

**2015年1月改訂(第12版)

*2014年1月改訂

徐放性高血圧治療剤

セロケン[®]錠120mg

メプロロール酒石酸塩徐放錠

Seloken[®] L Tablets 120mg

劇薬、処方箋医薬品:

注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法:室温保存
使用期限:ケース等に表示

承認番号	21800AMX10320
薬価収載	2006年6月
販売開始	1992年5月
再審査結果	1998年3月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)




1. 本剤の成分及び他のβ-遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者
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〔本症でみられる心筋収縮力抑制を増強するおそれがある。〕
3. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(II、III度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 心原性ショック、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全の患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
5. 重症の末梢循環障害(壊疽等)のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
6. 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)
7. 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)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	セロケンL錠120mg
成分・含量 (1錠中)	メプロロール酒石酸塩 120mg
添加物	リン酸水素カルシウム水和物、無水ケイ酸、セルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン その他1成分

2. 性状

販売名	セロケンL錠120mg
剤形	白色～微帯黄白色のフィルムコーティング錠 (割線入)
外形 表面	
外形 裏面	
外形 側面	
長径	約17.2mm
短径	約5.8mm
厚さ	約4.6mm
重量	約0.412g
識別コード	▲123

【効能・効果】

本態性高血圧症(軽症～中等症)

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(メプロロール酒石酸塩として120mg)を朝食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔喘息等の症状を誘発・悪化させるおそれがあるため、気管支拡張剤を併用するなど慎重に投与すること。〕

- (2) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を誘発するおそれがあるため、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。〕
- (3) 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつ低血糖の前駆症状である頻脈等の症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
- (4) 重篤な肝障害・腎障害のある患者〔代謝又は排泄が遅延するおそれがある。〕
- (5) 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ため心機能に注意すること。〕(「禁忌」の項参照)
- (6) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 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」の項参照)
- (8) 末梢循環障害(レイノー症候群、間欠性跛行症等)のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕(「禁忌」の項参照)
- (9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (10) 小児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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を投与するなど対症療法を行うこと。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(プロプラロール塩酸塩)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。特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (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、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- (4) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
- (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注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝されることから、本酵素の活性に影響する薬剤との併用には注意すること。(「薬物動態」の項参照)

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、β-遮断剤(チモロール等の点眼剤を含む)等	過剰の交感神経抑制を来し、徐脈、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、用量に注意すること。	共に交感神経抑制作用を有するため。
血糖降下剤 インスリン、グリベンクラミド等	血糖降下作用を増強することがある。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。	本剤のβ-遮断作用により、低血糖からの回復が遅れることがあり、また、低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクする。
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、過度の降圧又は心機能抑制があらわれることがあるため、用量に注意すること。	共に陰性変時・変力作用、降圧作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇)を増強するおそれがある。クロニジンの投与を中止する場合には、本剤を数日前に中止し、経過を観察してから行うこと。	クロニジンの投与中止により血中ノルアドレナリンが増加した場合、本剤のβ-遮断作用によりα-刺激作用(血管収縮作用)が優位となるため。
* ClassI抗不整脈剤 ジピラミド、 プロカインアミド、 アジマリン等 ClassIII抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、用量に注意すること。	共に心機能抑制作用を有するため。
抗不整脈剤 キニジン、 プロパフェノン、 アミオダロン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強することがあるので、用量に注意すること。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により本剤の代謝が抑制されると考えられる。
* ミラベグロン	本剤のAUCが3.29倍上昇したとの報告があり、本剤の作用が増強するおそれがある。	ミラベグロンのCYP2D6阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
* 麻酔剤 セボフルラン等	過剰の交感神経の抑制を起す可能性があるため心機能等に注意すること。	共に交感神経抑制作用を有するため。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等があらわれるおそれがあるため、心機能に注意すること。	共に刺激伝導速度の抑制作用を有するため。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が减弱することがあるので、用量に注意すること。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの合成・遊離を阻害し血圧を上昇させることがある。
* 降圧作用を有する他の薬剤 ニトログリセリン、 タダラフィル等	過度の降圧を来すおそれがあるため、用量に注意すること。	共に降圧作用を有するため。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強することがあるので、用量に注意すること。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により本剤の代謝が抑制されると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 パロキセチン等		
抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等		
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強することがあるので、用量に注意すること。	ヒドララジンは肝血流量を増加させ、本剤の初回通過効果を減少させると考えられる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が减弱することがあるので、用量に注意すること。	リファンピシンの肝代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
リドカイン	リドカインの血中濃度を上昇させることがあるので、用量に注意すること。	本剤による肝血流量の減少及び肝代謝酵素活性阻害によりリドカインの代謝を遅延させると考えられる。
* フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

4. 副作用

総症例6,860例中何らかの副作用が報告されたのは、297例(4.33%)であった。主な症状は徐脈63件(0.92%)、めまい・ふらつき53件(0.77%)、倦怠感23件(0.34%)、頭痛20件(0.29%)、ALT(GPT)値上昇20件(0.29%)、AST(GOT)値上昇11件(0.16%)、トリグリセリド値上昇11件(0.16%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

(1) 重大な副作用

以下のような副作用があらわれることがある。これらの副作用を疑わせる臨床検査所見及び症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 心原性ショック(頻度不明)
- 2) うっ血性心不全(0.1%未満)、房室ブロック(0.1%未満)、徐脈(0.1~5%未満)、洞機能不全(頻度不明)
- 3) 喘息症状の誘発・悪化(0.1%未満)
- 4) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
* 眼 ^{注1)}		視覚障害(霧視等)	涙液分泌減少、結膜炎
過敏症 ^{注1)}	発疹(乾癬型等)	そう痒	光線過敏症
血液		血小板減少	
循環器		心室性期外収縮、低血圧、動悸、末梢循環障害(四肢の冷え・しびれ等)	起立性低血圧 ^{注2)}
* 呼吸器		息切れ、鼻閉	鼻炎、気管支痙攣
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛	不眠、眠気、抑うつ、悪夢	幻覚、感覚異常、注意力障害、神経過敏、不安、健忘、錯乱
消化器	腹痛	悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、胸やけ、口渇、腹部膨満感	下痢
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		
その他	倦怠感、胸部圧迫感、トリグリセリドの上昇	浮腫、疲労感、耳鳴、性欲減退、発汗、CK(CPK)の上昇、味覚異常	脱毛、難聴、関節痛、筋痙攣、体重増加、勃起障害、乾癬悪化

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) ごくまれに失神を伴うことがある。

5. 高齢者への投与

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

- (1) 高齢者では一般に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。(「重要な基本的注意」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等: 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) 授乳婦: 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 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。

* 8. 過量投与

徴候・症状:

過量投与により、重度の低血圧、洞性徐脈、房室ブロック、心筋梗塞、心不全、心原性ショック、心停止、気管支痙攣、意識障害(又は昏睡)、痙攣、悪心、嘔吐、チアノーゼ等の症状が起こるおそれがある。

処置:

- 過度の徐脈
アトロピンを静注する。効果不十分な場合にはβ-刺激剤(ドブタミン等)を投与する。又は一時的にペースメーカーを使用する。
- 過度の低血圧
低血圧には昇圧剤(アドレナリン、ドパミン、ドブタミン等)を投与する。
- 心不全
利尿剤、ジギタリス製剤を投与する。
- 気管支痙攣
β₂-刺激剤(サルブタモール等)又はアミノフィリンを静注する。

これらの処置の間は患者を常に観察下におくこと。

また、過度の徐脈、過度の低血圧、心不全の処置には、グルカゴンが有効な場合もある。

9. 適用上の注意

(1) 服用時:

本剤は二分割して服用可能であるが、徐放性製剤であることよいかまずに服用させること。

(2) 薬剤交付時:

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

10. 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。

【薬物動態】

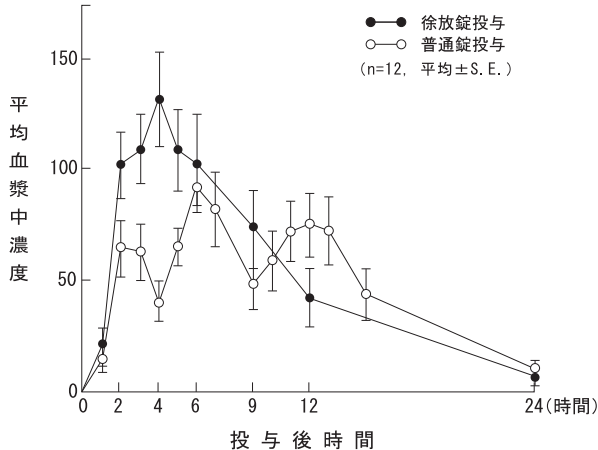
1. 血中濃度¹⁾

健康成人を対象にメプロロール徐放錠(120mg)を朝食後1日1回、メプロロール普通錠(40mg)を毎食後1日3回交叉法により投与した場合の平均血漿中濃度推移と各々の血漿中濃度より算出した薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両者の生物学的利用率は同等であった。

薬物動態パラメータ

投与方法	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
メプロロール(徐放錠) 朝食後1日1回服用	135.5±23.2	3.7±0.2	1251.8±270.1
メプロロール(普通錠) 食後1日3回服用	105.8±15.5	6.7±0.8	1141.3±224.3

(平均±S.E., n=12)
(ng/mL)



2. 食事の影響²⁾

健康成人に徐放錠1錠を投与した時、食後投与でのCmax、AUCは空腹時投与に比べ有意に高く、食事による生物学的利用率増加が認められている。

3. 分割錠の徐放性

健康成人に徐放錠1錠とその1/2分割錠を単回投与した時、分割錠投与時のCmax、AUCは1錠投与時のほぼ半分となり、またT_{1/2}は両者間にほとんど差を認めず、分割錠の十分な徐放特性が認められている。

4. 蓄積性³⁾

健康成人に徐放錠を1日1回10日間連続投与し、血漿中濃度を検討した結果、蓄積性は認められていない。

5. 代謝・排泄

メプロロールは主として肝において代謝され、腎から排泄される。³H-メプロロールを経口投与した場合、胃腸管から速やかにかつほぼ完全に吸収されるが、投与量の約60%が肝での初回通過効果を受けるため、約40%が体循環に到達する。³H-メプロロールを経口投与した場合の尿中総排泄率は24時間後投与量の90%以上である。3~5%が未変化体として排泄される^{4),5)}。なお、メプロロールの主な代謝酵素はCYP2D6(70~80%)とされている⁶⁾。(外国人のデータ)

【臨床成績】

本態性高血圧症

- 一般臨床試験における降圧効果判定での有効率は68.4%(67/98例)であった。年齢、罹病期間、投与前の血圧等と降圧効果の間には一定の傾向はなかった。また、二重盲検比較試験において徐放錠の有用性が認められている^{7),8)}。
- 1年間の長期投与試験を行った結果、良好な降圧効果が維持された⁹⁾。

【薬効薬理】

1. β-遮断作用—心行動態に対する作用

メプロロールは健康人の運動負荷による心拍数、収縮期血圧の上昇をプロプラノロールと同程度に抑制する。その最大効果は投与後1~2時間に見られ、6~8時間後においても有意な抑制効果が認められている^{10),11)}。一方、イソプレナリン負荷による頻脈を抑制する作用はプロ

プラノロールより弱い¹²⁾。健康人に1回経口投与すると、安静時の心拍数、心拍出量は投与1時間後をピークとして、有意に減少するが、血圧はほとんど変化を示さない¹³⁾。高血圧症患者に連続経口投与した場合には、心拍数、心拍出量の減少とともに血圧の有意な下降が認められている¹⁴⁾。なお、メプロロールには、内因性β-受容体刺激作用は認められていない(ネコ)¹⁵⁾。

2. β₁-選択性

通常、臨床投与量のメプロロールは、主として気管支平滑筋、血管平滑筋に分布するβ₂-受容体にはほとんど影響を与えないことが下記の如く確認されている。

- メプロロールの1回経口投与では、気管支喘息患者の安静時呼吸機能あるいはイソプレナリン負荷時の気道反応性には、ほとんど影響を与えない^{16),17)}。また、気管支喘息患者にメプロロールとテルブタリンを連続併用投与した場合、喘息症状及び肺機能の悪化は認められていない^{18),19),20)}。
- アドレナリン負荷時の拡張期血圧の低下及び前腕血流量の増加にはほとんど影響を与えない²¹⁾。

3. 降圧効果

自然発症高血圧ラット(SHR)、副腎再生性ラットにおいて、メプロロールの連続投与により明らかな抗高血圧作用が認められている。また、血漿レニン活性の有意な低下が認められている(健康人)¹³⁾。

4. 血圧日内変動に及ぼす影響²²⁾

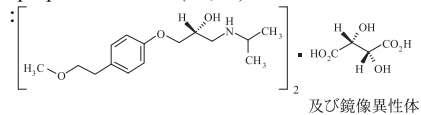
本態性高血圧症患者において、メプロロール徐放錠を1日1回1錠経口投与した場合、降圧効果は投与後24時間持続し、血圧の日内変動幅には影響を与えない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 :メプロロール酒石酸塩(Metoprolol Tartrate)(JAN)(日局)

化学名 : (2*R,S*)-1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol hemi-(2*R,3R*)-tartrate

構造式 :



分子式 : (C₁₅H₂₅NO₃)₂・C₄H₆O₆

分子量 : 684.81

融点 : 120~124℃

分配係数 : 0.18 [1-オクタノール/水 (pH7.0)、25℃]

性状 : 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすい。

旋光度 (α)_D²⁰ : +7.0~+10.0° (乾燥後、1g、水、50mL、100mm)。

本品は結晶多形が認められる。

【包装】

セロケンL錠120mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 清水秀利 他:薬物動態, 6(4), 567, 1991
- 清水秀利 他:薬物動態, 6(4), 573, 1991
- 清水秀利 他:薬物動態, 6(4), 579, 1991
- Regårdh, C.G., et al.:J. Pharmacokinet. Biopharm., 2(4), 347, 1974
- Borg, K.O., et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(Suppl.V), 125, 1975
- Bertz, R.J., et al.:Clin. Pharmacokinet., 32(3), 210, 1997
- 吉利 和 他:薬理と治療, 15(1), 209, 1987
- 武田忠直 他:臨床医薬, 7(4), 835, 1991
- 柗山幸志郎 他:臨床と研究, 64(1), 243, 1987
- 榊原 博 他:薬理と治療, 7(5), 1334, 1979
- Regårdh, C.G., et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(Suppl.V), 45, 1975
- Johnsson, G., et al.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(Suppl.V), 69, 1975
- 松下 哲 他:心臓, 10(7), 676, 1978
- 築山久一郎 他:心臓, 9(8), 698, 1977
- Åblad, B., et al.:Life Sci., 12/1(3), 107, 1973
- 滝島 任 他:臨床と研究, 54(10), 3353, 1977
- Thiringer, G., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 10, 163, 1976
- 可部順三郎 他:アレルギー, 30(1), 33, 1981

- 19) 牧野 荘平 他:アレルギーの臨床, 1(5), 57, 1981
20) 滝島 任 他:薬理と治療, 8(7), 2451, 1980
21) Johnsson, G.:Acta Pharmacol. Toxicol., 36(Suppl.V), 59, 1975
22) 吉利 和 他:薬理と治療, 15(1), 173, 1987

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

** 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

® : アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 1992

AstraZeneca 

製造販売元
** **アストラゼネカ株式会社**
大阪市北区大深町3番1号