

貯法：室温保存

有効期間：3年

	100mg	200mg
承認番号	22500AMX01285	22500AMX01286
販売開始	2000年7月	2000年7月

血管拡張性β₁遮断薬劇薬、処方箋医薬品^{注)}

セリプロロール塩酸塩錠

セリプロロール塩酸塩錠100mg 「NIG」

セリプロロール塩酸塩錠200mg 「NIG」

Celiprolol Hydrochloride Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制が増強されることがある。〕
- 2.3 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〔症状を悪化させることがある。〕
- 2.4 心原性ショックの患者〔心機能の抑制により、原疾患を悪化させることがある。〕
- 2.5 うっ血性心不全、肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量の減少により、これらの症状を悪化させることがある。〕
- * 2.6 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者〔7.、9.1.8 参照〕
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	セリプロロール塩酸塩錠 100mg 「NIG」	セリプロロール塩酸塩錠 200mg 「NIG」
有効成分	1錠中： セリプロロール塩酸塩 100mg	1錠中： セリプロロール塩酸塩 200mg
添加剤	酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000	

3.2 製剤の性状

販売名	セリプロロール塩酸塩錠 100mg 「NIG」	セリプロロール塩酸塩錠 200mg 「NIG」
色・剤形	類白色のフィルムコーティング錠	
外形		
直径	8.1mm	9.6mm
厚さ	4.0mm	5.2mm
質量	200mg	345mg
識別コード (PTP)	t CL 100mg	t CL 200mg

4. 効能又は効果

- 本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症
- 狭心症

6. 用法及び用量

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉

通常、成人にはセリプロロール塩酸塩錠として1日1回100～200mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は400mgとする。

〈狭心症〉

通常、成人にはセリプロロール塩酸塩錠として1日1回200mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は400mgとする。

* 7. 用法及び用量に関連する注意

褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、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。〔2.6、9.1.8 参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピン硫酸塩水和物等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。〔11.1.1 参照〕
- 8.2 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩錠）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、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服用を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適度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。〔9.8.2 参照〕
- 8.3 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
- 8.4 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者
症状を誘発するおそれがある。
- 9.1.2 うっ血性心不全のおそれのある患者
ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〔11.1.1 参照〕
- 9.1.3 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
血糖値に注意すること。低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすい。
- 9.1.4 甲状腺中毒症の患者
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。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。頻脈等の中毒症状をマスクするおそれがある。
- 9.1.5 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）
症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.6 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。〔11.1.1 参照〕
- 9.1.7 異型狭心症の患者
症状を悪化させるおそれがある。

* 9.1.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある。〔2.6、7. 参照〕

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

血清クレアチニン値4.0mg/dL以上の場合には減量するなど慎重に投与すること。血中半減期が延長するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

本剤の代謝が遅延するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
[2.7 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

次の点に注意し、少量（例えば100mg）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。一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.1 脳梗塞等が起こるおそれがある。一般に、過度の降圧は好ましくないとされている。

9.8.2 休薬を要する場合は、徐々に減量する。[8.2 参照]

10. 相互作用

10.2 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
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 等	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おそれがある。併用する場合には用量に注意する。	相加的に作用（陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用）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	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（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	血糖降下作用の増強、また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクするおそれがあるので、血糖値に注意する。	β_2 遮断作用により、肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンによって生じる低血糖症状をマスクする。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩又はグアナベンズ酢酸塩の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、これらの薬剤を徐々に減量する。	クロニジン塩酸塩の中止により血中ノルアドレナリンが上昇する。 β 遮断剤と併用している場合、ノルアドレナリンの作用のうち、 α 刺激作用が優位となり、急激な血圧上昇を起こす。 グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予測される。
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 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
β 遮断剤	血圧が上昇するおそれがある。	本剤の血管拡張作用が抑制される。
麻酔剤 エーテル等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン等	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（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	降圧作用を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。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全、房室ブロック、洞房ブロック（いずれも頻度不明） [8.1、9.1.2、9.1.6 参照]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹	そう痒感
循環器		動悸、胸痛、顔面潮紅	徐脈、血圧低下、心胸郭比の増大
呼吸器		咳、喘息、息切れ、鼻汁・鼻閉感	喘鳴
精神神経系	頭痛、めまい	しびれ、ふるえ、不眠、眠気	抑うつ症状
消化器		嘔気、口渇、腹痛、下痢	消化不良
眼			涙液分泌減少、霧視
肝臓			AST、ALT、Al-P、LDH上昇等の肝機能異常
腎臓			クレアチニンの上昇、蛋白尿、BUNの上昇等の腎機能異常
その他	倦怠感	浮腫、関節痛、腓腹筋痙攣（こむらがり）	中性脂肪の上昇、総コレステロールの上昇、尿酸の上昇、CK（CPK）上昇、白血球減少、高血糖の悪化、筋肉痛、脱力感、味覚異常

13. 過量投与

13.1 症状

β 遮断剤の過量投与で予測される症状は徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等である。

13.2 処置

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。

- ・徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプロテレノール等の投与や心臓ペースングを適用すること。
- ・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。
- ・気管支痙攣： β_2 作動薬又はアミノフィリン水和物の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. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤は空腹時に経口投与した場合、食後投与に比較して最高血漿中濃度が約2倍程度に上昇するという報告がある。

15.1.2 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場合がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（健康成人）

健康成人5例にセリプロロール塩酸塩50～400mg^(注1)を食後単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後2～5時間で最高値に達し、その後、4～6時間の半減期で消失した。また、薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

薬物動態パラメータ

Dose (mg/body)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
50	2.2±0.8	13.1±2.5	47.6±12.4	3.94±1.68
100	3.0±0.0	116±9	304±73	1.45±0.35 ^(注2)
200	4.4±2.1	295±105	1830±403	4.81±2.27
400	5.4±1.9	855±479	6810±3560	5.89±0.86

平均値±標準偏差、(n=5)

注2) 100mg投与群は他群より短いt_{1/2}が得られているが、本群では8時間値が5例中4例で測定限界以下であったことから、測定上の問題に起因する偶発的なものと推察される。

（狭心症患者）

狭心症患者にセリプロロール塩酸塩を単回経口投与した場合、血漿中濃度は健康成人と類似していた²⁾。

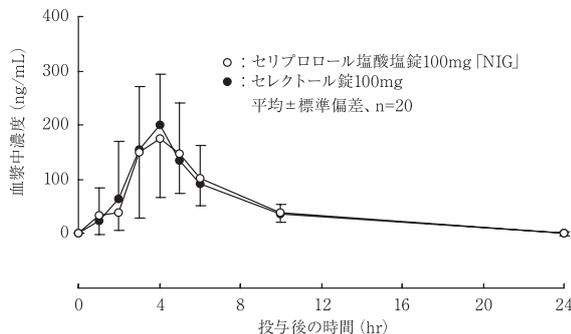
16.1.2 反復投与

健康成人5例にセリプロロール塩酸塩400mg^(注1)を1日1回5日間食後反復経口投与した。血漿中未変化体濃度推移及び尿中排泄は、単回投与時と大差なく、蓄積性は認められていない¹⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈セリプロロール塩酸塩錠100mg [NIG]〉

(1) セリプロロール塩酸塩錠100mg [NIG] とセレクトール錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(セリプロロール塩酸塩として100mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。



薬物動態パラメータ

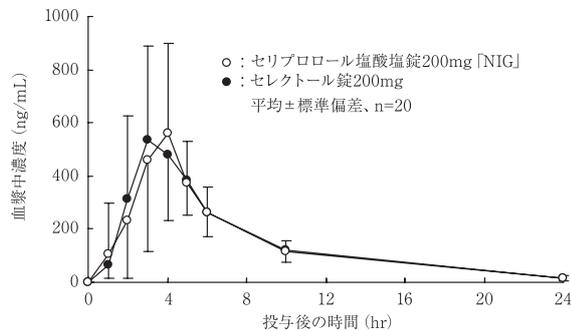
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
セリプロロール塩酸塩錠100mg [NIG]	100	1149 ± 435	241 ± 111	3.9 ± 0.8	3.5 ± 1.3
セレクトール錠100mg	100	1152 ± 458	249 ± 114	3.8 ± 0.7	3.1 ± 1.2

(平均±標準偏差、n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈セリプロロール塩酸塩錠200mg [NIG]〉

(2) セリプロロール塩酸塩錠200mg [NIG] とセレクトール錠200mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(セリプロロール塩酸塩として200mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
セリプロロール塩酸塩錠200mg [NIG]	200	3564 ± 1092	760 ± 311	3.5 ± 0.9	4.3 ± 0.8
セレクトール錠200mg	200	3624 ± 1165	711 ± 283	3.4 ± 1.0	4.4 ± 0.8

(平均±標準偏差、n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

ヒト血漿中でのin vitro 蛋白結合率は、0.1~10 μg/mLの濃度範囲で20~27%であった⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人5例にセリプロロール塩酸塩を食後単回経口投与した場合、尿中には主として未変化体が排泄され、代謝物としてその抱合体、モノ脱エチル体及びその抱合体がわずかに認められた。投与後24時間までの未変化体及びこれらの代謝物を合わせた総排泄率は50、100、200及び400mg^{註1)} 各々投与量の3.5、3.3、6.7及び15.1%であった¹⁾。

注1) 本剤の承認された1回用量は100~200mg(狭心症の場合は200mg)である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

β_1 受容体の選択的遮断作用による心拍出量の低下と β_2 受容体におけるISAによる末梢抵抗の減少作用によって、降圧作用と抗狭心症作用を示す。

18.2 β_1 選択性 β 遮断作用 (in vitro)

セリプロロール塩酸塩の塩酸イソプロテレノールに対する拮抗作用は、モルモット心筋における変時作用で $pA_2=8.03$ 、変力作用で $pA_2=7.98$ 、気管筋における弛緩作用で $pA_2=6.43$ であり β_1 選択性が高い⁵⁾。

18.3 内因性交感神経刺激様作用

セリプロロール塩酸塩には正常及びレセルピン処置モルモットの心筋並びに気管筋において、ピンドロールと同等の内因性交感神経刺激様作用が認められている (in vitro)。イヌでは気道抵抗の低下、死腔の減少等の気管支拡張作用を示した。また気管支喘息合併高血圧症患者の呼吸機能に影響を及ぼさなかった⁵⁻⁸⁾。

18.4 後シナプス性 α_2 受容体遮断作用

脊髄破壊ラット及びラット輸精管標本 (in vitro) における実験から、セリプロロール塩酸塩の後シナプス性 α_2 受容体遮断作用が認められている⁹⁾。

18.5 血管拡張作用 (in vitro)

セリプロロール塩酸塩には内因性交感神経刺激様作用に基づく β_2 受容体刺激作用による血管拡張作用が認められている^{5) 6)}。

18.6 降圧効果

高血圧症モデル(自然発症高血圧、DOCA/Salt高血圧、腎性高血圧)ラットにおいてセリプロロール塩酸塩は持続性の降圧作用を示す^{5) 10) 11)}。また高血圧症患者への1日1回の投与により持続的な降圧作用を示すことが確認されている。

18.7 抗狭心症効果

狭心症モデル(塩酸イソプロテレノール誘発ラット及びイヌ)においてプロプラノロール塩酸塩と同様に心筋酸素消費量の減少に基づく抗狭心症作用が認められている^{7) 12)}。

18.8 腎機能に対する作用

イヌ及び高血圧症患者において、セリプロロール塩酸塩は腎機能に影響を及ぼさないことが認められている^{13) 14)}。

18.9 代謝系に対する作用

糖負荷ラット、コレステロール負荷ラット並びに高血圧症患者において、血清脂質及び耐糖能に影響を及ぼさないことが認められている^{15) 19)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: セリプロロール塩酸塩 (Celiprolol Hydrochloride)

化学名: (±)-3-[3-Acetyl-4-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy] phenyl]-1,1-diethylurea hydrochloride

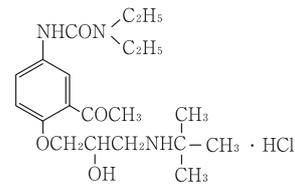
分子式: C₂₀H₃₃N₃O₄ · HCl

分子量: 415.95

融点: 193~202°C (分解)

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

化学構造式:



22. 包装

〈セリプロロール塩酸塩錠100mg [NIG]〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈セリプロロール塩酸塩錠200mg [NIG]〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 中島光好ほか: 臨床医薬. 1988; 4 (7) : 1075-90
- 2) 外畑 巖ほか: 臨床薬理. 1989; 20 (3) : 581-95
- 3) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 4) 杉原勝広ほか: 医薬品研究. 1989; 20 (5) : 1026-36
- 5) 三浦 朗ほか: 日薬理誌. 1990; 95 : 191-200
- 6) Ishibashi T *et al.*: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1989; 39 (II) : 1225-8
- 7) 森 雅典ほか: 基礎と臨床. 1990; 24 (5) : 2747-59
- 8) 栗原直嗣ほか: 臨床医薬. 1990; 6 (Suppl.1) : 179-95
- 9) 三浦 朗ほか: 日薬理誌. 1990; 95 : 201-8
- 10) 阿部 裕ほか: 臨床医薬. 1990; 6 (Suppl.1) : 3-17
- 11) 三浦 朗ほか: 臨床医薬. 1992; 8 (7) : 1719-37
- 12) 田中充士ほか: 臨床医薬. 1993; 9 (12) : 2967-81
- 13) 越智誠支ほか: 日薬理誌. 1990; 95 : 209-27

- 14) 山田研一ほか：臨床医薬. 1990；6 (Suppl.1)：95-102
- 15) 中埜幸治ほか：Geriat Med. 1990；28：347-54
- 16) 倉 紘平ほか：応用薬理. 1989；38 (6)：463-87
- 17) 梶山悟朗ほか：臨床医薬. 1990；6 (Suppl.1)：81-94
- 18) 吉峯 徳ほか：Geriat Med. 1989；27：871-84
- 19) 中埜幸治ほか：Geriat Med. 1990；28：355-61

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工岐阜工場株式会社**
NICH-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21

26.2 発売元

 **日医工株式会社**
NICH-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21

26.3 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号