

徐放性高血圧・狭心症治療剤

2014年 1 月

劇薬・処方せん医薬品

プロプラノロール塩酸塩 徐放カプセル 60mg「サワイ」

(プロプラノロール塩酸塩徐放カプセル)

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原 5 丁目 2-30
TEL: 06(6105)5816

使用上の注意改訂のお知らせ

この度、下記のとおり使用上の注意を自主改訂致しますので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容 (下線部改訂又は追加箇所、取り消し線部削除箇所)

改 訂 後	改 訂 前												
【禁忌】(次の患者には投与しないこと) 〈該当項目削除〉 【使用上の注意】 3.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。 1)併用禁忌(併用しないこと) <table><tr><th>薬 剤 名 等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td colspan="3">〈該当項目削除〉</td></tr></table>	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	〈該当項目削除〉			【禁忌】(次の患者には投与しないこと) 13)チオリダジンを投与中の患者(「相互作用」の項参照) 【使用上の注意】 3.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。 1)併用禁忌(併用しないこと) <table><tr><th>薬 剤 名 等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>チオリダジン (メレリル)</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	チオリダジン (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。
薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
〈該当項目削除〉													
薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
チオリダジン (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。											

(次頁につづく)



改 訂 後			改 訂 前		
2)併用注意(併用に注意すること)			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	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 <u>β遮断剤</u> (チモロー ル等の点眼 剤を含む) 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。	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。
クラスⅠ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 <u>クラスⅢ抗不 整脈剤</u> アミオダロ 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。	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。	クラスⅠ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 (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。
麻酔剤 <u>セボフルラ ン</u> 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。	麻酔剤 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。
<u>フィンゴリモ ド</u>	<u>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。</u>	<u>共に徐脈や心ブ ロックを引き起こ すおそれがある。</u>			

2. プロプラノロール塩酸塩徐放カプセル60mg「サワイ」「使用上の注意」全文

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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〔気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 11) 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)
- 12) 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 13) 安息香酸リザトリプタンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

〈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。

【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) 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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) 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。〕
- 6) 徐脈のある患者(「禁忌」の項参照)〔徐脈が悪化するおそれがある。〕
- 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。〕
- 8) 高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 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。

- 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。

- 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。

- 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。

- 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。

3. 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。

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
安息香酸リザトリプタン(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 β 遮断剤(チモロール等の点眼剤を含む) 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 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
カルシウム拮抗剤 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うけると考えられている。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象(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 ジソピラミド プロカインアミド アジマリン 等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	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。	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 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 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。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	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。

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	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	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。
クロロプロマジン	本剤とクロロプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロロプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロロ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	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 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 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	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ので注意すること。	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。
リファンピシン	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 プロパフェノン	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。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。
ワルファリン	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。
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。

(次頁につづく)

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

- (1) 徐脈、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：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：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、気管支痙攣、喘鳴：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

	頻度不明
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。〕

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、動物実験で胎児に対して、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。
- 2) 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。

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

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(1～2 mg)を静注し、更に必要に応じて 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(1～2 mg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。

9. 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

- 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。