

2011 年 7 月改訂（第 8 版）

日本標準商品分類番号

872149

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

徐放性高血圧・狭心症治療剤

劇薬、処方せん医薬品

インデラル® LA カプセル 60mg

徐放性プロプラノロール塩酸塩カプセル

Inderal® LA capsules 60mg

剤形	カプセル剤
規格・含量	1 カプセル中にプロプラノロール塩酸塩 60mg を含有する。
一般名	和名：プロプラノロール塩酸塩（JAN、日局） 洋名：Propranolol Hydrochloride（JAN、日局）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006 年 8 月 31 日 薬価基準収載年月日：2006 年 12 月 8 日 発売年月日：2006 年 12 月 【医薬発第 935 号（平成 12 年 9 月 19 日付）に係る販売名変更前】 旧販売名：インデラル LA 製造承認年月日：1984 年 7 月 24 日 薬価基準収載年月日：1984 年 11 月 22 日 発売年月日：1985 年 2 月 20 日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	アストラゼネカ株式会社 担当 電話番号：FAX 番号：

本 IF は 2011 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. IF とは

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

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

3. IF の様式・作成・発行

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

4. IF の利用にあたって

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

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

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	7
2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	1	2. 用法及び用量	7
II. 名称に関する項目	2	3. 臨床適用	8
1. 商品名	2	4. 治療的特徴	8
2. 一般名	2	VI. 使用上の注意に関する項目	9
3. 構造式又は示性式	2	1. 警告内容とその理由	9
4. 分子式及び分子量	2	2. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	9
5. 化学名（命名法）	2	3. 禁忌内容とその理由	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4. 慎重投与内容とその理由	12
7. CAS登録番号	2	5. 副作用	14
III. 有効成分の性状に関する項目	3	6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16
1. 有効成分の規制区分	3	7. 高齢者への使用に関する注意	16
2. 起源	3	8. 妊婦又は産婦への使用に関する注意	16
3. 物理化学的性質	3	9. 授乳婦への使用に関する注意	17
4. 有効成分の安定性	4	10. 小児等への使用に関する注意	17
5. 有効成分の確認試験法	4	11. 相互作用	17
6. 有効成分の定量法	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群	4	13. 適用上の注意	19
IV. 製剤に関する項目（内用剤）	5	14. 薬剤交付時の注意事項	19
1. 剤形	5	15. 過量投与時	20
2. 製剤上の特徴	5	16. その他	20
3. 製剤の組成	5	VII. 薬効薬理に関する項目	21
4. 製剤の安定性	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	2. 薬理作用	21
6. 溶出試験	6	3. 薬理学的特徴	21
7. 生物学的試験法	6	VIII. 体内薬物動態に関する項目	22
8. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	1. 血中濃度の推移	22
9. 製剤中の有効成分の定量法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	22
10. 力価	6	3. 作用発現時間	23
11. その他	6		

4. 作用持続時間	23
5. 吸収	23
6. 分布	23
7. 代謝	23
8. 排泄	24
9. 透析等による除去率	24

IX. 非臨床試験に関する項目.....25

1. 一般薬理	25
2. 毒性	25
3. 動物での体内動態	26

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目・27

1. 有効期間又は使用期限	27
2. 貯法・保存条件	27
3. 薬剤取扱い上の注意点	27
4. 包装	27
5. 同一成分・同効薬	27
6. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	27
7. 薬価基準収載年月日	27
8. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
9. 長期投与の可否	28
10. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	28

X I. 文献.....29

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	32
3. 文献請求先	32

X II. 参考資料.....33

主な外国での発売状況	33
------------	----

X III. 備考.....33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高血圧・狭心症等の循環器疾患の多くは、長期加療が必要であり、良好なコントロールを長時間持続することが重要である。1日3回服用の場合、服薬を忘れ1日1～2回服用で済ませてしまうことがあり、治療上必要な安定した至適血中濃度が得られなくなり、プロプラノロールについても1回服用すれば以後24時間服薬の必要のない長時間持続型製剤の出現が望まれていた。インデラル LA カプセルは英国 ICI 社（現 AstraZeneca 社）において開発されたインデラル LA スフェロイド（インデラルを半透膜で被覆した徐放性顆粒）を充填したカプセル製剤で、本剤の1日1回投与により24時間にわたり有効血中濃度及び臨床効果を持続させることが可能になった。

2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

- (1) インデラル LA カプセルはプロプラノロール塩酸塩をコントロールされた速度で徐々に放出する徐放性顆粒を硬カプセルに充填したものである。
- (2) インデラル LA カプセルの1日1回投与により24時間にわたり有効血中濃度及び臨床効果が持続する。
- (3) 使用が簡便で有用な高血圧・狭心症治療剤である。
- (4) 使用成績調査症例5,858例中、151例（2.6%）に副作用が報告された。主な副作用は徐脈0.4%（25件）を含む心拍数心リズム障害0.5%（32例）、めまいなどの中枢末梢神経系障害0.6%（34例）であった。（再審査終了時）

重大な副作用として、徐脈（0.1～5%未満）、心拡大、心不全（又はその悪化）、末梢性虚血（レイノー様症状等）、房室ブロック、失神を伴う起立性低血圧（0.1%未満）、無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病（0.1%未満）、呼吸困難（0.1～5%未満）、気管支痙攣、喘鳴（0.1%未満）が報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

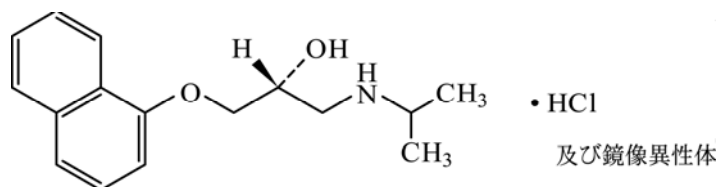
1．商品名

- (1) 和名 インデラル® LAカプセル60mg
- (2) 洋名 INDERAL® LA capsules60mg
- (3) 名称の由来

2．一般名

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

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

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

5．化学名（命名法）

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

6．慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : ICI 45,520

7．CAS登録番号

318-98-9（Propranolol Hydrochloride）
525-66-6（Propranolol）

Ⅲ. 有効成分の性状に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 起源

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

3. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末であり、無臭で、味は苦い。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

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

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：163～166℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.45

(6) 分配係数¹⁾

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

(7) その他の主な示性値

- 1) 本品のメタノール溶液（1→40）は旋光性を示さない。
- 2) 本品は光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

4. 有効成分の安定性

保存条件	保存期間	保存状態	結 果
室温	24ヵ月	遮光条件	変化なし
50℃	24ヵ月	遮光条件	変化なし
室温 室内散光	24ヵ月	曝光条件	2ヵ月目から8ヵ月にかけて粉末は徐々に黒味を帯びるが主薬の含量は低下しなかった。

5. 有効成分の確認試験法

日局「プロプラノロール塩酸塩」の確認試験法による。

6. 有効成分の定量法

日局「プロプラノロール塩酸塩」の定量法による。

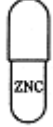
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群

アテノロール等

IV. 製剤に関する項目（内用剤）

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状：硬カプセル剤

インデラルLA カプセル60mg	外 観			大きさ 4号 カプセル	重 量 約0.15g
	表 面	裏 面	色 調		
			青 (不透明) 白 (不透明)		

(2) 製剤の物性

粒 度 分 布：本品の内容物の粒度は日局「顆粒剤」の規定に適合

崩 壊 試 験：日局に適合

(3) 識別コード

ZNC221 : LA

2. 製剤上の特徴

本剤はプロプラノロール塩酸塩をコントロールされた速度で徐々に放出するように設計された顆粒（インデラルLAスフェロイド：白色～微黄色の徐放性の顆粒）を硬カプセルに充填した製剤である。

3. 製剤の組成

(1) 原薬（活性成分）の含量

1カプセル中にプロプラノロール塩酸塩60mg含有

(2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、緩衝剤、溶解補助剤、基剤等

セルロース、エチルセルロース、ヒプロメロース、

ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、青色1号、酸化チタン

4. 製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60ヵ月	PTP、 アルミ [®] ロー包装	変化なし
40℃／75%RH	6ヵ月	PTP	3ヵ月でカプセル内容物が僅かに淡赤褐色を帯びるが、その他の品質規格に適合した。
室内散光	3ヵ月	PTP	3ヵ月でカプセル内容物が僅かに淡赤褐色を帯びるが、その他の品質規格に適合した。
蛍光灯 1000ルクス	30日	PTP	10日目頃からカプセル内容物が僅かに赤褐色を帯び始め、20日でカプセルの青色が褪色したが、30日まで、その他の品質規格に適合した。

<参照：無包装時の安定性>

インデラルLA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、含量及び溶出性に変化は認められなかった。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 溶出試験

(方法) 日局「溶出試験法 (パドル法)」により試験を行う。

条 件：回転数 50r.p.m.

試験液 水900mL

判定基準：本品の2.5時間、5時間、24時間の溶出率がそれぞれ15～45%、
35～65%、85%以上のときは適合とする。

(結果)

時 間	溶出試験
2.5	適 合
5	適 合
24	適 合

7. 生物学的試験法

該当しない

8. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応。
- (2) 日局「紫外可視吸光度測定法」による。
- (3) 日局「薄層クロマトグラフィー」による。
- (4) 日局「塩化物の定性反応」による。

9. 製剤中の有効成分の定量法

日局「紫外可視吸光度測定法」による。

10. 力価

該当しない

11. その他

PTP包装：ポリプロピレン／アルミニウム

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）

狭心症

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

プロプラノロール塩酸塩として1日60mg未満の経口投与で効果が不十分な場合に、下記の用法・用量に基づき使用する。

1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合は、通常成人1日1回1カプセルを経口投与する。なお、症状により1日1回2カプセルまで増量することができる。
2. 狭心症に使用する場合は、通常成人1日1回1カプセルを経口投与する。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意

褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

(解説)

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

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

未治療の褐色細胞腫の患者に、高血圧症のため本剤を投与したところ、寝汗、腹痛、嘔吐、譫妄がみられ、血圧は150/90～230/140mmHgの間を変動したことなどが報告³⁾されている。

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

(3) 小児用量

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。

(4) 高齢者用量

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

- 1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕
- 2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。（「VI.2.(2)」の項参照）

(5) 臓器障害時の投与量

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

(6) 透析時の補正投与量

設定していない

(7) 特殊患者群に対する注意

「VI. 使用上の注意に関する項目」参照

(8) 特別な投与方法

該当資料なし

3. 臨床適用⁴⁾⁻⁹⁾

(1) 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 \ 有効率	有効以上
本態性高血圧性	225／451 (49.9%)
狭 心 症	63／109 (57.8%)

(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

疾患名	対 照 薬	有効率
本態性高血圧性	プロプラノロール塩酸塩錠	42／95 (42.1%)
狭 心 症	プロプラノロール塩酸塩錠	17／30 (89.9%)

4. 治療的特徴

本剤はプロプラノロール塩酸塩をコントロールされた速度で徐々に放出する。従って、安定したプロプラノロールの血中濃度を長時間維持し、1日1回の投与で24時間にわたる β 遮断作用及び降圧効果が得られる。

VI. 使用上の注意に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当なし

2. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は徐放剤であり、重度の狭心症には効果が得られない場合がある。

(解説)

本剤は徐々に薬物が放出されるため、急性効果は期待できない。

(2) 長期投与の場合は心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈になった場合及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピンなどを使用すること。

なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

(解説)

本態性高血圧症、狭心症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。

(3) 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プロプラノロール塩酸塩錠等の投与に切り換えた後徐々に減量し、観察を十分に行うこと。

また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば高血圧で投与する場合でも特に高齢者においては同様の注意をすること。

(解説)

狭心症患者に投与されているプロプラノロール塩酸塩を突然中止した時、狭心症の悪化、不整脈、心筋梗塞あるいは突然死が起こったとする報告^{10) 11)}がある。

(4) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。

(解説)

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

(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。

3. 禁忌内容とその理由

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

β 遮断剤は、まれに過敏症を起こすことが知られている¹²⁾。プロプラノロール塩酸塩の経口投与時においても過敏症が報告¹³⁾¹⁴⁾されている。本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再度、過敏症を起こす可能性がある。

(2) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 [気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。]

(解説)

交感神経 β_2 受容体遮断作用は気管支を収縮させ、喘息の既往のある患者では症状の誘発及び症状を悪化させることがある。

軽度から中等症の喘息患者にプロプラノロール塩酸塩を静脈内投与したところ、息切れがみられ、喘鳴が増加し、アミノフィリンの静脈内投与により症状は消失したことが報告¹⁵⁾されている。

(3) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]

(解説)

アシドーシスでは血液のpHの低下により、心筋収縮力が低下し、また、心筋のカテコールアミンに対する反応性の低下が起こる¹⁶⁾。このような状態では、 β 遮断剤が交感神経系の作用を遮断するため、いっそう心機能を抑制することが考えられる。

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

(解説)

β 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、 β 遮断剤の投与は上記のような症状をいっそう悪化させることが考えられる。

洞機能不全のある患者にプロプラノロール塩酸塩を静脈内投与したとき、重度の徐脈や洞機能の抑制がみられたことが報告¹⁷⁾されている。

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

(解説)

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

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

(解説)

僧帽弁狭窄を合併する肺高血圧と右心不全の患者に、 β 遮断剤 (アテノロール) を投与したところ、心拍出量が著明に減少し、重度の低血圧をきたした例が報告¹⁸⁾されている。

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

(解説)

うっ血性心不全で低下した左室機能を代償するために交感神経系の活動が亢進しており、 β 遮断剤はこの作用に拮抗するので、投与は禁忌である¹⁹⁾。

(8) 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

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

(9) 長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。〕

(解説)

絶食状態の患者にプロプラノロール塩酸塩を経口投与して、低血糖症状が発現した例が報告²⁰⁾されている。 β 遮断剤は低血糖の警告徴候である頻脈、動悸等の症状をマスクする²¹⁾ので、血糖値に注意する必要がある。中枢作用のある β 遮断剤（プロプラノロール、メトプロロール等）により、低血糖の主な警告徴候の1つである発汗が増強されるとの報告²²⁾がある。

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

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

(解説)

β 遮断剤は、 β_2 受容体遮断により末梢血管の拡張作用を抑制するため、末梢循環障害のある患者に投与した場合、症状が悪化するおそれがある。

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

重度でない末梢循環障害のある患者の場合にも、慎重に投与すること。

(11) 未治療の褐色細胞腫の患者（「V.2(2)用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(12) 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

β 遮断剤投与による異型狭心症の悪化の機序については、明らかではないが、 β 遮断剤投与により冠動脈は特に α 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、 α 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²³⁾。

持効性亜硝酸剤及びニフェジピンを投与されていた狭心症の患者で、発作の改善が認められなかったため、プロプラノロール塩酸塩錠を追加投与したところ、胸痛発作が増加した例が報告²⁴⁾されている。この例では、投与2日目でプロプラノロール塩酸塩錠の投与が中止された。

(13) チオリダジンを投与中の患者（「VI.11.1）併用禁忌」の項参照）

(解説)

本剤とチオリダジンとの併用により、チオリダジンの血中濃度が上昇するとの報告²⁵⁾がある。

(14) 安息香酸リザトリプタンを投与中の患者（「VI.11.1) 併用禁忌」の項参照）

(解説)

本剤と安息香酸リザトリプタンとの併用により、リザトリプタンの $T_{1/2}$ の延長及び AUC の上昇がみられたとの報告²⁶⁾がある。相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。

本剤投与中あるいは本剤投与中止から 48 時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。

4. 慎重投与内容とその理由

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

(解説)

心機能は、なんらかの負荷が生じた場合、代償機序が働いて心機能が維持されるが、これに交感神経の亢進も関与しており、これらの機序の破綻により心不全が生じる²⁷⁾。 β 遮断剤はこの作用に拮抗するため、慎重に投与すること。また、ジギタリス製剤と併用する場合には本剤との相互作用に注意すること。（「VI.11.2) 併用注意」の項参照）

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

(2) 甲状腺中毒症の患者 [中毒症状をマスクするおそれがある。]

(解説)

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

狭心症を合併している甲状腺中毒症の患者で、以前より投与されていたプロプラノロール塩酸塩を減量したところ、甲状腺中毒症の症状が現れ、そのため、狭心症の症状が悪化したとの報告²⁸⁾がある。

(3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態(手術前後等)の患者 [低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]

(解説)

β 遮断剤は低血糖の警告兆候である頻脈、動悸等の症状をマスクする²¹⁾ので、血糖値に注意する必要がある。中枢作用のある β 遮断薬（プロプラノロール、メトプロロール等）により、低血糖の主な警告徴候の1つである発汗は増強されるとの報告²²⁾がある。

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

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

(解説)

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

(5) 重度でない末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等〔症状が悪化するおそれがある。〕「VI. 3. (10) 重度の末梢循環障害のある患者」の項参照）

(解説)

プロプラノロール塩酸塩の投与は、レイノー症候群や間欠性跛行症等の末梢循環障害のある場合に、それを悪化させることを示唆する報告²⁹⁾がある。

(6) 徐脈のある患者〔徐脈が悪化するおそれがある。〕（「VI.3.(4) 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者」の項参照）

(解説)

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

(7) 房室ブロック（Ⅰ度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕（「VI.3.(4) 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者」の項参照）

(解説)

房室ブロック（Ⅰ度）では、房室伝導時間の延長がみられるが、 β 遮断剤は房室結節伝導時間を延長させる³⁰⁾ため、本剤などの投与により症状を悪化させるおそれがある。

なお、Ⅱ度、Ⅲ度の房室ブロックがある場合には本剤の投与は禁忌である。

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

(解説)

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

本剤使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行い、また、医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意する必要がある。

特に高齢者においても同様の注意が必要であるが、これは、高齢者高血圧例では明らかな発作の既往がない場合でも、無症候性心血管系疾患が存在することが多いとの報告³¹⁾があり、狭心症以外の疾患で本剤を投与している場合でも同様の注意が必要であると考えられる。

また、加齢に伴う生理学的変化が薬物の吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態パラメーター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³²⁾ので、慎重に投与する必要がある

5. 副作用

使用成績調査症例5,858例中、151例（2.6％）に副作用が報告された。主な副作用は徐脈0.4％（25件）を含む心拍数心リズム障害0.5％（32例）、めまいなどの中枢末梢神経系障害0.6％（34例）であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

- 1) 徐脈（0.1～5％未満）：心拡大、心不全（又はその悪化）、末梢性虚血（レイノー様症状等）、房室ブロック、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) 無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病（0.1％未満）：
このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 呼吸困難（0.1～5％未満）：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、減量又は中止し、必要に応じて β_2 作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5％未満	0.1％未満
過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹等	
循環器		低血圧、胸痛
精神神経系	頭痛、めまい	傾眠、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ、気分の変化、精神変調等
眼 ^{注2)}		視力異常、霧視、涙液分泌減少
消化器	嘔気	食欲不振、腹痛、口内乾燥、嘔吐、便秘、下痢等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等	
その他	倦怠感、浮腫、高脂血症	無力症状、疲労、筋痛、可逆的脱毛、頻尿、知覚減退、高尿酸血症、LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること〔角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため〕。

(1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時迄に調査された955例及び昭和59年7月24日から昭和63年7月23日(4年間)にかけて、5,858例を対象として行われた使用成績調査の結果

対象	時期	承認時迄の調査	承認時以降の累計	計
調査施設数①		131	808	939
調査症例数②		955	5,858	6,813
副作用発現症例数③		109	151	260
副作用発現件数④		163	200	363
副作用発現症例率(%) (③/②×100)		11.41	2.57	3.81
副作用の種類		副作用発現件数(%)		
皮膚付属器官障害		3(0.31)	12(0.20)	15(0.22)
湿疹		—	1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹		—	3(0.05)	3(0.04)
掻痒		—	1(0.01)	1(0.01)
脱毛(症)		—	1(0.01)	1(0.01)
多汗		—	1(0.01)	1(0.01)
発疹		3(0.31)	5(0.08)	8(0.11)
中枢末梢神経系障害		32(3.35)	34(0.58)	66(0.97)
緊張亢進		5(0.52)	—	5(0.07)
眩暈		—	2(0.03)	2(0.02)
頭痛		14(1.46)	10(0.17)	24(0.35)
知覚減退		1(0.10)	4(0.06)	5(0.07)
めまい		15(1.57)	26(0.44)	41(0.60)
視覚障害		1(0.10)	—	1(0.01)
眼の異常		1(0.10)	—	1(0.01)
精神障害		14(1.46)	14(0.23)	28(0.41)
感情鈍麻		1(0.10)	—	1(0.01)
傾眠		5(0.52)	5(0.08)	10(0.14)
神経過敏(症)		—	1(0.01)	1(0.01)
睡眠障害		1(0.10)	—	1(0.01)
不安		—	1(0.01)	1(0.01)
不眠(症)		7(0.73)	2(0.03)	9(0.13)
魔夢		—	2(0.03)	2(0.02)
うつ病		—	2(0.03)	2(0.02)
リビドー減退		—	1(0.01)	1(0.01)
胃腸系障害		39(4.08)	17(0.29)	56(0.82)
胃炎		2(0.20)	—	2(0.02)
嘔気		—	6(0.10)	6(0.08)
嘔吐		9(0.94)	1(0.01)	10(0.14)
下痢		11(1.15)	2(0.03)	13(0.19)
口内炎		—	1(0.01)	1(0.01)
口内乾燥		1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
歯肉増生		—	1(0.01)	1(0.01)
消化不良		7(0.73)	2(0.03)	9(0.13)
食欲不振		3(0.31)	3(0.05)	6(0.08)
腹痛		9(0.94)	4(0.06)	13(0.19)
便秘		2(0.20)	—	2(0.02)
鼓腸放屁		1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
肝臓胆管系障害		—	5(0.08)	5(0.07)
肝機能異常		—	2(0.03)	2(0.02)
血清AST(GOT)上昇		—	2(0.03)	2(0.02)
血清ALT(GPT)上昇		—	2(0.03)	2(0.02)

対象	時期	承認時迄の調査	承認時以降の累計	計
代謝栄養障害		2(0.20)	12(0.20)	14(0.20)
LDH上昇		—	1(0.01)	1(0.01)
ルアチノスファチゼン上昇		—	1(0.01)	1(0.01)
高血糖		2(0.20)	1(0.01)	3(0.04)
高コレステロール血症		—	1(0.01)	1(0.01)
高脂血症		—	5(0.08)	5(0.07)
高尿酸血症		—	1(0.01)	1(0.01)
耐糖能異常		—	1(0.01)	1(0.01)
糖尿		—	2(0.03)	2(0.02)
心臓血管障害		5(0.52)	11(0.18)	16(0.23)
高血圧		—	1(0.01)	1(0.01)
失神		—	1(0.01)	1(0.01)
心疾患		—	3(0.05)	3(0.04)
心不全		3(0.31)	3(0.05)	6(0.08)
低血圧		2(0.20)	3(0.05)	5(0.07)
浮腫		—	1(0.01)	1(0.01)
心拍数心リズム障害		7(0.73)	32(0.54)	39(0.57)
アダムス・ストークス症候群		—	1(0.01)	1(0.01)
AVブロック		1(0.10)	4(0.06)	5(0.07)
脚ブロック		—	1(0.01)	1(0.01)
徐脈		5(0.52)	25(0.42)	30(0.44)
心悸亢進		1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
心房細動		—	1(0.01)	1(0.01)
心臓外血管障害		7(0.73)	4(0.06)	11(0.16)
末梢性虚血		7(0.73)	4(0.06)	11(0.16)
呼吸系障害		8(0.83)	14(0.23)	22(0.32)
喀血		—	1(0.01)	1(0.01)
気管支炎		1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
気管支痙攣		1(0.10)	4(0.06)	5(0.07)
呼吸困難		6(0.62)	7(0.11)	13(0.19)
咳		1(0.10)	—	1(0.01)
喘鳴		—	1(0.01)	1(0.01)
去痰困難		—	1(0.01)	1(0.01)
泌尿系障害		1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
腎機能異常		—	1(0.01)	1(0.01)
夜間頻尿		1(0.10)	—	1(0.01)
男性生殖障害		—	1(0.01)	1(0.01)
インポテンス		—	1(0.01)	1(0.01)
女性生殖障害		—	1(0.01)	1(0.01)
月経異常		—	1(0.01)	1(0.01)
一般的全身障害		31(3.24)	23(0.39)	54(0.79)
顔面浮腫		3(0.31)	1(0.01)	4(0.05)
胸痛		8(0.83)	1(0.01)	9(0.13)
体重増加		—	1(0.01)	1(0.01)
疼痛		—	1(0.01)	1(0.01)
背(部)痛		1(0.10)	—	1(0.01)
疲労		—	1(0.01)	1(0.01)
倦怠感		16(1.67)	8(0.13)	24(0.35)
浮腫		—	3(0.05)	3(0.04)
ほてり		1(0.10)	1(0.03)	2(0.02)
末梢性浮腫		5(0.52)	1(0.01)	6(0.08)
無力症		—	4(0.06)	4(0.05)
下腿浮腫		—	2(0.03)	2(0.02)

(2) 背景別副作用発現頻度

合併症	症例数	副作用発現率 (%)	χ^2 検定
な し	3839	2.06	P<0.01
あ り	2006	3.59	
脳疾患	263	4.18	それぞれの合併症の有無で有意差なし
心血管系疾患	1425	3.86	
腎疾患	109	3.67	
肝疾患	213	4.69	
糖尿病	469	2.56	
気管支喘息	12	8.33	
不明	10	0.00	
総症例	5845	2.58	

6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「VI.3.(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」の項参照

【その他の副作用】過敏症：発疹等（0.1～5%未満）

このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

【その他の注意】

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

(解説)

「VI.16. その他」の項参照

7. 高齢者への使用に関する注意

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

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。（「VI.2.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

8. 妊婦又は産婦への使用に関する注意

妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間 β 遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。（「VIII.6.(2)血液－胎盤関門通過性」の項参照）

9. 授乳婦への使用に関する注意

母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。
 (「Ⅷ.6.(3)母乳中への移行性」の項参照)

10. 小児等への使用に関する注意

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。

11. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19で代謝される³³⁾。

1) 併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チオリダジン ²⁵⁾ (メレリル)	チオリダジンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	本剤がチオリダジンの肝代謝を阻害することが考えられている。
安息香酸リザトリプタン ²⁶⁾ (マクサルト)	リザトリプタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から48時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	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 ³⁴⁾ インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされることが考えられている。
カルシウム拮抗剤 ^{35)～38)} ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。 また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので、注意すること。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響を受けると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン ³⁹⁾	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
クラスⅠ抗不整脈剤 ⁴⁰⁾ 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（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	クラスⅠ抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
交感神経刺激剤 ⁴¹⁾ アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。 また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
麻酔剤 ⁴²⁾ エーテル等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。 陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。 また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
リドカイン ^{43) 44)}	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
ジギタリス製剤 ^{45) 46)}	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。
シメチジン ^{47) 48)}	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。
クロルプロマジン ⁴⁹⁾	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。
ヒドララジン ^{50) 51)}	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。
麦角アルカロイド ⁵²⁾ エルゴタミン等	下肢の疼痛、冷感、チアノーゼ等が発現することがあるので注意すること。	麦角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢灌流を低下させると考えられている。
非ステロイド性抗炎症剤 ⁵³⁾ インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。
アルコール ^{54) -57)}	本剤の血中濃度の変動により、作用が減弱または増強する可能性があるため注意すること。	アルコールにより本剤の吸収、代謝が変動するためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン ⁵⁸⁾	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。
キニジン ⁵⁹⁾ 、プロパフェノン ⁶⁰⁾	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝を受ける。このためチトクロームP450によって代謝を受ける薬剤との間で、血中濃度が影響を受ける可能性がある。
ワルファリン ⁶¹⁾	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。

1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

1 3. 適用上の注意

「VI.14. 薬剤交付時の注意事項」の項を参照

1 4. 薬剤交付時の注意事項

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プロプラノロール塩酸塩錠等の投与に切り換えた後、**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。（「VI.2(2)の項」参照）

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

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

15. 過量投与時

過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物（1～2mg）を静注し、さらに必要に応じて β_1 刺激剤であるドブタミン（毎分2.5～10 μ g/kgを静注）を投与する。グルカゴン（10mgを静注）が有効であったとの報告もある。気管支痙攣は高用量の β_2 作動薬（静注及び吸入－患者の反応に応じて投与量を増減）により消失させることができる。アミノフィリン水和物（静注）、イプラトロピウム（吸入）も考慮すること。グルカゴン（1～2mgを静注）が気管支拡張を促すという報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

（症例）

海外でプロプラノロール塩酸塩3.2gを服用した例が報告⁶²⁾されている。患者は、28歳の女性で、服用2時間後に病院に収容された。収容時、意識、見当識があり、心拍数は60/分で、血圧は正常であった。催吐剤としてトコンシロップ30mlが投与された。嘔吐直後より寒さを訴え、心拍数が40/分に低下、血圧は65/30mmHgとなった。アトロピン（1.0mg）の静脈内注射後、心拍数は80/分に増加し、血圧は正常にもどった。胃洗浄後、回復した。血漿プロプラノロール濃度は9.53 μ mol/Lであった（治療域、0.19 μ mol/Lから0.58 μ mol/L）。

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

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

16. その他

- （1）アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他の 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。
- （2）他の β 遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

（解説）

β 交感神経刺激によりアナフィラキシー反応のメディエーターであるヒスタミンの合成や放出が抑制されており、ヒスタミン放出はアドレナリン受容体により調節されると考えられている。従って、 β 遮断剤はヒスタミン放出を増強し、さらにアナフィラキシー反応に対する呼吸循環系作用を減弱させ、血管内血流量減少や低血圧に対する心血管応答を抑制するおそれがある⁶³⁾。

高血圧治療のためプロプラノロール塩酸塩を投与されていた患者で、昆虫毒、アスピリン、バナナ等を抗原とした重症のアナフィラキシーの発症が報告⁶⁴⁾されている。 β 遮断剤を服用しているアトピー患者、特にアレルギー注射を受けている患者には観察を十分に行うとともに注意が必要である。

VII. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

交感神経 β 受容体遮断剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

(2) 効力を裏付ける試験成績

1) 交感神経 β 受容体遮断作用

本剤は、健康成人男子への 1 回投与により、運動負荷による心拍数上昇に対し 24 時間にわたりほぼ一定した抑制を示した⁶⁵⁾。

また、狭心症患者に本剤を 1 日 1 回 2 週間投与した場合、運動負荷時の心拍数、血圧及び心仕事量（収縮期血圧×心拍数）は投与前に比較し有意に低下した⁶⁶⁾。プロプラノロール塩酸塩を健康成人男子に経口投与した場合、イソプレナリン負荷による心拍数の増加を抑制し、心仕事量を減少させ交感神経 β 受容体遮断作用を示した⁶⁷⁾。

2) 降圧作用

本態性高血圧症患者に本剤を 1 日 1 回投与した場合、血圧の日内の変動幅が減少する傾向が認められ、降圧効果も安定していた⁷⁾。

降圧作用の機序についてはレニン分泌抑制作用⁶⁸⁾、中枢作用⁶⁹⁾、心拍出量に対する作用⁷⁰⁾、末梢血管抵抗減少作用⁷¹⁾、交感神経末梢からのノルアドレナリン遊離減少作用⁷²⁾等が考えられるが十分には解明されていない。

3) その他

ウサギ心房標本を用いた電気生理学的実験において、膜安定化作用が認められた⁷³⁾。ISA（内因性交感神経刺激作用）を有しない⁷⁴⁾。

3. 薬理学的特徴

非選択性の β 遮断剤でMSA（膜安定化作用）を有し、ISA（内因性交感神経刺激作用）を有さない。

VIII. 体内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) 最高血中濃度到達時間

健康成人 6 例に本剤 1 カプセル (60mg) を単回経口投与した場合、最高血漿中濃度は投与約 5 時間後にみられ、投与後 3～14 時間にわたって高い血漿中濃度が持続した⁶⁵⁾。1 日 1 カプセルを 8 日間経口投与した場合の消失半減期は約 10 時間であった。また、反復投与 8 日目までに血漿中濃度はほぼ定常状態となった^{社内資料)}。

	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
1 日目	8.4±1.9	11.0±3.2	131±39
8 日目	13.7±3.7	10.4±2.4	219±69

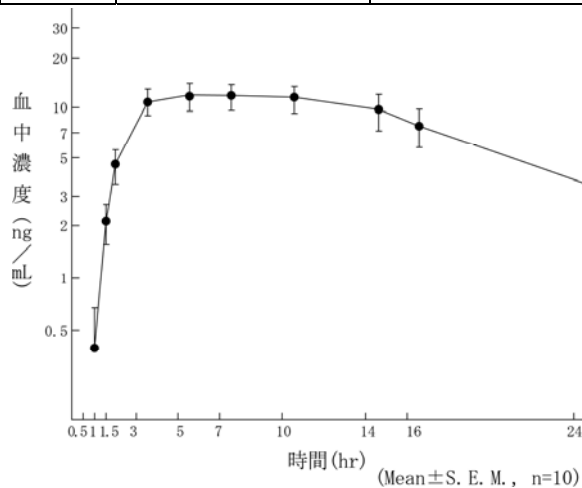


図 単回投与時の血漿中濃度推移

なお、本態性高血圧症患者においても健康人と同様の安定した血漿中濃度の持続性がみられている⁷⁵⁾。

(3) 通常用量での血中濃度

上記 (2) 参照

(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) 消失速度定数

該当資料なし

(3) 分布容積⁷⁶⁾

3.6L/kg

(4) 血漿蛋白結合率⁷⁷⁾ (外国人データ)

80.5%～95.8%

- (5) クリアランス⁷⁸⁾ (外国人データ)
0.5～0.8L/分 (経口)
- (6) バイオアベイラビリティ
該当資料なし (インデラル錠:16～60%⁷⁹⁾)

3. 作用発現時間⁶⁵⁾

健康男子6人に本剤を1日1回1カプセル (60mg) 経口投与したとき、運動負荷時心拍数上昇抑制作用は、投与1.5時間以内に発現した。

4. 作用持続時間⁷⁾⁶⁵⁾

健康男子6人に本剤を1日1回1カプセル (60mg) 投与投与したとき、24時間にわたり安定した β 遮断作用及び降圧効果が認められた。

5. 吸収⁸⁰⁾ (外国人データ)

ほぼ完全に消化管より吸収される。

6. 分布

(1) 血液－脳関門通過性⁸¹⁾ (外国人データ)

脳動脈瘤など脳手術を必要とした患者 3 例に対するプロプラノロール塩酸塩投与により、脳内に移行することが示されている。

(2) 血液－胎盤関門通過性⁸²⁾

妊娠中の投与により新生児に低血糖、無呼吸発作、徐脈が認められた報告等があり、血液－胎盤関門を通過すると考えられる。(「VI.8.妊婦又は産婦への使用に関する注意」の項参照)

(3) 母乳中への移行性⁸³⁾ (外国人データ)

期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている。(「VI.9.授乳婦への使用に関する注意」の項参照)

(4) 髄液への移行性⁸⁴⁾ (外国人データ)

脳疾患患者17例にプロプラノロール塩酸塩80mgを経口投与したとき、血漿プロプラノロール濃度が40ng/mL以上の場合に、髄液中にプロプラノロールが検知された。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

7. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

プロプラノロールの代謝は主として肝臓で行われる。

(2) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤は肝臓で約 70%が初回通過効果をうける。

(3) 代謝物の活性の有無

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

(4) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

8. 排泄

(1) 排泄部位

投与量のほとんどが代謝体として尿中に排泄される。

(2) 排泄率⁸⁰⁾ 社内資料) (外国人データ)

¹⁴C-プロプラノロールを患者に経口投与したところ、投与量のほとんどが48時間以内に尿中に排泄され、糞便中に排泄されたのは約1～4%であった。健康男子に本剤を経口投与した場合の24時間尿中排泄についての検討結果では、非徐放性プロプラノロール塩酸塩製剤と同様に未変化体はほとんどみられず、4-ヒドロキシプロプラノロール、ナフトキシ乳酸、グルクロン酸抱合体等の代謝体が認められた。

(3) 排泄速度

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析⁸⁵⁾ (外国人データ)

血液透析により体循環から除去されない。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

プロプラノロール塩酸塩の中枢神経に対する作用として、マウス、ラットに比較的高用量（5～100mg/kg）のプロプラノロールを皮下注射したとき、麻酔増強作用、筋緊張低下作用、抗痙攣作用を認めた⁸⁶⁾。またラット、イヌの実験で血漿遊離脂肪酸を減少させ、ノルアドレナリン、アドレナリン投与による血漿遊離脂肪酸の放出を抑制した⁸⁷⁾⁸⁸⁾。

2. 毒性

(1) 急性毒性⁸⁹⁾ 社内資料)

LD₅₀値 (mg/kg)

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

(2) 亜急性毒性・慢性毒性 社内資料)

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

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

(3) 生殖試験 社内資料)

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

(4) その他の特殊毒性 社内資料)

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

3. 動物での体内動態

(1) 吸収⁹⁰⁾

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

(2) 分布⁹⁰⁾

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

(3) 代謝⁹¹⁾

イヌにプロプラノロールを経口投与したところ、尿中にナフトキシ乳酸、4-ヒドロキシプロプラノロールなどの代謝物が認められた。

(4) 排泄⁹⁰⁾

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

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年

組箱に表示の使用期限内に使用すること

2. 貯法・保存条件

しゃ光して室温保存すること

3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬

処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 包装

[PTP] 140 カプセル(14カプセル×10)

5. 同一成分・同効薬

同一成分：インデラル錠10mg、インデラル錠20mg、インデラル注射液2mg

同効薬：アテノロール、メトプロロール酒石酸塩、ピンドロール等

6. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

2006年8月31日 承認番号：21800AMX10839

<旧販売名 インデラルLA>

1984年7月24日 承認番号：15900AMZ00638

7. 薬価基準収載年月日

インデラルLAカプセル60mg

2006年12月8日

<旧販売名 インデラルLA>

1984年11月22日

8. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：1989年9月5日（薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない）

9. 長期投与の可否

該当しない。

10. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

インデラルLAカプセル60mg

2149014M1049

<旧販売名 インデラルLA>

2149014M1022

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 032-000008 Woods, P.B. et al.: J. Pharm. Pharmacol. 33,172 (1981)
- 2) 030-008813 Cruickshank, J.M. et al.: Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone, 638 (1987)
- 3) 030-008549 Sheaves, R. et al.: Postgrad. Med. J., 71, 58 (1995)
- 4) 031-000120 大島研三 ほか: 医学のあゆみ, 127(4), 330 (1983)
- 5) 031-000121 吉田茂夫 ほか: 薬理と治療, 11(2), 409 (1983)
- 6) 031-000123 仁木敏晴 ほか: 薬理と治療, 11(4), 1321 (1983)
- 7) 030- 000694 池田正男 ほか: 心臓, 15, (8), 879 (1983)
- 8) 030-007345 河合忠一 ほか: 薬理と治療, 11(2), 421 (1983)
- 9) 030-001228 酒井章 ほか: 医学と薬学, 12(5), 1530 (1984)
- 10) 030-007656 Diaz, R.G. et al.: Lancet, 1068 (1973)
- 11) 030-007655 Alderman, E.L. et al.: Ann. Intern. Med., 81(5), 625 (1974)
- 12) 071-201616 Dukes, M.N.G.: メイラー医薬品の副作用大事典, 西村書店, 456 (1998)
- 13) 030-110310 宮川加奈太 ほか: 皮膚, 28(3), 405 (1986)
- 14) 030-110311 Erenlund, J.H. et al.: Acta Med. Scand., 199, 363 (1976)
- 15) 032-000309 Åström, H.: Scand. J. Resp. Dis., 56(6), 292 (1975)
- 16) 030-007511 Mitchell, J.H. et al.: Kidney Int., 1, 375 (1972)
- 17) 030-008810 Strauss, H.C. et al.: Circulation, 54(3), 452 (1976)
- 18) 030-200268 Wisenbaugh, T. et al.: Am. Heart J., 125(3), 786 (1993)
- 19) 030-008812 Cruickshank, J.M. et al.: Beta-blockers in Clinical Practice, Churchill Livingstone, 909 (1994)
- 20) 030-100278 Kennedy, T.L. et al.: Int. J. Pediatr. Nephrol., 2(4), 255 (1981)
- 21) 030-002903 McMurtry, R.J. et al.: Ann. Intern. Med., 80, 669 (1974)
- 22) 030-008817 Ostman, J.: Acta Med. Scand., Suppl., 672, 69 (1983)
- 23) 030-008822 賀來俊: 日本臨床, 45(増刊号), 196 (1987)
- 24) 030-000090 高田和幸 ほか: 治療学, 10(4), 613 (1983)
- 25) 030-008700 Greendyke, R.M.: J. Clin. Psychopharmacol, 7(3), 178 (1987)
- 26) 140-000810 Goldberg, M. R. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 52(1), 69 (2001)
- 27) 030-008816 伊藤良雄 ほか: 医学大事典, 講談社, 4, 118 (1982)
- 28) 030-008819 Shenkman, L. et al.: JAMA, 238(3), 237 (1977)

- 29) 030-008820 Ingram, D.M. et al.: Med. J. Aust., 1, 509(1982)
- 30) 030-008821 Cruickshank, J.M. et al.: Beta-blockers in Clinical Practice,
Churchill Livingstone, 87 (1987)
- 31) 030-008823 荻尾七臣 ほか: 治療学, 28(12), 1361 (1994)
- 32) 030-008824 石崎高志: 臨床科学, 31(4), 453(1995)
- 33) 030-201912 Bertz, R.J. et al.: Clin. Pharmacokinet., 32(3), 210 (1997)
- 34) 030-008825 Sharma, S.D. et al.: Curr. Ther. Res., 26(2), 252 (1979)
- 35) 030-101699 Zatuchni, J.: Heart Lung, 14(1), 94 (1985)
- 36) 030-101700 Oesterle, S.N. et al.: Am. Heart. J., 111(3), 489 (1986)
- 37) 030-101701 Anastassiades, C.J.: Br. Med. J., 281, 1251 (1980)
- 38) 030-101702 Staffurth, J.S. et al.: Br. Med. J., 282, 225 (1981)
- 39) 030-008647 Cairns, S.A. et al.: Lancet, 368 (1976)
- 40) 030-007765 Cumming, A.D. et al.: Br. Med. J., 2(6200), 1264 (1979)
- 41) 030-006061 Whelan, T.V. et al.: Ann. Int. Med., 106(2), 327 (1987)
- 42) 030-007753 Jorfeldt, L. et al.: Acta Anaesth. Scand., 11, 159 (1967)
- 43) 030-100036 Conrad, K.A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 33(2), 133 (1983)
- 44) 030-100034 Graham, C.F. et al.: N. Engl. J. Med., 304(21), 1301 (1981)
- 45) 030-008833 Cruickshank, J.M. et al.: Beta-blockers in Clinical Practice,
Churchill Livingstone, 618 (1987)
- 46) 030-100401 Watt, D.A.L. et al.: Br. Med. J., 17, 413 (1968)
- 47) 030-200413 Cruickshank, J.M. et al.: Beta-blockers in Clinical Practice,
Churchill Livingstone, 866 (1987)
- 48) 030-100037 Heagerty, A.M. et al.: Br. Med. J., 282, 1917 (1981)
- 49) 030-100272 Peet, M. et al.: Br. J. Psychiat., 138, 112 (1981)
- 50) 030-008656 McLean, A.J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 27(6), 726 (1980)
- 51) 030-100265 Cruickshank, J.M. et al.: Beta-blockers in Clinical Practice,
Churchill Livingstone, 865 (1987)
- 52) 030-007281 Venter, C.P. et al.: Br. Med. J., 289, 288 (1984)
- 53) 030-007198 Watkins, J. et al.: Br. Med. J., 281, 702 (1980)
- 54) 030-003121 Sotaniemi, E.A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 29(6), 705 (1981)
- 55) 030-008147 Chakrabarti, A. et al.: Indian J. Physiol. Pharmacol., 36 (3), 209
(1992)
- 56) 030-305613 Grabowski, B.S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 13(7),
317 (1980)
- 57) 030-305614 Dorian, P., et al.: Eur. J. Pharmacol., 27(2), 209 (1984)

- 58) 030-003135 Herman, R.J.: Br. J. Clin. Pharmacol., 16, 565 (1983)
- 59) 030-007321 Yasuhara, M.: J. Pharmacobio-Dyn., 13, 681 (1990)
- 60) 030-008651 Kowey, P.R.: J. Clin. Pharmacol., 29, 512 (1989)
- 61) 030-200295 Scott, A.K.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17(Suppl I), 86S (1984)
- 62) 030-200343 Soni, N. et al.: Med. J. Aust., 2, 629 (1983)
- 63) 032-001816 Howard, P.J. et al.: Scot. Med. J., 33, 344 (1988)
- 64) 032-001305 Hannaway, P.J. et al.: N. Engl. J. Med., 308, 1536 (1983)
- 65) 030-003240 Ohashi, K. et al.: Arzneim.-Forsch., 34(1), 507 (1984)
- 66) 030-001209 Kambara, H. et al.: Jpn. Circ. J., 48 (10), 1066 (1984)
- 67) 030-202003 Cleavland, C.R. et al.: Arch. Intern. Med., 30, 47 (1972)
- 68) 030-007329 Buhler, F.R. et al.: N. Eng. J. Med., 287(24), 1209 (1972)
- 69) 030-007522 Day, M.D. et al.: Nature New Biol., 242, 30 (1973)
- 70) 030-007502 Frohlich, E.D. et al.: Circulation, 37, 417 (1968)
- 71) 030-007513 Tarazi, R.C. et al.: Am. J. Cardiol., 29, 633 (1972)
- 72) 030-007515 Adler-Graschinsky, E. et al.: Br. J. Pharmacol., 53, 43 (1975)
- 73) 030-007503 Morales-Aguilera, A. et al.: Br. J. Pharmacol., 24, 332 (1965)
- 74) 030-200410 Barrett, A.M. et al.: Br. J. Pharmacol., 40, 373 (1970)
- 75) 031-000115 川崎晃一 ほか: 臨床と研究, 60(9), 3041 (1983)
- 76) 030-002072 Cruickshank, J.M.: Am. Heart J., 100(2), 160 (1980)
- 77) 032-000681 Evans, G.H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 186(1), 114 (1973)
- 78) 030-007942 Shand, D.G.: Drugs, 7, 39 (1974)
- 79) 030-007653 Shand, D.G. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 11(1), 112 (1970)
- 80) 030-007333 Paterson, J.W. et al.: Pharmacol. Clin., 2(3), 127 (1970)
- 81) 030-008845 Cruickshank, J.M. et al.: Clin. Sci., 59, 453s (1980)
- 82) 030-001359 友田昭二 ほか: 産婦進歩, 38(5), 669 (1986)
- 83) 030-100050 Bauer, J.H. et al.: Am. J. Cardiol., 43, 860 (1979)
- 84) 030-007518 Taylor, E.A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 12, 549 (1981)
- 85) 030-005110 Bianchetti, G. et al.: Clin. Pharmacokinet., 1, 373 (1976)
- 86) 030-007222 Leszkowszky, G. et al.: J. Pharm. Pharmacol., 17, 518 (1965)
- 87) 030-007651 Akerblom, H.K. et al.: Am. J. Physiol., 217(6), 1690 (1969)
- 88) 030-000307 五島雄一郎 ほか: 第3回ベータ遮断剤研究会記録, 3 (1968)
- 89) 030-007215 Black, J.W. et al.: Br. J. Pharmacol., 25, 577 (1965)
- 90) 030-007220 Hayes, A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 176(2), 302 (1971)
- 91) 030-007332 Walle, T. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 182(1), 83 (1972)

2. その他の参考文献

3. 文献請求先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
フリーダイヤル：0120-189-115

X II . 参考資料

主な外国での発売状況

INDERAL[®] LA (英国、1978年発売)

INDERAL[®] LA (米国、1983年発売)

X III . 備考

