

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

処方せん医薬品	βブロッカー ミケラン錠5^{mg} Mikelan® tablets 5 ^{mg}
処方せん医薬品	βブロッカー ミケラン細粒1% Mikelan® fine granules 1%
処方せん医薬品	徐放性 高血圧治療剤 ミケランLAカプセル15^{mg} Mikelan® LA capsules 15 ^{mg}

剤形	ミケラン錠 5mg：素錠 ミケラン細粒 1%：細粒剤 ミケランLAカプセル15mg：硬カプセル剤	
規格・含量	ミケラン錠 5mg：1錠中 ミケラン細粒 1%：1g中 ミケランLAカプセル15mg：1カプセル中	カルテオロール塩酸塩 5mg カルテオロール塩酸塩 10mg カルテオロール塩酸塩 15mg
一般名	和名：カルテオロール塩酸塩（JAN） 洋名：Carteolol Hydrochloride（JAN）	
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ミケラン錠 5mg：1980年10月25日 製造承認年月日：ミケラン細粒 1%：2006年7月21日 ミケランLAカプセル15mg：2005年9月15日	
	ミケラン錠 5mg：1980年12月25日 薬価基準収載年月日：ミケラン細粒 1%：2006年12月8日 ミケランLAカプセル15mg：2005年12月16日	
	ミケラン錠 5mg：1980年12月25日 発売年月日：ミケラン細粒 1%：1980年12月25日 (旧販売名の年月日) ミケランLAカプセル15mg：1990年4月20日 (旧販売名の年月日)	
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL：	FAX：

本IFはミケランLAカプセル15mg、ミケラン錠5mgおよびミケラン細粒1%：2009年6月改訂の添付文書に基づき改訂した。

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 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。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）がなされた時点並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. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 4
2. 物理化学的性質 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 5
4. 有効成分の確認試験法 5
5. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 7
3. 製剤の各種条件下における安定性 8
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
5. 溶出試験 9
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
7. 製剤中の有効成分の定量法 10
8. 容器の材質 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 12

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 15
2. 薬理作用 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 23
2. 薬物速度論的パラメータ 23
3. 吸収 26
4. 分布 26
5. 代謝 26
6. 排泄 27
7. 透析等による除去率 27

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	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29
5. 慎重投与内容とその理由	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 高齢者への投与	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
13. 過量投与	41
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	42
15. その他の注意	42
16. その他	42

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	43
2. 毒性	43

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	45
2. 貯法・保存条件	45
3. 薬剤取扱い上の注意点	45
4. 承認条件	45
5. 包装	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	46
9. 薬価基準収載年月日	46
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	46
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
12. 再審査期間	46
13. 長期投与の可否	47
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	47
15. 保険給付上の注意	47

XI. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	50
---------------	----

XIII. 備考

1. その他の関連資料	51
-------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミケランの主成分であるカルテオロール塩酸塩^{注)}は、1972年大塚製薬において新しい骨格である3,4-ジヒドロカルボスチリルの種々の誘導体を検討した結果合成された物質で、1991年4月第12改正日本薬局方に収載された。

本薬はβ受容体遮断作用が強力かつ長時間持続し、また、膜安定化作用が弱く、内因性交感神経刺激様作用を有することにより、心臓の異常興奮だけを特異的に抑制し、正常な心機能には影響を与えないという優れた特徴を有し、最初の製剤として1980年にミケラン錠5mg・細粒が発売され、1988年に再審査を終了した。

1990年には、高血圧症患者の服薬コンプライアンスを高めるべく開発されたカルテオロール塩酸塩の徐放性製剤ミケランLAが発売され、1996年に再審査を終了した。その後、2005年12月には医療事故防止対策の一環として販売名を「ミケランLA」から「ミケランLAカプセル15mg」に変更し、2006年12月には「ミケラン細粒」から「ミケラン細粒1%」に変更した。

なお、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作に対する治療薬である「小児用ミケラン細粒0.2%」、眼科領域での緑内障・高眼圧治療薬として「ミケラン点眼液1%・2%」、「ミケランLA点眼液1%・2%」が発売されている。

1972年	カルテオロール塩酸塩合成
1980年12月	ミケラン錠5mg・細粒 販売開始
1988年1月	ミケラン錠5mg・細粒 再審査終了
1990年2月	ミケランLA 発売
1991年4月	カルテオロール塩酸塩が第12改正日本薬局方収載
1996年3月	ミケランLA 再審査終了
2005年9月	ミケランLAの販売名をミケランLAカプセル15mgに変更*
2006年12月	ミケラン細粒の販売名をミケラン細粒1%に変更*

* 平成12年9月19日付 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扱いについて」に基づく販売名変更の承認

2. 製品の特徴及び有用性

カルテオロール塩酸塩として

- (1) β受容体との結合親和性が高い (*in vitro*)。
- (2) 作用の持続時間が長い (イヌ)。
- (3) 内因性交感神経刺激様作用 (ISA) を有し、膜安定化作用 (MSA) を持たない、Prichard の分類、I 類第3群に属するβ遮断薬である。
- (4) 血管内皮細胞からのEDRF、PGI₂、EDCFなどの血管弛緩・収縮因子の遊離を介する血管拡張作用を有する (*in vitro*)。
- (5) 自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた実験で心肥大の抑制及び血管肥厚の抑制作用のあることが認められている (ラット)。
- (6) 内科領域だけでなく、小児科、眼科用製剤も発売されており、幅広い効能・効果を有している。

注) 平成18年3月31日 薬食審査第0331013号「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う一般的名称(JAN)の取扱いについて」に基づき、塩酸カルテオロールからカルテオロール塩酸塩に変更

各製剤の特徴を以下に示す。

ミケラン錠 5mg

- (1) β 遮断薬で唯一「心臓神経症」に効能・効果が認められている。
- (2) 糖・脂質代謝に対する影響が少ない。
- (3) 心拍数及び血圧の日内変動を抑制し、また、夜間血圧を過度に低下させない。
- (4) 脳血流量、冠血流量、腎血流量を低下させない。

ミケラン細粒 1%

- (1) β 遮断薬で唯一「心臓神経症」に効能・効果が認められている。
- (2) β 遮断薬として初めての細粒剤である。
- (3) 至適用量での投与が的確で容易にできる。
- (4) 他の散剤との配合が容易にできる。

ミケラン LA カプセル 15mg

- (1) 1 日 1 回投与で 24 時間血圧をコントロールする。
- (2) 胃液酸度及び食事の影響を受けにくい製剤である。
- (3) 降圧効果が早期に発現し、緩徐で持続的に降圧パターンを示す。

ミケラン錠 5mg、ミケラン細粒 1%の副作用発現症例率は 2.05% (279/13,626)、ミケラン LA カプセル 15mg の副作用発現症例率は 2.33% (144/6,193) で、主な副作用はめまい・ふらつき・立ちくらみ (0.32%/0.26% : 錠・細粒/LA)、頭痛・頭重感 (0.25%/0.23% : 錠・細粒/LA)、倦怠感 (0.22%/0.24% : 錠・細粒/LA) 等であった。(承認時及び再審査終了時)

また、重大な副作用として、房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止等の高度の徐脈性不整脈、うっ血性心不全 (又はその悪化)、冠攣縮性狭心症等及び失神があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミケラン錠5mg
ミケラン細粒1%
ミケランLAカプセル15mg

(2) 洋名

Mikelan tablets 5mg
Mikelan fine granules 1%
Mikelan LA capsules 15mg

(3) 名称の由来

ミケラン LA カプセル 15mg の LA は Long Acting の略である。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カルテオロール塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Carteolol Hydrochloride (JAN)
Carteolol (INN)

3. 構造式又は示性式

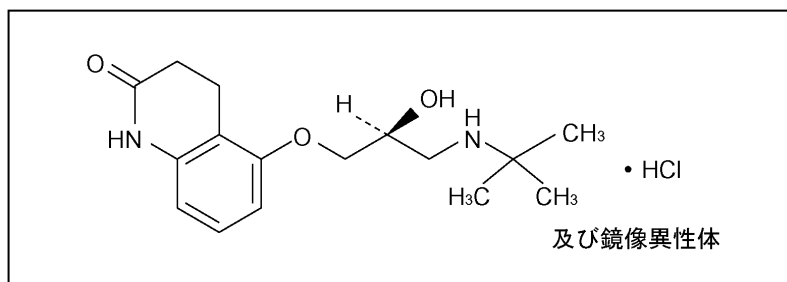


図1 カルテオロール塩酸塩の構造式

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₄N₂O₃・HCl
分子量：328.83

5. 化学名（命名法）

5-[(2*RS*)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride
5-[(2*RS*)-3-(1,1-ジメチルエチル)アミノ-2-ヒドロキシプロピルオキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1*H*)-オン 塩酸塩

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：OPC-1085

7. CAS 登録番号

51781-21-6 (Carteolol Hydrochloride)
51781-06-7 (Carteolol)

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表1 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	試料 1g を溶解するのに 要する溶媒の量 (mL)
水	29
メタノール	98
エタノール (95)	8,300
酢酸 (100)	8,300
ジエチルエーテル	>10,000

測定温度：20℃

(3) 吸湿性

吸湿性はなく、臨界相対湿度 (CRH) はほぼ100%。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約277℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.74

(6) 分配係数

0.21 (pH7緩衝液、n-オクタノール20℃)

(7) その他の主な示性値

旋光度：水溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (252nm)：290～315 (2mg、水、200mL)

pH：本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.0～6.0 である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表 2 有効成分の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
室 温	30 カ月	密 閉	変化なし	
		開 放		
40℃	30 カ月	密 閉		
50℃				
37℃ 75% RH	30 カ月	開 放		
37℃ 91% RH				
直射日光下	6 カ月	密 閉		わずかに着色したが分解物は認められなかった。
キセノンランプ照射	300 時間			変化なし
10mg/1mL 水溶液	105℃	30 時間	アンプル	変化なし
	キセノンランプ照射	150 時間	無色アンプル	微黄色の着色とわずかな分解物を認めた。窒素置換では着色はなかった。
			褐色アンプル	変化なし

4. 有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩との反応（淡赤色の沈殿）
- (2) 紫外吸収スペクトル（水溶液）
- (3) 赤外吸収スペクトル（塩化カリウム錠剤法）
- (4) 塩化物の呈色反応

5. 有効成分の定量法

非水滴定法（電位差滴定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表3 剤形の区別、規格及び性状等

販売名	性状	規格	外形			
ミケラン錠 5mg	白色の素錠	1錠中 カルテオロール塩酸 塩 5mg	  		直径：6mm、厚さ：2.7mm 重量：約 105mg	
			色調	形状	味	におい
ミケラン細粒 1%	白色の細粒剤	1g中 カルテオロール塩酸 塩 10mg	白色	細粒	微苦味	なし
ミケラン LA カプセル 15mg	白色(不透明) の硬カプセル 剤	1カプセル中 カルテオロール塩酸 塩 15mg	形 状		キャップ	ボディ
					だいたい色 (不透明)	白 色 (不透明)
			硬カプセル (4号)、重量：約 164mg			

(2) 製剤の物性

表4 ミケラン LA カプセル 15mg の内容物の性状

内容物の性状	直径約 1mm の球状顆粒 (白色、無臭)
--------	-----------------------

表5 ミケラン細粒 1%の粒度分布

	粒 度 分 布		安息角	逃飛率
	方 法	結 果		
ミケラン細粒 1%	日局一般試験製剤の粒度の試験を行うとき散 剤 (細粒剤) の規定に適合する。	適 合	約 33°	約 20%

(3) 識別コード

ミケラン錠 5mg : OG15

ミケラン LA カプセル 15mg : OG16

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

表 6 参照

(2) 添加物

表 6 参照

表 6 ミケラン錠 5mg・細粒 1%・LA カプセル 15mg の有効成分、添加物

販売名	有効成分	添加物
ミケラン錠 5mg	1 錠中カルテオロール塩酸塩 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム
ミケラン細粒 1%	1g 中カルテオロール塩酸塩 10mg	サッカリンナトリウム水和物、乳糖水和物、D-マンニトール、精製白糖、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース
ミケラン LA カプセル 15mg	1 カプセル中カルテオロール塩酸塩 15mg	精製白糖、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、エチルセルロース、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、黄色 5 号、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

3. 製剤の各種条件下における安定性

表 7 各種条件下における安定性

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ミケラン錠 5 mg	室温	5 年	PTP	変化なし
	40°C	24 カ月	PTP	崩壊時間がわずかに延長した。他の試験項目には変化がなかった。
	50°C			
	30°C 75% RH	24 カ月	PTP	変化なし
	37°C 75% RH			
	室内散光			
	キセノンランプ照射	300 時間	PTP	
ミケラン細粒 1 %	室温	5 年	ヒートシール	変化なし
	40°C	24 カ月		
	50°C			
	37°C 75% RH	24 カ月	ヒートシール紙箱入	
	室内散光		ガラスビン	
	キセノンランプ照射	300 時間	シャーレ	
ミケラン LA カプセル 15 mg	室温	5 年	PTP・アルミ箔ピロー包装紙箱入り	変化なし
	50°C	3 カ月	PTP・アルミ箔ピロー包装	
	25°C 75% RH		ガラス容器開放	
	40°C 75% RH	6 カ月	PTP・アルミ箔ピロー包装	外観、においがわずかに変化した
			PTP 包装	
	室内散光	6 カ月	PTP 包装	変化なし
	日光照射	4 週間	PTP 包装	経時的にカプセルの変質が認められた。分解物 OPC-1606 の生成はわずかであった (0.05%以下)。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ミケラン細粒1%の配合変化一覧表は別資料になっております。ご入用の方は医薬情報担当者にご用命ください。

5. 溶出試験

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

条件：パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

規格：15 分間の溶出率は 85%以上

ミケラン LA カプセル 15mg

条件：パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

規格：30 分間の溶出率は 15～45%

90 分間の溶出率は 35～65%

5 時間の溶出率は 85%以上

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ライネッケ塩との反応（淡赤色の沈殿）

(2) 紫外吸収スペクトル

（極大波長：250～254nm）

7. 製剤中の有効成分の定量法

ミケラン錠 5mg、ミケラン細粒 1%

方 法：吸光度測定法

溶 液：0.1mol/L 塩酸

測定波長：252nm 付近

ミケラン LA カプセル 15mg

方 法：液体クロマトグラフ法

充 填 剤：オクタデシルシリル化シリカゲル (5~10 μ m)

移 動 相：1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム溶液*・酢酸 (100)・メタノール (79 : 20 : 1)

* 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム1.88gに酢酸 (100) 3mL及び水1,000mLを加えて溶かす。

検 出 器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm)

8. 容器の材質

表 8 容器の材質

ミケラン錠5mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
	キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン
	詰め物	ポリエチレン
	ボトル	ポリエチレン
ミケラン細粒1%	キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン
	詰め物	ポリエチレン
	ボトル	ポリエチレン
ミケランLA カプセル15mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
	ピロー包装	ポリエチレン、アルミ箔

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ミケラン錠 5mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）、心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症

ミケラン細粒1%

心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症

ミケラン LA カプセル 15mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）

2. 用法及び用量

ミケラン錠 5mg

通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日10～15mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合には30mgまで漸増し、1日2～3回に分割経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減する。

ミケラン細粒1%

通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日10～15mg（ミケラン細粒1%では1～1.5g）より投与をはじめ、効果が不十分な場合には30mg（ミケラン細粒1%では3g）まで漸増し、1日2～3回に分割経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減する。

ミケラン LA カプセル 15mg

通常、成人には1日1カプセル（カルテオロール塩酸塩として15mg）を朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には1日1回2カプセル（カルテオロール塩酸塩として30mg）まで増量することができる。

《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、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

国内延べ 229 施設で総計 1,903 例について実施された、多施設共同二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

表 9 ミケラン錠 5mg・細粒 1%の臨床試験の概要

疾患名	有効率(%)	有効以上
本態性高血圧症*	463/687	(67.4)
心臓神経症	83/113	(73.5)
不整脈	592/821	(72.1)
狭心症	163/195	(83.6)

* ミケラン錠 5mg のみ

(社内集計)

ミケラン LA カプセル 15mg

国内延べ 108 施設で総計 363 例について実施された多施設共同二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

表 10 ミケラン LA カプセル 15mg の臨床試験の概要

疾患名	有効率(%)	有効以上
本態性高血圧症	241/357	(67.5)

(社内集計)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男性を対象にカルテオロール塩酸塩 15mg、30mg、50mg を単回経口投与し、心電図、心拍数、血圧、AST、ALT、血糖、尿などに及ぼす影響について検討した（社内資料）。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

<不整脈、狭心症、心臓神経症>^{1~3)}

各種不整脈、狭心症及び心臓神経症を対象とし、カルテオロール塩酸塩の安全性、至適投与量、投与回数の検討を行った。その結果カルテオロール塩酸塩は 1 回 2~5mg、1 日 2~3 回で効果が認められ、副作用も少ないことが明らかとなった。

<高血圧症>

本態性高血圧症患者 122 例を対象にカルテオロール塩酸塩を単独投与、または降圧剤を投与中の患者に併用投与を行い、用法・用量を検討した。投与量は 1 日 15mg（1 回 5mg、1 日 3 回）より投与を始め、効果のない場合は 1 日 45mg まで増量できることとした。投与期間は 12 週間とした。その結果 1 日 15mg で十分な降圧効果が得られることが確認された⁴⁾。

注意：ミケラン錠 5mg・細粒 1%の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1 日 10~15mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 30mg まで漸増し、1 日 2~3 回に分割経口投与する。」です。

また、ミケラン LA カプセル 15mg の承認されている用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 カプセル（カルテオロール塩酸塩として 15mg）を朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 2 カプセル（カルテオロール塩酸塩として 30mg）まで増量することができる。」です。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

ミケラン錠5mg・細粒1%

<不整脈>

- ・不整脈患者187例を対象にプロプラノロール塩酸塩、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩1回5mg、1日2回、プロプラノロール塩酸塩1回20mg、1日3回、投与期間は1週間とした。その結果、洞性頻脈に対してはプラセボ群と比較し有意に優れる結果であった⁵⁾。
- ・不整脈患者（期外収縮）127例を対象にプロプラノロール塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験を実施した。初回投与量はカルテオロール塩酸塩1回5mg、1日3回、プロプラノロール塩酸塩1回10mg、1日3回とし、無効な場合はそれぞれ1回10mg、20mgまで増量することとした。投与期間は3週間とした。その結果、心電図改善度においてカルテオロール塩酸塩群はプロプラノロール塩酸塩群より有意に優れる結果であった⁶⁾。
- ・不整脈患者（期外収縮）37例を対象にプロプラノロール塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩1回5mg、1日2回、プロプラノロール塩酸塩1回10mg、1日3回、投与期間は2週間とし、音声メモ付携帯用テープ心電計を用いて行った。その結果、心電図改善度、自覚症状改善度、有用度においてカルテオロール塩酸塩群はプロプラノロール塩酸塩群と差は認められず、心電図改善度においてカルテオロール塩酸塩群はプロプラノロール塩酸塩群より有意に優れる結果であった（社内資料）。

<狭心症>

狭心症患者68例を対象に、プロプラノロール塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩1回5mg、1日3回、プロプラノロール塩酸塩1回20mg、1日3回、投与期間は4週間とした。その結果、有用度、総合判定については有意な差は認められなかったが、主治医による全般改善度において有意（ $P < 0.05$ ）に優れていた⁷⁾。

<心臓神経症>

心臓神経症等患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。投与量はカルテオロール塩酸塩1回5mg、1日2回、投与期間は1週間とした。その結果、本剤の有用性が確認された⁸⁾。

<高血圧>

- ・本態性高血圧患者301例を対象に、他 β 遮断薬との二重盲検比較試験を実施した。投与量は1日15mg（1回5mg、1日3回）を初回投与量とし、効果のない場合は30mgまで増量可能とした。その結果、本剤の有用性が確認された⁹⁾。
- ・本態性高血圧患者35例を対象に、他 β 遮断薬との交叉比較試験を実施した。投与量は1日10mg（1回5mg、1日2回）、投与期間は6週間とした。その結果、本剤の有用性が確認された¹⁰⁾。
- ・本態性高血圧患者48例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検交叉比較試験を実施した。投与量は1日15mg（1回5mg、1日3回）、投与期間は4週間とした。その結果、本剤の有用性が確認された¹¹⁾。

注意：ミケラン錠 5mg・細粒 1%の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日 10～15mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 30mg まで漸増し、1日 2～3 回に分割経口投与する。」です。

ミケランLAカプセル15mg

本態性高血圧症患者（軽症～中等症）247例に対して、ミケランLAカプセル15mg 1日1回（15～30mg）あるいはミケラン錠5mg 1日3回（15～30mg）を12週間にわたり投与し、有用性について二重盲検法により比較検討した。

その結果、ミケランLAカプセル15mgはミケラン錠5mgに比して有意に優れていた（主治医判定）¹²⁾。

表11 本態性高血圧症を対象としたミケラン錠5mgとの二重盲検群間比較試験成績

対象	判定	薬 剤	極めて有用	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	計	検 定	
										U	χ^2
本態性高血圧症	主治医	ミケランLAカプセル15mg	45 (36.3)	35 (64.5)	23	12	1	8	124	LA>錠 P<0.05	N.S.
		ミケラン錠5mg	33 (26.8)	34 (54.5)	29	17	3	7	123		
	中央委員会	ミケランLAカプセル15mg	45 (36.3)	28 (58.9)	19	14	4	14	124	LA>錠 P<0.1	N.S.
		ミケラン錠5mg	36 (29.3)	28 (52.0)	22	24	5	8	123		

() : 累積有用率%

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

① 使用成績調査

表12 ミケラン錠5mg・細粒1%の使用成績調査

疾患名	有効率(%)	有 効 以 上
本態性高血圧症	2,432/3,395(71.6)	
心臓神経症	349/550(63.5)	
不整脈	1,441/2,184(66.0)	
狭心症	1,218/1,765(69.0)	

表13 ミケランLAカプセル15mgの使用成績調査

疾患名	有効率(%)	有 効 以 上
本態性高血圧症	2,060/2,466(83.5)	

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

(1) β 遮断薬

プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール、アテノロールなど。

(2) カテコールアミン類

アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリンなど。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

降圧作用の機序は未だ明らかではないが、心拍量低下作用、レニン-アンジオテンシン系の抑制作用¹³⁾、血管内皮細胞からの EDRF、PGI₂、EDCF などの血管弛緩・収縮因子の遊離を介する血管弛緩作用¹⁵⁾、交感神経末端からのノルアドレナリン遊離抑制作用¹⁴⁾などが挙げられる。

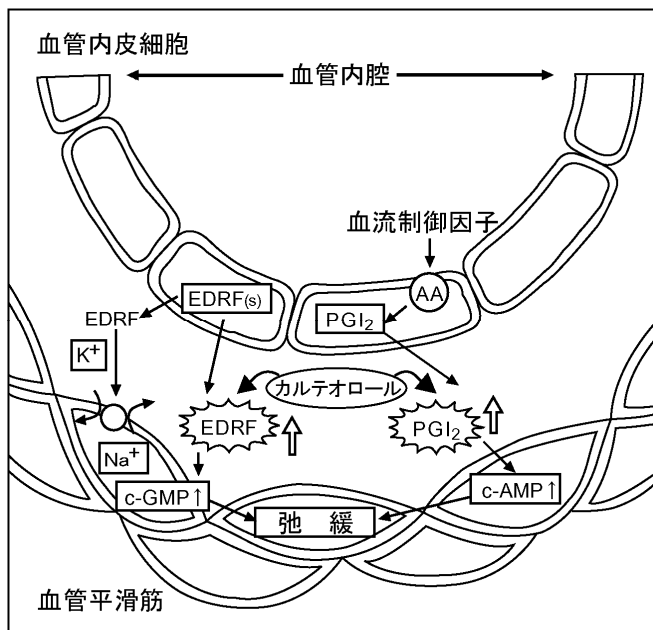


図2 血管に対するカルテオロールの作用

- ① PGF_{2 α} で収縮させたイヌの大腿動脈（内皮細胞のあるもの）を用い、EDRF（血管内皮細胞由来血管弛緩因子）の放出を促進する α_2 刺激剤（UK14304 : 10^{-6} mol/L）による血管弛緩に及ぼすカルテオロールの作用を検討した結果、カルテオロールは濃度依存的にこの弛緩反応を増強させた。またこの弛緩作用はインドメタシンによって抑制されなかったことから、カルテオロールにより内皮細胞からのEDRF産生が促進されることが示唆された¹⁵⁾。

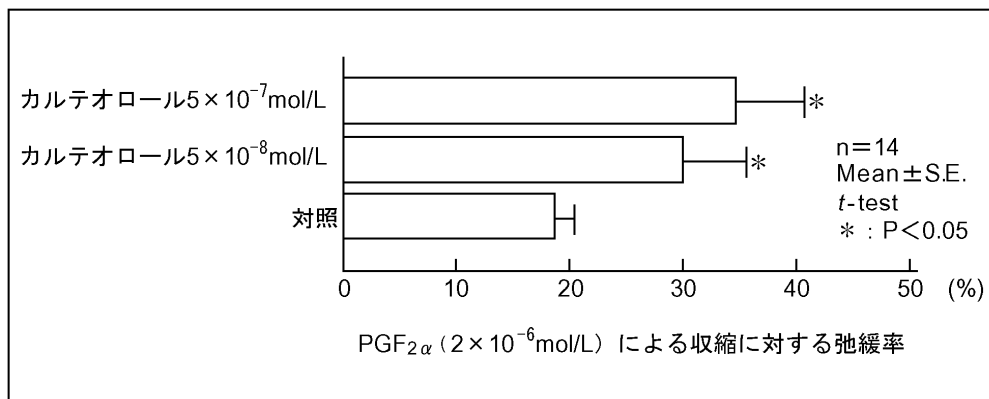


図3 α_2 刺激薬による内皮由来血管弛緩反応に対するカルテオロールの増強作用

- ② $\text{PGF}_{2\alpha}$ で収縮させたイヌの冠動脈（内皮細胞のあるものとないもの）を用い、EDCF（血管内皮細胞由来血管収縮因子）が放出される低酸素状態下における血管収縮に及ぼすカルテオロールの作用を検討した結果、カルテオロールは濃度依存的にこの収縮反応を抑制した。このことから、カルテオロールにより内皮細胞からのEDCF放出が抑制されることが示唆された¹⁵⁾。

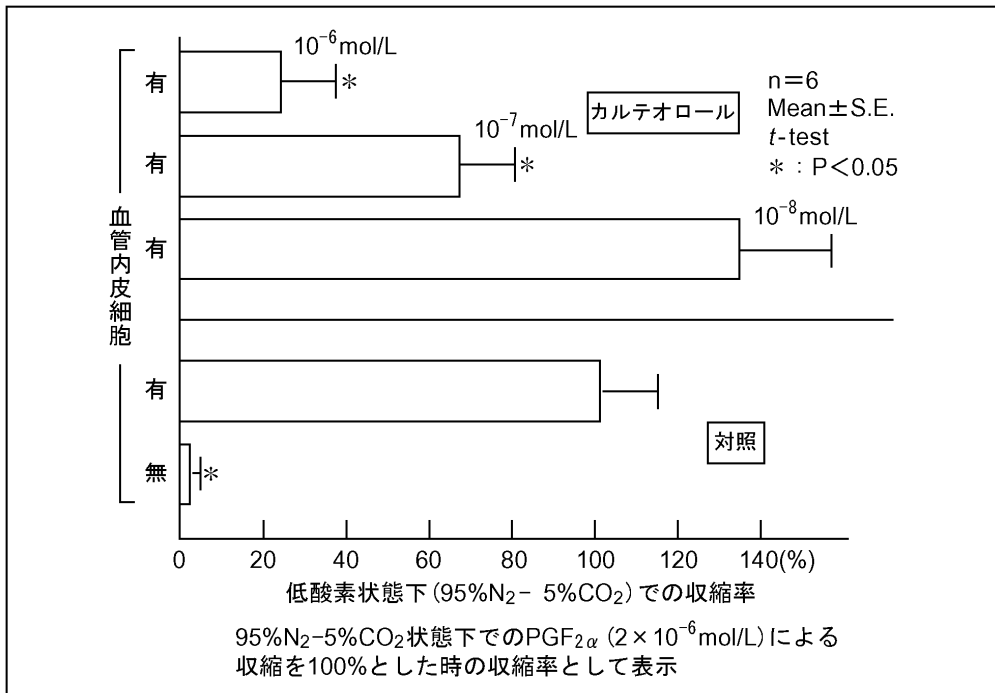


図4 低酸素状態下での血管収縮に対するカルテオロールの抑制作用

- ③ $\text{PGF}_{2\alpha}$ で収縮させたイヌの冠動脈（内皮細胞のないもの）に、カルテオロール塩酸塩（10⁻⁹～10⁻⁶ mol/L）を含む灌流液を一つは直接に、もう一方は、イヌの大腿動脈（内皮細胞のあるもの）を通して灌流したときの冠動脈の弛緩率を比較した結果、大腿動脈（内皮）を介した血管に有意な弛緩がみられた。また、この弛緩作用はインドメタシンによって抑制されたことから、カルテオロール塩酸塩により内皮細胞からのPGI₂産生が促進されることが示唆された¹⁵⁾。

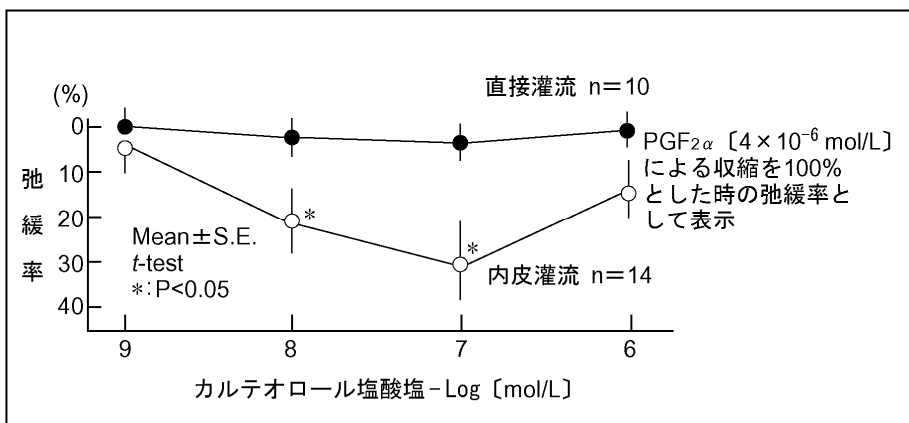


図5 カルテオロールの内皮由来血管弛緩因子の放出増強作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アドレナリン性β受容体遮断作用

- ① 摘出交叉灌流心筋標本における動脈内注射、麻酔犬での静脈内投与及び無麻酔犬での経口投与でカルテオロール塩酸塩はプロプラノロール塩酸塩、ピンドロールに比べ強力なアドレナリン性β受容体遮断作用を示した (*in vitro*)¹⁶⁾。

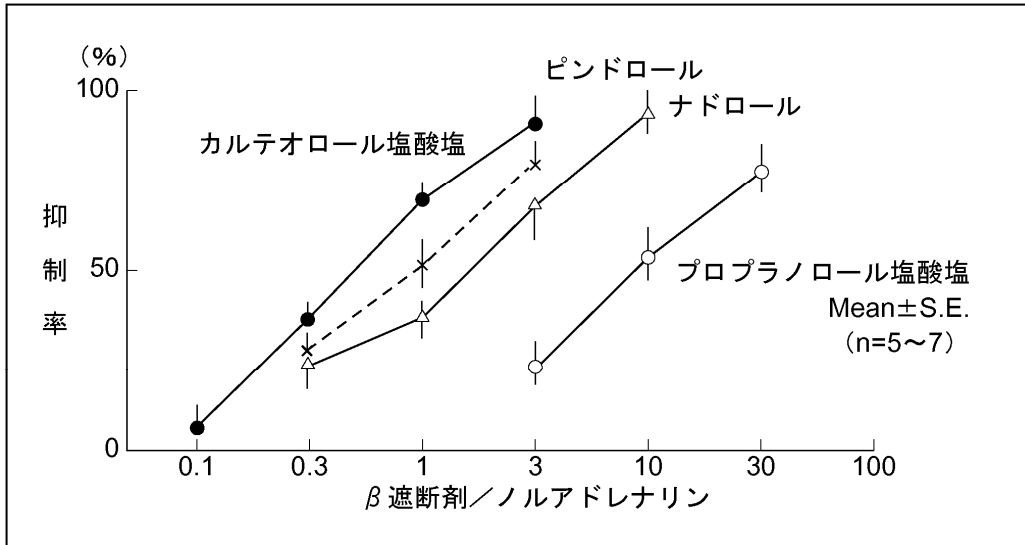


図 6 イヌ血液-灌流洞房結節標本でのノルアドレナリンによる陽性変時作用に対するβ遮断剤の用量-作用曲線

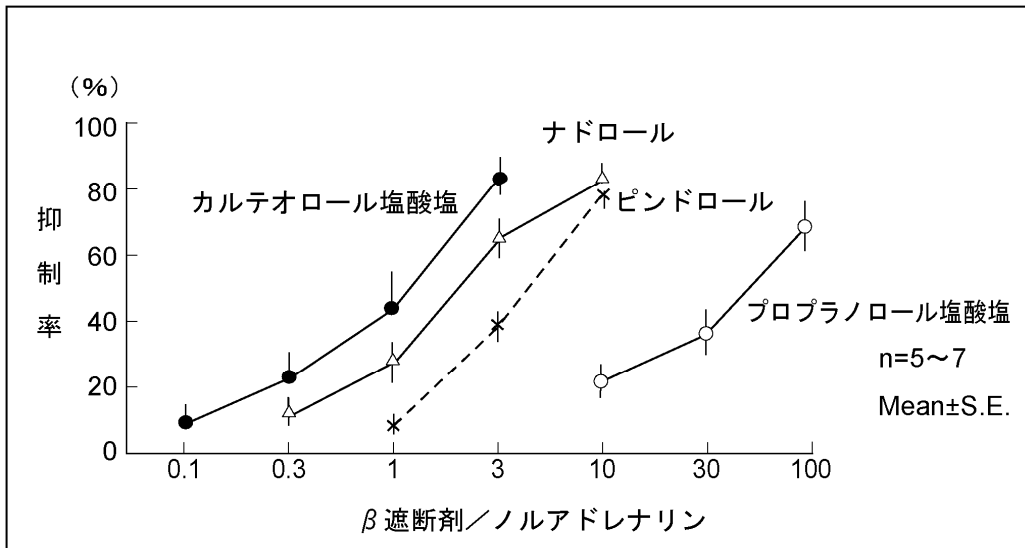


図 7 イヌ血液-灌流乳頭筋節標本でのノルアドレナリンによる陽性変力作用に対するβ遮断剤の用量-作用曲線

2) 作用持続時間

① 麻酔犬において、カルテオロール塩酸塩のアドレナリン性β受容体遮断作用は長時間持続する(イヌ)¹⁷⁾。

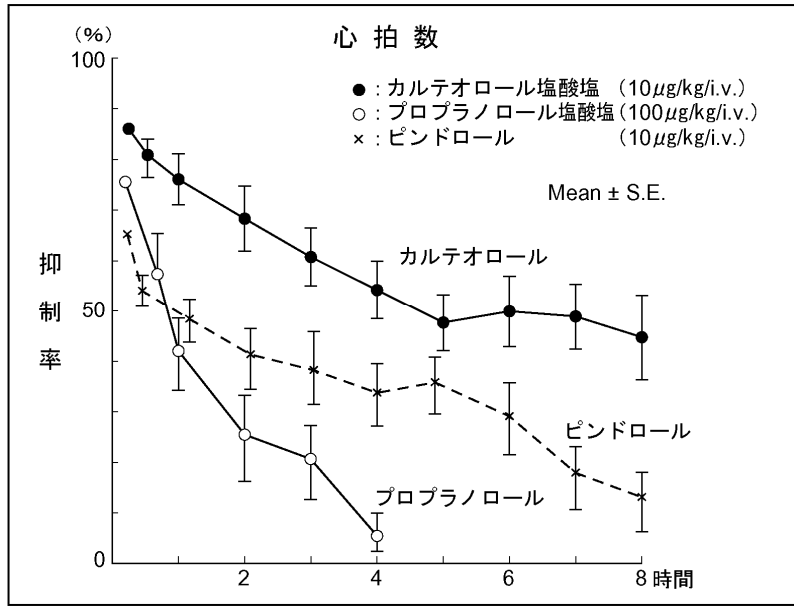


図8 イヌにおけるβ受容体遮断作用持続時間

② 健康成人での運動負荷試験において、カルテオロール塩酸塩の心拍数上昇抑制効果は長時間持続する¹⁸⁾。

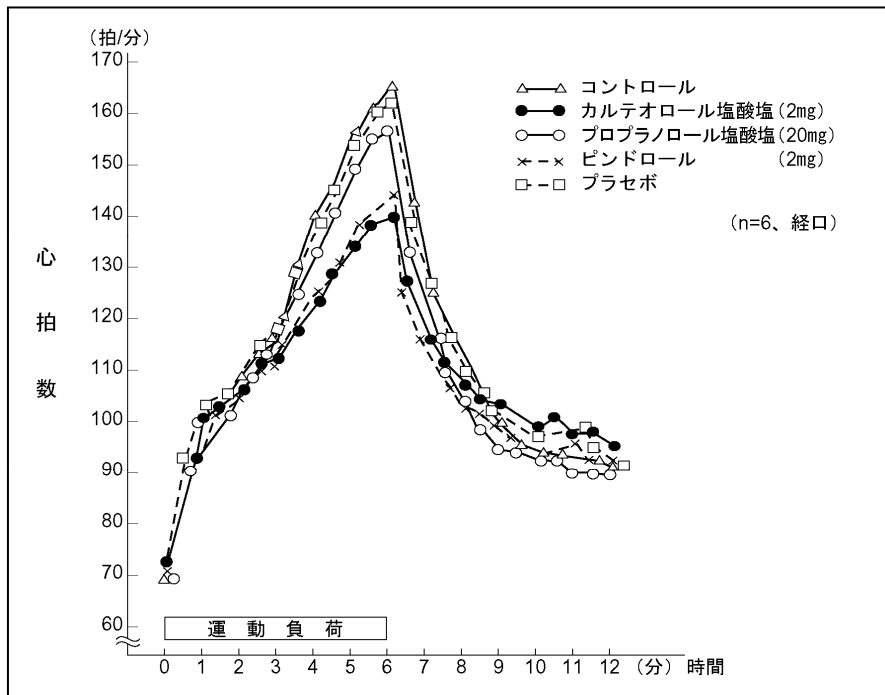


図9 投与6時間後の運動負荷による心拍数の推移(健康成人)

注意：ミケラン錠 5mg・細粒 1%の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日 10～15mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 30mg まで漸増し、1日 2～3回に分割経口投与する。」です。
 また、ミケラン LA カプセル 15mg の承認されている用法・用量は、「通常、成人には1日 1カプセル(カルテオロール塩酸塩として 15mg)を朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には1日 1回 2カプセル(カルテオロール塩酸塩として 30mg)まで増量することができる。」です。

3) 内因性交感神経刺激様作用 (ISA)

- ① 麻酔開胸犬においてカルテオロール塩酸塩はアドレナリン性β受容体遮断用量では軽度の心拍数減少及び心収縮力の減少をきたすが、大量投与では心臓興奮作用があらわれ、除神経、レセルピン処理下では低用量からその作用が発現した (イヌ)¹⁹⁾。

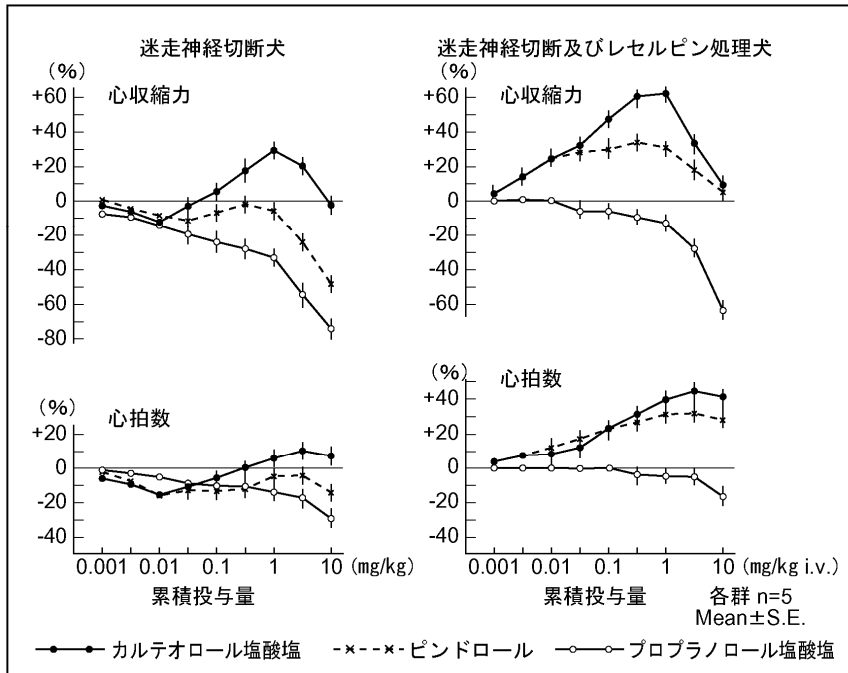


図 10 β遮断剤のISA作用の比較

② 本態性高血圧症患者においてミケラン錠 5mg 及びミケラン LA カプセル 15mg は、観察期における基準脈拍数 70 (拍/分) 前後を境として、それ以上では脈拍数を減少させ、また、それ以下では増加させる傾向を示した¹²⁾。

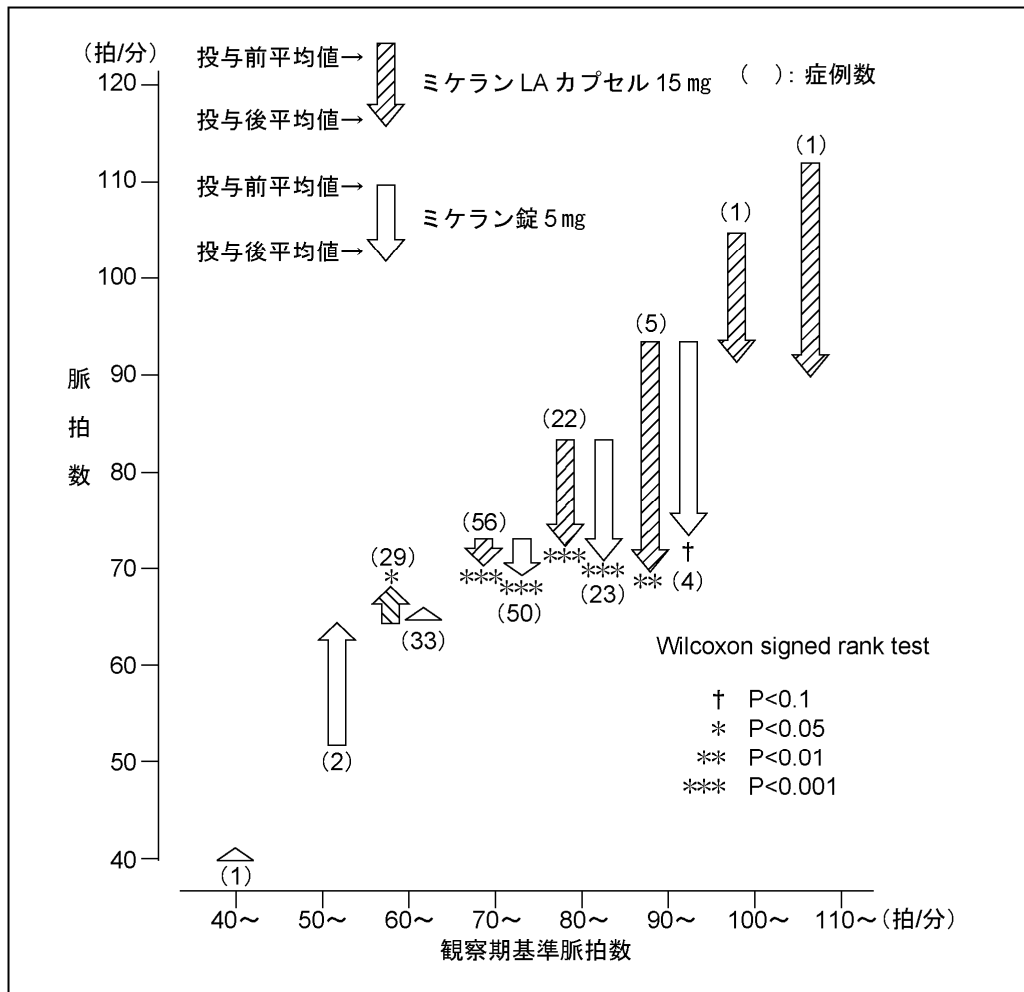


図 11 ミケラン錠 5mg 及びミケラン LA カプセル 15mg の脈拍数に及ぼす影響 (社内解析)

③ 動揺性高血圧症患者25例（平均年齢34.9歳 男性：16例、女性：9例）を対象としてトレッドミル運動負荷時の血圧・心拍数上昇抑制効果を検討した。ミケラン錠5mg 1回経口投与は、安静時の血圧・心拍数に影響を与えず、運動負荷による血圧・心拍数上昇のみを選択的にかつ長時間にわたって抑制した¹⁸⁾。

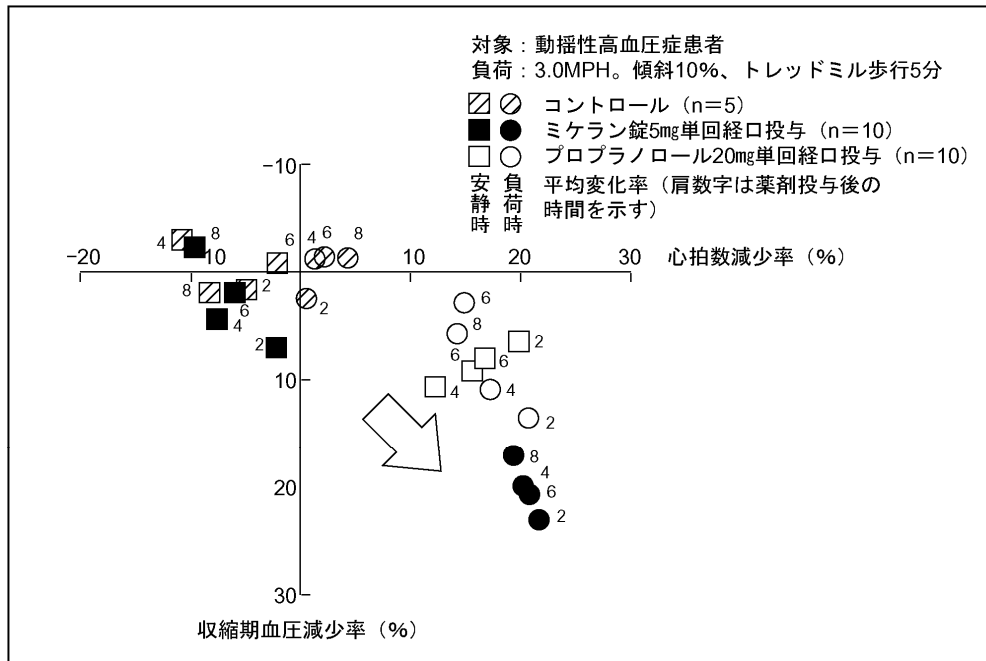


図 12 ミケラン錠 5mg の血圧・心拍数に及ぼす影響（運動負荷時）

注意：ミケラン錠 5mg の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日 10～15mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 30mg まで漸増し、1日 2～3 回に分割経口投与する。」です。

4) 降圧作用

- ① 腎性高血圧イヌにおいてカルテオロール塩酸塩 (25mg/kg経口投与) は明らかな降圧作用を示した (イヌ) ²⁰⁾。しかし、自然発症高血圧ラット (SHR) への長期間連続投与では降圧作用を示さなかった (ラット) ²¹⁾。
- ② 本態性高血圧症患者に対し、カルテオロール塩酸塩の降圧効果は早期に発現し、緩徐で持続的な降圧パターンを示す⁴⁾。
- ③ カルテオロール塩酸塩は自然発症高血圧ラット (SHR) の心肥大・血管肥厚を抑制する (ラット) ²¹⁾。
- ④ カルテオロール塩酸塩は循環動態自己調節作用、血管内皮細胞からのEDRF、PGI₂、EDCFなどの血管弛緩・収縮因子の遊離を介する血管拡張作用、交感神経末端からのノルアドレナリン遊離抑制作用などを有する (*in vitro*) ¹⁵⁾。
- ⑤ 血圧日内変動に及ぼす影響

本態性高血圧症患者28例においてミケランLAカプセル15mgを1日1回1~2カプセル経口投与した場合、降圧効果は投与後24時間まで持続して認められ、血圧の変動幅及び最大日内較差に影響しないことが認められている²²⁾。

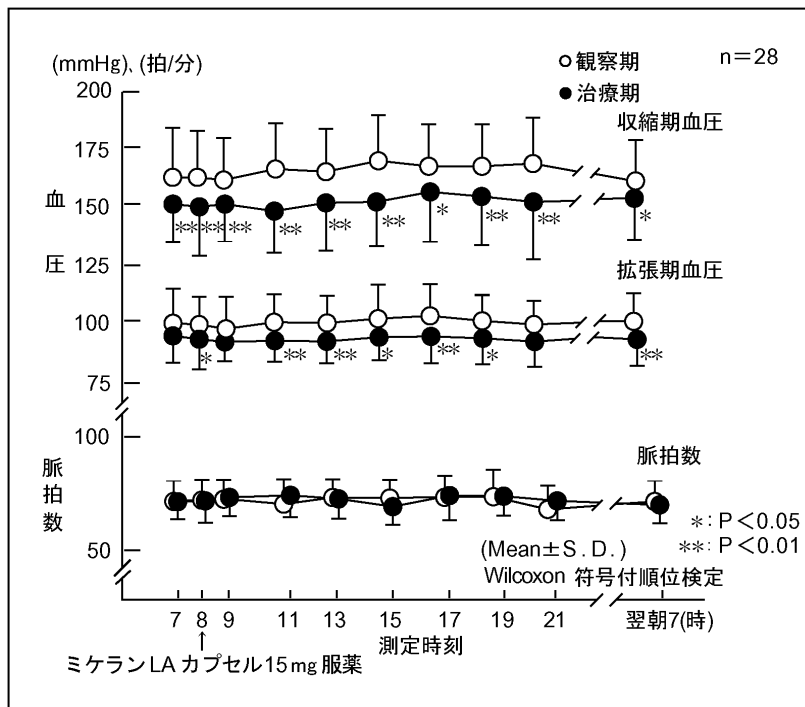


図 13 血圧日内変動試験における観察期・治療期の血圧・脈拍日内プロフィール (n=28)

注意：ミケラン LA カプセル 15mg の承認されている用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 カプセル (カルテオロール塩酸塩として 15mg) を朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 2 カプセル (カルテオロール塩酸塩として 30mg) まで増量することができる。」です。

5) 実験的不整脈に対する作用 (イヌ) ²³⁾

カルテオロール塩酸塩はアドレナリン不整脈、冠動脈結紮不整脈及びアコニチン不整脈に対して抗不整脈作用を示す。

6) 抗狭心症作用 (イヌ) ^{24~26)}

冠動脈結紮犬において、カルテオロール塩酸塩は冠側副血行路を介しての心臓の血流分布改善作用と虚血心筋で生じるグリコーゲン代謝の亢進を抑制させる作用が確認されている。

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

臨床効果と血漿中濃度の明らかな相関は得られていない。

(2) 最高血中濃度到達時間²⁷⁾

表 14 ミケラン錠 5 mg 及びミケラン LA カプセル 15mg の最高血中濃度到達時間等

製 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng・mL)	AUC _{0-24h} (ng・mL)	t _{1/2} (hr)
ミケラン錠 5 mg	1.2±0.4	29.6±2.1	419.7±11.8	—
ミケラン LA カプセル 15mg	5.3±0.2	34.7±2.7	379.4±16.4	9.9±0.9

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(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

表 15 参照

(2) バイオアベイラビリティ

表 15 参照

(3) 消失速度定数

表 15 参照

(4) クリアランス

表 15 参照

(5) 分布容積

表 15 参照

(6) 血漿蛋白結合率

表 15 参照

表 15 ミケラン錠 5 mg の薬物動態パラメータ

吸収速度定数 ²⁸⁾	0.71hr ⁻¹ (ヒト、30mg 食後経口投与)
消失速度定数 ²⁸⁾	0.15hr ⁻¹ (ヒト、30mg 食後経口投与)
分布容積 ²⁹⁾	4.05L/kg
血漿蛋白結合率 ³⁰⁾	約 15%
クリアランス ²⁹⁾	10.13mL/min/kg (ヒト、15mg 静脈内投与)
バイオアベイラビリティ ²⁹⁾	83.7% (ヒト、20mg 経口投与、15mg 静脈内投与)

ミケラン LA カプセル 15mg

単回投与 (健康成人)²⁷⁾

健康成人男子に対し、ミケラン LA カプセル 15mg 1 カプセルを単回投与した後の血漿中濃度は 5 時間後に最高血漿中濃度 (約 40ng/mL) に達し、消失半減期 7~10 時間で漸減した。

ミケラン LA カプセル 15mg の薬物速度論的特性は、正常胃液酸度あるいは低胃液酸度の健康成人男子にそれぞれミケラン LA カプセル 15mg を空腹下及び食後単回投与した時の薬物速度論的パラメータより、胃液酸度及び食事の影響を受けにくいことが確認された。

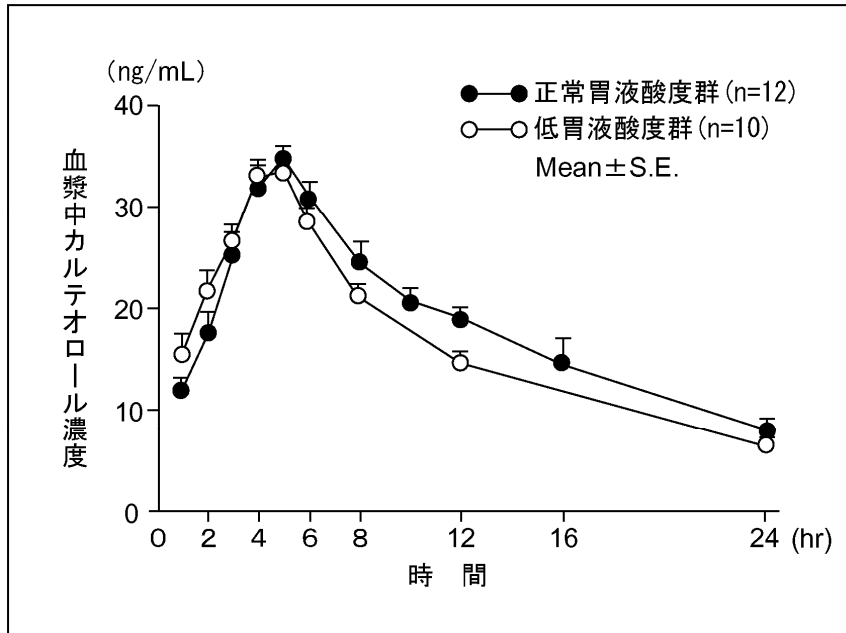


図 14 ミケラン LA カプセル 15mg の胃液酸度の違いによる血中濃度推移への影響（健康成人）

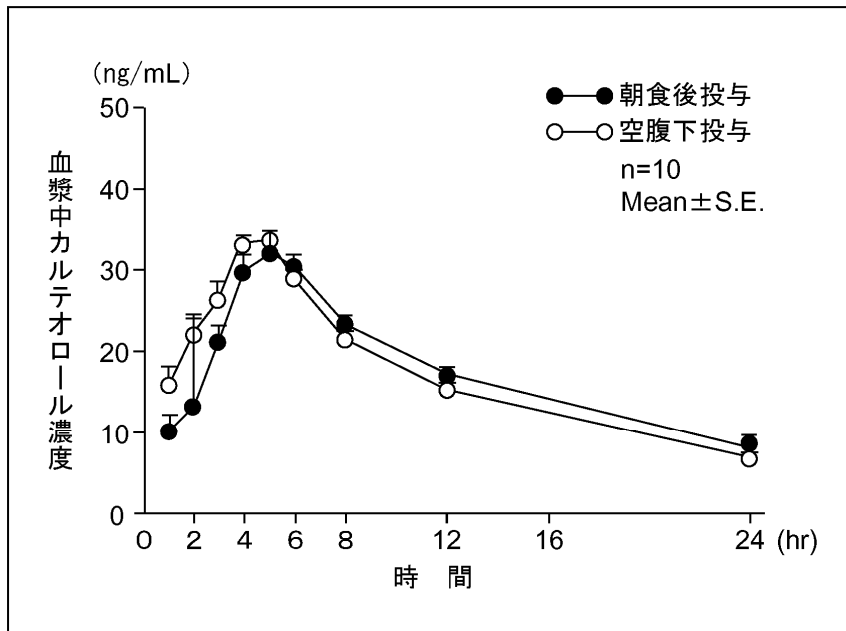


図 15 ミケラン LA カプセル 15mg の空腹下及び朝食後単回投与時の血中濃度推移（健康成人）

注意：ミケラン LA カプセル 15mg の承認されている用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 カプセル（カルテオロール塩酸塩として 15mg）を朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 2 カプセル（カルテオロール塩酸塩として 30mg）まで増量することができる。」です。

連続投与（健康成人）³¹⁾

健康成人男子にミケラン錠 5mg を 1 日 3 回（毎食後）、ミケラン LA カプセル 15mg を 1 日 1 回、9 日間クロス・オーバー法にて連続経口投与した。その結果、ミケラン LA カプセル 15mg は投与開始 3 日目には定常状態に達し、最終投与日の血漿中濃度は 10.2~40.9ng/mL を維持した。消失半減期は単回投与と一致した。

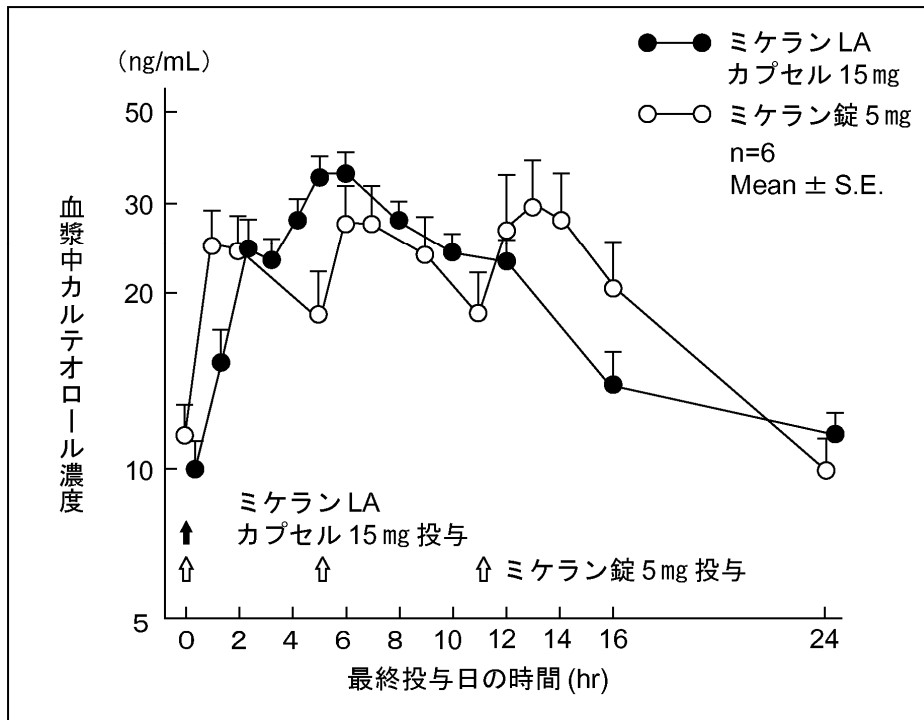


図 16 ミケラン LA カプセル 15mg（1 カプセル 1 日 1 回）及びミケラン錠 5mg（1 回 1 錠 1 日 3 回）を 9 日間連続投与した時の定常状態での平均血漿中カルテオロール濃度の推移

バイオアベイラビリティ（健康成人）³¹⁾

ミケラン LA カプセル 15mg 1 カプセル 1 日 1 回経口投与した場合のバイオアベイラビリティの程度（AUC）は従来のミケラン錠 5mg 1 回 1 錠 1 日 3 回投与した場合と同等であった。

3. 吸 収

健康成人にカルテオロール塩酸塩を 10～30mg を経口投与した場合、速やかに吸収され、血中濃度は約 1 時間後に最高に達する。血中濃度の半減期は約 5 時間である³²⁾。

[参考：ラット、イヌ、ウサギ]

カルテオロール塩酸塩をラット、ビーグル犬、家兎に経口投与したとき、ラットでは 1.55 時間後、ビーグル犬では 1.05 時間後、家兎では 1.25 時間後に血漿中濃度はピークに達し、各々消失半減期は 1.45 時間、2.08 時間及び 1.42 時間であった²⁸⁾。

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参考：イヌ]

ビーグル犬で脳への移行はほとんど認められていない³³⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考：マウス]

妊娠マウスでわずかに胎児移行が認められた³⁴⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットで乳汁中へ移行することが報告されている³⁵⁾。

(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：イヌ]

¹⁴C-カルテオロール塩酸塩経口投与後のビーグル犬において、薬物は速やかに分布し、投与 30 分後における放射活性は、消化管内容物、肝臓、次いで唾液腺、心臓の順に高かった。また、眼球、中枢神経系には、ほとんど放射活性を認めなかった³³⁾。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考：イヌ]

主に肝臓で代謝され、胆汁及び尿中に排泄される³⁶⁾。

ビーグル犬にカルテオロール塩酸塩を経口投与した場合投与 24 時間までに排泄された尿中の全放射活性のうち未変化体が 34%、8-ヒドロキシカルテオロールが 29%であった。その他の代謝物としてジヒドロキシカルテオロール、5,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリルが確認された³⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

CYP2D6³⁸⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果は少ない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝産物（8-ヒドロキシカルテオロール）に本剤をしのぐ薬理作用・毒性は認められていない^{39,40}。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

健康成人にカルテオロール塩酸塩を 10～30mg 経口投与した場合、その約 70%が未変化体として尿中に排泄され、一部は CYP2D6 により水酸化され、8-ヒドロキシカルテオロールとして排泄される^{32,38}。また、患者にカルテオロール塩酸塩 0.2～0.3mg/kg を経口投与した場合、健康成人と同様に未変化体と 8-ヒドロキシカルテオロールが尿中に排泄されることが確認されている⁴¹。

(1) 排泄部位（健康成人）

主に腎臓である³²。

(2) 排泄率

健康成人にカルテオロール塩酸塩として 10、15 及び 30mg 投与後の排泄率は 24 時間までに、64%、70%及び 76%であった³²。

[参考：イヌ]

ビーグル犬に¹⁴C-カルテオロール塩酸塩を経口投与した場合、投与 24 時間後に尿中に 59%、糞中に 21%が排泄された³⁷。

ミケラン LA カプセル 15mg

健康成人男子にミケラン LA カプセル 15mg を 1 カプセル単回投与した場合、その 50～70%が未変化体として尿中に排泄される。

投与後 1.5～3 時間で最高尿中排泄速度 6.0～7.5% of dose・hr⁻¹に達した⁴²。（ヒト、15mg 単回経口投与）

(3) 排泄速度

健康成人にカルテオロール塩酸塩として 15mg 投与後 1.5～3 時間で最高尿中排泄速度 5.97% of dose・hr⁻¹に達した⁴²。

7. 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

該当資料なし

(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

2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 [気管支筋収縮作用により、喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。]

(解説)

気管支平滑筋は、 β_2 受容体優位であり、 β_2 受容体刺激により気管支が拡張する。気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者に β 遮断薬を投与すると、 β_2 受容体が遮断され気管支平滑筋が収縮し、気道抵抗が増大すると考えられる。よって、本剤により喘息発作の誘発や症状の悪化をきたすおそれがある。

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)

血液のpH低下により、生体でのカテコラミン反応性は低下し、また、心筋収縮力の抑制等の心血管系に対する直接作用もみられるようになる。したがって、本剤の投与により、心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。

4. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞不全症候群、洞房ブロックのある患者 [刺激伝導系に対し抑制的に作用し、症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

ミケランLAカプセル15mgの投与により徐脈、房室ブロック、洞房ブロックを起こした症例が報告されている⁴³⁾。本剤の β 受容体遮断作用により心筋の自動能、心拍出量及び脈拍数が低下し、症状が悪化するおそれがある。

5. 心原性ショックの患者 [心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

心原性ショックは心筋のポンプ機能の低下による循環不全であり、心拍出量を抑制する本剤は症状を悪化させるおそれがある。

6. 肺高血圧による右心不全のある患者 [心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

右心不全は右室のポンプ機能の低下から、静脈系への血液の滞留が考えられる。本剤の投与により心拍出量が抑制されるので、症状が悪化するおそれがある。

7. うっ血性心不全のある患者 [心収縮力抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

うっ血性心不全は心拍出量の低下により、循環系に異常なうっ血をきたすが、本剤の心収縮力抑制作用により症状が悪化するおそれがある。

8. 低血圧症の患者 [降圧作用により症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

β 受容体遮断薬は心機能抑制作用を有するので、症状が悪化するおそれがある。

9. 未治療の褐色細胞腫の患者 (《用法・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 β 遮断薬を投与すると、 α 作用が亢進し血管の収縮性が高まり血圧上昇をきたすおそれがある。

10. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

ヒトでの妊娠中の安全性は現時点では確立されていない。

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」の「2. 用法及び用量」の項参照

5. 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 [心収縮力抑制作用により、症状を悪化させるおそれがあるの
で、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。]

(解説)

うっ血性心不全は心拍出量の低下により、循環系に異常なうっ血をきたすが、本薬の心収縮抑制作用により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 [低血糖症状を起こしやす
く、かつ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_2 受容体刺激により肝における糖新生及び筋におけるグリコーゲン分解を促し、膵 β 細胞からインスリン、 α 細胞からグルカゴン分泌を賦活すると考えられている。したがって、 β 受容体遮断により解糖系を抑制し、低血糖を起こすことが考えられる。また、低血糖症状が発生した場合、ホメオスタシスが作動し、交感神経系が賦活し、血糖値を正常レベルにもどそうとするとともに、発汗や頻脈が起こるが、これを β 遮断薬がマスクしてしまうおそれがある。

(3) 徐脈、房室ブロック (I 度) のある患者 [心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

本剤の β 受容体遮断作用により心筋の自動能、心拍出量及び脈拍数が低下し、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 [薬物代謝の遅延等で副作用が出現するおそれがある。]

(解説)

肝臓・腎臓に重篤な障害があると薬物代謝の遅延等で副作用が出現するおそれがある。

(5) 末梢循環障害のある患者 (レイノー症候群、間欠性跛行症等) [末梢血管収縮作用により、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

心拍出量の減少及び β 遮断作用による末梢血管収縮のため症状が悪化するおそれがある。

(6) 甲状腺中毒症の患者 [頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。(「重要な基本的注意(3)」の項参照)]

(解説)

β 遮断薬のもつ徐脈作用により、甲状腺中毒症の症状(頻脈等)をマスクするおそれがある。

(7) 異型狭心症の患者 [類薬で症状を悪化させたとの報告がある。]

(解説)

類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)で異型狭心症の患者に使用し、症状が悪化したとの報告がある⁴⁴⁾。

(8) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

(解説)

高齢者に特異的な副作用の発現は認められていないが、一般に高齢者では薬物の代謝・排泄機能の低下により副作用が発現しやすく、また、過度の降圧により脳梗塞等を起こすおそれがあることから、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投与することが望ましい。

(9) 小児 (「小児等への投与」の項参照)

(解説)

小児用ミケラン細粒0.2%において重篤な副作用として「低血糖」が報告されている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 投与が長期にわたる場合は、**心機能検査**（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。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、必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

(解説)

β遮断作用により心臓の仕事量を減らすため、長期投与により心不全を起こさないようX線、心電図等で心機能を定期的にチェックする必要がある。

(処置方法)

減量又は中止する。また、必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物を使用する。

ミケラン錠 5mg・細粒1%

(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)

β遮断薬の長期投与によりβ受容体のup-regulationが生じβ受容体感受性が高まる可能性があり、急に投与を中止することにより症状の悪化をきたすことが考えられる。

ミケランLAカプセル15mg

(2) β遮断剤を急に中止したとき、症状が悪化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。特に高齢者においては注意すること。

(解説)

β遮断薬の長期投与によりβ受容体のup-regulationが生じβ受容体感受性が高まる可能性があり、急に投与を中止することにより症状の悪化をきたすことが考えられる。

(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)

「慎重投与内容とその理由(6) 甲状腺中毒症の患者(解説)」の項参照

(4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(解説)

術中は心臓の仕事量を低下させる薬剤が用いられている。β遮断薬との相乗効果による心機能低下を防ぐため、薬剤の効果が消失すると考えられる24時間前には投与を中止することが望ましい。

(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操作に従事させないように注意すること。

(解説)

本剤の投与により、めまい等の副作用の発現が認められている。

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	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に交感神経抑制作用を増強させる。
血糖降下剤 インスリン トルブタミド アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、 β 遮断作用により低血糖の回復を遅れさせる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には用量に注意すること。	相互に作用が増強される。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 β 遮断剤を先に中止し、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩を徐々に減量すること。	クロニジン塩酸塩は α_2 受容体を選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコラミンの上昇が起こる。この時、 β 受容体遮断薬を併用すると上昇したカテコラミンの作用のうち、 β 受容体刺激作用が遮断され、 α 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こるおそれがある。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予想される。
クラス I 抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド プロカインアミド塩酸塩 アジマリン等	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるため、減量するなど注意すること。	相加的に心機能抑制作用を増強させる。
ジギタリス製剤	徐脈、房室ブロック等の伝導障害があらわれるおそれがあるため、心機能に注意すること。	相加的に心刺激伝導抑制作用を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する他の薬剤 降圧剤 硝酸剤等	降圧作用が増強するおそれがある。 併用する場合には、用量に注意すること。	降圧作用を増強させる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

調査症例 13,626 例中 279 例 (2.05%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている (ミケラン錠・細粒の承認時及び再審査終了時)。以下の 1)及び 2)の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

ミケラン LA カプセル 15mg

調査症例 6,193 例中 144 例 (2.33%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。70 歳以上の高齢者への使用経験は総症例 1,339 例であり、副作用発現率は 1.87% (25/1,339) であった (承認時及び再審査終了時)。以下の 1)及び 2)の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

1) 重大な副作用と初期症状

ミケラン錠 5mg・細粒 1%

1. 循環器：房室ブロック (頻度不明*)、洞不全症候群 (0.1%未満)、洞房ブロック (頻度不明*)、洞停止 (頻度不明*) 等の高度の徐脈性不整脈、うっ血性心不全 (又はその悪化) (0.1%未満)、冠攣縮性狭心症 (頻度不明*) 等があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、必要に応じ、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
2. 失神 (頻度不明*)：高度な徐脈に伴う失神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し、適切な処置を行うこと。

ミケラン LA カプセル 15mg

1. 循環器：房室ブロック (0.1%未満)、洞不全症候群 (0.1%未満)、洞房ブロック (0.1%未満)、洞停止 (0.1%未満) 等の高度の徐脈性不整脈、うっ血性心不全 (又はその悪化) (0.1%未満)、冠攣縮性狭心症 (頻度不明*) 等があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、必要に応じ、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
2. 失神 (頻度不明*)：高度な徐脈に伴う失神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し、適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

2) その他の副作用

表 16 ミケラン錠 5mg・細粒 1%のその他の副作用

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
循環器	めまい・ふらつき・立ちくらみ、徐脈	動悸、息切れ、低血圧、胸痛等	
精神神経系	頭痛・頭重感	眠気、不眠、振戦、耳鳴、抑うつ感、不安感、悪夢、耳の蟻走感等	
消化器	腹部不快感、嘔気	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、鼓腸等	口内炎
呼吸器		呼吸困難、咳・痰、喘息様症状、上気道閉塞感等	
眼		目がしょぼつく等	霧視、涙液分泌減少 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	皮疹	皮膚そう痒感等	
肝臓			AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇
その他	倦怠感、脱力感	浮腫、ほてり、疲労感、頻尿、筋肉痛 ^{注2)}	血糖値の低下、総コレステロール値の上昇、手足のしびれ、下肢冷感、発汗、腓腸筋痙攣（こむらがえり） ^{注2)} 、血清 CK (CPK) 値の上昇

注 1) β遮断剤の投与により発現したとの報告があるので、このような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。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

表 17 ミケラン LA カプセル 15mg のその他の副作用

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
循環器	めまい・ふらつき・立ちくらみ	徐脈、動悸、息切れ、胸痛等	低血圧
精神神経系	頭痛・頭重感、眠気	不眠、耳鳴、抑うつ感等	振戦、不安感、悪夢、耳の蟻走感
消化器	嘔気	腹部不快感、腹部膨満感、胸やけ、心窩部痛、下痢、食欲不振、腹痛、便秘、口内炎等	鼓腸
呼吸器		呼吸困難、咳・痰、喘息様症状等	上気道閉塞感
眼			目がしょぼつく、霧視、涙液分泌減少 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		皮疹、皮膚そう痒感等	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇等	
その他	倦怠感、血清 CK (CPK) 値の上昇	脱力感、浮腫、手足のしびれ、下肢冷感、発汗、冷汗、鼻出血、ほてり、疲労感、総コレステロール値の上昇、中性脂肪値の上昇、血糖値の上昇、腓腸筋痙攣（こむらがえり） ^{注2)}	血糖値の低下、頻尿、筋肉痛 ^{注2)}

注 1) β遮断剤の投与により発現したとの報告があるので、このような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。

*：自発報告又は類薬において認められた副作用のため頻度不明。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 18 ミケラン錠 5mg・細粒 1%の副作用一覧表

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
調 査 症 例 数	1,858	11,768	13,626
副 作 用 発 現 症 例 数	108	171	279
副 作 用 発 現 件 数	131	225	356
副 作 用 発 現 症 例 率	5.81%	1.45%	2.05%
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮 膚 ・ 皮 膚 付 属 器 障 害			
蕁 麻 疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
水 疱 性 皮 疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
そ う 痒 (症)	1 (0.05)	3 (0.03)	4 (0.03)
発 疹	5 (0.27)	16 (0.14)	21 (0.15)
筋 ・ 骨 格 系 障 害			
筋 肉 痛	—	9 (0.08)	9 (0.07)
中 枢 ・ 末 梢 神 経 系 障 害			
感 覚 異 常	1 (0.01)	—	1 (0.01)
振 戦	4 (0.22)	1 (0.01)	5 (0.04)
頭 痛	15 (0.81)	19 (0.16)	34 (0.25)
知 覚 減 退	—	1 (0.01)	1 (0.01)
め ま い	18 (0.97)	25 (0.21)	43 (0.32)
視 覚 障 害			
眼 が し ょ ぼ つ く	1 (0.05)	—	1 (0.01)
聴 覚 ・ 前 庭 障 害			
耳 鳴	1 (0.05)	3 (0.03)	4 (0.03)
精 神 障 害			
傾 眠	3 (0.16)	5 (0.04)	8 (0.06)
不 安	1 (0.05)	—	1 (0.01)
不 眠 (症)	4 (0.22)	2 (0.02)	6 (0.04)
悪 夢	1 (0.05)	—	1 (0.01)
う つ 病	2 (0.11)	2 (0.02)	4 (0.03)
消 化 管 障 害			
嘔 気	5 (0.27)	10 (0.09)	15 (0.11)
下 痢	3 (0.16)	7 (0.06)	10 (0.07)
口 唇 炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消 化 不 良	2 (0.11)	2 (0.02)	4 (0.03)
食 欲 不 振	1 (0.05)	9 (0.08)	10 (0.07)
舌 炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹 痛	5 (0.27)	18 (0.15)	23 (0.17)
便 秘	2 (0.11)	5 (0.04)	7 (0.05)
鼓 腸 放 屁	1 (0.05)	3 (0.03)	4 (0.03)
胃 腸 症 状	—	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

対 象 \ 時 期	承 認 時		市 販 後 調 査 の 累 計		合 計	
肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害						
血 清 ALT(GPT) 上 昇	2	(0.11)	—		※2	
血 清 ト ラ ン ス ア ミ ナ ー ゼ 上 昇	1	(0.05)	—		※1	
代 謝 ・ 栄 養 障 害						
CK (CPK) 上 昇	—		※19		※19	
心 ・ 血 管 障 害						
心 不 全	2	(0.11)	—		2	(0.01)
低 血 圧	2	(0.11)	2	(0.02)	4	(0.03)
心 拍 数 ・ 心 リ ズ ム 障 害						
徐 脈	5	(0.27)	9	(0.08)	14	(0.10)
心 悸 亢 進	5	(0.27)	2	(0.02)	7	(0.05)
洞 不 全 症 候 群	—		1	(0.01)	1	(0.01)
呼 吸 器 系 障 害						
咽 頭 炎	1	(0.05)	—		1	(0.01)
喀 痰 増 加	1	(0.05)	—		1	(0.01)
気 管 支 痙 攣	1	(0.05)	—		1	(0.01)
呼 吸 困 難	2	(0.11)	6	(0.05)	8	(0.06)
咳	2	(0.11)	—		2	(0.01)
泌 尿 器 系 障 害						
頻 尿	1	(0.05)	1	(0.01)	2	(0.01)
一 般 的 全 身 障 害						
胸 痛	1	(0.05)	1	(0.01)	2	(0.01)
疲 労	3	(0.16)	—		3	(0.02)
倦 怠	14	(0.75)	16	(0.14)	30	(0.22)
浮 腫	5	(0.27)	4	(0.03)	9	(0.07)
ほ て り	3	(0.16)	5	(0.04)	8	(0.06)
無 力 症	4	(0.22)	14	(0.12)	18	(0.13)

※：頻度不明（測定例数不明のため）

（ ）内は（副作用発現件数/症例数）×100

社内集計（1988年1月集計）

・この表は、承認時までの調査結果、及び市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果と文献調査結果を集計したものです。

・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、製品添付文書の使用上の注意をご参照下さい。

表 19 ミケランLAカプセル 15mg の副作用一覧表

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
調 査 症 例 数	555	5,638	6,193
副 作 用 発 現 症 例 数	45	99	144
副 作 用 発 現 件 数	61	121	182
副 作 用 発 現 症 例 率	8.11%	1.76%	2.33%
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮 膚 ・ 皮 膚 付 属 器 障 害			
蕁 麻 疹	1 (0.18)	—	1 (0.02)
か ゆ み	—	1 (0.02)	1 (0.02)
そ う 痒 感	—	2 (0.04)	2 (0.03)
皮 膚 そ う 痒 症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
発 疹	—	3 (0.05)	3 (0.05)
皮 疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
筋 ・ 骨 格 系 障 害			
筋 痙 直	—	3 (0.05)	3 (0.05)
中 枢 ・ 末 梢 神 経 系 障 害			
肩 こ り	1 (0.18)	—	1 (0.02)
痙 攣	—	1 (0.02)	1 (0.02)
ろ れ つ が ま わ ら な い	1 (0.18)	—	1 (0.02)
頭 痛	7 (1.26)	3 (0.05)	10 (0.16)
頭 重 (感)	2 (0.36)	—	2 (0.03)
頭 部 不 快 感	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
舌 し び れ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腓 腸 筋 痙 直	2 (0.36)	2 (0.04)	4 (0.06)
手 指 の し び れ (感)	1 (0.18)	—	1 (0.02)
手 足 の し び れ (感)	—	2 (0.04)	2 (0.03)
め ま い	1 (0.18)	5 (0.09)	6 (0.10)
立 ち く ら み	—	2 (0.04)	2 (0.03)
ふ ら つ き (感)	2 (0.36)	3 (0.05)	5 (0.08)
ふ ら ふ ら (感)	2 (0.36)	1 (0.02)	3 (0.05)
自 律 神 経 系 障 害			
発 汗	1 (0.18)	—	1 (0.02)
冷 汗	1 (0.18)	—	1 (0.02)
聴 覚 ・ 前 庭 障 害			
耳 鳴	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
そ の 他 の 特 殊 感 覚 障 害			
苦 味	—	1 (0.02)	1 (0.02)
味 覚 異 常	1 (0.18)	—	1 (0.02)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
精 神 障 害			
眠 気	6 (1.08)	1 (0.02)	7 (0.11)
い ら い ら 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
不 眠 (症)	4 (0.72)	1 (0.02)	5 (0.08)
抑 う つ	1 (0.18)	—	1 (0.02)
消 化 管 障 害			
嘔 気	—	3 (0.05)	3 (0.05)
悪 心	2 (0.36)	1 (0.02)	3 (0.05)
む か つ き	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下 痢	—	3 (0.05)	3 (0.05)
口 内 炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸 や け	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
空 腹 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
食 欲 不 振	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃 不 快 感	—	4 (0.07)	4 (0.06)
腹 部 不 快 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心 窩 部 痛	1 (0.18)	—	1 (0.02)
便 秘	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腹 部 膨 満 感	1 (0.18)	—	1 (0.02)
肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害			
肝 機 能 障 害	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
肝 障 害	—	2 (0.04)	2 (0.03)
ALT (GPT) 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
γ - G T P 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
代 謝 ・ 栄 養 障 害			
A L P 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
L D H 上 昇	—	2 (0.04)	2 (0.03)
口 渴	—	1 (0.02)	1 (0.02)
CK (CPK) 上 昇	—	7 (0.12)	7 (0.11)
血 糖 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高コレステロール血症	—	2 (0.04)	2 (0.03)
血清コレステロール上 昇	—	2 (0.04)	2 (0.03)
高 脂 血 症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高 尿 酸 血 症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
糖 尿 病	—	3 (0.05)	3 (0.05)
B U N 上 昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高トリグリセライド血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心 ・ 血 管 障 害			
心 不 全 悪 化	—	3 (0.05)	3 (0.05)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

対 象 \ 時 期	承 認 時	市 販 後 調 査 の 累 計	合 計
心拍数・心リズム障害			
A V ブ ロ ッ ク	—	1 (0.02)	1 (0.02)
洞 房 ブ ロ ッ ク	—	1 (0.02)	1 (0.02)
徐 脈	—	3 (0.05)	3 (0.05)
心 悸 亢 進	—	1 (0.02)	1 (0.02)
動 悸	1 (0.18)	3 (0.05)	4 (0.06)
洞機能不全症候群	—	1 (0.02)	1 (0.02)
洞 停 止	—	2 (0.04)	2 (0.03)
血管(心臓外)障害			
下 肢 冷 感	1 (0.18)	—	1 (0.02)
呼 吸 器 系 障 害			
気 管 支 喘 息	—	1 (0.02)	1 (0.02)
喘 息	—	1 (0.02)	1 (0.02)
呼 吸 困 難	—	1 (0.02)	1 (0.02)
息 切 れ	1 (0.18)	—	1 (0.02)
咳	—	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻 出 血	1 (0.18)	—	1 (0.02)
泌 尿 器 系 障 害			
尿 量 減 少	—	1 (0.02)	1 (0.02)
男性生殖(器)障害			
イ ン ポ テ ン ス	—	1 (0.02)	1 (0.02)
一 般 的 全 身 障 害			
胸 痛	1 (0.18)	—	1 (0.02)
胸 部 圧 迫 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
易 疲 労 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下 肢 倦 怠(感)	4 (0.72)	1 (0.02)	5 (0.08)
倦 怠 (感)	5 (0.90)	4 (0.07)	9 (0.15)
気 分 不 良	1 (0.18)	—	1 (0.02)
全 身 倦 怠(感)	—	6 (0.11)	6 (0.10)
下 腿 ほ て り 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顔 の ほ て り	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下 肢 浮 腫	3 (0.54)	1 (0.02)	4 (0.06)
手 背 腫 脹	1 (0.18)	—	1 (0.02)
下 肢 脱 力 感	—	1 (0.02)	1 (0.02)

() 内は(副作用発現件数/症例数)×100

社内集計(1996年3月集計)

- ・この表は、承認時までの調査結果、及び市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果を集計したものです。
- ・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、製品添付文書の使用上の注意をご参照下さい。

(3) 基礎疾患、合併症、年齢別等背景別の副作用発現頻度

表 20 基礎疾患別副作用出現率

製剤	ミケラン錠 5mg・細粒 1%	ミケラン LA カプセル 15mg
	発 現 率 (%)	
基礎疾患		
本態性高血圧症	1.17 (48/4,086)*	1.74 (97/5,569)
心臓神経症	1.41 (8/ 566)	——
不整脈	1.54 (35/2,270)	——
狭心症	0.82 (15/1,834)	——

*ミケラン錠 5mg のみ

(社内集計)

表 21 合併症別副作用出現率

製剤	ミケラン錠 5mg・細粒 1%	ミケラン LA カプセル 15mg
	発 現 率 (%)	
合併症		
高脂血症	——	2.43 (25/1,029)
心疾患	1.36 (33/2,426)	2.42 (23/ 951)
脳血管障害	——	0.97 (7/ 722)
糖尿病	1.54 (15/ 977)	1.18 (8/ 680)
肝疾患	1.45 (10/ 689)	1.54 (7/ 456)
腎疾患	2.39 (8/ 335)	2.54 (5/ 197)

(社内集計)

表 22 年齢別副作用出現率

製剤	ミケラン錠 5mg・細粒 1%	ミケラン LA カプセル 15mg
	発 現 率 (%)	
年齢		
～49	1.21 (37/3,057)	1.89 (19/1,003)
50～59	1.35 (42/3,101)	2.25 (34/1,509)
60～69	1.26 (37/2,938)	1.33 (24/1,803)
70～	1.42 (32/2,248)	1.66 (22/1,322)
不明	1.10 (4/ 365)	0 (0/ 1)

(社内集計)

注意：高齢者には、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して下さい。

(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歴のある患者には投与しないこと。VIII-2.「禁忌内容とその理由」の項参照（投与禁忌）。

9. 高齢者への投与

ミケラン錠5mg・LAカプセル15mg

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、徐々に減量すること（「重要な基本的注意(2)」の項参照）。

ミケラン細粒1%

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血圧降下、高度の徐脈が起きた場合には脳梗塞等が起こるおそれがあるとされている。
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量すること（「重要な基本的注意(2)」の項参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。）
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。（小児用カルテオロール塩酸塩製剤で、低血糖による意識障害、痙攣が報告されている。低血糖症状があらわれた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察すること。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1) 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ことがある。
- (2) 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、下記等の適切な処置を行うこと。
 - 1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン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： β_2 刺激剤又はアミノフィリン水和物を静注等の投与や補助呼吸を適用すること。これらの処置の間は常に観察下におくこと。

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）

ミケラン錠 5mg

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。〕

ミケラン LA カプセル 15mg

- (1) 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。〕
- (2) 本剤は徐放性の製剤であるため、かまずに服用するように指示すること。

15. その他の注意

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

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{34, 45~48)}

カルテオロール塩酸塩の中樞神経系に及ぼす影響は弱く、自発運動、メタンフェタミンによる強制運動、闘争行動及びトレモリンによる振戦を高用量でのみ抑制したが、脳波及び脊髄反射電位には影響を及ぼさなかった。また、プロプラノロール塩酸塩で認められるような睡眠増強作用、鎮痛作用、抗痙攣作用、協調運動抑制作用及び筋弛緩作用は認められなかった。

各種平滑筋標本においてもカルテオロール塩酸塩はアドレナリン性 β 受容体遮断作用を示す用量ではアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、アドレナリン、ノルアドレナリン及びセロトニンによる反応に対しては影響を及ぼさなかった。

カルテオロール塩酸塩は自律神経節の伝達、両側頸動脈閉塞による昇圧反応、胆汁及び胃液分泌、神経筋伝達にもほとんど影響を及ぼさなかった。局所麻酔作用はプロプラノロール塩酸塩及びピンドロールに比べ弱かった。また、利尿作用及び腎機能に及ぼす影響は認められなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{49, 50)}表 23 カルテオロール塩酸塩のLD₅₀値 (mg/kg)

動物 (系統)	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)			
		経口	静脈内	腹腔内	皮下
マウス (dd)	雄	810	54.5	380	600
	雌	810	62.6	375	638
ラット (Wistar)	雄	1380	158	400	2410
	雌	1380	153	390	1950
ウサギ (日本白色種)	雄	740	112	—	—
	雌	780	127	—	—

(2) 反復投与毒性試験^{51, 52)}

Wistar系ラットにカルテオロール塩酸塩 10~900mg/kg/day を12週間経口投与して検討したところ、無影響量は50~150mg/kg/dayであった。

Wistar系ラットにカルテオロール塩酸塩 15~375mg/kg/day を12カ月間経口投与して検討したところ、無影響量は75mg/kg/dayであった。

(3) 生殖発生毒性試験^{53~57)}

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩 3~150mg/kg/day を妊娠前及び妊娠初期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児において15mg/kg/dayであった。

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩 3~150mg/kg/day を器官形成期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児において150mg/kg/dayであった。

SD系ラットにカルテオロール塩酸塩 3~750mg/kg/day を器官形成期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児・新生児において150mg/kg/dayであった。

また、日本白色種ウサギにカルテオロール塩酸塩 3~150mg/kg/day を器官形成期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児において30mg/kg/dayであった。

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩 3~150mg/kg/day を周産期及び授乳期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・新生児において150mg/kg/dayであった。

(4) その他の特殊毒性試験

1) 抗原性試験⁵⁸⁾

モルモットを用いた全身アナフィラキシー試験、各組織のアナフィラキシー試験及びモルモット、日本白色種ウサギを用いた血清免疫学的試験において、抗原性は認められていない。

2) 遺伝毒性試験⁵⁹⁾

微生物試験系の修復試験、復帰変異誘発試験及び宿主経路試験において突然変異性を疑わせる所見は認められていない。

3) 発癌性試験^{60~62)}

BALB/c系マウスで80週間、ICR系マウス、SD系ラットでは24カ月間にわたるカルテオロール塩酸塩の長期混餌投与試験で発癌性は認められていない。

4) 眼毒性試験⁶³⁾

ビーグル犬に6カ月間、カルテオロール塩酸塩3~150mg/kg/dayを経口投与しても眼に対する毒性は認められていない。

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：製造後5年（外箱等に表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ミケラン錠 5mg : 100錠・500錠・1,050錠（PTP）、500錠（プラスチックボトル入）

ミケラン細粒1% : 500g（プラスチックボトル入）

ミケランLAカプセル15mg : 100・500・700カプセル（PTP）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミケラン点眼液1%

ミケラン点眼液2%

ミケランLA点眼液1%

ミケランLA点眼液2%

小児用ミケラン細粒0.2%

同 効 薬：ピンドロール

アテノロール など

7. 国際誕生年月日

1980年10月25日（ミケラン錠 5mg の承認年月日）

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

9. 薬価基準収載年月日

表24 薬価基準収載年月日等

販売名	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ミケラン錠 5mg	1980年 10月 25日	15500AMZ 01615000	1980年12月 25日
ミケラン細粒 1%	2006年 7月 21日	21800AMX 10527000	2006年12月 8日
ミケラン LA カプセル 15mg	2005年 9月 15日	21700AMX 00073000	2005年12月 16日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

ミケラン錠 5mg 効能追加 1982年 5月 26日 本態性高血圧症（軽症～中等症）

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

表25 再審査結果等

販売名	再審査結果通知年月日	内容
ミケラン錠 5mg	1988年 1月 4日	「効能・効果」及び「用法・用量」に変化なし
ミケラン細粒 1%	1988年 1月 4日*	「効能・効果」及び「用法・用量」に変化なし
ミケラン LA カプセル 15mg	1996年 3月 7日*	「効能・効果」及び「用法・用量」に変化なし

*：販売名変更前の製品についての公表日

品質再評価結果公表年月日：2000年 5月 11日

品質再評価結果の内容：日本薬局方外医薬品規格第三部に収載（IV. 製剤に関する項目 5. 溶出試験の項参照）

12. 再審査期間

表26 再審査期間

販売名	適応症	再審査期間
ミケラン錠 5mg	本態性高血圧症（軽症～中等症）、心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症	1980年 10月 25日 ～1986年 10月 24日(終了)
ミケラン細粒 1%	心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症	1980年 10月 25日 ～1986年 10月 24日(終了) *
ミケラン LA カプセル 15mg	本態性高血圧症（軽症～中等症）	1990年 1月 23日 ～1994年 1月 22日(終了)*

*：販売名変更前の製品についての期日

13. 長期投与の可否

本剤は、平成 18 年 3 月 6 日付 厚生労働省告示第 107 号（改正：平成 20 年 3 月 19 日付 厚生労働省告示第 97 号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

表27 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
ミケラン錠 5mg	2123005F1141
ミケラン細粒 1%	2123005C2036
ミケラン LA カプセル 15mg	2149025N1034

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中島 修：臨床と研究, **52**(3), 945-952, 1975
- 2) 遠井勝弘：新薬と臨床, **26**(4), 713-719, 1977
- 3) 松本健一：社内資料
- 4) 池田正男ほか：臨床成人病, **8**(11), 1793-1806, 1978
- 5) 木村 登ほか：医学のあゆみ, **100**(12), 910-925, 1977
- 6) 吉利 和ほか：医学のあゆみ, **113**(8), 508-524, 1980
- 7) 戸山靖一ほか：医学のあゆみ, **102**(4), 230-251, 1977
- 8) 山内祐一ほか：医学のあゆみ, **103**(11), 834-845, 1977
- 9) 池田正男ほか：医学のあゆみ, **122**(4), 280-301, 1982
- 10) 吉村 学ほか：臨床と研究, **57**(5), 1624-1629, 1980
- 11) 三村悟郎ほか：医学のあゆみ, **115**(3), 158-167, 1980
- 12) 尾前照雄ほか：医学のあゆみ, **149**(3), 169-191, 1989
- 13) 野田汎史ほか：現在医療, **16**, 2087-2093, 1984
- 14) Kuwahara, M. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., **284**(2), 225-230, 1986
- 15) Janczewski, P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **247**(2), 590-595, 1988
- 16) Hashimoto, K. et al. : Japan, J. Pharmacol., **26**, 504-506, 1976
- 17) Nakagawa, K. et al. : J. Med. Chem., **17**(5), 529-533, 1974
- 18) 近藤照男ほか：臨床と研究, **58**(4), 1313-1318, 1981
- 19) Yabuuchi, Y. et al. : Japan, J. Pharmacol., **24**, 853-861, 1974
- 20) Himori, N. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., **242**(2), 115-127, 1979
- 21) Igawa, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., **104**, 93-99, 1984
- 22) 尾前照雄ほか：基礎と臨床, **23**(3), 1013-1021, 1989
- 23) Yabuuchi, Y. et al. : Cin. Exp. Pharmacol. Physiol., **4**, 545-559, 1977
- 24) Ishihara, T. et al. : Arzneim. Forsch., **27**(II), 11, 2055-2059, 1977
- 25) 斎藤祐一ほか：日薬理誌, **73**(3), 597-603, 1977
- 26) Ichihara, K. et al. : Japan, J. Pharmacol., **27**, 475-478, 1977
- 27) 小富正昭ほか：臨床薬理, **20**(2), 427-434, 1989
- 28) 森田誠治ほか：日薬理誌, **73**, 229-235, 1977
- 29) Ishizaki, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **25**, 95-101, 1983
- 30) 藤澤信孝ほか：社内資料, 1979
- 31) 小富正昭ほか：臨床薬理, **20**(2), 435-440, 1989
- 32) Morita, S. et al. : Arzneim. Forsch., **27**(II), 12, 2380-2383, 1977
- 33) 郡 英明ほか：応用薬理, **12**(5), 747-750, 1976
- 34) 郡 英明ほか：日薬理誌, **72**, 341-350, 1976
- 35) 横島徹喜ほか：社内資料, 1976
- 36) 郡 英明ほか：応用薬理, **11**(6), 811-817, 1976
- 37) 森 英雄ほか：薬学雑誌, **97**(4), 350-358, 1977
- 38) Kudo, S. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **52**, 477-485, 1997
- 39) 内多 稔ほか：薬学雑誌, **96**(5), 571-577, 1976
- 40) 石原高文ほか：社内資料（代謝産物の一般薬理作用）, 1976
- 41) 笹辺裕行ほか：社内資料, 1982
- 42) 小富正昭ほか：社内資料（胃液酸度, 食事の影響）, 1989
- 43) 三谷健一ほか：循環科学, **15**(4), 382-385, 1995
- 44) 高田和幸：治療学, **10**(4), 613-617, 1983
- 45) 桧山隆司ほか：応用薬理, **11**(4), 437-462, 1976
- 46) 宇野敏行ほか：社内資料, 1975
- 47) 磯部淳一ほか：応用薬理, **10**(1), 133-146, 1975

- 48) Sekiya, A. et al. : Pharmacometrics, 9(3), 357-362, 1975
- 49) 田中暢幸ほか : 応用薬理, 11(2), 159-164, 1976
- 50) 田中暢幸ほか : 応用薬理, 11(2), 165-171, 1976
- 51) 田中暢幸ほか : 応用薬理, 11(2), 173-195, 1976
- 52) 藤村 一ほか : 応用薬理, 12(5), 703-730, 1976
- 53) Tanaka, N. et al. : J. Toxicol. Sci., 4, 47-58, 1979.
- 54) 田中暢幸ほか : 応用薬理, 11(2), 211-219, 1976
- 55) Tamagawa, M. et al. : J. Toxicol. Sci., 4, 59-78, 1979
- 56) 田中暢幸ほか : 応用薬理, 11(2), 221-229, 1976
- 57) 田中暢幸ほか : 応用薬理, 11(2), 231-237, 1976
- 58) 中桐直人ほか : 応用薬理, 17(4), 663-671, 1979
- 59) 宮内照雄ほか : 応用薬理, 13(3), 353-361, 1977
- 60) 黒住正雄ほか : 社内資料, 1976
- 61) Goldenthal, E. I. et al. : 社内資料, 1979
- 62) Goldenthal, E. I. et al. : 社内資料, 1979
- 63) Tanaka, N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 224(2), 424-430, 1983

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発売名	発売会社	発売国	発売年
Mikelan tablets	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	台湾	1982年
Mikelan tablets	Otsuka Pharmaceutical (H.K.) Ltd.	香港	1982年
Mikelan tablets	P.T. Otsuka Indonesia	インドネシア	1982年
Mikelan tablets	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical Inc.	フィリピン	1986年
Mikelan tablets	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	タイ	1987年
Mikelan tablets	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	韓国	1990年
Mikelan LA capsules	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	台湾	1998年

2007年3月現在

XIII. 備考

1. その他の関連資料

版数表示

ミケラン錠 5mg、細粒 1%、LA カプセル 15mg インタビューフォーム

2004年3月	1-0	(新様式第1版)
2005年7月	2-0	(改訂第2版)
2006年2月	3-0	(改訂第3版)
2007年3月	4-0	(改訂第4版)
2007年12月	5-0	(改訂第5版)
2008年10月	6-0	(改訂第6版)
2009年10月	7-0	(改訂第7版)