分前または食事の2時間後に服用する。効果が不十分であれば、治療効果に応じて1日1回400mgまで増量することができる。高血圧患者において、他の降圧剤（特に利尿剤）の併用が可能である。併用療法を開始する場合、血圧測定回数を増やすことが推奨される。 <u>高齢者：</u> 用量は成人と同じであるが、腎及び肝機能が低下している可能性があるため、綿密なモニタリングが必要である。 <u>小児：</u> 推奨されない。 <u>腎不全患者：</u> 投与量の調整を必要とする場合がある。

(2023年4月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び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。

#### 4.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

#### 6.用法及び用量

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉

通常、成人にはセリプロロール塩酸塩として1日1回100～200mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は400mgとする。

〈狭心症〉

通常、成人にはセリプロロール塩酸塩として1日1回200mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は400mgとする。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC (2023 年 4 月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Paediatric population Not recommended.

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

<b>9.7 小児等</b> 小児等に対する臨床試験は実施していない。
--

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

セレクトール錠 100mg 及び 200mg を粉砕し、熱条件下、湿度条件下、および光条件下における安定性試験を行った。

安定性試験条件および結果

		条件	保管条件	結果
通常		室温、42 ヶ月		規格内 <sup>1)</sup>
苛酷	熱	50℃、3 ヶ月		規格内 <sup>1)</sup>
	湿度	40℃、75%RH、3 ヶ月		規格内 <sup>1)</sup>
	光	1200lux・hr、3 週間		規格内 <sup>1)</sup>

1) 測定項目：外観、類縁物質、含量

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

セレクトール錠 100mg 及び 200mg について、崩壊懸濁試験及び通過性試験を実施した。

##### 崩壊懸濁試験・透過性試験条件および結果

条件：①セレクトール錠を約 55℃の温湯 20mL に入れ、5 分又は 10 分放置後に攪拌したときの崩壊状況

②セレクトール錠を破壊した後に、約 55℃の温湯 20mL に入れ、5 分又は 10 分放置後に攪拌したときの崩壊状況

結果：①本製剤は温湯中で 10 分以内に溶解しなかった。

②錠剤のフィルムコーティングを軽く砕いてから温湯中で 5 分間放置したところ、完全に崩壊・懸濁した。その懸濁液を用いて実施した通過性試験では、問題なく 8Fr 経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし