

## 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2008に準拠して作成

高血圧症・狭心症・不整脈治療剤  
本態性振戦治療剤

# アルマル<sup>®</sup>錠5 アルマル<sup>®</sup>錠10 Almarl<sup>®</sup>

剤形	糖衣錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意 - 医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	錠5：1錠中 アロチノロール塩酸塩5mg 錠10：1錠中 アロチノロール塩酸塩10mg
一般名	和名：アロチノロール塩酸塩 洋名：Arotinolol Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1985年11月5日 薬価基準収載年月日：1985年12月17日 発売年月日：1985年12月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大日本住友製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療情報サイト】 <a href="http://ds-pharma.jp/">http://ds-pharma.jp/</a>

本IFは2009年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

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(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【IFの作成】

IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【IFの発行】

「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能・効果	7
2. 用法・用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	15
6. 排泄	16
7. 透析等による除去率	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	18
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	24
16. その他	24
IX. 非臨床試験に関する項目	25
1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
12. 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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28
XI. 文献	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29
3. 文献請求先、製品に関するお問い合わせ先	29
XII. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備考	31
その他の参考資料	31

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

住友化学工業株式会社（現 住友化学株式会社）は、1973年初頃、病態モデルの一つである高血圧自然発症ラット（SHR）を用いた新しい降圧剤のスクリーニング手法の開発に成功した。これを契機に、降圧作用と作用の持続性をもった 遮断剤を探索するため、数百にのぼる新規アミノアルコール誘導体を合成し検討した結果、チアゾリールアミノアルコール誘導体の一つである5-{2-[2RS]-3-(1,1-Dimethylethyl) amino-2-hydroxypropylsulfanyl]-1,3-thiazol-4-yl} thiophene-2-carboxamide monohydrochloride（アロチノロール塩酸塩）が発見された。この化合物はpropranololの2～5倍の遮断作用とその1/8程度の 遮断作用を有し、かつこれらに基づく独特な降圧作用を示し、その作用は持続的であった。1985年に本態性高血圧症（軽症～中等症）狭心症、頻脈性不整脈に臨床上有用と認められ承認された。また、本剤はISA作用の無いこと、 $\beta_2$ 遮断作用を示すことなど抗振戦作用が期待できる特徴を有しており、1995年本態性振戦の効能追加が承認された。本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈については1992年2月に、本態性振戦については1999年6月に再審査申請を行った結果、それぞれ1994年3月、2002年3月、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・製剤学的特性

- (1) アロチノロール塩酸塩は強力な 遮断作用と、臨床的に有用な属性としての 遮断作用が組み合わされた新しいタイプの 遮断剤で、その 遮断作用は、冠循環および血行動態における 遮断剤のデメリットを補っている。
- (2) 作用の持続性が認められ、1日2回分割投与で安定した血中濃度が得られる。
- (3) 労作性狭心症のみならず、安静時および労作兼安静時狭心症に対しても優れた抗狭心症効果を示した。
- (4) 期外収縮や洞性頻脈に対する安定した抑制効果が得られ、抗不整脈剤としての有用性が高い。
- (5) 遮断剤の降圧作用を基盤として、その効果を 遮断作用により補強された 遮断剤で、起立性低血圧や長期連用による耐性を生じにくい降圧剤として、高血圧治療上有用である。
- (6) 本態性振戦患者の姿勢時、動作時振戦を抑制し、日常生活動作（書字、食事、着衣等）の障害を改善した。本邦で初めて本態性振戦の効能が認められた薬剤である。
- (7) 副作用発現率は、4.4%（628例/14311例）であり、主な副作用は、徐脈、めまい・ふらつき、脱力倦怠感である。重大な副作用として心不全、房室ブロック、洞房ブロック、洞不全症候群、徐脈が認められている。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1)和名

アルマール錠5、錠10

#### (2)洋名

Almarl Tab.5、Tab.10

#### (3)名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1)和名（命名法）

アロチノロール塩酸塩

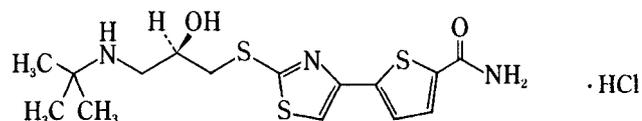
#### (2)洋名（命名法）

Arotinolol Hydrochloride (JAN, INN)

#### (3)ステム

受容体拮抗薬：-olol

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>・HCl

分子量：408.00

### 5. 化学名（命名法）

5-{2-[(2RS)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropylsulfanyl]-1,3-thiazol-4-yl}thiophene  
-2-carboxamide monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：S-596

### 7. CAS登録番号

68377-91-3 アロチノロール塩酸塩

(68377-92-4 アロチノロール)

### 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～淡黄色の結晶性の粉末である。(においはなく、味は苦い。)

##### (2) 溶解性

(測定温度 20 )

溶 媒	溶 解 性 (mg/mL)	1g を溶かすための 必要量 (mL)
ジメチルスルホキシド	166	6
メ タ ノ ー ル	8.3	120
水	5.6	180
エ タ ノ ー ル(99.5)	0.91	1100
酢 酸(100)	0.63	1600
ア セ ト ン	0.1 以下	10000 以上
酢 酸 エ チ ル	0.1 以下	10000 以上
ク ロ ロ ホ ル ム	0.1 以下	10000 以上
ジ ク ロ ル メ タ ン	0.1 以下	10000 以上
ヘ キ サ ン	0.1 以下	10000 以上
ジ エ チ ル エ ー テ ル	0.1 以下	10000 以上

##### (3) 吸湿性

相対湿度 85%における重量変化を測定した結果、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点(分解点): 約235

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa: 9.4 (第二アミノ基、滴定法)

##### (6) 分配係数

(オクタノール - 水系)

pH	P	log P	pH	P	log P
1	1.152	0.06	7	1.197	0.08
2	0.015	-1.82	8	7.468	0.87
3	0.032	-1.50	9	46.727	1.67
4	0.058	-1.24	10	156.5	2.19
5	0.165	-0.78	11	261.5	2.42
6	0.289	-0.54	12	104	2.02

##### (7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル: メタノール溶液(1 75000)につき測定

吸収の極大 266nm付近および317nm付近

吸収の極小 246nm付近および278nm付近

旋光性: メタノール溶液(1 125)は旋光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(試験項目：性状、紫外吸収スペクトル、pH、溶状、乾燥減量、薄層クロマトグラフ法、定量)

	保存条件		包装形態	保存期間	結果
長期 保存試験	室温（しゃ光）		ガラスびん （気密）	36ヵ月間	変化を認めず安定であった。
苛酷試験	温度	50（しゃ光）	ガラスびん （気密）	6ヵ月間	変化を認めず安定であった。
	湿度	40、 相対湿度75% （しゃ光）	ガラスびん （開せん）	6ヵ月間	変化を認めず安定であった。
	光	室内散光	ガラス製ペトリ皿 （密閉）	3ヵ月間	変化を認めず安定であった。
		蛍光灯 (1000ルクス)	ガラス製ペトリ皿 （密閉）	30日間	10日の保存で溶状の色がわず かに変化した。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「アロチノロール塩酸塩」による

## 4. 有効成分の定量法

日局「アロチノロール塩酸塩」による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	色・剤型	表面	裏面	側面	直径	厚さ	重量
アルマール錠5	白色の糖衣錠				約7.6mm	約4.2mm	約185mg
アルマール錠10	うすいだいだい色の糖衣錠				約7.6mm	約4.2mm	約185mg

#### (2) 製剤の物性

日本薬局方外医薬品規格アロチノロール塩酸塩錠溶出試験に適合する。

#### (3) 識別コード

錠5：  531〔本体、包装（PTP、組箱）に記載〕

錠10：  532〔本体、包装（PTP、組箱）に記載〕

#### (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

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

#### (2) 添加物

販売名	アルマール錠5	アルマール錠10
有効成分 (1錠中)	アロチノロール塩酸塩5mg	アロチノロール塩酸塩10mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、硫酸カルシウム、タルク、カオリン、アラビアゴム末、酸化チタン、ベントナイト、マクロゴール6000、カルナウパロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、硫酸カルシウム、タルク、カオリン、アラビアゴム末、酸化チタン、ベントナイト、マクロゴール6000、カルナウパロウ、黄色五号アルミニウムレーキ

#### (3) その他

該当しない

### 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

(試験項目：性状、紫外吸収スペクトル、崩壊試験、薄層クロマトグラフ法、定量)

	保存条件		包装形態	保存期間	結果
長期 保存試験	室温		PTP包装 ガラスびん包装 ポリエチレンびん包装	36ヵ月間	変化を認めず安定であった。
苛酷試験	温度	50	PTP包装	3ヵ月間	変化を認めず安定であった。
	湿度	40、 相対湿度75%	PTP包装	6ヵ月間	変化を認めず安定であった。
	光	室内散光	PTP包装	3ヵ月間	変化を認めず安定であった。
蛍光灯 (1000ルクス)		PTP包装	30日間	変化を認めず安定であった。	

また、無包装状態の錠5、錠10の安定性は以下のとおりである。

(試験項目：性状、含量、硬度、崩壊性)

	保存条件		包装容器	保存期間	結 果
苛酷試験	温度	40	無包装	3ヵ月間	変化を認めず安定であった。
	湿度	25 、 相対湿度75%	無包装	3ヵ月間	硬度がわずかに低下したが、規格内の変化であった。
	光	蛍光灯 (1000ルクス)	無包装	25日間	曝光量60万lux・hrにおいて錠10でだいたい色の退色が見られたが、規格内の変化であった。

#### 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)

該当資料なし

#### 7. 溶出性

局外規第三部による。

溶出率80%以上(試験液：水、規定時間：45分)

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)ライネッケ塩による定性反応(2級アミンの確認)

(2)日本薬局方一般試験法 紫外可視吸光度測定法

(3)日本薬局方一般試験法 薄層クロマトグラフ法

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方一般試験法 紫外可視吸光度測定法

#### 11. 力価

該当しない

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

アロチノロール塩酸塩として、予想される類縁物質には製造原料である

5-carboxy-2-acetylthiophene、合成中間体である 5-carbamoyl-2-acetylthiophen、

2-mercapto-4-(5'-carbamoyl-2'-thienyl)thiazole などがある。

#### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

{「X. 管理的事項に関する項目 7. 容器の材質」の項(p.27)参照}

#### 14. その他

## V. 治療に関する項目

1. 効能・効果
2. 用法・用量

本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、頻脈性不整脈：  
通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日20mgを2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減することとするが、効果不十分な場合は、1日30mgまで増量することができる。

本態性振戦：

通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれ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、遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に遮断剤を併用すること。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

#### (2)臨床効果

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

疾患名		有効性(「中等度改善」以上)
本態性高血圧症		67.3%(332例/493例)
狭心症		67.0%(191例/285例)
頻脈性不整脈	上室性期外収縮	70.4%(38例/54例)
	心室性期外収縮	58.2%(78例/134例)
	洞性頻脈	92.5%(37例/40例)
本態性振戦		59.4%(228例/384例)

#### (3)臨床薬理試験:忍容性試験

##### 1)単回投与試験

健常成人7例に、アロチノロール塩酸塩2.5mg、5mg、10mgを1回経口投与した結果、全身状態、行動、血液検査、尿検査などに異常は認められなかった。

[社内資料]

##### 2)反復投与試験

健常成人各3例に、アロチノロール塩酸塩7日間反復投与[20mg/日、分2]または5日間反復投与[20mg/日(分2)2日間に引き続き30mg/日(分3)3日間]した。いずれの場合も脈拍数や血圧の軽度の低下以外には薬剤による著明な変化は認められなかった(7日間投与の場合:脈拍数が約18~27%低下、5日間投与の場合:拡張期血圧が10~20mmHg程度低下)。

[社内資料]

注)本剤の本態性高血圧症・狭心症・頻脈性不整脈・本態性振戦に対して承認されている用量・用量は1日30mgまで、1日2回である。

#### (4)探索的試験:用量反応探索試験

##### 1)本態性高血圧症

本態性高血圧症71例を対象に、アロチノロール塩酸塩20mg/日(分2)より投与開始し、効果不十分な場合は2週毎に50mg/日まで増量した(治療期間:8週間)。その結果、降圧効果と投与量の増加に伴う心拍数減少を勘案し、アロチノロール塩酸塩の降圧剤としての用量は、20~40mg/日が適切であると考えられた。<sup>1)</sup>

〔池田正男ほか:基礎と臨床,18:639,1984〕

注)本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日30mgまで、1日2回である。

本態性高血圧症50例を対象に、血圧の日内変動における影響についてアロチノロール塩酸塩10~40mg/日を1日1回投与と2回分割投与との比較試験にて検討した(治療期間:5~7日間)。その結果、安定した降圧効果を得ることにおいては1日2回分割投与が望ましいと判断された。<sup>2)</sup>

〔池田正男ほか:基礎と臨床,18:861,1984〕

注)本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日30mgまで、1日2回である。

##### 2)狭心症<sup>3)</sup>

狭心症41例を対象に、アロチノロール塩酸塩10~30mg/日(分2又は3)を2~4週間投与した。その結果、抗狭心効果は投与量との間に相関がみられ、至適用量は20~30mg/日であり、投与回数は1日2回で十分臨床効果が期待できると考えられた。

〔吉利 和ほか:薬理と治療,11:5223,1983〕

##### 3)本態性振戦:前期第 相臨床試験<sup>4)</sup>

本態性振戦71例を対象に、アロチノロール塩酸塩10mg/日(分2)より開始、必要に応じ最高30mg/日まで増量して6週間投与し、本剤の有効性、及び至適用量を検討した。その結果、10~20mg/日(分2)投与は本態性振戦症状改善に優れた有用性が期待できることが示唆された。

〔高橋 昭ほか:神経治療学,10:229,1993〕

#### (5)検証的試験

##### 1)無作為化並行用量反応試験

###### 本態性高血圧症

本態性高血圧症174例を対象に、アロチノロール塩酸塩20mg/日(分2)より投与開始し、臨床効果によって40mg/日まで適宜増減して、12週間連続投与した。その結果、20~40mg/日(分2)にて有用な降圧剤と考えられた。

〔社内資料〕

注)本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日30mgまで、1日2回である。

###### 狭心症

狭心症178例を対象に、アロチノロール塩酸塩20mg/日(分2)より投与開始し、適宜増減して投与した(治療期間:4週間以上)。その結果、20~30mg/日(分2)で各種狭心症に優れた臨床効果を示し、かつ安全性も高く、抗狭心症薬として臨床上有用な薬剤と考えられた。<sup>5)</sup>

〔吉利 和ほか:基礎と臨床,17:1965,1983〕

###### 頻脈性不整脈

頻脈性不整脈134例を対象に、狭心症における試験結果に準じてアロチノロール塩酸塩20~40mg/日(分2)(但し、最初の2週間は20mg/日)を4週間投与した。その結果、20~30mg/日(分2)で洞性頻脈、期外収縮などの不整脈に対して有効であり、抗不整脈薬として臨床上有用と考えられた。<sup>6,7)</sup>

〔吉利 和ほか:薬理と治療,11:4449,1983〕

〔神川 正ほか:薬理と治療,12:307,1984〕

注)本剤の頻脈性不整脈に対して承認されている用法・用量は1日30mgまで、1日2回である。

###### 本態性振戦:後期第 相臨床試験<sup>8)</sup>

本態性振戦188例に対して、アロチノロール塩酸塩10mg/日又は20mg/日(分2)を4週間投与した。その結果、本態性振戦の治療に有用であり、至適用量は10~20mg/日が妥当と判断された。

〔柳澤信夫ほか:臨床医薬,9:1343,1993〕

## 2)比較試験

### 本態性高血圧症<sup>9)</sup>

本態性高血圧症（軽症～中等症）347例に対して、アロチノロール塩酸塩20mg/日（分2）又は塩酸プロプラノロール60mg/日（分3、対照薬）を初期投与量とし、降圧目標が達せられない場合はアロチノロール塩酸塩40mg/日又は塩酸プロプラノロール120mg/日まで増量することで、治療期を12週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。  
〔池田正男ほか：臨床評価，12：611，1984〕

注）本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日30mgまで、1日2回である。

### 狭心症<sup>10)</sup>

狭心症136例に対して、アロチノロール塩酸塩20mg/日（分2）又は塩酸プロプラノロール60mg/日（分3、対照薬）を初期投与量とし、効果が不十分な場合はアロチノロール塩酸塩30mg/日又はプロプラノロール90mg/日まで増量することで、治療期を4週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

〔吉利 和ほか：臨床評価，11：591，1983〕

### 頻脈性不整脈

心室性期外収縮84例に対して、アロチノロール塩酸塩20mg/日（分2）又は塩酸プロプラノロール60mg/日（分3、対照薬）を投与し、治療期を1～2週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。<sup>11)</sup>

〔吉利 和ほか：臨床評価，11：623，1983〕

上室性期外収縮43例に対して、アロチノロール塩酸塩20mg/日（分2）又はプラセボを投与し、治療期を1～2週間として多施設における二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。  
〔社内資料〕

### 本態性振戦：第 相群間比較試験<sup>12)</sup>

本態性振戦264例に対してアロチノロール塩酸塩（10mg/日から投与を開始し、効果が不十分でかつ忍容性が良好である場合は20mg/日に変更）又はプラセボを投与し、治療期間を4週間として、二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

〔柳澤信夫ほか：医学のあゆみ，165：215，1993〕

## 3)安全性試験

### 本態性高血圧：長期投与試験<sup>13)</sup>

本態性高血圧症（軽症～中等症）76例に対して、アロチノロール塩酸塩20mg/日（分2）を初期投与量とし、臨床効果により適宜増減し、治療期を12カ月間とした。本剤は、単独あるいは他の降圧剤との併用投与で十分な降圧作用が認められ、長期にわたり安全かつ有効に使用しうる薬剤と考えられた。また、薬剤耐性も認められなかった。

〔阿部 裕ほか：臨床と研究，62：243，1985〕

### 本態性振戦：長期投与試験<sup>14)</sup>

本態性振戦75例を対象に、アロチノロール塩酸塩10～30mg/日（分2）を6～12カ月間投与した。その結果、長期投与において効果の減弱もなく安定した作用を示し、高い忍容性が認められた。

〔高橋 昭ほか：臨床医薬，9：1373，1993〕

## 4)患者・病態別試験

### 糖尿病を合併した本態性高血圧<sup>15)</sup>

高血圧を合併した糖尿病16例につきアロチノロール塩酸塩の糖代謝に及ぼす影響を検討した。20mg/日（分2）から投与開始し、効果不十分で副作用がない場合は60mg/日まで増量した。治療期間は原則として12週間とした。その結果、糖尿病に対して耐糖能や血糖コントロールを悪化させることはなく、糖代謝に対する悪影響は認められなかった。

〔赤澤好温ほか：診療と新薬，23：131，1986〕

注）本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日30mgまで、1日2回である。

## (6)治療的使用

### 1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈に対する使用成績調査

#### 安全性

全調査症例11401例中、2.50% (285/11401) に副作用が発現し、承認時までの副作用発現率10.82% (127/1174) に比して低く、また、既知の副作用でその発現率が高くなったものはなかった。

#### 有効性

本態性高血圧症(軽症～中等症)

有効性評価症例10021例中、全般改善効果は「著明改善」2352例、「改善」4729例で、判定不能を除く「改善」以上の症例率(改善率)は71.7% (7081/9875)であった。また、降圧効果は、投与前血圧が160/95mmHg以上、かつWHO重症度～期の症例で、本剤6週以上投与症例について、「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン(村上ほか, 1979)」の降圧度判定基準に準拠して「下降」以上と判定し得た症例率(有効率)は78.8% (3470/4401)であった。

狭心症

有効性評価症例370例中、全般改善効果は「著明改善」79例、「改善」205例で、判定不能を除く「改善」以上の症例率は77.6% (284/366)であり、承認時までの二重盲検比較試験と有意な差は認められなかった。

頻脈性不整脈

有効性評価症例761例中、全般改善効果は「著明改善」162例、「改善」380例で、判定不能を除く「改善」以上の症例率は72.5% (542/748)であった。

本態性振戦に対する使用成績調査、特別調査

使用成績調査(観察期間4週間)

安全性については、副作用発現症例率が9.90% (132/1333例)であり、承認時までの調査の発現率20.8% (84/403例)より高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は使用成績調査で徐脈2.70% (36件)、低血圧2.25% (30件)、めまい2.10% (28件)であり、承認時までの調査と同様であった。

有効性については、無効率(最終全般改善度「不変」または「悪化」)が16.3% (205/1256例)であり、承認時の13.5% (52/384例)と比較して、有意な差は認められなかった。

特別調査(長期使用に関する調査:観察期間12カ月)

使用成績調査の登録症例のうち、標準観察期間終了時に投与が継続されていて長期の調査が可能な全症例について調査を実施した。

安全性については、副作用発現症例率が17.6% (60/341例)であり、発現した主な副作用は徐脈、めまい、低血圧であった。長期使用により発現率が上昇している症状として高尿酸血症、高トリグリセライド血症等が認められたが、重篤なものはなかった。一方、比較的早期に発現する症状としては消化器障害が認められた。また、本態性振戦患者の血圧・脈拍に対する本剤の影響が検討されたが、特段の問題点は検出されなかった。

有効性については、無効率(最終全般改善度「不変」または「悪化」)が14.8% (48/325例)であり、使用成績調査における無効率16.3% (205/1256例)より高値ではなかった。

### 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、遮断剤

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

及び遮断作用により、心拍数、心拍出量の減少、末梢血管抵抗の亢進抑制、レニン分泌抑制等を示し、降圧、抗狭心症、抗不整脈作用を示す。

また、骨格筋の $\alpha_2$ 遮断作用により抗振戦作用を発現し、その作用は末梢性であると考えられる。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 遮断作用

高血圧及び血圧が良好にコントロールされた患者を対象とした試験で、及び遮断作用を示し、その作用比はおよそ1：8であることが認められている。<sup>16)</sup>

##### 2)降圧作用

高血圧自然発症ラット(SHR)及び脳卒中易発症ラット(SHR-SP)等の病態モデルを用いた実験で、血圧を著明に低下させ、またSHR-SPでは、高血圧に伴う心・腎等の血管病変の発生を抑制することが認められている。<sup>17-19)</sup>

本剤は、適度な遮断作用により末梢血管抵抗を上昇させることなく、遮断作用による降圧作用を示すと考えられる。

##### 3)抗狭心症作用

遮断作用により亢進した心機能を抑制し、心筋酸素消費量を減少させ、心筋酸素の需要と供給の不均衡を是正する。一方、狭心症モデル動物(イヌ)を用いた実験で、遮断作用により冠血管抵抗を減少させる傾向が認められている。<sup>20-24)</sup>

##### 4)抗不整脈作用

メチルクロロホルム誘発不整脈(マウス)及びメチルクロロホルム-アドレナリン誘発不整脈(イヌ)において確認されている。<sup>25)</sup>

##### 5)抗振戦作用

オキシトレモリン誘発振戦(マウス)<sup>26, 27)</sup>、TRH誘発振戦(マウス)<sup>27)</sup>及びMPTP誘発振戦(サル)<sup>28)</sup>において確認されている。

本剤は骨格筋の $\alpha_2$ 遮断作用により抗振戦作用を発現し、その作用は末梢性であると考えられる。<sup>29)</sup>

##### 6)その他の薬理作用

ラット、ウサギを用いた実験で、内因性交感神経刺激作用及び膜安定化作用は認められていない。<sup>25)</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・測定法

アロチノロール塩酸塩及び代謝体の測定は薄層クロマトグラフィー・蛍光分光光度法、ガスクロマトグラフィー、GC-MS及び高速液体クロマトグラフィーにより行った。

#### (1)治療上有効な血中濃度

最低有効血中濃度：20ng/mL

(健常成人で運動負荷試験のdouble productsの上昇抑制<sup>30)</sup>を指標とした時)

#### (2)最高血中濃度到達時間

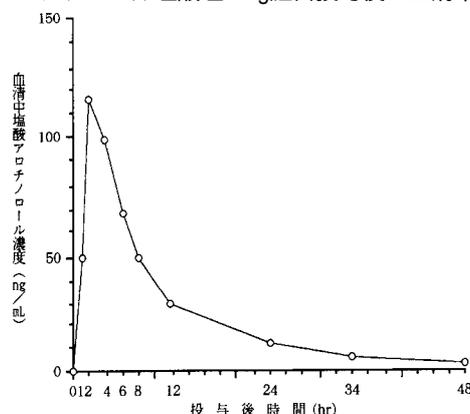
#### (3)臨床試験で確認された血中濃度

##### 1)健常成人の場合

###### 単回投与

健常成人に1回10mgを経口投与した場合、約2時間後に最高血清中濃度に達し(117ng/mL)、その半減期は約10時間であった。

ヒトにアロチノロール塩酸塩10mg経口投与後の血清中濃度 (n = 16)



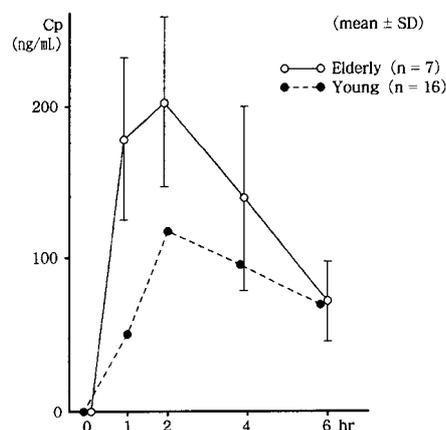
###### 連続投与

健常成人に1回10mgを1日2回連続投与時の血清中濃度は、1回経口投与時の結果から20～140ng/mLで推移すると予測される。一方、本態性高血圧患者に1回10mgを1日2回7日間連続経口投与した場合の平均血清中濃度は50～110ng/mLの範囲で日内変動し、予測値の範囲内であった。

従って、本剤1日20mg(分2)の投与により20ng/mL以上の血清中濃度で推移するが蓄積性はないものと考えられる。

##### 2)高齢者の場合<sup>31)</sup>

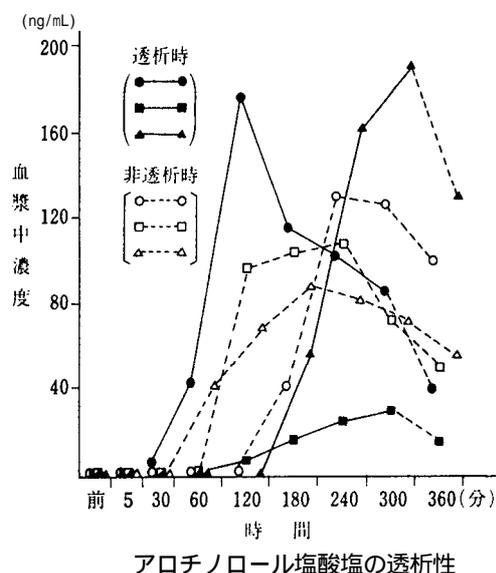
老年(平均年齢75.7歳)高血圧患者に1回10mgを経口投与した場合、最高血中濃度値は220ng/mLであり若年者に比べて有意に高かった。(降圧効果は若年者とほぼ同等であった。)



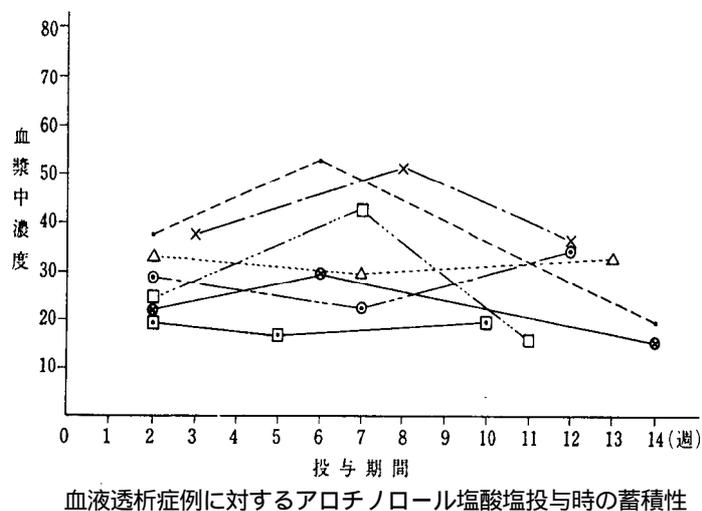
アロチノロール塩酸塩10mg1回経口投与後の血中濃度の変化

### 3)血液透析症例の場合<sup>32)</sup>

血液透析症例3例にアロチノロール塩酸塩10mgを透析直前に経口投与し、同症例の非透析時と比較した。その結果、透析による影響はほとんどないと考えられた。



血液透析症例10例にアロチノロール塩酸塩を非透析日1日20mgを分2で3カ月間経口投与した。アロチノロール塩酸塩の血漿中濃度は個々の症例による違いが観察されたものの、長期連続投与による蓄積傾向は認められなかった。



#### (4)中毒域

該当資料なし

#### (5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1)コンパートメントモデル

1-compartment modelを適用し、血中濃度半減期を算出した。<sup>30)</sup>(健常男子6名、15mg投与)

### (2)吸収速度定数

該当資料なし

### (3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4)消失速度定数

1-compartment modelを適用した場合の血中濃度半減期は、7.2時間であった。<sup>30)</sup>(健常男子6名、15mg投与)

### (5)クリアランス

該当資料なし

### (6)分布容積

該当資料なし

### (7)血漿蛋白結合率

ヒト91.2% (in vitro、平衡透析法)

アロチノロール塩酸塩添加濃度は0.2 $\mu$ g/mL

### (8)その他(生物学的同等性)

健常成人16例にアロチノロール塩酸塩5mg錠および10mg錠を1回10mg経口投与した。両製剤間のAUCおよびC<sub>max</sub>には差がなく、生物学的に同等であると考えられた。

錠5 : AUC 1025.0  $\pm$  82.6ng  $\cdot$  hr/mL

C<sub>max</sub> 117.3  $\pm$  12.1ng/mL

錠10 : AUC 1132.7  $\pm$  100.6ng  $\cdot$  hr/mL

C<sub>max</sub> 136.9  $\pm$  10.1ng/mL

## 3. 吸収

該当資料なし

(参考)

動物での吸収

1)<sup>14</sup>C-アロチノロール塩酸塩を5mg/kg経口投与した場合、血清中<sup>14</sup>C濃度はマウスで2時間後、ラットで4時間後に最高に達し、ともに2相性の低下を示し、消失相の半減期はマウスで14時間、ラットで22時間であった。<sup>33)</sup>

2)血清中<sup>14</sup>C濃度に種差が認められ、ウサギ・イヌ・リスザルで高くマウス・ラットで低かった。

3)性差は認められず、経口AUCは静脈内AUCの50%以上であった(ラット<sup>33)</sup>・イヌ)。

## 4. 分布

### (1)血液 脳関門通過性

該当資料なし

(参考)

血液 - 脳関門通過性は低く、<sup>14</sup>C-アロチノロール塩酸塩5mg/kgを経口投与した場合、ラット<sup>33)</sup>では最高血清中濃度時の脳中<sup>14</sup>C濃度は検出限界以下であった。イヌ、リスザルでは脳/血清比は1/20以下であった。

## (2)血液 胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

胎仔移行性は低く、妊娠 20 日目の雌ラットに  $^{14}\text{C}$ -アロチノロール塩酸塩 10mg/kg を経口投与した場合、胎仔血清中  $^{14}\text{C}$  濃度は母体の約 1/4 であり胎仔肝臓中  $^{14}\text{C}$  濃度は母体の 1/20 以下であった。また妊娠 14~20 日の 7 回連続投与によってもそのレベル及び比は変わらなかった。<sup>33)</sup>

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。分娩14日目の母ラットに $^{14}\text{C}$ -アロチノロール塩酸塩投与後(5mg/kg、経口)4時間目の乳汁中 $^{14}\text{C}$ 濃度(0.3  $\mu\text{eq}/\text{mL}$ )は血清中 $^{14}\text{C}$ 濃度の約2倍の濃度であった。

しかし、授乳中の母ラットに $^{14}\text{C}$ -アロチノロール塩酸塩10mg/kgを14日間連続経口投与した場合、乳仔の肝臓及び血清中 $^{14}\text{C}$ 濃度は何れも母体の約1/20であった。<sup>33)</sup>

## (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

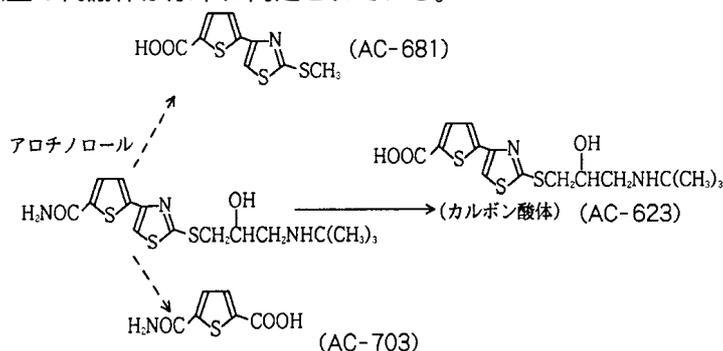
参考

- 1) $^{14}\text{C}$ -アロチノロール塩酸塩を経口投与した場合、臓器中 $^{14}\text{C}$ 濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓と肺で高かった。(ラット<sup>33)</sup>、マウス<sup>33)</sup>、イヌ、リスザル)
- 2)性・動物種・加齢・病態・連続投与による差を認めなかった。
- 3)有色小動物(マウス・ラット)では他の遮断剤と同様にブドウ膜への $^{14}\text{C}$ の取り込みを認めた。<sup>33)</sup>

## 5. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

ヒトに経口投与した場合、血中及び尿中に認められる主要代謝体として、アロチノロールのカルバモイル基が加水分解された活性代謝体であるカルボン酸体(AC-623)がみられ、その他に2種類の微量の代謝体が尿中に同定されている。



### (2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種

主に肝エステラーゼにより代謝され、主要代謝体のAC-623が生成する。

### (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

ただし、最高血中濃度の個体差が他の遮断剤に比べて小さいことや投与量に対して血中濃度のレベルが高いことから、初回通過効果を受けにくいと考えられる。

#### (4)代謝物の活性の有無及び比率

AC-623：アロチノロール塩酸塩と同程度の遮断作用あり。遮断作用なし。  
AC-681, AC-703：遮断作用、遮断作用はない。

#### (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

AC-623：消失期の $t_{1/2}$  6時間  
AUCはアロチノロール塩酸塩の約 $1/4$

### 6. 排泄

#### (1)排泄部位及び経路

#### (2)排泄率

#### (3)排泄速度

10mgを経口投与した時、24時間までに、投与量の3.6～5.2%が未変化体、2.9%がAC-623、0.4%がAC-703、0.3%がAC-681として尿中へ排泄された。

〔 . 薬物動態に関する項目 5.代謝、(1)代謝部位及び代謝経路〕の項 (p.15) 参照〕

(参考)

ラットに $^{14}\text{C}$ -アロチノロール塩酸塩5mg/kgを1回経口投与した場合、投与後48時間までに、糞中に投与 $^{14}\text{C}$ の84%、尿中13%と大部分が体外に排泄された。<sup>33)</sup>

1)糞中排泄率が高く、尿中排泄率はウサギ(43%)>イヌ(33%)>マウス(28%)>リスザル(25%)>ラット(13%)の順であった。

2)尿中排泄率は高用量で増加し、非経口投与で高かった(ラット)。<sup>33)</sup>

3)胆汁中排泄率(ラット)は約20%であり、その約30%が腸肝循環して再吸収された。<sup>33)</sup>

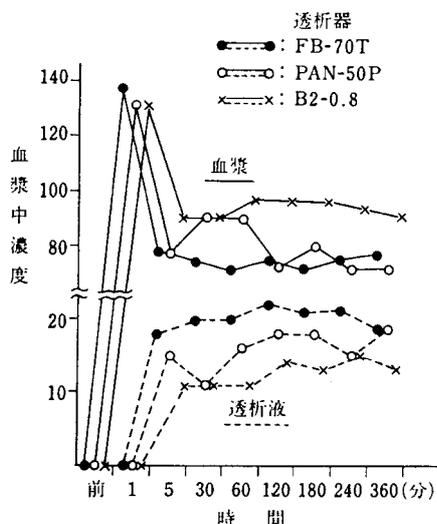
### 7. 透析等による除去率

該当資料なし

(参考)

アロチノロール塩酸塩のin vitroにおける透析性を検討した。血漿中のアロチノロール塩酸塩は透析膜に関係なく、透析開始時に比べ、減少する傾向を認めたものの、360分後でも残存していた。一方透析液中には一定量以上は出現しなかった。<sup>32)</sup>

〔 . 薬物動態に関する項目 1.(3)3)血液透析症例の場合 (p.13) 参照〕



アロチノロール塩酸塩の透析性 (in vitro)

## 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（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）房室ブロック（Ⅱ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。〕
- (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。〕
- (3) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮させ喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。〕
- (4) 心原性ショックのある患者〔心機能を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕
- (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が悪化するおそれがある。〕
- (6) うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 未治療の褐色細胞腫の患者〔「4.用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の項(p.17)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(p.23)参照〕
- (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 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（p.7）」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) うっ血性心不全のおそれのある患者（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。）〔心機能を抑制しうっ血性心不全の症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 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。〕
- (3) 低血圧、徐脈、房室ブロック（Ⅰ度）のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝、排泄が影響をうける可能性がある。〕
- (5) 高齢者〔「9.高齢者への投与」の項（p.23）参照〕
- (6) 末梢循環障害（レイノー症候群、間欠性跛行症等）を有する患者〔末梢血管の拡張を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1)投与が長期間にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じ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（塩酸プロプラノロール）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。
- (3)手術前48時間は投与しないことが望ましい。
- (4)本態性振戦への使用にあたっては、十分な観察、診断により類似の振戦を生ずる他の疾患との区別を行い、本態性振戦と鑑別された症例のみに投与すること。
- (5)本態性振戦に投与した場合は徐脈、めまい、低血圧等が高血圧患者に投与した時に比べ、多くみられることがあるので観察を十分に行い症状が認められた場合は減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (6)めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

## 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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤（レセルピン等）	過剰の抑制を来すことがある。減量するなど慎重に投与すること。	レセルピン等の交感神経抑制作用と本剤の遮断作用が相加的に作用する可能性がある。
血糖降下剤	血糖降下作用が増強されることがある。	血糖回復作用が本剤の遮断作用により妨げられる可能性がある。 また、低血糖時の頻脈等の症状を本剤の遮断作用がマスクすることがある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム等	相互に作用が増強されることがある。	両剤の陰性変力作用及び房室伝導抑制作用を相加的に増強する可能性がある。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象を増強し、血圧が上昇する可能性がある。	クロニジンは $\alpha_2$ 受容体に選択的に作用してノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止により血中ノルアドレナリンが上昇する。この時、遮断作用が存在するとノルアドレナリンの受容体刺激作用のみが働き、急激な血圧上昇が発現する可能性がある。
クラス 抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド アジマリン等	過度の心機能抑制があらわれることがある。 減量するなど慎重に投与すること。	両剤の心機能抑制作用を相加的に増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。心機能に注意し、減量するなど慎重に投与すること。	両剤の作用（心刺激伝導抑制作用）を相加的に増強する可能性がある。
非ステロイド性抗炎症剤	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・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強することがある。減量するなど慎重に投与すること。	両剤の降圧作用を相加的に増強する可能性がある。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

承認時までの臨床試験における調査症例1577例中211例（13.4%）、承認後の使用成績調査症例12734例中417例（3.3%）、計14311例中628例（4.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は徐脈177件（1.2%）、めまい・ふらつき105件（0.7%）、脱力・倦怠感64件（0.4%）であった。また、主な臨床検査値の異常は、AST(GOT)上昇36件（0.3%）、ALT(GPT)上昇39件（0.3%）、中性脂肪値の上昇33件（0.2%）、尿酸値の上昇19件（0.1%）であった。

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

心不全、房室ブロック、洞房ブロック、洞不全症候群（0.1%未満）；徐脈（0.1～5%未満）  
心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

### (3)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>2)</sup>
循環器	胸痛・胸部不快感、めまい・ふらつき、立ちくらみ、低血圧	心房細動、末梢循環障害（レイノー症状、冷感等）、動悸・息切れ	
精神神経系	脱力倦怠感、頭痛・頭重、眠気	抑うつ、不眠	
消化器	軟便・下痢、腹部不快感、腹痛、悪心・嘔吐	食欲不振、消化不良、腹部膨満感、便秘	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	ALP、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇	
呼吸器		気管支痙攣、喘鳴、咳嗽	
泌尿・生殖器		BUN、クレアチニンの上昇	インポテンス
眼		霧視、眼精疲労	(類薬)涙液分泌減少 <sup>1)</sup>
過敏症 <sup>1)</sup>		発疹、蕁麻疹、そう痒、灼熱感	
その他	中性脂肪値、尿酸値の上昇	総コレステロール、空腹時血糖値、CK(CPK)の上昇、白血球増多、浮腫、しびれ、心胸郭比の増大、筋肉痛、口渇	脱毛

1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2) 市販後の自発報告又は類薬での報告のため頻度不明。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	本態性高血圧症・狭心症・頻脈性不整脈			本 態 性 振 戦			総 合 計
	承認時迄の調査	使用成績調査	合 計	承認時迄の調査	使用成績調査	合 計	
調査症例数	1174	11401	12575	403	1333	1736	14311
副作用発現症例数	127	285	412	84	132	216	628
副作用発現件数	187	393	580	135	186	321	901
副作用発現症例率(%)	10.82	2.50	3.28	20.84	9.90	12.44	4.39
副 作 用 名	副 作 用 発 現 件 ( 例 ) 数 ( % )						
皮膚・皮膚付属器障害	1(0.09)	11(0.10)	12(0.10)	1(0.25)		1(0.06)	13(0.09)
紅斑性発疹		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
蕁麻疹		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
そう痒		4(0.04)	4(0.03)				4(0.03)
発疹	1(0.09)	6(0.05)	7(0.06)				7(0.05)
筋・骨格系障害	1(0.09)		1(0.01)		1(0.08)	1(0.06)	2(0.01)
筋肉痛	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
*筋不快感					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	23(1.96)	57(0.50)	80(0.64)	13(3.23)	30(2.25)	43(2.48)	123(0.86)
*緊張亢進		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
*昏迷		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
頭痛	8(0.68)	11(0.10)	19(0.15)	4(0.99)	3(0.23)	7(0.40)	26(0.18)
知覚減退	3(0.26)	3(0.03)	6(0.05)	1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	8(0.06)
めまい	18(1.53)	49(0.43)	67(0.53)	10(2.48)	28(2.10)	38(2.19)	105(0.73)
自律神経系障害		5(0.04)	5(0.04)		3(0.23)	3(0.17)	8(0.06)
口内乾燥		2(0.02)	2(0.02)		2(0.15)	2(0.12)	4(0.03)
*多汗		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
*失神		1(0.01)	1(0.01)		1(0.08)	1(0.06)	2(0.01)
視覚障害	3(0.26)	1(0.01)	4(0.03)		1(0.08)	1(0.06)	5(0.03)
視力異常	2(0.17)		2(0.02)				2(0.01)
*涙腺疾患					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
*眼球乾燥		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
眼精疲労	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
聴覚・前庭障害		1(0.01)	1(0.01)	1(0.25)	2(0.15)	3(0.17)	4(0.03)
*耳鳴		1(0.01)	1(0.01)		2(0.15)	2(0.12)	3(0.02)
*難聴				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
その他の特殊感覚障害				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
*味覚倒錯				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
精神障害	8(0.68)	15(0.13)	23(0.18)	3(0.74)	3(0.23)	6(0.35)	29(0.20)
*あくび		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
傾眠	5(0.43)	10(0.09)	15(0.12)	1(0.25)	2(0.15)	3(0.17)	18(0.13)
不眠(症)	2(0.17)	4(0.04)	6(0.05)	2(0.50)	1(0.08)	3(0.17)	9(0.06)
うつ病	1(0.09)	2(0.02)	3(0.02)				3(0.02)
*多夢		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
消化管障害	29(2.47)	27(0.24)	56(0.45)	13(3.23)	15(1.13)	28(1.61)	84(0.59)
嘔気	3(0.26)	11(0.10)	14(0.11)	1(0.25)	4(0.30)	5(0.29)	19(0.13)
嘔吐	1(0.09)	2(0.02)	3(0.02)		1(0.08)	1(0.06)	4(0.03)
下痢	9(0.77)	9(0.08)	18(0.14)	4(0.99)	4(0.30)	8(0.46)	26(0.18)
消化不良	2(0.17)	1(0.01)	3(0.02)	1(0.25)	2(0.15)	3(0.17)	6(0.04)
食欲不振	5(0.43)	2(0.02)	7(0.06)	3(0.74)	3(0.23)	6(0.35)	13(0.09)
腹痛	10(0.85)	6(0.05)	16(0.13)	4(0.99)	4(0.30)	8(0.46)	24(0.17)
便秘	1(0.09)	2(0.02)	3(0.02)		1(0.08)	1(0.06)	4(0.03)
鼓腸放屁	1(0.09)	1(0.01)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
肝臓・胆管系障害	16(1.36)	22(0.19)	38(0.30)	10(2.48)	8(0.60)	18(1.04)	56(0.39)
血清AST(GOT)上昇	13(1.11)	15(0.13)	28(0.22)	6(1.49)	2(0.15)	8(0.46)	36(0.25)
血清ALT(GPT)上昇	14(1.19)	13(0.11)	27(0.21)	7(1.74)	5(0.38)	12(0.69)	39(0.27)
ALPの上昇	1(0.09)	5(0.04)	6(0.05)	1(0.25)		1(0.06)	7(0.05)
LDHの上昇	1(0.09)	4(0.04)	5(0.04)	1(0.25)		1(0.06)	6(0.04)
肝機能障害		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
*血清ビリルビン上昇					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
-GTP上昇		1(0.01)	1(0.01)	2(0.50)	5(0.38)	7(0.40)	8(0.06)

\* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(続き)

副作用名	本態性高血圧症・狭心症・頻脈性不整脈			本態性振戦			総合計
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計	承認時迄の調査	使用成績調査	合計	
副作用名	副作用発現件(例)数(%)						
代謝・栄養障害	8(0.68)	21(0.18)	29(0.23)	23(5.71)	11(0.83)	34(1.96)	63(0.44)
*低カリウム血症	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
CK(CPK)上昇				3(0.74)	3(0.23)	6(0.35)	6(0.04)
高血糖	1(0.09)		1(0.01)	1(0.25)		1(0.06)	2(0.01)
高コレステロール血症		5(0.04)	5(0.04)	7(1.74)	2(0.15)	9(0.52)	14(0.10)
高尿酸血症	4(0.34)	7(0.06)	11(0.09)	4(0.99)	4(0.30)	8(0.46)	19(0.13)
*糖尿				3(0.74)		3(0.17)	3(0.02)
高トリグリセライド血症	3(0.26)	13(0.11)	16(0.13)	13(3.23)	4(0.30)	17(0.98)	33(0.23)
*高密度リポ蛋白低下		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
心・血管障害(一般)	4(0.34)	12(0.11)	16(0.13)	10(2.48)	30(2.25)	40(2.30)	56(0.39)
*高血圧		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
循環不全	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
心不全		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
低血圧	1(0.09)	8(0.07)	9(0.07)	7(1.74)	30(2.25)	37(2.13)	46(0.32)
心肥大	2(0.17)	2(0.02)	4(0.03)	3(0.74)		3(0.17)	7(0.05)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
*狭心症		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
心拍数・心リズム障害	22(1.87)	111(0.97)	133(1.06)	17(4.22)	40(3.00)	57(3.28)	190(1.33)
AVブロック	1(0.09)	6(0.05)	7(0.06)	2(0.50)		2(0.12)	9(0.06)
*期外収縮		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
徐脈	19(1.62)	107(0.94)	126(1.00)	15(3.72)	36(2.70)	51(2.94)	177(1.24)
心悸亢進	1(0.09)	4(0.04)	5(0.04)		3(0.23)	3(0.17)	8(0.06)
心房細動	1(0.09)		1(0.01)		1(0.08)	1(0.06)	2(0.01)
洞不全症候群					1(0.08)	1(0.06)	1(0.01)
血管(心臓外)障害		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
末梢性虚血		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
呼吸器系障害	5(0.43)	12(0.11)	17(0.14)		5(0.38)	5(0.29)	22(0.15)
気管支痙攣		4(0.04)	4(0.03)		1(0.08)	1(0.06)	5(0.03)
呼吸困難	4(0.34)	4(0.04)	8(0.06)		4(0.30)	4(0.23)	12(0.08)
咳	1(0.09)	4(0.04)	5(0.04)		1(0.08)	1(0.06)	6(0.04)
喘鳴		1(0.01)	1(0.01)				1(0.01)
赤血球障害				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
*貧血				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
白血球・網内系障害		2(0.02)	2(0.02)	5(1.24)		5(0.29)	7(0.05)
*好酸球増多(症)		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)
*白血球減少(症)				1(0.25)		1(0.06)	1(0.01)
白血球増多(症)				4(0.99)		4(0.23)	4(0.03)
血小板・出血凝血障害				1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	2(0.01)
*血小板減少(症)				1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	2(0.01)
泌尿器系障害	2(0.17)	2(0.02)	4(0.03)	2(0.50)	5(0.38)	7(0.40)	11(0.08)
血中クレアチニン上昇		1(0.01)	1(0.01)		2(0.15)	2(0.12)	3(0.02)
*蛋白尿				1(0.25)	1(0.08)	2(0.12)	2(0.01)
BUN上昇	2(0.17)	1(0.01)	3(0.02)	1(0.25)	3(0.23)	4(0.23)	7(0.05)
一般的全身障害	32(2.73)	36(0.32)	68(0.54)	5(1.24)	12(0.90)	17(0.98)	85(0.59)
顔面浮腫	3(0.26)	1(0.01)	4(0.03)				4(0.03)
胸痛	5(0.43)	8(0.07)	13(0.10)	2(0.50)	2(0.15)	4(0.23)	17(0.12)
*体重増加	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
*背(部)痛	1(0.09)		1(0.01)				1(0.01)
疲労					2(0.15)	2(0.12)	2(0.01)
倦怠(感)	16(1.36)	18(0.16)	34(0.27)	1(0.25)	9(0.68)	10(0.58)	44(0.31)
浮腫		2(0.02)	2(0.02)	1(0.25)		1(0.06)	3(0.02)
ほてり	1(0.09)	3(0.03)	4(0.03)	1(0.25)		1(0.06)	5(0.03)
末梢性浮腫	1(0.09)	3(0.03)	4(0.03)				4(0.03)
無力症	14(1.19)	1(0.01)	15(0.12)	1(0.25)	2(0.15)	3(0.17)	18(0.13)
症状不顕化		2(0.02)	2(0.02)				2(0.01)

\*:「使用上の注意」から予測できない副作用

なお、項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（p.20,21）における以下の副作用は「使用上の注意」に下表のとおり記載しています。

副作用名	使用上の注意の記載	副作用名	使用上の注意の記載
紅斑性発疹	発疹	循環不全	末梢循環障害
頭痛	頭痛・頭重	心肥大	心胸郭比の増大
知覚減退	しびれ	A Vブロック	房室ブロック
めまい	めまい・ふらつき、立ちくらみ	心悸亢進	動悸
口内乾燥	口渇	末梢性虚血	レイノー症状、冷感
視力異常	霧視	呼吸困難	息切れ
傾眠	眠気	咳	咳嗽
うつ病	抑うつ	血中クレアチニンの上昇	クレアチニンの上昇
嘔気	悪心・嘔吐	顔面浮腫	浮腫
嘔吐		浮腫	
下痢	軟便・下痢	末梢性浮腫	胸痛・胸部不快感
鼓腸放屁	腹部膨満感	胸痛	
肝機能障害	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇	疲労	脱力倦怠感
高血糖	空腹時血糖値の上昇	倦怠感	
高コレステロール血症	総コレステロールの上昇	無力症	灼熱感
高尿酸血症	尿酸値の上昇	ほてり	
高トリグリセライド血症	中性脂肪値の上昇	症状不顕化	慎重投与(2)

### (5)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

本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈に対する使用成績調査の結果

		症 例 数	副作用発現症例率(%)
合 併 症 別	なし	4821	1.89
	あり	6580	2.95
	高血圧症	269	3.72
	虚血性心疾患	1476	2.44
	脳血管障害	1175	2.72
	糖尿病	1536	2.41
	肝疾患	924	4.22
	腎疾患	644	4.81
	血液疾患	222	5.41
その他	2636	3.98	
総 症 例		11401	2.50

本態性振戦に対する使用成績調査の結果

		症 例 数	副作用発現症例率(%)
合 併 症 別	なし	552	8.33
	あり	781	11.01
	高血圧症	311	9.97
	肝疾患	132	10.61
	腎疾患	24	25.00
総 症 例		1333	9.90

### (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌：(9)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用：(3)その他の副作用 過敏症（発疹、蕁麻疹、そう痒、灼熱感）

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。

試験法：該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量（例えば5mg）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。
- (2) 高齢者では心機能等が低下していることが多く、過度の血圧低下や徐脈等が起こりやすい。
- (3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する〔「 .6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（p.18）参照〕。

## 10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

### 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。

〔ラット（Wistar系）における器官形成期投与試験において、臨床用量の250倍（100mg/kg）以上で腎盂拡大が、また600倍（250mg/kg）以上で視神経欠損の自然発生頻度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。

〔動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。〕

- (1) .非臨床試験に関する項目/2.毒性/(3)生殖発生毒性試験（p.25）参照
- (2) .薬物動態に関する項目/4.分布/(3)乳汁中への移行性（p.15）参照

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

### 過量投与

症状：過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれる可能性がある。

処置：過量投与の場合は、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、次のような処置を行うこと。

- (1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン、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。
- (2) 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。
- (3) 気管支痙攣：<sub>2</sub>刺激剤又はアミノフィリンの静注等の投与や補助呼吸を適用すること。

#### 14.適用上の注意

##### 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

該当資料なし

#### 16.その他

## 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」参照）

#### (2)副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3)安全性薬理試験

- (1)中枢神経系に対して、ほとんど作用は認められず、大量投与（1000mg/kg経口投与）で自発運動の抑制作用が認められている（マウス）<sup>34)</sup>
- (2)回腸、気管筋（モルモット）、大動脈条片、胃底部条片（ラット）等の摘出平滑筋に対して、各種収縮薬に対する抑制作用が認められている。<sup>34、35)</sup>
- (3)消化器系に対して、抗潰瘍作用や胃液分泌抑制作用が認められている（ラット）<sup>34)</sup>
- (4)動物実験（ラット）で、尿量及び尿中電解質排泄を減少させ、また摘出輸精管に対してノルアドレナリン収縮の抑制が認められている。<sup>34)</sup>
- (5)その他、腎機能、血清脂質及び糖質に対し、臨床上問題になるような作用は認められていない（ラット）

#### (4)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

急性毒性（LD<sub>50</sub>，mg/kg）

動物 投与経路	ICR系マウス		SD系ラット	
経口	>5000	>5000	>3000	>3000
皮下	>1000	>1000	>1000	>1000
腹腔内	500	500	340	380
静脈内	87	69	>25	>25

#### (2)反復投与毒性試験

##### 1)亜急性毒性

SD系ラットあるいはビーグル犬に、3カ月間連続経口投与しての最大無影響用量はラットで50mg/kg、イヌで60mg/kgであることが認められている。

##### 2)慢性毒性

SD系ラットに、5、20、80、320mg/Kg/日あるいはビーグル犬に20、50、125mg/kg/日をそれぞれ6カ月間連続経口投与した結果、ラットで眼瞼下垂、後肢腫脹、心臓重量増加等が、イヌで潮紅、心拍数減少等がみられたが、これらの変化はいずれも主薬理作用に起因するもので、休薬により回復する可逆的变化であることが認められている。<sup>36、37)</sup>

#### (3)生殖発生毒性試験

##### 1)妊娠前・妊娠初期投与試験

Wistar系ラット（雄・雌）において、生殖能、胚・仔致死作用、催奇形作用あるいは胎子の発育・形態分化に影響は認められなかった。（最大無影響量：250mg/kg）

## 2) 器官形成期投与試験

Wistar系ラットにおいて、100mg/kg（臨床用量の約250倍）以上で腎盂拡大が、また250mg/kg（臨床用量の約600倍）で視神経欠損の自然発生頻度の増加が認められたが、マウス及びウサギの試験では影響は認められなかった。

## 3) 周産期・授乳期投与試験

Wistar系ラットにおいて、高用量群で仔の発育に影響が認められ、関連して仔（雄）に交尾能の低下がみられたが、乳母哺育試験の結果から母体を介した二次的な生後発育の遅れによるものであった。

## (4) その他の特殊毒性

- 1) 変異原性：微生物<sup>38)</sup>及びマウス骨髄細胞において、認められなかった。
- 2) 抗原性：ラット、マウス、モルモット及びウサギにおいて認められなかった。
- 3) がん原性：マウス及びラットにおいて、認められなかった。<sup>39)</sup>

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：アロチノロール塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱等に記載）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

アルマール錠5：PTP100錠（10錠×10）、バラ500錠、PTP500錠（10錠×50）、PTP1000錠（10錠×100）

アルマール錠10：PTP100錠（10錠×10）、バラ500錠、PTP500錠（10錠×50）、PTP1000錠（10錠×100）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：アセメールなど

同効薬：塩酸プロプラノロール、ラベタロールなど 及び 遮断剤

### 9. 国際誕生年月日

1985年11月5日、国内開発

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日

本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈：1985年11月5日

本態性振戦：1995年3月31日

承認番号

錠5：16000AMZ05222000

錠10：16000AMZ05223000

### 11. 薬価基準収載年月日

1985年12月17日

### 12. 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

1995年3月31日：本態性振戦の追加

### 13.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

1994年3月4日 本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈  
〔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〕  
2002年3月18日 本態性振戦  
〔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〕

#### 再評価結果

2001年7月3日 品質再評価  
〔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〕

### 14.再審査期間

本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈：1985年11月5日～1991年11月4日（終了）  
本態性振戦：1995年3月31日～1999年3月30日（終了）

### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

### 16.各種コード

	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アルマール錠5	102551402	2123014F1027	612120224
アルマール錠10	102553802	2123014F2023	612120225

### 17.保険給付上の注意

# XI. 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 池田正男ほか：基礎と臨床，18：639，1984．
- 2) 池田正男ほか：基礎と臨床，18：861，1984．
- 3) 吉利 和ほか：薬理と治療，11：5223，1983．
- 4) 高橋 昭ほか：神経治療学，10：229，1993．
- 5) 吉利 和ほか：基礎と臨床，17：1965，1983．
- 6) 吉利 和ほか：薬理と治療，11：4449，1983．
- 7) 神川 正ほか：薬理と治療，12：307，1984．
- 8) 柳澤信夫ほか：臨床医薬，9：1343，1993．
- 9) 池田正男ほか：臨床評価，12：611，1984．
- 10) 吉利 和ほか：臨床評価，11：591，1983．
- 11) 吉利 和ほか：臨床評価，11：623，1983．
- 12) 柳澤信夫ほか：医学のあゆみ，165：215，1993．
- 13) 阿部 裕ほか：臨床と研究，62：243，1985．
- 14) 高橋 昭ほか：臨床医薬，9：1373，1993．
- 15) 赤澤好温ほか：診療と新薬，23：131，1986．
- 16) 竹越 襄ほか：Jpn. Heart. J.，24：925，1983．
- 17) 原 洋一ほか：日薬理誌，82：103，1983．
- 18) 和泉玲子ほか：応用薬理，28：455，1984．
- 19) 関根一郎ほか：応用薬理，28：459，1984．
- 20) 橋本久邦ほか：Arch. int. Pharmacodyn.，267：23，1984．
- 21) 坂梨又郎ほか：Arch. int. Pharmacodyn.，263：208，1983．
- 22) 坂梨又郎：薬理と治療，11：4279，1983．
- 23) 坂梨又郎ほか：Pharmacology，29：204，1984．
- 24) 坂梨又郎ほか：応用薬理，28：709，1984．
- 25) 原 洋一ほか：日薬理誌，75：707，1979．
- 26) 原 洋一ほか：応用薬理，41：25，1991．
- 27) 岩田真一ほか：Pharmacol. Biochem. Behav.，44：611，1993．
- 28) 久野貞子ほか：薬理と治療，19：4485，1991．
- 29) 原 洋一ほか：日薬理誌，102：141，1993．
- 30) 中島光好ほか：臨床薬理，13：495，1982．
- 31) 桑島 巖ほか：日本老年医学会雑誌，26：131，1989．
- 32) 山本義久ほか：診療と新薬，25：1543，1988．
- 33) 射場一彦ほか：基礎と臨床，21：4549，1987．
- 34) 原 洋一ほか：応用薬理，27：1037，1984．
- 35) 宮岸 明ほか：Arch. int. Pharmacodyn.，261：222，1983．
- 36) 紙田祐介ほか：基礎と臨床，18：2871，1984．
- 37) 澤瀉久方ほか：基礎と臨床，18：2887，1984．
- 38) 茶園義文ほか：基礎と臨床，18：3619，1984．
- 39) 山岡秀明ほか：基礎と臨床，18：3592，1984．

## 2. その他の参考文献

特になし

## 3. 文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社  
〒553-0001 大阪市福島区海老江 1-5-51

くすり情報センター  
TEL 0120-034-389

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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

#### 【効能・効果、用法・用量】

本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、頻脈性不整脈:

通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日20mgを2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減することとするが、効果不十分な場合は、1日30mgまで増量することができる。

本態性振戦:

通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする。

外国における発売状況(2010年10月現在)

国名	販売名	発売年月	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
大韓民国	Almarl	1990.2	錠剤	5mg 10mg	本態性高血圧症(軽度～中等症)、狭心症、頻脈性不整脈	成人1回10mg、1日2回経口投与し、効果が不十分な場合は1日30mgまで増量することができる。
					本態性振戦	成人に1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与。適宜増減するが1日30mgを超えないこと
中華人民共和国	Almarl	1996.3 未発売	錠剤	10mg	本態性高血圧症(軽度～中等症)、狭心症、頻脈性不整脈	成人に1日20mgを2回に分けて経口投与。効果不十分な場合は1日30mgまで増量可。
				5mg	本態性振戦	成人に1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与。適宜増減するが1日30mgを超えないこと。

### 2. 海外における臨床支援情報

### XIII. 備考

---

その他の参考資料



製造販売元  
**大日本住友製薬株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
**くすり情報センター**  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間/月～金 9:00～18:30(祝・祭日を除く)  
【医療情報サイト】<http://ds-pharma.jp/>