

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

処方箋医薬品<sup>注)</sup>心臓選択性 $\beta$ 遮断剤テノミン<sup>®</sup>錠25テノミン<sup>®</sup>錠50TENORMIN<sup>®</sup> Tablets 25TENORMIN<sup>®</sup> Tablets 50

アテノロール錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）																	
規格・含量	テノミン錠50 : 1錠中にアテノロール50mgを含有する。 テノミン錠25 : 1錠中にアテノロール25mgを含有する。																	
一般名	和名 : アテノロール（JAN、日局） 洋名 : Atenolol（JAN、日局）																	
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造・輸入承認年月日: 2004年2月9日 <table border="0"> <tr> <td rowspan="3">〔</td> <td>〈旧製品〉 テノミン</td> <td>: 1983年9月21日</td> </tr> <tr> <td>効能拡大（洞性頻脈）</td> <td>: 1987年3月4日</td> </tr> <tr> <td>テノミン25</td> <td>: 1987年5月29日</td> </tr> </table> 薬価基準収載年月日: 2004年7月9日 <table border="0"> <tr> <td rowspan="2">〔</td> <td>〈旧製品〉 テノミン</td> <td>: 1984年3月17日</td> </tr> <tr> <td>テノミン25</td> <td>: 1987年10月1日</td> </tr> </table> 発売年月日: 2004年7月 <table border="0"> <tr> <td rowspan="2">〔</td> <td>〈旧製品〉 テノミン</td> <td>: 1984年3月17日</td> </tr> <tr> <td>テノミン25</td> <td>: 1987年11月9日</td> </tr> </table>	〔	〈旧製品〉 テノミン	: 1983年9月21日	効能拡大（洞性頻脈）	: 1987年3月4日	テノミン25	: 1987年5月29日	〔	〈旧製品〉 テノミン	: 1984年3月17日	テノミン25	: 1987年10月1日	〔	〈旧製品〉 テノミン	: 1984年3月17日	テノミン25	: 1987年11月9日
〔	〈旧製品〉 テノミン		: 1983年9月21日															
	効能拡大（洞性頻脈）		: 1987年3月4日															
	テノミン25	: 1987年5月29日																
〔	〈旧製品〉 テノミン	: 1984年3月17日																
	テノミン25	: 1987年10月1日																
〔	〈旧製品〉 テノミン	: 1984年3月17日																
	テノミン25	: 1987年11月9日																
開発・製造・輸入 発売・販売会社名	製造販売元 : 太陽ファルマ株式会社																	
担当者の連絡先・ 電話番号	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL : 0120-533-030 <a href="https://taiyo-pharma.co.jp">https://taiyo-pharma.co.jp</a>																	

## IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

### 2. IFとは

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

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

### 3. IFの様式・作成・発行

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

### 4. IFの利用にあたって

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

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

## 目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 薬理作用	12
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移、測定法	14
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	15
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	15
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排泄	16
7. CAS登録番号	2	7. 透析等による除去率	16
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
1. 有効成分の規制区分	3	1. 警告内容とその理由	18
2. 物理化学的性質	3	2. 禁忌内容とその理由	18
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 有効成分の確認試験法	4	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 有効成分の定量法	4	5. 慎重投与内容とその理由	19
IV. 製剤に関する項目	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
1. 剤形	5	7. 相互作用	24
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	26
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 高齢者への投与	31
4. 溶出試験	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	11. 小児等への投与	31
6. 製剤中の有効成分の定量法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
7. 力価	7	13. 過量投与	32
8. 容器の材質	7	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）	32
V. 治療に関する項目	8	15. その他の注意	32
1. 効能又は効果	8	16. その他	32
2. 用法及び用量	8		
3. 臨床成績	9		

**IX. 非臨床試験に関する項目**.....

33

1. 一般薬理.....33
2. 毒性.....33

**X. 取扱い上の注意等に関する項目**.....

35

1. 有効期間又は使用期限.....35
2. 貯法・保存条件.....35
3. 薬剤取扱い上の注意点.....35
4. 包装.....35
5. 同一成分・同効薬.....35
6. 国際誕生年月日.....35
7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号.....35
8. 薬価基準収載年月日.....36
9. 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.....36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....36
11. 再審査期間.....36
12. 長期投与の可否.....36
13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....36
14. 保険給付上の注意.....36

**X I. 文献**.....37

1. 引用文献.....37
2. その他の参考文献.....39
3. 文献請求先.....39

**X II. 参考資料**.....40

主な外国での発売状況.....40

**X III. 備考**.....41

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

英国ICI社（現アストラゼネカ社）ではプロプラノロール開発後、臨床上より優れたβ遮断薬の開発を進めてきた。そして1968年に長時間作用型で心臓選択性β1遮断作用が強く、膜安定化作用や内因性交感神経刺激作用のない親水性のアテノロールが合成された。

アテノロールは1976年に高血圧治療剤として英国にて承認され、その後1978年に狭心症、1981年に不整脈治療剤としても承認された。そして現在では、世界80カ国以上で上市され、β遮断薬の基準薬としてWHOが指定するエッセンシャルドラッグにも挙げられている。

本邦では、1976年3月より前臨床試験が実施され、1976年10月より本態性高血圧症（軽症～中等症）と狭心症に対する至適用量の検討が行われた。これらの結果をもとに、本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、不整脈（期外収縮）に対して一般臨床試験及び二重盲検試験が実施され、有用性が確認されたため1983年に承認された。また1984年より実施された洞性頻脈を対象とした一般臨床試験及び二重盲検試験にて有用性が確認されたことから、1987年に洞性頻脈の効能追加が承認された。

その後、腎機能低下例や高齢者など用量調整が必要な患者に対する医療上の要望から、これらの患者を対象として1錠中のアテノロール含有量が半量である25mg錠の臨床試験を実施し、1987年にテノーミン25が承認された。

尚、2000年9月19日付け医薬発第935号（医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて）に従い、販売名変更の代替新規申請を行い、2004年2月9日に承認を受け、テノーミン、テノーミン25を各々テノーミン錠50、テノーミン錠25と名称変更した。

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

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 1日1回1錠で24時間にわたり血圧・心拍数を良好にコントロールする。
- (2) 交感神経の亢進した患者に適した降圧薬である。
- (3) 優れた抗狭心症作用を示す。
- (4) 優れた抗不整脈（頻脈抑制）作用を示す。
- (5) 使用成績調査症例14,883例中、657例（4.4%）に副作用が報告された。主な副作用は、徐脈1.57%（234件）を含む心拍数心リズム障害1.69%（252例）、めまいなどの中枢神経系障害0.84%（126例）、倦怠感などの一般的全身障害0.65%（98例）であった。（再審査終了時）

重大な副作用として、徐脈、心不全、心胸比増大（0.1～5%未満）、房室ブロック、洞房ブロック、失神を伴う起立性低血圧（0.1%未満）、呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴（0.1%未満）、血小板減少症、紫斑病（0.1%未満）が報告されている。

## II. 名称に関する項目

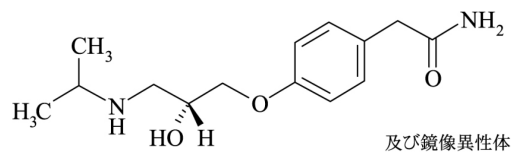
### 1. 販売名

- (1) 和名 テノーミン®錠50、テノーミン®錠25
- (2) 洋名 Tenormin®Tablets 50、Tenormin®Tablets 25
- (3) 名称の由来 Ten : 高血圧 Hypertension  
normin : 正常な normal

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) アテノロール (JAN、日局)
- (2) 洋名 (命名法) Atenolol (JAN、日局、INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ : 266.34

### 5. 化学名(命名法)

2-(4-{(2*RS*)-2-Hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propyloxy}phenyl)acetamide  
(IUPAC命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : ICI 66,082

### 7. CAS 登録番号

CAS: 29122-68-7

### 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～微黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日本薬局方による表現
酢 酸 (100)	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール (99.5)	やや溶けやすい
水	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

ほとんどなし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：152～156℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=9.75±0.08

##### (6) 分配係数<sup>1)</sup>

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

##### (7) その他の主な示性値

メタノール溶液 (1→25) は旋光性を示さない。

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

#### (1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	室温	—	—	褐色ガラス瓶(密栓)	42 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	褐色ガラス瓶(開栓)	6 ヶ月	1 ヶ月保存した場合わずかに乾燥減量が増加したこと以外変化なし	
苛酷試験	温度及び湿度	40℃	82%RH	褐色ガラス瓶(開栓)	6 ヶ月	1 ヶ月保存した場合わずかに乾燥減量が増加したこと以外変化なし	
	光	—	—	室内散光	無包装	3 ヶ月	変化なし
		—	—	蛍光灯 1000lx			
—		—	直射日光				

#### (2) 強制分解による生成物

苛酷試験（酸性条件、アルカリ性条件、加水条件）により、アテノロールの類縁物質のひとつである4-(2'-ヒドロキシ-3'-イソプロピルアミノプロポキシ)フェニル酢酸の生成が認められた。

### 4. 有効成分の確認試験法

日局「アテノロール」の確認試験による。

### 5. 有効成分の定量法

日局「アテノロール」の定量法による。






## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

テノーミン錠50及びテノーミン錠25は白色のフィルムコーティング錠である。

販売名	外 観			直径(mm)	厚さ(mm)	色 調
	表面	裏面	側面			
テノーミン錠50	表面	裏面	側面	約8.2	約4.0	白色
						
テノーミン錠25	表面	裏面	側面	約6.6	約3.1	白色
						

#### (2) 識別コード

テノーミン錠50           ZNC 215 : 50

テノーミン錠25         ZNC 214 : 25

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

テノーミン錠50   : 1錠中アテノロールを50mg含有

テノーミン錠25   : 1錠中アテノロールを25mg含有

#### (2) 添加物

トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、グリセリン、酸化チタン

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

#### 各種条件下における安定性

##### テノーミン錠(25mg錠)

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	室温	—	—	PTP	60ヵ月	変化なし	
	25℃	60%RH	—	PTP ポリエチレン瓶	36ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP	6ヵ月	変化なし	
				ポリエチレン瓶			
苛酷試験	温度及び湿度	40℃	75%RH	—	ガラス瓶(開栓)	3ヵ月	変化なし
	光	—	—	蛍光灯 1000lx	PTP	50日	変化なし

##### テノーミン錠(50mg錠)

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	室温	—	—	PTP	60ヵ月	変化なし	
	25℃	60%RH	—	PTP ポリエチレン瓶	36ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP	3ヵ月	変化なし	
				無色澄明ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	1ヵ月保存した場合わずかに乾燥減量が増加したこと以外変化なし	
				PTP ポリエチレン瓶	6ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度及び湿度	40℃	82%RH	—	褐色ガラス瓶(開栓)	3ヵ月	1ヵ月保存した場合わずかに乾燥減量が増加したこと以外変化なし
	光	—	—	室内散光	PTP	3ヵ月	変化なし
—		—	蛍光灯 1000lx				

#### <参照：無包装時の安定性>

テノーミン錠25を無包装状態で、40℃（遮光）あるいは25℃/75%RH（遮光）の3ヵ月間保存あるいは25℃/60%RH（60万ルクス・時間の曝光）にて保存した場合、外観、含量、硬度及び溶出性に変化は認められなかった。

テノーミン錠50を無包装状態で、40℃（遮光）の3ヵ月間保存した場合、含量に変化（規格内）がみられた。また、25℃/75%RH（遮光）の3ヵ月間保存した場合の溶出性にも変化（規格外）がみられたが、その他変化は認められなかった。

#### 4. 溶出試験

##### 方法

本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアテノロール標準品を105℃で3時間乾燥し、表示量と同量を精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長275nmにおける吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{S1}$ 並びに250nmにおける吸光度 $A_{T2}$ 及び $A_{S2}$ を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

アテノロール ( $C_{14}H_{22}N_2O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \quad \times \quad \times 90$$

$W_s$  : アテノロール標準品の量 (mg)

$C$  : 1錠中のアテノロール ( $C_{14}H_{22}N_2O_3$ ) の表示量 (mg)

溶出規格		
表示量	規定時間	溶出率
25mg	30分	75%以上
50mg	30分	70%以上

##### 結果

本剤は、本規格に適合する。

#### 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

局外規「アテノロール錠」の確認試験法による。

#### 6. 製剤中の有効成分の定量法

局外規「アテノロール錠」の定量法による。

#### 7. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

#### 8. 容器の材質

PTP : ポリプロピレン/アルミニウム

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）  
狭心症  
頻脈性不整脈（洞性頻脈、期外収縮）

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

テノーミン錠50の場合：

通常成人には1錠（アテノロールとして50mg）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、最高量は1日1回2錠（100mg）までとする。

テノーミン錠25の場合：

通常成人には2錠（アテノロールとして50mg）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、最高量は1日1回4錠（100mg）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、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、 $\alpha$ 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に $\alpha$ 遮断剤を併用すること。

（「VIII.2. 禁忌内容とその理由(9)」の項を参照すること。）

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>2)-5)</sup>

本態性高血圧症（軽症～中等症）<sup>2)</sup>、狭心症<sup>3)</sup>、頻脈性不整脈（洞性頻脈<sup>4)</sup>、期外収縮<sup>5)</sup>）に対し、標準薬を対照とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められた。

国内208施設で総計975例について実施された一般臨床試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

有効率 疾患名	有効以上
本態性高血圧症	59.9% (358/598)
狭心症	61.7% (140/227)
洞性頻脈	84.9% (62/73)
期外収縮	58.4% (45/77)

本態性高血圧症については、収縮期血圧が15～27mmHg、拡張期血圧が10～13mmHg低下し、高齢者についても有用性が示された。

狭心症については、発作回数・亜硝酸剤使用量の減少、心電図所見の改善等が認められたが、比較試験ではプロプラノロール塩酸塩に比較し有用性がやや劣るとみられる結果が得られている。

期外収縮については、24時間連続心電図記録法により期外収縮数の減少がみられ、また自覚症状の改善がみられた。

洞性頻脈については、心拍数の減少と自覚症状の改善がみられた。

2) 大島研三他: 医学のあゆみ, 118 (1), 52-66 (1981)

3) 宮下英夫他: 臨牀と研究, 58 (4), 1267-1280 (1981)

4) 池田正男他: 医学のあゆみ, 137 (12), 1031-1041(1986)

5) Yano, K. et al: Drugs, 25 (Suppl. 2), 195-196 (1983)

#### (2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

本剤の国内への導入以前に、英国を含む海外で既に承認され有効性が評価されていた。従って、国内健康成人による第I相臨床試験は実施していない。

本態性高血圧患者176例を対象に、本剤50mgと100mgとの比較を、二重盲検法により検討したところ、心胸比が100mg群で有意の増大を示し、また血清クロール値が両群とも軽度上昇を示した以外、特徴的な副作用は認められなかった<sup>6)</sup>。

6) 大島研三他: 臨床評価, 8 (1), 169-195 (1980)

#### (3) 探索的試験: 用量反応探索試験

##### 1) 本態性高血圧症<sup>7)</sup>

本態性高血圧患者20例を対象に、本剤25mg、50mg、100mgの1日1回投与の用量比較試験を行い、25mgでは効果が不十分であり、50mgおよび100mgで十分な降圧効果がみられたことから、至適用量は1日1回50mgと推定された。

7) Ishizaki, T. et al: Drugs, 25 (Suppl. 2), 42-49 (1983)

## 2) 狭心症<sup>8)</sup>

狭心症患者61例を対象に、本剤50mg1日1回投与から開始し、1日1回200mgまで増量し、8週間治療を行った結果、50mg1日1回投与で有意な抗狭心症効果が見られたが、100mgに増量することにより効果が増強される傾向が見られた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は50mg～100mg、1日1回である。

8) 宮下英夫他: 循環器科, 9 (2) , 139-157 (1981)

## (4) 検証的試験

### 1) 無作為化平行用量反応試験<sup>6)</sup>

本態性高血圧患者176例を対象に、本剤50mgと100mgとの比較を、二重盲検法により検討したところ、50mgと100mgに有用性の差がないことから、1日1回50mg投与が適当であると考えられた。

6) 大島研三他: 臨床評価, 8 (1) , 169-195 (1980)

### 2) 比較試験

#### ① 本態性高血圧症<sup>2)</sup>

軽症及び中等症の本態性高血圧患者を対象に、本剤50mg (1日1回投与) とプロプラノロール塩酸塩60～120mg (1日3分割投与) の効果を二重盲検法により比較した試験では、両群間に有意差は認められなかった。

2) 大島研三他: 医学のあゆみ, 118 (1) , 52-66 (1981)

#### ② 狭心症<sup>3)</sup>

狭心症患者を対象に本剤50～100mg (1日1回投与) とプロプラノロール塩酸塩60～90mg (1日3分割投与) の効果を二重盲検試験により検討した。

狭心発作回数及び亜硝酸剤使用量について、両薬剤とも投与前に比し有意の減少を示したが、両薬剤間に有意差はなかった。

3) 宮下英夫他: 臨床と研究, 58 (4) , 1267-1280 (1981)

#### ③ 頻脈性不整脈 (洞性頻脈、期外収縮)

##### 【洞性頻脈】<sup>4)</sup>

洞性頻脈のみられる患者を対象に本剤50mg (1日1回投与) とカルテオロール10mg (1日2分割投与) の効果を二重盲検比較試験により検討し、本剤の有用性が認められた。

4) 池田正男他: 医学のあゆみ, 137 (12) , 1031-1041(1986)

##### 【期外収縮】<sup>5)</sup>

期外収縮のみられる患者を対象に本剤50mg (1日1回投与) とプロプラノロール塩酸塩60mg (1日3分割投与) の効果を二重盲検試験により検討した結果、本剤はプロプラノロール塩酸塩と同等あるいはそれ以上であることが認められた。

5) Yano, K. et al: Drugs, 25 (Suppl. 2) , 195-196 (1983)

### 3) 安全性試験

#### ①本態性高血圧症<sup>9-12)</sup>

本態性高血圧患者を対象とし、本剤を1年以上にわたって投与した結果、長期連用時においても本剤により良好な血圧コントロールが得られた。

- 9) 三村悟郎他: 薬理と治療, 8 (9), 3333-3341 (1980)
- 10) 中川雅夫他: 薬理と治療, 8 (9), 3305-3312 (1980)
- 11) 内田健三他: 薬理と治療, 8 (9), 3287-3293 (1980)
- 12) 松浦秀夫他: 薬理と治療, 12 (3), 1409-1425 (1984)

#### ②狭心症<sup>13)</sup>

狭心症患者を対象とし、本剤を6～12ヵ月投与した結果、長期投与時においても狭心症に対する有用性が認められた。

- 13) 小田島秀夫他: 薬理と治療, 10 (3), 1589-1603 (1982)

### 4) 患者・病態別試験

#### ①高齢者

平均年齢57～67歳の高齢本態性高血圧症<sup>14-16)</sup>、狭心症<sup>15、16)</sup>、不整脈<sup>15、16)</sup>患者を対象とした臨床試験において、本剤は高齢者においても有用性が認められた。

- 14) 折茂 肇他: Geriat. Med., 26, 1009-1025 (1988)
- 15) 柴田宣彦他: 臨牀と研究, 64 (1), 319-324 (1987)
- 16) 杉田 實他: 薬理と治療, 14 (11), 7025-7032 (1986)

#### ②腎機能障害を有する患者<sup>17)</sup>

血清クレアチニン1.5mg/dL以上の腎機能低下例に本剤25mg/日を投与し、良好な血圧のコントロールが得られた。

- 17) 江藤胤尚他: 臨牀と研究, 63 (12), 4081-4085 (1986)

### (5) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない。

#### 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

交感神経  $\beta$  受容体遮断剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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

降圧作用の機序については十分には解明されていないが、心拍出量の減少<sup>18)</sup>、末梢血管抵抗減少作用<sup>19、20)</sup>、レニン分泌抑制作用<sup>20、21)</sup>等が考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 交感神経 $\beta$ 受容体遮断作用

健康男子<sup>22)</sup>、狭心症患者<sup>23)</sup>でアテノロールはイソプレナリン負荷<sup>22)</sup>及び運動負荷<sup>23)</sup>による心拍数の上昇に拮抗し、心仕事量を減少させ、交感神経  $\beta$  受容体遮断作用を示す。

##### 2) 心臓選択性 ( $\beta_1$ 選択性)

アテノロールの  $\beta_1$  遮断作用はプロプラノロール塩酸塩よりやや弱く、気管及び末梢血管の  $\beta_2$  受容体に対する作用は極めて弱い。

ヒトの心房及び気管支の筋肉標本を用いた *in vitro* 実験で、アテノロールの  $\beta_1$  選択性はプロプラノロール塩酸塩、ピンドロール、メトプロロールより高く、アセブトロールとほぼ同等であった<sup>24)</sup>。

臨床的にも、アテノロールは可逆性の閉塞性気道疾患を有する患者の呼吸機能に及ぼす影響は少なかった<sup>25)</sup>。

##### 3) 降圧作用

アテノロールは本態性高血圧症患者に対し1日1回連日経口投与により24時間にわたって安定した降圧作用を示した<sup>19、26)</sup>。また血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度を低下させ、全末梢血管抵抗を減少させた<sup>20)</sup>。

##### 4) 抗狭心症作用<sup>23)</sup>

労作性狭心症患者にアテノロール50mgを投与し、その慢性効果を検討したところ、運動負荷時の **peak** 心拍数、**peak** 収縮期血圧、**peak PRP** (心拍数×収縮期血圧) は投与後有意に減少し、運動持続時間は有意に延長した。



#### 5) 抗不整脈作用

麻酔ネコを用いた実験で、アドレナリン静注投与による心室性不整脈に対し、アテノロールは0.7mg/kg i. v.で拮抗した<sup>社内資料</sup>。

洞房結節を破壊し、一定頻度で心房ペーシングした麻酔開胸犬において、アテノロールは心房His束伝導時間（AH時間）を用量依存的に延長した。房室結節機能的不应期は、アテノロールによるAHの延長に対応して用量依存的に延長し、心房筋有効および機能的不应期も用量依存的に延長した<sup>27)</sup>。

#### 6) その他

ウサギ心房、心室筋標本を用いた電気生理学的実験において膜安定化作用を示さなかった<sup>28)</sup>。

イヌ<sup>29)</sup>、ラット<sup>30)</sup>を用いた実験で、アテノロールは内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移、測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間 <sup>7, 社内資料)</sup>

本態性高血圧患者（軽症～中等症）において、本剤25mg、50mg、100mgを1日1回連続経口投与したとき最高血中濃度到達時間は3.5～4.6時間であった。

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 健康成人 <sup>7, 社内資料)</sup>

本態性高血圧症患者に本剤25mg、50mgを1日1回連続経口投与したときの血中濃度パラメータを以下に示す。

##### 血中濃度パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
25mg(n=5)	4.6±1.9	92.8±32.5	7.88±3.52	920.9	1077.2
50mg(n=5)	3.8±0.4	159.8±54.6	10.8±2.7	1689.9	2168.1

(T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> : 平均±S.D.、AUC : 平均)

##### 2) 小児

該当資料なし

##### 3) 高齢者

該当資料なし

##### 4) 腎機能障害を有する患者

① 高血圧症の男性12例を2群に分け、血清クレアチニン1.5mg以上の腎機能低下例（I群、6例）にはアテノロール25mgを、血清クレアチニン1.5mg未満の腎機能正常例（II群、6例）にはアテノロール50mgを4週間投与した結果、以下のとおりであった<sup>17)</sup>。

i) I群とII群の血中濃度は全体として有意差はなかったが、消失半減期の平均値はI群で13.7時間、II群で6.7時間、AUCの平均値はI群6388ng·hr/mL、II群3760ng·hr/mLであり、いずれもII群に比較しI群が有意に大であった。

ii) 糸球体ろ過値と消失半減期との間には逆相関を認めた。

② 12例の腎機能異常患者に本剤100mgを1回経口投与し、72時間にわたって血中および尿中レベルについて検討したところ、クレアチニン・クリアランスの低下とともに、最高血中濃度到達時間の遅延、24時間後の血中濃度の増加がみられた。

血中消失半減期は腎不全の進行に伴い6時間から100時間まで延長し、消失率の低下とAUCの増加の間には相関が認められた。

腎機能が低下している患者には投与量を調節する必要がある<sup>31)</sup>。（外国人での試験成績）

(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

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ(外国人での試験成績)<sup>32)</sup>

約50% (経口)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス(外国人での試験成績)<sup>33)</sup>

97.5mL/分

(5) 分布容積(外国人での試験成績)<sup>33)</sup>

約76L

(6) 血漿蛋白結合率(外国人での試験成績)<sup>34)</sup>

約3% (透析平衡法)

3. 吸収(外国人での試験成績)

約50%が消化管から吸収され<sup>33)</sup>、肝臓で初回通過効果を受けずに体循環に入る。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性(外国人での試験成績)<sup>35)</sup>

アテノロールはプロプラノロール、メトプロロールに比べ脳内移行が少ないことが脳外科手術を必要とした患者7例について示されている。

	脳/血漿中濃度比
アテノロール 100mg/日(n=3)	0.1
プロプラノロール 80mg×2/日(n=3)	17
メトプロロール 100mg×2/日(n=1)	14

(2) 胎児への移行性(外国人での試験成績)<sup>36, 37)</sup>

出産前の高血圧患者に本剤を経口投与した場合、胎盤を通過することが示されている。

(3) 乳汁中への移行性(外国人での試験成績)<sup>38, 39)</sup>

授乳中の高血圧患者に本剤を経口投与した場合、母乳中へ高濃度に移行することが示されている。

(4) 髄液への移行性(外国人での試験成績)<sup>35)</sup>

本剤はメトプロロールに比べ髄液への移行が少ないことが、腰椎穿刺を必要とした患者について示されている。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路(外国人での試験成績)<sup>33)</sup>

アテノロールは肝臓でほとんど代謝をうけない。

(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(外国人での試験成績)<sup>33)</sup>

経口投与により、約50%が消化管から速やかに吸収され、肝臓における初回通過効果を受けずに体循環に入る。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率(外国人での試験成績)<sup>33)</sup>

健康男子に本剤を経口投与した場合、グルクロン酸抱合体、アミド側鎖の水酸化体等をわずかに生成する。主代謝産物の薬理活性はほとんどなく本剤経口投与におけるβ受容体遮断作用にはほとんど影響を及ぼさない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位(外国人での試験成績)<sup>33)</sup>

主に腎経路で尿中に排泄される。

(2) 排泄率(外国人での試験成績)<sup>33)</sup>

健康男子に本剤を経口投与した場合、尿中、糞中から投与量のそれぞれ約50%が回収されたが、その90%は未変化体であった。

(3) 排泄速度(外国人での試験成績)<sup>社内資料)</sup>

尿中排泄半減期は約9時間であった。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析(外国人での試験成績)<sup>40)</sup>

12時間の腹膜透析により血漿濃度は26%低下した。

(2) 血液透析(外国人での試験成績)<sup>40, 41)</sup>

血液透析により血漿濃度は34%<sup>40)</sup>～50%<sup>41)</sup>低下した。

(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

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

$\beta$ 遮断剤は、まれに過敏症を起こすことが知られている<sup>42)</sup>。本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性がある。

(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 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]

(解説)

アシドーシスでは、血液pHの低下により心筋収縮力が低下し、また、心筋のカテコールアミンに対する反応性の低下が起こる<sup>43)</sup>。このような状態に、 $\beta$ 遮断剤を投与すると心筋収縮抑制がさらに顕著となり、危険であると考えられる。

(3) 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック (Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者 [これらの症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

$\beta$ 遮断剤は交感神経刺激に拮抗して心拍数を減少させ、また房室伝導速度を抑制する。そのため、 $\beta$ 遮断剤の投与は上記のような状態をいっそう悪化させることが考えられ、投与は禁忌である。洞機能不全のある患者に $\beta$ 遮断剤(プロプラノロール塩酸塩)を静脈内投与したとき、重度の徐脈や洞機能の抑制がみられたとの報告<sup>44)</sup>がある。

(4) 心原性ショックのある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

心筋のポンプ作用の急性障害に対する代償的な交感神経系作用を $\beta$ 遮断剤が拮抗するため、投与は禁忌である。

(5) 肺高血圧による右心不全のある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

僧帽弁狭窄を合併する肺高血圧と右心不全の患者に、本剤を投与して、心拍出量が著明に減少し、重度の低血圧をきたしたとの報告<sup>45)</sup>がある。

(6) うっ血性心不全のある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

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<sup>46)</sup>、 $\beta$ 遮断剤はこの作用に拮抗するので、投与は禁忌である。

うっ血型心筋症(拡張型心筋症)の患者に頻拍を抑えて左室駆出分画を改善する目的で本

剤を投与したところ、心原性ショックをきたした例<sup>47)</sup>が報告されている。

(7) 低血圧症の患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

本剤は血圧降下作用があるため、投与前血圧が低い患者に本剤を投与するとさらに血圧が低下する可能性が考えられる。

(8) 重度の末梢循環障害のある患者 (壊疽等) [症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

$\beta$ 遮断剤は、 $\beta_2$ 受容体遮断により末梢血管の拡張作用を抑制する。

本剤は $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断剤であり、非選択性 $\beta$ 遮断剤に比べ末梢血管への影響が比較的小さいと考えられるが、心臓選択性は相対的なものであり、末梢循環を低下させる可能性がある。

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

重度でない末梢循環障害のある患者の場合にも、慎重に投与すること。

(9) 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]

(解説)

褐色細胞腫の患者に、 $\beta$ 遮断剤を単独投与すると交感神経 $\alpha$ 受容体刺激による血管収縮が優位となり、著明な血圧上昇がみられることがある<sup>48)</sup>ため、本剤を単独で投与しないこと。投与する場合には、 $\alpha$ 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に $\alpha$ 遮断剤を併用すること。

未治療の褐色細胞腫の患者に、著明な高血圧等の治療のために本剤を投与したところ、血圧が240/160mmHgに上昇したとの報告<sup>49)</sup>がある。

(「V.2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。)

### 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.2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。)

### 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 [気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがあるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。]

(解説)

$\beta$ 遮断剤投与による $\beta_2$ 受容体の遮断は、交感神経 $\beta_2$ 受容体刺激による気管支拡張作用を妨げる。本剤は $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断剤であり、非選択性 $\beta$ 遮断剤に比べ気管支への影響が比較的小さいと考えられるが、 $\beta_1$ 選択性は相対的なものであるため慎重に投与すること。

本剤を喘息患者に投与したところ、呼吸困難や喘鳴等の症状が悪化した報告<sup>50)</sup>がある。

(2) うっ血性心不全のおそれのある患者 [心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。]

(解説)

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

(「VIII.7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」を参照すること。)

なお、すでに心不全と診断されている場合には、 $\beta$ 遮断剤の投与は禁忌である。

(「VIII.2. 禁忌内容とその理由 (6)」を参照すること。)

(3) 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者 [低血糖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。]

(解説)

$\beta$ 遮断剤 (プロプラノロール) で低血糖の警告徴候である頻脈、動悸等の症状をマスクするとの報告<sup>51)</sup>があり、血糖値に注意する必要がある。

中枢作用のある $\beta$ 遮断剤 (メトプロロール、プロプラノロール等) により低血糖の主な警告徴候の1つである発汗は増強されるとの報告<sup>52)</sup>がある。

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

また、プロプラノロール塩酸塩を長期間絶食状態の患者に投与したところ、低血糖症状を発現したとの報告<sup>53)</sup>があり、このような患者では慎重に投与すること。

(4) 重篤な肝障害のある患者 [薬物の代謝が影響をうける可能性がある。]

(解説)

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

(5) 重篤な腎障害のある患者 [薬物の排泄が影響をうける可能性があるため、クレアチニン・クリアランス値が35mL/分、糸球体ろ過値が35mL/分以下の場合は投与間隔をのばすなど、慎重に投与すること。]

(解説)

本剤は投与量の多くが未変化体として、腎より排泄されるので、腎不全時の体内蓄積を避ける目的で、減量したり投与間隔を延ばすなど用法の変更が勧められる。

(「VII.1. 血中濃度の推移、測定法 (3) 通常用量での血中濃度<sup>4)</sup> 腎機能障害を有する患者」の項を参照すること。)

(6) 甲状腺中毒症の患者 [中毒症状をマスクするおそれがある。]

(解説)



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

狭心症を合併している甲状腺中毒症の患者で、以前より投与されていた $\beta$ 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）を減量したところ、甲状腺中毒症の症状が現れ、そのため、狭心症の症状が悪化したとの報告<sup>54)</sup>がある。

(7) 重度でない末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

$\beta$ 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）の投与は、レイノー症候群や間欠性跛行症等の末梢循環障害を悪化させることを示唆する報告<sup>55)</sup>がある。

(8) 徐脈のある患者（〔禁忌〕の項(3)参照）〔徐脈が悪化するおそれがある。〕

(解説)

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

（「VIII.2. 禁忌内容とその理由（3）」の項を参照すること。）

(9) 房室ブロック（I度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

房室ブロック（I度）では、房室伝導時間の延長がみられるが、 $\beta$ 遮断剤は房室結節伝導時間を延長させる<sup>56)</sup>ため、本剤などの投与により症状を悪化させるおそれがある。

なお、II度、III度の房室ブロックがある場合には本剤の投与は禁忌である。

（「VIII.2. 禁忌内容とその理由（3）」の項を参照すること。）

(10) 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

$\beta$ 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）投与により異型狭心症が悪化したとの報告<sup>57)</sup>がある。 $\beta$ 遮断剤投与による異型狭心症の悪化の機序については、明らかにされていないが、 $\beta$ 遮断剤投与により冠動脈はとくに $\alpha$ 受容体の影響下に置かれ、ストレスなどによりノルアドレナリンの分泌が高まった場合、 $\alpha$ 受容体の刺激作用が強く現れて冠スパズムが惹起されると考えられている<sup>58)</sup>。

(11) 高齢者〔「2.重要な基本的注意」及び「5.高齢者への投与」の項参照〕

(解説)

高齢者では一般に生理機能（心機能、腎機能等）が低下しているので、過度の血圧低下や心機能抑制（徐脈、心停止、心不全等）に注意する必要がある。また、過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

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おり、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行い、また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意

する必要がある。

特に高齢者においても同様の注意が必要であるが、これは、高齢者高血圧例では明らかな発作の既往がない場合でも、無症候性心血管系疾患が存在することが多い<sup>59)</sup>との報告があり、狭心症以外の疾患で本剤を投与している場合でも同様の注意が必要である。

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

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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、減量又は中止すること。また、必要に応じ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。

(解説)

本態性高血圧症、狭心症、不整脈の治療は長期にわたる場合が多いので定期的な心機能等の検査を行い副作用の有無に注意するとともに、患者の症状にあわせて使用法を考慮する。

(2) 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、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。

(解説)

狭心症患者に投与されているプロプラノロール塩酸塩を突然中止した時、狭心症の悪化、不整脈、心筋梗塞あるいは突然死が起ったとする報告<sup>60, 61)</sup>がある。

また、本剤を含む多剤併用により血圧がコントロールされていた高血圧の患者において、本剤の副作用（抑うつ、疲労感、性欲減退）のため、本剤を6日間で徐々に減量したところ、8日目に重篤な頭痛、不隠、不眠症、視力の変化、動悸、頻脈を伴う過度の血圧上昇がみられた。

本剤の再投与により、血圧はその後回復し、症状は速やかに軽減した<sup>62)</sup>。

(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。

(解説)

甲状腺中毒症においてβ遮断剤により甲状腺機能亢進症の頻脈等の臨床症状が隠蔽されることがある。またβ遮断剤の投与を突然中止すると甲状腺中毒の急性発作に陥ることがあるので、甲状腺中毒症の疑いのある患者で本剤の投与を中止する場合は厳重に観察を行うこと。

（「VIII.5. 慎重投与内容とその理由（6）」を参照すること。）

(4) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。

(解説)

手術時には、麻酔により交感神経活性は低下しており、本剤の投与は交感神経活性の低下

を増強させることが考えられる。また、手術による侵襲過程ではこれに対する生体防御反応が働くと考えられるが、本剤はこの生体防御反応を抑制する作用があるため注意を要する。

(5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

(解説)

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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等 β遮断剤(チモロール等の点眼剤を含む)等 <sup>63)</sup>	交感神経系の過剰の抑制(徐脈、心不全等)をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤 <sup>64)</sup> インスリン、 トルブタミド、 アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状(頻脈等)をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 通常、カテコールアミンは心拍数を増加させるが、心臓のβ1受容体が遮断されていると、心拍数の増加が起きず、頻脈のような低血糖症状がマスクされるためと考えられている。
カルシウム拮抗剤 <sup>65-67)</sup> ベラパミル、 ジルチアゼム、 ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。 また、ジヒドロピリジン系薬剤でも低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	相互に作用(心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等)を増強させる。
クロニジン <sup>68)</sup>	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇、頭痛、嘔気等)を増強する可能性がある。 クロニジン中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察	クロニジン投与されている患者でクロニジン中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。 β遮断剤が投与されていると、

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	した後、クロニジンを中止すること。また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合には、クロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	カテコールアミンによる $\alpha$ 刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
クラスⅠ抗不整脈剤 <sup>69)</sup> ジソピラミド、 プロカインアミド、 アジマリン等 クラスⅢ抗不整脈剤 <sup>70)</sup> アミオダロン等	過度の心機能抑制（徐脈、心不全等）があらわれ、心停止/洞停止に至る可能性があるため、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。 $\beta$ 遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
麻酔剤 <sup>71)</sup> セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増強することがある。また、過度の心機能抑制（徐脈、心不全等）があらわれ、心停止/洞停止に至る可能性がある。 陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。 $\beta$ 遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。 また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
ジギタリス製剤 <sup>72、73※)</sup>	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、 $\beta$ 遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。
非ステロイド性抗炎症剤 <sup>74)</sup> 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生成を阻害する。
交感神経刺激剤 <sup>75)</sup> アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	相互に作用を減弱させる。 $\alpha$ 刺激作用を有する薬剤の場合には、本剤により交感神経刺激剤の $\beta$ 刺激作用が抑制され、 $\alpha$ 刺激作用が優位となり、血管収縮が起こる。
フィンゴリモド <sup>76)</sup>	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

※プロプラノロール塩酸塩での報告

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 発生状況の概要

使用成績調査症例14,883例中、657例（4.4%）に副作用が報告された。主な副作用は、徐脈1.57%（234件）を含む心拍数心リズム障害1.69%（252例）、めまいなどの中枢神経系障害0.84%（126例）、倦怠感などの一般的全身障害0.65%（98例）であった。（再審査終了時）

#### 1) 重大な副作用

- ①徐脈、心不全、心胸比増大（0.1～5%未満）；房室ブロック、洞房ブロック、失神を伴う起立性低血圧（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- ②呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- ③血小板減少症、紫斑病（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒等	
眼 <sup>注)</sup>		視力異常、霧視、涙液分泌減少
循環器	低血圧	胸部圧迫感、動悸、四肢冷感、レイノー症状、間欠性跛行
精神神経系	頭痛、めまい・眩暈	不眠、眠気、うつ状態、耳鳴、耳痛、錯乱、悪夢、気分の変化、精神変調
消化器		口渇、悪心・嘔吐、食欲不振、腹部不快感、下痢、軟便、便秘、腹痛等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	胆汁うっ滞性肝炎
腎臓		BUN、クレアチニンの上昇等
その他	倦怠・脱力感、しびれ感、浮腫・末梢性浮腫、高脂血症	脱毛、冷汗、頻尿、高血糖、高尿酸血症、CK(CPK)の上昇、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、勃起障害

<sup>注)</sup> 異常が認められた場合には投与を中止すること。

## 1) 重大な副作用と初期症状

### ①徐脈、心不全、心胸比増大（0.1～5%未満）：

房室ブロック、洞房ブロック、失神を伴う起立性低血圧（0.1%未満）：

初期症状：脈が遅くなる、運動・動作時に息切れがする、倦怠感、易疲労感、浮腫、尿量減少、起坐呼吸など

発生原因： $\beta$ 受容体遮断による陰性変力作用、陰性変時作用、陰性変伝導作用により生じるとされている<sup>77)</sup>。また、心拍出量の減少を含むさまざまな機序が関与して血圧を低下させると考えられている<sup>80)</sup>。

処置方法：このような症状があらわれた場合には減量又は中止する。  
さらに必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物、 $\beta_1$ 刺激薬を投与するなど適切な処置を行う。

### ②呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴（0.1%未満）：

初期症状：胸部ひっ迫、喘息、呼吸困難（息切れ発作）など

発生原因：気管支平滑筋への $\beta_2$ 受容体遮断により生じると考えられている<sup>77)</sup>。  
本剤は $\beta_1$ 選択性ではあるが、選択性は相対的なものであるため、気管支にも影響がでる可能性が考えられる。

処置方法：このような症状があらわれた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行う。

### ③血小板減少症、紫斑病（0.1%未満）：

初期症状：点状出血、紫斑性の皮疹、鼻血、歯肉出血、悪寒・発熱など

発生原因：免疫学的なものに基づくと考えられている<sup>78)</sup>。  
薬剤惹起性免疫性血小板減少症では、薬剤に対する抗体の出現が大きな役割を担っている<sup>79)</sup>。（抗体産生をあらかじめ予測することは不可能である。）

処置方法：このような症状があらわれた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行う。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(承認時迄の調査症例1,270例及び1983年9月21日から1989年9月20日にかけて行われた使用成績調査症例14,883例の結果)

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 昭和58年 9月21日～平成 元年9月20日	計
調査施設数①		151	1,697	1,848
調査症例数②		1,270	14,883	16,153
副作用発現症例数③		196	657	853
副作用発現件数④		262	835	1,097
副作用発現症例率 (③/②×100)(%)		15.43	4.41	5.28
副作用の種類		副作用発現件数(%)※		
<b>皮膚付属器官障害</b>		<b>4 (0.31)</b>	<b>20 (0.13)</b>	<b>24 (0.15)</b>
光線過敏性反応		1(0.08)	-	1(0.00)
湿疹		-	1(0.00)	1(0.00)
蕁麻疹		-	1(0.00)	1(0.00)
癢		-	4(0.02)	4(0.02)
脱毛(症)		-	1(0.00)	1(0.00)
皮疹(膿疱性)		-	1(0.00)	1(0.00)
多汗		1(0.08)	3(0.02)	4(0.02)
発疹		2(0.16)	9(0.06)	11(0.07)
<b>中枢末梢神経系障害</b>		<b>50 (3.94)</b>	<b>126 (0.84)</b>	<b>176 (1.09)</b>
眩暈		-	8(0.05)	8(0.05)
感覚異常		-	2(0.01)	2(0.01)
神経痛		-	1(0.00)	1(0.00)
頭痛		25(1.97)	27(0.18)	52(0.32)
両下腿痠直		-	1(0.00)	1(0.00)
知覚減退		7(0.55)	23(0.15)	30(0.19)
歩行異常		-	1(0.00)	1(0.00)
めまい		28(2.20)	87(0.58)	115(0.71)
<b>視覚障害</b>		<b>5 (0.39)</b>	<b>1 (0.00)</b>	<b>6 (0.04)</b>
視力異常		5(0.39)	-	5(0.03)
眼球乾燥		-	1(0.00)	1(0.00)
<b>聴覚前庭障害</b>		<b>2 (0.16)</b>	<b>4 (0.02)</b>	<b>6 (0.04)</b>
耳痛		1(0.08)	-	1(0.00)
耳鳴		1(0.08)	4(0.02)	5(0.03)

副作用の種類	副作用発現件数(%)※		
<b>その他の特殊感覚障害</b>	-	<b>2 (0.01)</b>	<b>2 (0.01)</b>
味覚倒錯	-	2(0.01)	2(0.01)
<b>神経障害</b>	<b>14 (1.10)</b>	<b>13 (0.08)</b>	<b>27 (0.17)</b>
神経病性うつ病	1(0.08)	-	1(0.00)
感情鈍麻	-	2(0.01)	2(0.01)
頻眠	2(0.16)	7(0.04)	9(0.06)
不眠(症)	11(0.87)	2(0.01)	13(0.08)
魔夢	-	2(0.01)	2(0.01)
多夢	-	1(0.00)	1(0.00)
<b>胃腸系障害</b>	<b>39 (3.07)</b>	<b>45 (0.30)</b>	<b>84 (0.52)</b>
嘔気	1(0.08)	12(0.08)	13(0.08)
嘔吐	5(0.39)	1(0.00)	6(0.04)
下痢	12(0.94)	9(0.06)	21(0.13)
口内乾燥	3(0.24)	7(0.04)	10(0.06)
消化不良	8(0.63)	4(0.02)	12(0.07)
食欲不振	4(0.31)	5(0.03)	9(0.06)
舌炎	-	1(0.00)	1(0.00)
腹痛	11(0.87)	11(0.07)	22(0.14)
便秘	2(0.16)	1(0.00)	3(0.02)
胃腸症状	-	1(0.00)	1(0.00)
<b>肝臓胆管系障害</b>	<b>1 (0.08)</b>	<b>30 (0.20)</b>	<b>31 (0.19)</b>
肝機能異常	-	11(0.07)	11(0.07)
肝細胞性障害	-	5(0.03)	5(0.03)
AST(GOT)上昇(血清)	-	9(0.06)	9(0.06)
ALT(GPT)上昇(血清)	-	10(0.06)	10(0.06)
トランスアミナーゼ 上昇(血清)	1(0.08)	3(0.02)	4(0.02)
<b>代謝栄養障害</b>	<b>1 (0.08)</b>	<b>35 (0.23)</b>	<b>36 (0.22)</b>
クレアチンフォスフォ キナーゼ上昇	1(0.08)	6(0.04)	7(0.04)
高血糖	-	4(0.02)	4(0.02)
高コレステロール血症	-	4(0.02)	4(0.02)
高脂血症	-	5(0.03)	5(0.03)
高尿酸血症	-	8(0.05)	8(0.05)
糖尿病悪化	-	2(0.01)	2(0.01)
高トリグリセライド血症	-	11(0.07)	11(0.07)

※ただし器官別分類は副作用発現例数(%)



副作用の種類	副作用発現件数(%)※		
<b>心臓血管障害</b>	<b>20 (1.57)</b>	<b>76 (0.51)</b>	<b>96 (0.59)</b>
E C G 異常	-	1(0.00)	1(0.00)
高血圧	-	1(0.00)	1(0.00)
失神	-	1(0.00)	1(0.00)
心疾患	12(0.94)	10(0.06)	22(0.14)
心不全	2(0.16)	14(0.09)	16(0.10)
低血圧	1(0.08)	29(0.19)	30(0.19)
浮腫	-	3(0.02)	3(0.02)
末梢性浮腫	5(0.39)	2(0.01)	7(0.04)
浮腫(下腿)	-	2(0.01)	2(0.01)
心肥大	-	14(0.09)	14(0.09)
<b>心筋心内膜心膜心臓弁障害</b>	<b>-</b>	<b>4 (0.02)</b>	<b>4 (0.02)</b>
狭心症	-	4(0.02)	4(0.02)
<b>心拍数心リズム障害</b>	<b>60 (4.72)</b>	<b>252 (1.69)</b>	<b>312 (1.93)</b>
アダムス・ストークス症候群	-	1(0.00)	1(0.00)
A V ブロック	2(0.16)	8(0.05)	10(0.06)
期外収縮	-	6(0.04)	6(0.04)
脚ブロック	-	1(0.00)	1(0.00)
徐脈	53(4.17)	234(1.57)	287(1.78)
心悸亢進	7(0.55)	5(0.03)	12(0.07)
心ブロック	1(0.08)	1(0.00)	2(0.01)
心房細動	-	3(0.02)	3(0.02)
頻脈	-	1(0.00)	1(0.00)
不整脈	-	2(0.01)	2(0.01)
<b>心臓外血管障害</b>	<b>2 (0.16)</b>	<b>6 (0.04)</b>	<b>8 (0.05)</b>
末梢性虚血	2(0.16)	6(0.04)	8(0.05)
<b>呼吸系障害</b>	<b>9 (0.71)</b>	<b>40 (0.26)</b>	<b>49 (0.30)</b>
咽頭部絞扼感	-	1(0.00)	1(0.00)
咽頭炎	-	1(0.00)	1(0.00)
喀痰増加	-	1(0.00)	1(0.00)

副作用の種類	副作用発現件数(%)※		
気管支炎	-	3(0.02)	3(0.02)
痙攣(気管支)	1(0.08)	14(0.09)	15(0.09)
呼吸困難	4(0.31)	10(0.06)	14(0.09)
呼吸障害	-	1(0.00)	1(0.00)
呼吸不全	-	1(0.00)	1(0.00)
咳	-	5(0.03)	5(0.03)
喘鳴	4(0.31)	5(0.03)	9(0.06)
去痰困難	-	1(0.00)	1(0.00)
かぜ症候群	-	1(0.00)	1(0.00)
<b>泌尿系障害</b>	<b>1 (0.08)</b>	<b>9 (0.06)</b>	<b>10 (0.06)</b>
N P N 上昇	-	2(0.01)	2(0.01)
腎機能異常	-	3(0.02)	3(0.02)
B U N 上昇	-	4(0.02)	4(0.02)
排尿頻度	1(0.08)	1(0.00)	2(0.01)
<b>一般的全身障害</b>	<b>34 (2.68)</b>	<b>98 (0.65)</b>	<b>132 (0.82)</b>
活力低下	-	1(0.00)	1(0.00)
浮身感	-	2(0.01)	2(0.01)
悪寒	-	1(0.00)	1(0.00)
浮腫(顔面)	-	8(0.05)	8(0.05)
胸痛	1(0.08)	7(0.04)	8(0.05)
体重増加	-	1(0.00)	1(0.00)
発熱	-	1(0.00)	1(0.00)
肥満(症)	-	1(0.00)	1(0.00)
疲労	-	3(0.02)	3(0.02)
倦怠(感)	33(2.60)	40(0.26)	73(0.45)
浮腫	-	11(0.07)	11(0.07)
ほてり	-	1(0.00)	1(0.00)
末梢性浮腫	-	7(0.04)	7(0.04)
無力症	-	21(0.14)	21(0.13)
浮腫(下腿)	-	5(0.03)	5(0.03)
<b>抵抗機能障害</b>	<b>-</b>	<b>1 (0.00)</b>	<b>1 (0.00)</b>
口内炎(アフタ性)	-	1(0.00)	1(0.00)

(社内集計)

(注) 集計した副作用には因果関係が不明とされたものも含む。

### (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

(使用成績調査症例14,883例の結果)

基礎疾患別副作用発現頻度

基礎疾患	副作用発現率 (%)
高血圧症	4.48
虚血性心疾患	3.79
不整脈	4.48
その他の疾患	2.33
不明	7.69
総症例	4.41

合併症別副作用発現頻度

合併症	副作用発現率 (%)
なし	4.02
あり	5.11
不明	7.94
総症例	4.41

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往症のある患者には投与しないこと。

(解説)

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由 (1)」を参照すること。

ときに発疹、そう痒等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。

(解説) 80)

アナフィラキシー反応のメディエーターであるヒスタミンの合成と放出をβ交感神経刺激が抑制すると言われており、β遮断薬がこれを遮断するために、アナフィラキシーが起りやすくなると考えられている。

(症例1)<sup>81)</sup>

心臓発作後の治療として、本剤とアスピリン、痛風治療のため、アロプリノール服用中にスズメバチに頭を刺され、30秒以内に骨盤及び手掌にそう痒感発現、3分以内に口唇と舌の腫脹及び広範囲に及ぶ蕁麻疹が、5分後にはアナフィラキシーショックが発現した例が報告されている。病院に収容時、血圧80/40mmHgで、時々、半昏睡状態となった。ヒドロコルチゾンと抗ヒスタミン剤投与により翌日、回復し、手掌のそう痒感は、退院の24時間後に回復した。

(症例2)<sup>80)</sup>

再発性血管神経性浮腫の既往があり、高血圧治療のため本剤、ヒドララジン及びシクロペンチアジドを投与していた患者で蕁麻疹、血圧低下、浮腫等の症状が発生した例が報告されている。血清タンパク溶液、生理食塩水、クロルフェニラミン及びヒドロコルチゾンが投与された。血圧は上昇し、降圧薬の投与は中止、プレドニゾン、テルフェナジンが投与され、症状は回復した。

## 9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- ① 高齢者では一般に生理機能（心機能、腎機能等）が低下しているため、過度の血圧低下や心機能抑制（徐脈、心停止、心不全等）に注意すること。
- ② 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。
- ③ 休薬を要する場合は、徐々に減量する（「重要な基本的注意」の項参照）。

（解説）

「Ⅷ.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤は胎盤を通過し、臍帯血にあらわれる。また、高血圧症の妊婦への投与により胎児の発育遅延が認められたとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解説）

「Ⅶ.4. 分布(2)胎児への移行性」の項を参照すること。

(2) 母乳中へ高濃度に移行するので、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

（解説）

「Ⅶ.4. 分布(3)乳汁中への移行性」の項を参照すること。

(3) 妊娠中及び授乳中の投与により、新生児に低血糖、徐脈があらわれたとの報告がある。

（解説）

「Ⅶ.4. 分布(2)胎児への移行性及び(3)乳汁中への移行性」の項を参照すること。

## 11. 小児等への投与

低出産体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

過度の徐脈をきたした場合は、まずアトロピン硫酸塩水和物（1～2mgを静注）を投与し、更に必要に応じて $\beta_1$ 刺激剤であるドブタミン（毎分2.5～10 $\mu$ g/kgを静注）を投与する。グルカゴン（10mgを静注）が有効であったとの報告もある。

（解説）<sup>82)</sup>

過度の徐脈をきたした場合、まずアトロピン硫酸塩水和物で副交感神経を遮断させる。さらに必要に応じて $\beta$ 刺激剤を投与する。本剤は $\beta_1$ レセプター選択性であるため、非選択性 $\beta$ 刺激剤の使用は、 $\beta_2$ レセプターを必要以上に刺激し、血管拡張を起こし、過度の血圧低下をきたす危険が考えられる。ドブタミン等の $\beta_1$ レセプター選択性刺激剤を投与することが望ましい。

（症例）<sup>83)</sup>

冠動脈疾患、冠動脈バイパス手術、アルコール中毒の既往歴のある61歳の白人男性が本剤60錠（3,000mg）とアルコールを同時に服用した。救急隊到着直後、失神。血圧測定不能、結節性調律20/分。30分後、救急部に搬入。脈拍なく、心肺救急蘇生法を開始した。心電図で心拍数12/分の洞徐脈を示す。外部ペースメーカー使用、その後経静脈ペースメーカーに切り替えた。胃洗浄を行ったが錠剤は回収されず、活性炭を4～12時間おきに与えた。ICUに移り、心拍数80/分でペーシングを継続。血圧70/50mmHg、体温34℃となる。ドパミン、イソプレナリン、グルカゴン等による処置、アテノロールを除去するために血液透析を実施し、回復した。

### 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）

薬剤交付時:

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

### 15. その他の注意

アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他の $\beta$ 遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。

（解説）

「Ⅷ.8. 副作用(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法」の項を参照のこと。

### 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>84)</sup>

アテノロールは、中枢神経系（マウス、ラット、ネコ）、末梢神経系（ネコ）、消化器系（マウス、ラット）に対し特記すべき影響を及ぼさなかった。呼吸器系（ネコ）に対しても、静脈内投与時に血圧下降に伴う一過性で軽度の反射性興奮を示したが、プロプラノロールと比較してより軽度であった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>85)</sup>

LD<sub>50</sub>値 (mg/kg)

動物	投与経路			
	経口	皮下	静脈内	
マウス	雄	>2000	>400	57.0
	雌	>2000	>400	71.5
ラット	雄	>2000	>600	95.0
	雌	>2000	>600	77.0

#### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性:

亜急性毒性試験は、ラット<sup>86)</sup>、イヌ<sup>社内資料)</sup>で行われ、ラットにおいて高用量投与で自然発生心筋炎の促進がみられたが、これは類似薬にもしばしばみられる所見である。

慢性毒性:

慢性毒性試験は、ラット<sup>86)</sup>、イヌ<sup>社内資料)</sup>で行われ、イヌでは特に問題となる所見は認められず、ラットでは亜急性毒性試験の場合と同様に自然発生心筋炎の促進が認められた。

#### (3) 生殖発生毒性試験<sup>87-90)</sup>

生殖試験はラット、ウサギで行われ、高用量投与で胎仔死亡率の増加や発育遅延などがみられたが、催奇形性作用は認められなかった。最大無作用量はラット20mg/kg、ウサギ100mg/kgであった。

#### (4) その他の特殊毒性

1) 溶血性<sup>(社内資料)</sup>

ヒト血液に対する溶血性は認められていない。

2) がん原性<sup>(社内資料)</sup>

Wistar系ラット、C57B1/10J系マウスについてアテノロールは投与量300mg/kg（経口）までの実験で発癌性を示さなかった。

3) 抗原性<sup>(社内資料)</sup>

モルモット及びウサギを用いて全身性アナフィラキシー反応、臓器におけるアナフィラキシー反応（肺切片からの遊離ヒスタミン及びSchults-Daleの反応）、ゲル内沈降反応、PCA反応及びPHA反応により、本薬の抗原性について検討したが、いずれの反応も陰性であり、抗原性は認められなかった。

4) 眼に対する毒性<sup>(社内資料)</sup>

ラット、マウス及びイヌにおいて、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査により検討したが、いずれの試験においても本薬に起因すると思われる眼の異常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

使用期限 3年

ラベル又は組箱に表示の使用期限内に使用すること

### 2. 貯法・保存条件

湿気及び光を避けて室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意

処方箋医薬品 注意・医師等の処方箋により使用すること

### 4. 包装

テノーミン錠50：

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

テノーミン錠25：

[ PTP ] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)

### 5. 同一成分・同効薬

同一成分：テノーミン錠50

セーブテンス錠50mg、ミロベクト錠50、アルセノール錠50等

テノーミン錠25

ミロベクト錠25、アルセノール錠25等

同効薬：メトプロロール酒石酸塩、アセブトロール等

### 6. 国際誕生年月日

1976年3月23日

### 7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

テノーミン錠50：2004年2月9日（21600AMZ00137000）

テノーミン錠25：2004年2月9日（21600AMZ00138000）

<旧製品>

テノーミン：

高血圧、狭心症、期外収縮：1983年9月21日

洞性頻脈（一部変更承認）：1987年3月4日

テノーミン25：

1987年5月29日

## 8. 薬価基準収載年月日

テノーミン錠50/テノーミン錠25：2004年7月9日

<旧製品>

テノーミン：1984年3月17日

テノーミン25：1987年10月1日

## 9. 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

「洞性頻脈」の効能追加（テノーミン）：1987年3月4日

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1991年3月6日（テノーミン、テノーミン25）

内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

再評価(品質再評価)結果公表日：1999年3月23日

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

(溶出性に係る品質が適当であり、かつ適当な溶出試験が設定されている。)

## 11. 再審査期間

1983年9月21日～1989年9月20日（終了）

## 12. 長期投与の可否

該当しない

## 13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

テノーミン錠50：2123011F2437

テノーミン錠25：2123011F1155

## 14. 保険給付上の注意

該当しない



## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Woods, P.B. et al: J. Pharm. Pharmacol., 33, 172-173 (1981)
- 2) 大島研三他: 医学のあゆみ, 118 (1) , 52-66 (1981)
- 3) 宮下英夫他: 臨牀と研究, 58 (4) , 1267-1280 (1981)
- 4) 池田正男他: 医学のあゆみ, 137 (12) , 1031-1041(1986)
- 5) Yano, K. et al: Drugs, 25 (Suppl. 2) , 195-196 (1983)
- 6) 大島研三他: 臨床評価, 8 (1) , 169-195 (1980)
- 7) Ishizaki, T. et al: Drugs, 25(Suppl. 2), 42-49 (1983)
- 8) 宮下英夫他: 循環器科, 9 (2) , 139-157 (1981)
- 9) 三村悟郎他: 薬理と治療, 8 (9) , 3333-3341 (1980)
- 10) 中川雅夫他: 薬理と治療, 8 (9) , 3305-3312 (1980)
- 11) 内田健三他: 薬理と治療, 8 (9) , 3287-3293 (1980)
- 12) 松浦秀夫他: 薬理と治療, 12 (3) , 1409-1425 (1984)
- 13) 小田島秀夫他: 薬理と治療, 10 (3) , 1589-1603 (1982)
- 14) 折茂 肇他: Geriat. Med., 26, 1009-1025 (1988)
- 15) 柴田宣彦他: 臨牀と研究, 64 (1) , 319-324 (1987)
- 16) 杉田 實他: 薬理と治療, 14 (11) , 7025-7032 (1986)
- 17) 江藤胤尚他 : 臨牀と研究, 63(12), 4081-4085(1986)
- 18) Heel, R.C. et al: Drugs, 17, 425-460 (1979)
- 19) 築山久一郎他: 臨床薬理, 11 (3) , 215-224 (1980)
- 20) Sasaki, Y. et al: Jpn. Circ. J., 48 (9) , 988-993 (1984)
- 21) 佐野博志他: 薬理と治療, 8 (12) , 373-379 (1980)
- 22) Conway, F.J. et al: Br. J. Clin. Pharmacol., 3, 267-272 (1976)
- 23) 近藤照夫他: 薬理と治療, 8 (10) , 3751-3759 (1980)
- 24) Harms, H. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 199 (2) , 329-335 (1976)
- 25) Suzuki, S. et al: Acta. Ther., 7, 55-65 (1981)
- 26) Floras, J. S. et al: Br. Med. J., 285 (6352) , 1387-1392 (1982)
- 27) 菅野盛夫他: 日本薬理学雑誌, 76, 621-632 (1980)
- 28) Singh, B. N. et al: Eur. J. Pharmacol., 34, 75-86 (1975)
- 29) Harry, J. D. et al: Br. J. Pharmacol., 51, 169-177 (1974)
- 30) 泉堯他: 日本薬理学雑誌, 76 (6) , 505-513 (1980)
- 31) McAinsh, J. et al: Clin. Pharmacol. Ther., 28 (3) , 302-309 (1980)
- 32) Kirch, W. et al: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 7 (2) , 81-91 (1982)
- 33) Reeves, P. R. et al: Xenobiotica, 8 (5) , 313-320 (1978)
- 34) Barber, H. E. et al: Br. J. Clin. Pharmacol., 6, 446 (1978)
- 35) Cruickshank, J. M. et al: Clin. Sci., 59, 453s-455s (1980)
- 36) Hurst, A. K. et al : Pharmacotherapy, 18 (4) , 840-846 (1998)
- 37) Melander, A. et al: Eur. J. Clin. Pharmacol., 14, 93-94 (1978)
- 38) Liedholm, H.: Drugs 25 (Suppl 2) 217-218 (1983)
- 39) White, W.B. et al: Obstet. Gynecol., 63 (Suppl 3), 42S-44S (1984)
- 40) Campose, V. M. et al: J. Clin. Pharmacol., 25, 393-395 (1985)
- 41) Flouvat, B. et al: Br. J. Clin. Pharmacol., 9, 379-385 (1980)
- 42) Dukes, M.N.G.: Meyler's Side Effects of Drugs, 11th Edition, Elsevier, (1988)
- 43) Mitchell, J.H. et al: Kidney. Int., 1, 375-389 (1972)
- 44) Strauss, H. C. et al: Circulation, 54 (3) , 452-459 (1976)
- 45) Wisenbaugh, T. et al: Am. Heart J., 125 (3) , 786-790 (1993)
- 46) Cruickshank, J.M. et al: Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone, 909-912 (1994)

- 47) Jacob, A. S. et al: Am. Heart J., 105 (5) , 872-873 (1983)
- 48) Cruickshank, J.M. et al: Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone, 638 (1987)
- 49) Naeyaert, J. M. et al: Br. J. Dermatol., 117, 371-376 (1987)
- 50) 松村高幸他: 臨床医薬, 3 (9) , 1151-1162 (1987)
- 51) McMurtry, R.J. et al.: Ann. Intern. Med., 80 (5) , 669-670 (1974)
- 52) Ostman, J.: Acta. Med. Scand., suppl 672, 69-77 (1983)
- 53) Kennedy III, T. L. et al: Int. J. Pediatr. Nephrol, 2, 255-258 (1981)
- 54) Shenkman, L. et al: JAMA, 238 (3) , 237-239 (1977)
- 55) Ingram, D. M. et al: Med. J. Aust., 1, 509-511 (1982)
- 56) Cruickshank, J.M. et al: Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone, 87 (1987)
- 57) 高田和幸他: 治療学, 10 (4) , 613-617 (1983)
- 58) 賀來俊: 日本臨床, 45 (増刊) , 196-200 (1987)
- 59) 荻尾七臣他: 治療学, 28 (12) , 1361-1366 (1994)
- 60) Diaz, R. G. et al: Lancet, 1068 (1973)
- 61) Iderman, E. L. et al: Ann. Intern. Med., 81, 625-627 (1974)
- 62) Houston, M. C. et al: Am. Heart J., 116 (2) Part 1, 515-523 (1988)
- 63) Leier, C.V., et al.: Ann. Intern. Med., 104(2), 197 (1986)
- 64) Thoma, M. E. et al: Am. J. Emerg. Med., 14 (1) , 99-101 (1996)
- 65) Misra, M. et al: Clin. Cardiol., 10, 365-367 (1987)
- 66) Henry, M. et al: Am. J. Emerg. Med., 3(4), 334-336 (1985)
- 67) Robson, R. H. et al: Br. Med. J., 284, 104 (1982)
- 68) Lilja, M. et al: Acta. Med. Scand., 211, 375-380 (1982)
- 69) Bonde, J. et al: Eur. J. Clin. Pharmacol., 30, 161-166 (1986)
- 70) Marcus, F.I., al.: Am. Heart J., 106, 924, (1983)
- 71) Jorfeldt, L.: Acta. Anaesth. Scand., 11, 159-169 (1967)
- 72) Cruickshank, J. M. et al: Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone, 618 (1987)
- 73) Watt, D.A.L.: Br. Med. J., 3 (5615) , 413-414 (1968)
- 74) Salvetti, A. et al: Prostaglandins and the Kidney, 287-295 (1983)
- 75) Cruickshank, J. M. et al: Beta-Blockers in Clinical. Practice, 2<sup>nd</sup> Edition, Churchill Livingstone, 988 (1994)
- 76) Kovarik, J.M., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 64(5), 457 (2008)
- 77) 海老原昭夫: 循環科学, 10 (11) , 1114-1117 (1990)
- 78) M. N. G. デュークス編集: メイラー医薬品の副作用大事典, 第 12 版, 西村書店, 456-469 (1998)
- 79) 藤村欣吾: 薬剤による血小板減少症, 山中學編, 「血小板」, 医学書院, 205-208 (1991)
- 80) Howard, P. J. et al: Scot. Med. J., 33, 344-345 (1988)
- 81) Pedersen, D. L.: Lancet, 619 (1989)
- 82) 厚生省薬務局監修, 日本薬剤師研修センター発行: 医師・歯科医師・薬剤師のための医薬服薬指導情報集 (株) 薬業時報社, 91-107 (1996)
- 83) Saitz, R. et al: Crit. Care Med., 19 (1) , 116-118 (1991)
- 84) 宮岸明他: 薬理と治療, 8 (9) , 213-235 (1980)
- 85) 林裕造他: 薬理と治療, 8 (12) , 4579-4582 (1980)
- 86) 林裕造他: 薬理と治療, 8 (12) , 4583-4621 (1980)
- 87) 江崎孝三郎他: 実中研・前臨床研究報, 6 (3) , 239-246 (1980)
- 88) 江崎孝三郎他: 実中研・前臨床研究報, 6 (3) , 247-252 (1980)
- 89) 江崎孝三郎他: 実中研・前臨床研究報, 6 (3) , 253-258 (1980)
- 90) 江崎孝三郎: 実中研・前臨床研究報, 6 (3) , 259-264 (1980)

## 2. その他の参考文献

## 3. 文献請求先

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

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

[効果又は効能]

本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、頻脈性不整脈（洞性頻脈、期外収縮）

[用法及び用量]

テノーミン錠50の場合：

通常成人には1錠（アテノロールとして50mg）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、最高量は1日1回2錠（100mg）までとする。

テノーミン錠25の場合：

通常成人には2錠（アテノロールとして50mg）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、最高量は1日1回4錠（100mg）までとする。

国名	英国	
会社名	AstraZeneca	
販売名	Tenormin®	
剤形・規格	Tenormin Tablets 100mg Tenormin LS Tablets 50mg Tenormin 25 Tablets 25mg Tenormin Injection 5mg/10mL	
発売年	1976年	
効能・効果	高血圧症・狭心症・不整脈・心筋梗塞	
用法・用量	○高血圧症：100mg錠1日1回もしくは50mg1日1回投与する。 ○狭心症：100mg錠1日1回もしくは50mg1日2回投与する。 ○不整脈：テノーミンの適切な初回投与は2.5分以上かけて2.5mgを静脈投与する。効果が生じるまで5分間隔で再投与するが最大用量は10mgである。点滴する場合には0.15mg/kgを20分以上かけて投与する。必要に応じて12時間毎に注射、点滴により再投与する。静注により不整脈が管理された後の適切な経口維持用量は50～100mg1日2回である。 ○心筋梗塞：緩徐な静注によりテノーミン5～10mg（1mg/分）を投与し、約15分後に50mgを経口投与する。静脈投与12時間後にさらに50mgを経口投与し、さらに12時間後に100mgを経口投与する。	

上記を含み世界97カ国で承認されている（2017年4月）。

### XIII. 備考

