

日本標準商品分類番号

872149

2023年6月改訂(第15版)

# 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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

血行動態改善型降圧剤  
日本薬局方 アモスラロール塩酸塩錠

## ローガン<sup>®</sup>錠10mg Lowgan<sup>®</sup> Tablets 10mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中に日局 アモスラロール塩酸塩を 10mg 含有する。
一般名	和名：アモスラロール塩酸塩 (JAN) 洋名：Amosulalol Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1988年3月29日 薬価基準収載年月日：1988年5月27日 販売開始年月日：1988年7月11日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：LTL ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	LTL ファーマ株式会社 LTL ファーマ コールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト <a href="https://www.ltl-pharma.com/">https://www.ltl-pharma.com/</a>

本 IF は 2023 年 5 月改訂の注意事項等情報(電子添文)の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>17</b>
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	17
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	20
6. RMPの概要	1	6. 代謝	21
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	7. 排泄	21
1. 販売名	2	8. トランスポーターに関する情報	22
2. 一般名	2	9. 透析等による除去率	22
3. 構造式又は示性式	2	10. 特定の背景を有する患者	22
4. 分子式及び分子量	2	11. その他	22
5. 化学名（命名法）又は本質	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ·	<b>23</b>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	23
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	2. 禁忌内容とその理由	23
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	23
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
1. 剤形	5	7. 相互作用	24
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	25
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
4. 力価	5	10. 過量投与	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 適用上の注意	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>29</b>
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	29
9. 溶出性	6	2. 毒性試験	30
10. 容器・包装	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>32</b>
11. 別途提供される資材類	7	1. 規制区分	32
12. その他	7	2. 有効期間	32
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	3. 包装状態での貯法	32
1. 効能又は効果	8	4. 取扱い上の注意	32
2. 効能又は効果に関連する注意	8	5. 患者向け資材	32
3. 用法及び用量	8	6. 同一成分・同効薬	32
4. 用法及び用量に関連する注意	8	7. 国際誕生年月日	32
5. 臨床成績	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	32
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	32
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	32
2. 薬理作用	12		

## 目次

---

11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	33
<b>X I. 文献</b>	<b>34</b>
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34
<b>X II. 参考資料</b>	<b>35</b>
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
<b>X III. 備考</b>	<b>36</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. その他の関連資料	36

## 略語表

略語	フルスペル	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the blood concentration time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	area under the blood concentration time curve from time 0 to 24 hr after administration	0～24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0~∞</sub>	area under the blood concentration time curve from time 0 to infinity	0～無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
CK	creatin kinase	クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高血中濃度
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450
DOCA	deoxycorticosterone acetate	デオキシコルチコステロンアセタート
ERG	electroretinogram	網膜電位図
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポタンパク質
i.d.	intradermic injection	皮内注射
i.v.	intravenous injection	静脈注射
LD <sub>50</sub>	lethal dose 50	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポタンパク質
NS	not significant	有意ではない
p.o.	per os	経口
RHR	renal hypertensive rat	腎性高血圧症ラット
SE	standard error	標準誤差
SHR	spontaneously hypertensive rat	高血圧自然発症ラット
SHRSP	stroke-prone spontaneously hypertensive rat	脳卒中易発症ラット
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
T <sub>max</sub>	maximum drug concentration tim	最高血中濃度到達時間
VLDL	very-low-density lipoprotein	超低密度リポタンパク質
WHO	world health organization	世界保健機関

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

山之内製薬(現 アステラス製薬)では、交感神経の $\alpha$ 及び $\beta$ 受容体とともに遮断する薬剤が、 $\alpha$ あるいは $\beta$ 受容体をそれぞれ単独に遮断する薬剤の欠点を補い、また本態性高血圧の血行動態の改善に優れた作用を期待できると考え、1976年より3-sulfamoyl phenylethylamine 誘導体で、 $\alpha_1$ 遮断作用による降圧作用(末梢血管抵抗の減少作用)が強く、それに伴う反射性の頻脈及びレニン分泌の増加を抑制するのに必要な比較的弱い $\beta$ 遮断作用を有する化合物を指向した。その結果、 $\alpha_1$ 及び $\beta$ 受容体を同程度に遮断し、心拍数にほとんど影響を与えることなく末梢血管抵抗を低下させ、血圧を下降させる点で最も優れている塩酸アモスラロールを発見し、1988年3月には承認を取得して同年7月に販売名「ローガン錠 10mg」を発売した。その後販売名「ローガン錠 20mg」を1991年11月に承認を取得し、1992年7月より発売を開始し、2011年3月製造販売を中止した(経過措置期間満了：2012年3月)。

1988年3月29日～1994年3月28日に使用成績調査を行った結果、1996年3月7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との再審査結果を得た。

なお、有効成分である「塩酸アモスラロール」及び製剤の「塩酸アモスラロール錠」は第15改正日本薬局方第1追補(2006)に記載され、それぞれ「アモスラロール塩酸塩」及び「アモスラロール塩酸塩錠」に名称変更された。

2017年10月、LTLファーマ株式会社はローガン錠 10mg(以下、本剤)の製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) $\alpha$ ・ $\beta$ 遮断薬である。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2)本態性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症に高い有用性を示す。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(3)反射性の頻脈を起こすことなく全末梢血管抵抗を下げて降圧効果を示す。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(4)承認時及び市販後使用成績調査時の副作用発現率は3.15%(232例/7,363例)であり、主な副作用はめまい、立ちくらみで、次いでふらふら感、AST上昇、ALT上昇であった。(再審査結果通知：1996年3月)

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

ローガン®錠 10mg

(2) 洋名

Lowgan® Tablets 10mg

(3) 名称の由来

血圧低下を意味する。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アモスラロール塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

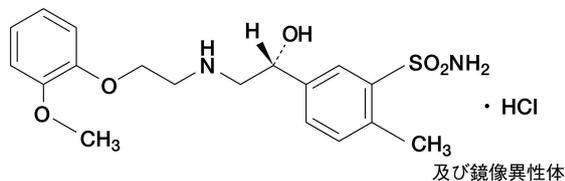
Amosulalol Hydrochloride (JAN)

amosulalol (INN)

(3) ステム

アリアルアミノアルコール構造を持つアドレナリンβ受容体拮抗薬：-alol

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · HCl

分子量：416.92

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

5-((1*RS*)-1-Hydroxy-2-{{2-(2-methoxyphenoxy)ethyl}amino}ethyl)-2-methylbenzenesulfonamide monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YM-09538

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 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、味は苦い。

##### (2) 溶解性

アモスラロール塩酸塩の溶解度 (20°C)

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解度表記
ギ酸	0.8	極めて溶けやすい
メタノール	4.1	溶けやすい
水	58	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	85	やや溶けにくい

##### (3) 吸湿性

吸湿性があり相対湿度が高くなると吸湿率も高くなるが、いずれの保存条件でも 3 日でほぼ恒量に達する。

アモスラロール塩酸塩の吸湿率 (室温)

日	相対湿度(%)						
	33	52	64	75	84	93	100
1	2.42	3.05	3.20	3.38	3.49	3.63	3.89
2	2.73	3.18	3.34	3.50	3.60	3.62	4.01
3	2.82	3.26	3.39	3.48	3.57	3.69	4.07
4	2.85	3.28	3.39	3.48	3.59	3.68	4.07
7	2.91	3.30	3.42	3.52	3.60	3.71	4.32

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：158～162°C

##### (5) 酸塩基解離定数

アモスラロール塩酸塩は、第二アミン及びスルホンアミドの 2 つのイオン性の官能基を有している。

第二アミン : pKa=7.72

スルホンアミド : pKa=10.04

##### (6) 分配係数

アモスラロール塩酸塩の分配比は pH に大きく依存し、pH9 付近に最大値を示すが、酸性や強アルカリ性では 0.1 以下であった。

アモスラロール塩酸塩の分配比(D=Co/Cw)

pH	D	logD
3.0	0.026	-1.59
5.0	0.064	-1.19
7.0	2.70	0.43
7.5	6.56	0.82
8.0	12.4	1.09
8.4	20.6	1.31
9.3	25.6	1.41
10.9	6.37	0.80
12.8	0.068	-1.17

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (7) その他の主な示性値

比吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (272nm、水)：69.6

分子吸光係数： $\epsilon$  (272nm、水)：2900

比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：±0 (1%メタノール溶液・層長 100mm)

旋光性：本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない

pH：4.76～4.78 (1.5%水溶液：ほぼ飽和溶解度)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 固体状態における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温(散乱光*)	気密容器	36 箇月	水分量が約 1.8%増加したほかは変化なく規格内の変動であった。	
苛酷試験	温度	40°C(遮光)	気密容器	6 箇月	変化なし
		50°C(遮光)			
		60°C(遮光)			
	湿度	30°C、84%RH(遮光)	ガラス瓶(開放)	1 箇月	水分量(1 箇月後には 3%を超え、以降一定値)のほかは変化なく規格内の変動であった。
40°C、75%RH(遮光)					
光	直射日光	透明ガラス瓶	1 箇月	変化なし	

測定項目：性状、紫外・赤外吸収スペクトル、pH、融点、溶状、類縁物質、水分、含量、薄層クロマトグラム、粉末 X 線解析  
\*約 500lx、1 日 8 時間照射

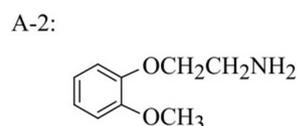
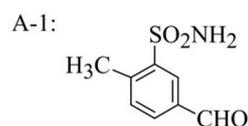
### (2) 水溶液状態における安定性

直射日光に対して、3 種の濃度において調べた結果、いずれも徐々に分解し、残存率が低下してくるが、試料溶液の濃度による影響は少なかった。

外観の変化としては、残存率 70%以下となる 4 日以後著しくなり、黄褐色を帯びると共に、0.5%及び 1.0%水溶液では濁りを生じた。主な分解物として、A-1、A-2 が確認された。

期間(日)	水溶液濃度(残存率、%)		
	0.2	0.5	1.0
0	100.0	100.0	100.0
1	99.6	100.2	100.1
2	91.8	86.7	85.2
4	68.3	58.0	69.1
7	17.3	18.2	29.4

<強制分解による生成物>



## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

日局「アモスラロール塩酸塩」確認試験による。

### 定量法

日局「アモスラロール塩酸塩」定量法による。

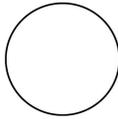
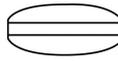
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色調	外形・大きさ・質量		
		表	裏	側面
ローガン錠 10mg	白色			
		直径	厚さ	質量
		7.1mm	3.1mm	0.12g

#### (3) 識別コード

LT 005 (錠剤、PTP シート記載)

#### (4) 製剤の物性

「IV. 9. 溶出性」の項参照

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	添加剤
日局 アモスラロール塩酸塩 10mg (1錠中)	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

本品中には副生成物として以下に示す A-3、A-4 が確認されているが、その含量は少なくそれぞれ 0.1% 以下、0.3% 以下であり、その他の類縁物質は検出されていない。

名称	化学構造	分子式及び分子量
アモスラロール 塩酸塩		$C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ 416.93
A-3		$C_{17}H_{22}N_2O_5S$ 366.43
A-4		$C_{27}H_{35}N_3O_8S_2$ 593.71

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH (暗所)	PTP 包装及び ボトル密栓	36 箇月	変化を認めなかった。	
苛酷試験	温度		40°C (暗所)	6 箇月	変化を認めなかった。
			50°C (暗所)	6 箇月	6 箇月間保存した結果、わずかに黄味を帯びたが、他の測定項目では変化を認めなかった。
	湿度		40°C、75%RH (暗所)	6 箇月	変化を認めなかった。
光	ウェザーメーター*		PTP 包装	10 時間	変化を認めなかった。

測定項目：長期保存試験 性状、類縁物質、溶出性、含量

苛酷試験 性状、確認試験、類縁物質、崩壊試験、含量

\* 照射エネルギーは 1 時間当たり  $6.2 \times 10^5 J/m^2$

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

##### 9. 溶出性

<アモスラロール塩酸塩錠 10mg>

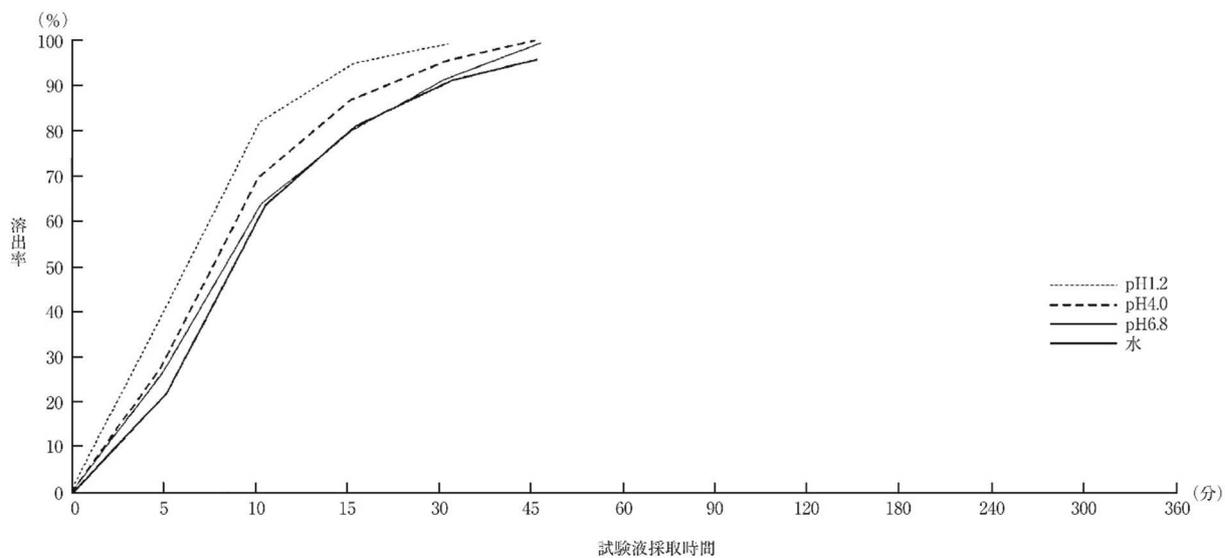
方法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液：水 900mL

溶出率：30 分で 75%以上

#### IV. 製剤に関する項目



#### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

(2) 包装  
100錠 [10錠(PTP)×10]

(3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質  
PTPシート：表-ポリ塩化ビニル、裏-アルミニウム

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- 本態性高血圧症
- 褐色細胞腫による高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20mgより投与を開始し、効果不十分な場合は1日60mgまで漸増し、1日2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

- 1) 健康成人男子18例に対しアモスラロール塩酸塩12.5～150mg<sup>注)</sup>を単回経口投与した結果、脈拍数は12.5～100mgでは影響はなかったが、150mgで軽度減少を認めた。臨床検査には異常は認めなかったが、150mg投与の半数に自覚症状としてフラフラ感等を認め、最大耐量は100mg以下と推定された<sup>1)</sup>。
- 2) 健康成人男子9例に対しアモスラロール塩酸塩25mg又は50mg<sup>注)</sup>を1日2回12時間おきに3日間連続経口投与した結果、血圧下降を起し、臨床検査では遊離脂肪酸の低下がみられたが、その他の検査に異常は認めず、25mg投与の1例に初回投与時のみ起立性低血圧を認めた<sup>1)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20mgより投与を開始し、効果不十分な場合は1日60mgまで漸増し、1日2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

#### (3) 用量反応探索試験

- 1) 入院中の高血圧症患者37例を対象に本剤を10mgまたは20mg/日から投与を開始し、降圧効果が得られるまで60mg/日まで漸増した。本剤1～3週間投与時の降圧効果を検討した結果、1日2回20～60mg/日投与で日内変動なく降圧効果が1日中持続することが確認され、有効性・安全性の両面から初回投与量は20mg/日とすることが推定できた<sup>2)</sup>。
- 2) 本態性高血圧症患者(単独投与166例、サイアザイド剤併用投与127例)に対し、本剤20～80mg/日(初回投与量20mg、効果不十分かつ忍容性が良好な場合には4週間毎に80mgまで漸増<sup>注)</sup>)を12～16週間投与した結果、本剤60mgまでは投与量増加に伴って有効率は増加し、また、初回投与量20mgとしたことによる特別な副作用は認められなかったことから、本剤の至適用量は20～60mg/日、1日2回投与と考えられた<sup>3)</sup>。

## V. 治療に関する項目

### 3) 国内臨床試験（用法・用量検討試験）

本態性高血圧症に対する本剤の用法・用量検討試験<sup>2), 4)</sup> (1日 10mg～80mg<sup>注)</sup>、漸増法、1週～3週投与)の結果を以下に示す。

有効率(有効以上)	症例数
59.3%	32/54

副作用は、79例中 10例(12.7%)に認められた。主な副作用は、頭痛・頭重、ふらふら感、食欲不振、発赤・発疹であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日 20mg より投与を開始し、効果不十分な場合は1日 60mg まで漸増し、1日 2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

#### 〈本態性高血圧症〉

#### ① 国内二重盲検試験

本態性高血圧症患者を対象にラベタロール塩酸塩(L群、初回投与量 150mg/日、効果不十分時 4週毎に 450mg/日まで漸増、12週投与)を対照として、本剤(A群、初回投与量 20mg/日、効果不十分時 4週毎に 60mg/日まで漸増、12週投与)の有効性を検討した多施設二重盲検群間比較試験を、単独投与試験と利尿薬との併用投与試験に分けて実施した結果、有効性が認められた。単独投与試験(A群：104例、L群：103例)、併用投与試験(A群：87例、L群：80例)ともに、本剤 20～60mg/日 1日 2回投与で、ラベタロール塩酸塩 150～450mg/日 1日 3回投与と同等又はそれを上回る降圧効果を示した<sup>5)</sup>。

投与方法	有効率(有効以上)	症例数(中央委員会判定)
単剤	61.0%	47/77
併用薬あり	66.7%	40/60

副作用は、単独投与群 99例中 17例(17.2%)、併用投与群 81例中 22例(27.2%)に認められ、発現率は対照群と有意差はなかった。主な副作用は、頭痛・頭重、めまい・立ちくらみ、悪夢、不眠、耳鳴り、皮膚症状であった。

#### ② 国内臨床試験（一般臨床試験）

本態性高血圧症に対する本剤の一般臨床試験(6件)(1日 10mg～80mg<sup>注)</sup>、漸増法、8週～26週投与)の結果を以下に示す。

有効率(有効以上)	症例数
67.7%	195/288

副作用は、372例中 48例(12.9%)に認められた。主な副作用は、めまい・立ちくらみ・ふらふら感、食欲不振、浮腫、発疹であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日 20mg より投与を開始し、効果不十分な場合は1日 60mg まで漸増し、1日 2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

#### 〈褐色細胞腫による高血圧症〉

#### ③ 国内臨床試験

褐色細胞腫による高血圧症に対する本剤の臨床試験<sup>6) 7) 9)</sup> (1日 20mg～120mg<sup>注)</sup>、漸増法、6日～43日投与)の結果を以下に示す。

有効率(有効以上)	症例数
90.5%	19/21

## V. 治療に関する項目

副作用は、21 例中 5 例(23.8%)に認められた。副作用は、立ちくらみ、頭痛、めまい、全身倦怠感であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として 1 日 20mg より投与を開始し、効果不十分な場合は 1 日 60mg まで漸増し、1 日 2 回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

### 2) 安全性試験

#### 国内臨床試験（長期投与試験）

本態性高血圧症患者 105 例(単独開始群：77 例、降圧薬併用開始群：28 例)に対し本剤 20mg/日、1 日 2 回から投与開始し、降圧度に応じて 1 日 60mg まで漸増しながら 1 年投与した。降圧効果は 83 症例を対象、安全性は全例を対象とした。有効率と副作用を以下に示す。なお、副作用は単独療法で開始した群で 11 例(14.3%)、併用療法で開始した群で 1 例(3.6%)に認められた。また、臨床検査値は、合併症等により薬剤との関連性が明らかに否定される異常を除くと臨床的に重篤な異常は認めなかった<sup>8)</sup>。

有効率(有効以上)	症例数
62.7%	52/83

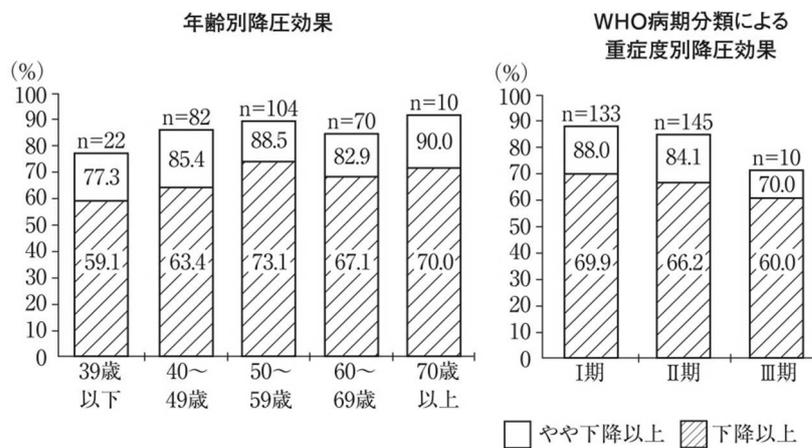
副作用は、105 例中 12 例(11.4%)に認められた。主な副作用は、頭痛、脱力倦怠感、鼻閉、気管支喘息の発作、悪心・食欲不振であった。

なお、承認申請時に別途 1 症例を含むが、副作用の発現例数に変化はなかった。

### (5) 患者・病態別試験

#### 本態性高血圧症患者の層別解析

承認申請時の一般臨床試験にて効果判定が行われた 288 例につき層別解析をしたところ、年齢、WHO 病期分類による重症度のいずれにおいても有効率に大きな差はないと考えられた。



#### 降圧効果判定基準

判定	著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇
収縮期血圧	-30以上	-29～-20	-19～-10	±9	10～19	20～29	30以上
拡張期血圧	-15以上	-14～-10	-9～-5	±4	5～9	10～14	15以上
平均血圧	-20以上	-19～-13	-12～-7	±6	7～12	13～19	20以上

(社内資料：一般臨床試験(288例)からの集計結果)

## V. 治療に関する項目

---

### (6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない

### (7) その他

該当資料なし

## 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

$\alpha \cdot \beta$  遮断薬：ラベタロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩

$\alpha$  遮断薬：プラゾシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩

$\beta$  遮断薬：メトプロロール酒石酸塩、カルテオロール塩酸塩、ピンドロール

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：心・血管系の  $\alpha_1$ -受容体、 $\beta$ -受容体

作用機序：

##### 1) $\alpha \beta$ 受容体遮断作用<sup>10-14)</sup>

ラット、イヌを用いた生体位実験で  $\alpha_1$  受容体遮断作用と  $\beta$  受容体遮断作用を同程度に併せもつことが確認されている。また、ウサギ、ラット、モルモットの摘出臓器を用いた実験で  $\alpha_1$  受容体を選択的に遮断することが確認されている。

##### 2) 血圧降下の機序<sup>10-13)</sup>

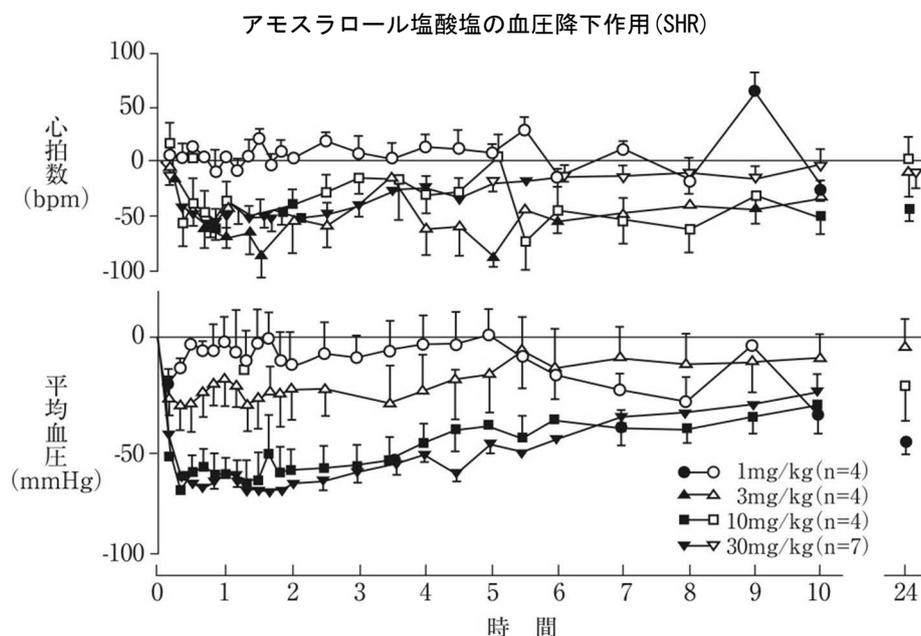
血圧降下作用は、選択的  $\alpha_1$  受容体遮断作用により血管の緊張を緩和するためと考えられる。また、血圧降下に基づく反射性頻脈や血漿レニン活性の亢進は  $\beta$  受容体遮断作用により抑制されていると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血圧降下作用

##### ① 単回投与血圧降下作用（ラット）<sup>10)</sup>

i) 無麻酔無拘束下の高血圧自然発症ラット(SHR)にアモスラロール塩酸塩(1、3、10及び30mg/kg)を経口投与し、観血的に血圧及び心拍数を測定した。その降圧作用は速やかに用量依存的であり、10及び30mg/kg投与では10時間以上持続した。また、心拍数の低下は、3mg/kg以上で見られたが用量依存性は認められなかった。



各 symbol 及び縦線は平均値及び標準誤差を示す。

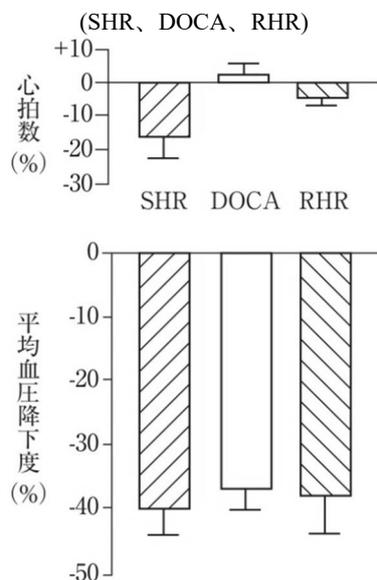
対応ある t-検定により投与前値と比較し、有意差(p<0.005)のあった時点を closed symbol で、有意差のなかった時点を open symbol で示す。

## VI. 薬効薬理に関する項目

ii) アモスラロール塩酸塩 10mg/kg の無麻酔無拘束下の高血圧自然発症ラット(SHR)の降圧作用を腎性高血圧症ラット(RHR)、DOCA-食塩高血圧症ラットと比較したところ、各高血圧ラットともほぼ同程度の降圧作用が認められた。

また心拍数の変化については、高血圧自然発症ラットにおいてわずかに減少がみられたが DOCA-食塩高血圧ラット、腎性高血圧ラットではほとんど影響がみられなかった。

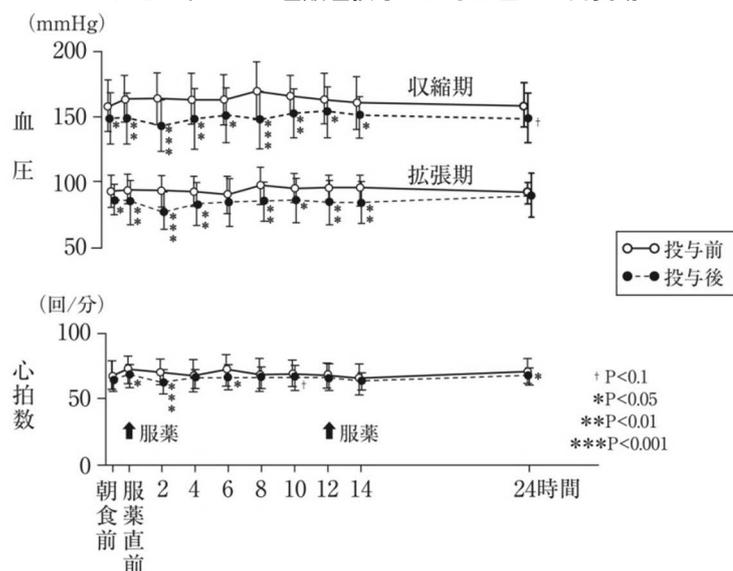
平均血圧及び心拍数に対する作用の最大変化(n=4~6)



### ② 持続性と日内変動 (ヒト) <sup>4)</sup>

本態性高血圧症患者に本剤を1回10~40mgを朝夕2回5日間投与し、投与前後の日内変動を検討した結果、本剤の日内変動は少なく、安定持続した降圧効果を示し、1日2回投与で全一日間の血圧をコントロールできる薬剤であることが示唆された。

アモスラロール塩酸塩投与による血圧の日内変動



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20mgより投与を開始し、効果不十分な場合は1日60mgまで漸増し、1日2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

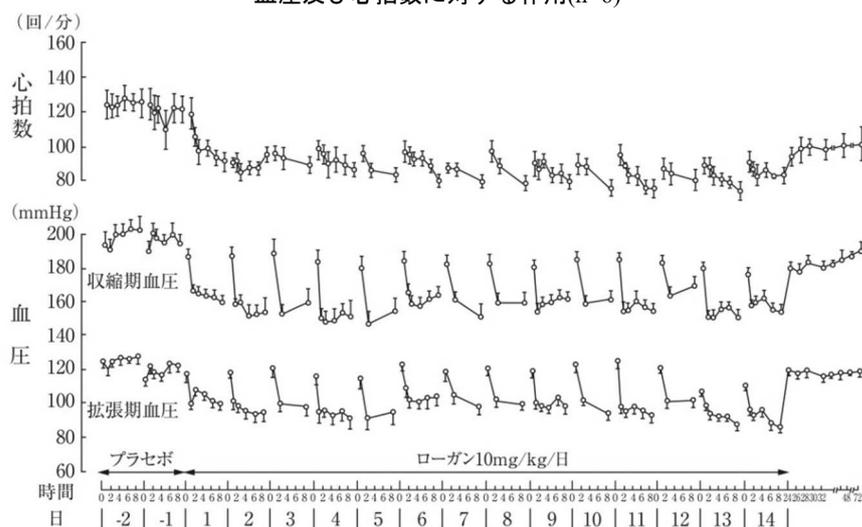
VI. 薬効薬理に関する項目

③ 長期投与における降圧作用

i) イヌにおける降圧作用<sup>15)</sup>

無麻酔下腎性高血圧イヌにおいて、プラセボ2日間、アモスラロール塩酸塩を1日1回、10mg/kg、14日間経口投与したときとその後3日間の血圧及び心拍数の推移を観察した。アモスラロール塩酸塩は投与後速やかに降圧効果を示し、持続的で耐性も見られず、また投与中止後のリバウンド現象も認められなかった。

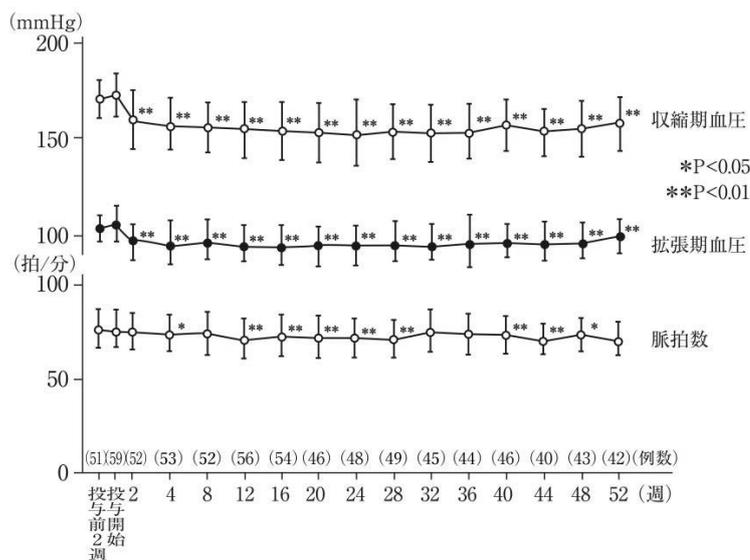
腎性高血圧イヌにおけるアモスラロール塩酸塩連続経口投与時の血圧及び心拍数に対する作用(n=6)



ii) ヒトにおける降圧作用<sup>8)</sup>

本態性高血圧症患者(WHO 分類 I、II期)に対し、本剤 10mg/回、1日2回投与から開始し、効果不十分時には 80mg/日<sup>注)</sup>まで漸増しながら1年以上投与した結果、安定持続した降圧効果が得られ、脈拍への影響もほとんど認められなかった。

アモスラロール塩酸塩投与による長期投与における血圧・脈拍数の推移 (n=59)

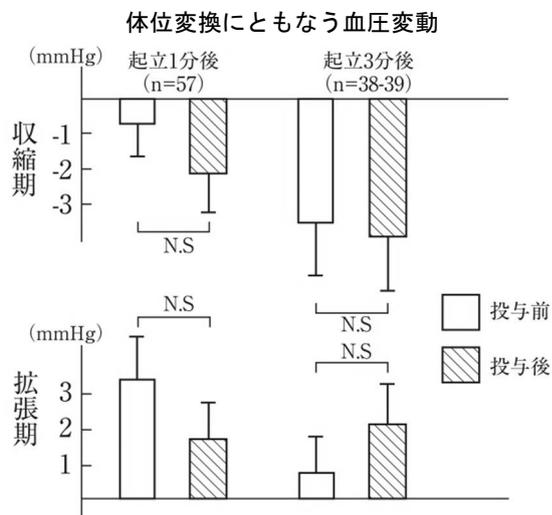


注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20mgより投与を開始し、効果不十分な場合は1日60mgまで漸増し、1日2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

④ 体位変換による影響 (ヒト)<sup>5)</sup>

本態性高血圧症患者(主に WHO 分類 I、II 期)において、治療中に臥位から立位に体位変換させ、起立 1 分後と 3 分後の血圧を測定し比較した結果、有意差は認めなかった。



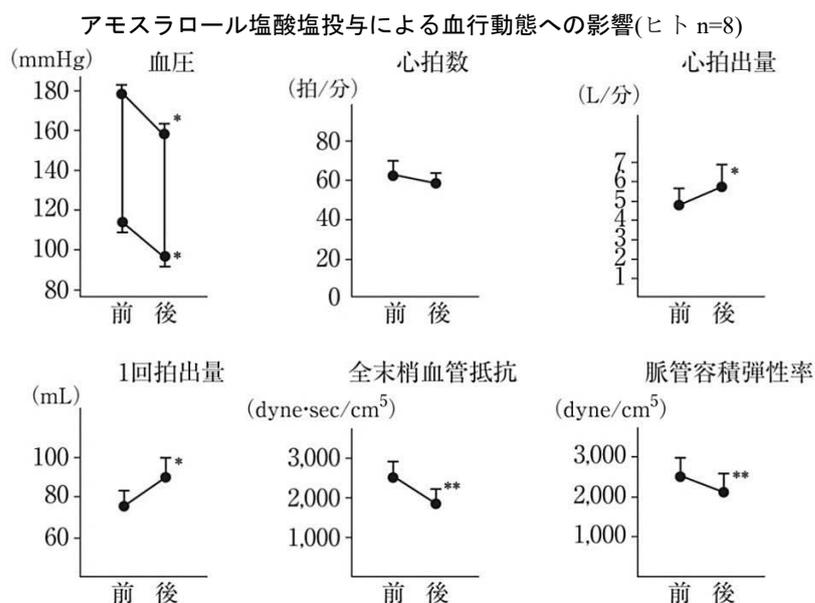
2) 血行動態改善作用

① イヌにおける血行動態改善作用<sup>12)</sup>

ペントバルビタール麻酔イヌの右腕よりアモスラロール塩酸塩又はプロプラノロールを 20 分間隔で静脈内投与し、投与 10 分後の血行動態を測定したところ、平均血圧の下降と全末梢血管抵抗の減少は有意であったが、心拍出量にほとんど影響は認められず、大腿動脈血流量は有意な増加を示した。

② ヒトにおける血行動態改善作用<sup>16)</sup>

軽中等症の本態性高血圧症患者 14 例のうち平均血圧が 13mmHg 以上下降を示した 8 例(本剤 40~60mg/日、1.5~6.0 ヶ月間経口投与)の血行動態につき検討した結果、反射性の頻脈を起こすことなく全末梢血管抵抗を下げ、降圧効果を示した。



VI. 薬効薬理に関する項目

3) 高血圧性病変に対する作用<sup>17)</sup>

脳卒中易発症ラット(SHRSP)にアモスラロール塩酸塩(20~25mg/kg/日)を生後 4 週から 13 週間投与し、高血圧性病変に対する作用を対照群と比較検討したところ、腸管膜動脈、心臓、腎臓の高血圧性病変の発生が抑制された。

アモスラロール塩酸塩投与による高血圧病変に対する作用(SHRSP、n=6~7)

病理組織	発生率(%)	
	対照	アモスラロール塩酸塩(20~25mg/kg・日)
腸間膜動脈	20 40 60 80 100	20 40 60 80 100
小型血管の血管炎	6/6(100)	4/7(57)
大型血管の血管炎	2/6(33)	0
心臓		
血栓形成	1/6(17)	0
血管炎	5/6(83)	3/7(43)
線維化	6/6(100)	4/7(57)
腎臓		
増殖性血管炎	5/6(83)	2/7(29)
壊死性血管炎	5/6(83)	0**
糸球体病変	6/6(100)	0***

\*\*P<0.01  
\*\*\*P<0.001

4) 内分泌系に対する作用<sup>18)</sup>

本態性高血圧症患者 18 例に対し本剤 1 日 20~60mg、10 週間投与後の脂質代謝、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系及び血漿カテコールアミン値に及ぼす影響を検討したところ、いずれにおいても有意な影響はみられなかった。また、空腹時血糖についても投与前後で有意な変化はみられなかった。

測定項目	n	投与前	10 週間投与後	
脂質代謝				
総コレステロール(mg/dL)	12	183±7.0	176±8.8	NS
中性脂肪(mg/dL)	12	107±12.3	102±11.7	NS
HDL コレステロール(mg/dL)	12	49±4.3	45±3.1	NS
LDL コレステロール(mg/dL)	8	354±21.5	324±20.9	NS
VLDL コレステロール(mg/dL)	8	129±26.1	137±26.7	NS
動脈硬化指数*	12	3.01±0.37	3.09±0.33	NS
レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、 血漿カテコールアミン値				
血漿レニン活性(ng/mL/hr)	9	0.50±0.12	0.34±0.06	NS
血漿アンジオテンシン II (pg/mL)	10	8.50±1.21	6.70±1.12	NS
血漿アルドステロン(pg/mL)	9	71±13.2	61±5.4	NS
血漿ノルエピネフリン(ng/mL)	7	0.12±0.02	0.11±0.02	NS
血漿エピネフリン(ng/mL)	7	0.01±0.002	0.01±0.00	NS

\*: 動脈硬化指数 =  $\frac{\text{総コレステロール} - \text{HDL コレステロール}}{\text{HDL コレステロール}}$

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

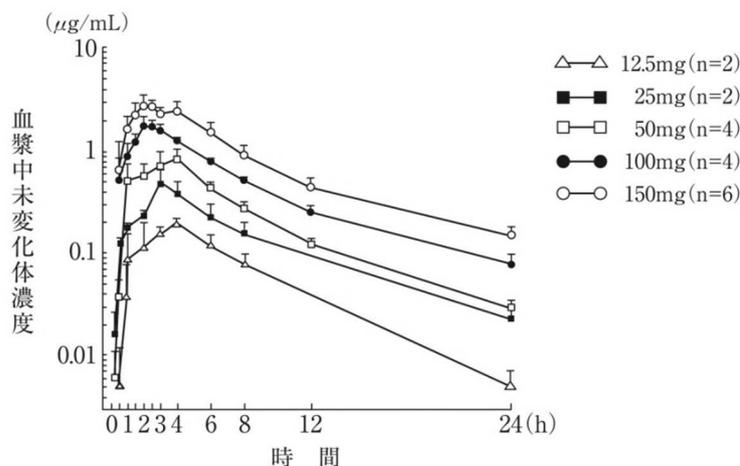
(1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回投与<sup>19)</sup>

健康成人男子にアモスラロール塩酸塩を 12.5~150mg<sup>註)</sup>を経口投与し血中未変化体濃度を測定したところ、吸収は極めてよく、 $C_{max}$  及び AUC は投与量に比例して直線的に増大したが、血漿中未変化体濃度は 2~4 時間後に最高値に達し、消失半減期は 4~6 時間であった。

アモスラロール塩酸塩の単回経口投与時の血中未変化体濃度  
(健康成人男子：空腹時)



投与量 (mg)	例数 (例)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0~∞</sub> (µg·h/mL)	クリアランス (L/h)	システミックアベイラビリティ (%)
12.5	2	4.0	0.20	4.4	1.67	8.04	95
25	2	3.0	0.49	5.2	3.64	7.48	125
50	4	2.5±0.7	1.11±0.12	4.8±0.3	6.07±0.53	8.44±0.79	93±9
100	4	2.4±0.4	1.87±0.34	5.6±0.4	12.58±0.48	7.99±0.31	114±7
150	6	2.5±0.7	4.09±0.32	5.7±0.8	22.09±2.70	7.28±0.83	122±13

(平均値±SE)

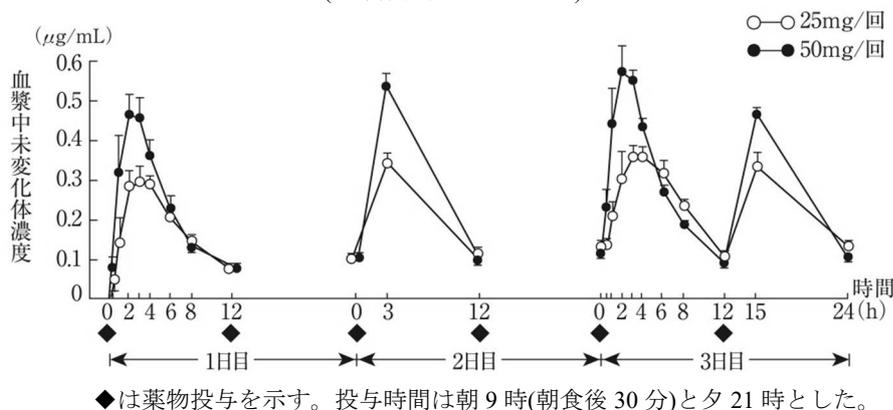
注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として 1 日 20mg より投与を開始し、効果不十分な場合は 1 日 60mg まで漸増し、1 日 2 回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

#### 2) 連続投与<sup>1)</sup>

健康成人男子にアモスラロール塩酸塩 25mg/回又は 50mg/回<sup>註)</sup>を 1 日 2 回、12 時間間隔で 3 日間連続投与して血漿中未変化体濃度を測定した。その結果、第 1、3、5、6 回目の最高血漿中未変化体濃度及び第 1、5 回目の AUC はほぼ同じであった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

アモスラロール塩酸塩の連続経口投与時の血漿中未変化体濃度  
(健康成人男子：n=4~5)



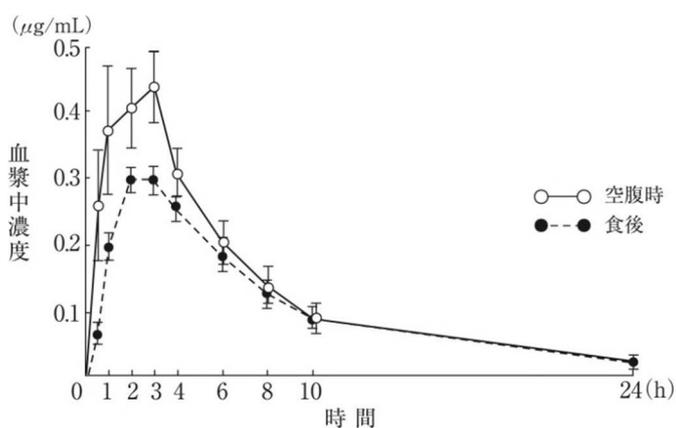
注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20mgより投与を開始し、効果不十分な場合は1日60mgまで漸増し、1日2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

(3) 中毒域  
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響  
1) 食事の影響<sup>20)</sup>

健康成人男子6例に食後及び空腹時に本剤10mg錠×3<sup>注)</sup>を経口投与したときの血漿中未変化体濃度を比較したところ、 $T_{max}$ はほぼ同じであったが、 $C_{max}$ 、AUCは空腹時のそれぞれ62%、81%であった。

アモスラロール塩酸塩経口投与時の血漿中未変化体濃度  
(健康成人男子：n=6)



	例数 (例)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)
食後	6	3.2±0.7	0.311±0.017	3.6±0.2	2.661±0.274
空腹時	6	2.5±0.4	0.498±0.070	3.1±0.4	3.287±0.539

(平均値±SE)

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20mgより投与を開始し、効果不十分な場合は1日60mgまで漸増し、1日2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (4) クリアランス

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (5) 分布容積<sup>19)</sup>

0.75±0.06(平均±SE：健康成人男子 7 例、0.16mg/kg 単回静脈内投与<sup>注)</sup>)

注) 静脈内投与は承認外の投与経路である。本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として 1 日 20mg より投与を開始し、効果不十分な場合は 1 日 60mg まで漸増し、1 日 2 回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### (1) 吸収部位

該当資料なし

<参考>(ラット)<sup>21)</sup>

ラットの胃及び小腸に <sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩を水溶液として注入し、各部からの吸収を検討したところ、胃からの吸収が少なく主に小腸での吸収であることが示唆された。

#### アモスラロール塩酸塩の消化管からの吸収(ラット)

(n=4)

	注入後 1 時間の 注入量に対する吸収率(%)
胃	6.3±1.8
十二指腸	56.4±4.6
空腸*	40.6±3.5
回腸*	52.3±7.6

\*長さ 10cm 内の吸収を示す。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 吸収率<sup>19)</sup>

ほぼ 100%吸収される。

### (3) 腸管循環

該当資料なし

<参考>(ラット)<sup>21)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩を経口投与して得た胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したところ、24 時間値で 19.1%の再吸収が認められたことにより、腸肝循環の存在が示唆された。

### (4) バイオアベイラビリティ

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)<sup>21,22)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩を経口投与したときの脳内濃度は最も低濃度であることから、ほとんど血液-脳関門を通過しないことが示唆された。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)<sup>23)</sup>

妊娠 14 日目のラットに <sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩を経口投与したときの胎仔内放射能濃度は低く、投与後 1 時間で最高値を示し、その値は母体血漿中濃度の 19%であった。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)<sup>23)</sup>

授乳中の母ラットに <sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩を経口投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間で最高値を示し、その値は血漿中濃度の 1.2 倍であった。

同居した哺乳仔の血液、血漿、肝、腎、肺等に低濃度の放射能が認められたことから、一部は乳汁を経て哺乳仔へ移行することが示唆された。

### (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>(ラット)<sup>21,22,24)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩を単回経口投与したときの各臓器内放射能濃度は投与後 0.5~1 時間に最高値を示し、その濃度は肝>腎>全血>脾>脳下垂体>脾>肺で脳は最も低濃度であった。

血管及び心臓の濃度は血漿中濃度とほぼ同じであった。また、各臓器からの消失は速やかであり、24 時間後にはいずれの臓器でも低濃度であった。

ラットに <sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩を 1 日 1 回、28 日間連続経口投与したところ、各臓器内放射能濃度は次第に上昇するが、精巣を除いた臓器では 14~21 日目ではほぼ一定の濃度に達し、28 日目では投与 1 日目の 2.3 倍以下であった。連続投与後では血管、脳、脂肪、皮膚及び胸腺からの放射能の消失が遅くなる傾向がみられた。精巣においては 1 日目投与後の濃度は極めて低いが、28 日目では 1 日目の 10.9 倍となり、消失は単回投与時並びに連続投与時のいずれも遅かった。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>25)</sup>

96～98%(ヒト血漿：アモスラロール塩酸塩 30mg<sup>注)</sup>経口投与後 1～4 時間値)

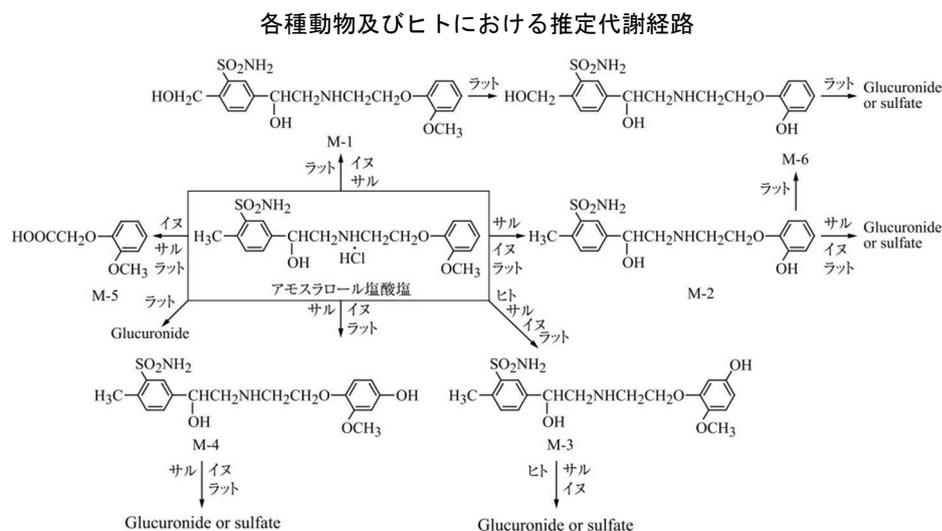
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として 1 日 20mg より投与を開始し、効果不十分な場合は 1 日 60mg まで漸増し、1 日 2 回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路<sup>22,26)</sup>：



### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>(ラット)<sup>27)</sup>

ラットにアモスラロール塩酸塩を 7 日間、連続経口投与した後、肝重量、肝ミクロソーム分画の CYP450 量、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素活性を指標とし調べた結果、肝薬物代謝酵素に対する影響を及ぼさないことが示唆された。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

ヒトでは初回通過効果をほとんど受けなかった<sup>19)</sup>。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

アモスラロールの代謝物(M-1～M-6)のうち、M-5 を除いていずれも交感神経  $\alpha_1$  及び  $\beta_1$  受容体遮断作用を示したが、アモスラロールを超えることはなかった<sup>28)</sup>。

## 7. 排泄

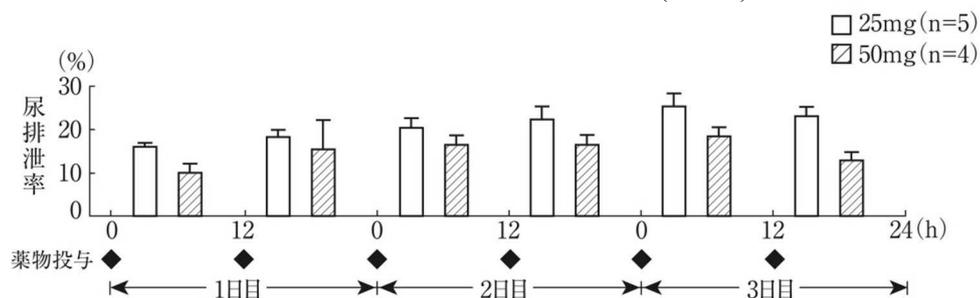
- 健康成人にアモスラロール塩酸塩 50mg<sup>注)</sup>を単回経口投与したとき、24 時間後までの尿中に未変化体が投与量の 30.1%、代謝物 (*o*-methoxyphenoxy 環の水酸化物の硫酸抱合体) が 12.7%排泄された<sup>26)</sup>。
- 健康成人男性 25 例を対象にアモスラロール塩酸塩を経口投与(12.5～150mg)<sup>注)</sup>あるいは静脈内(0.16mg/kg)<sup>注)</sup>したところ、未変化体の尿中排泄率は経口投与時で 18.9～26.4%、静脈内投与時では約 35%であった。

また、静脈内投与時の消失半減期( $t_{1/2}$ )は 2.8 時間であった<sup>19)</sup>。

また、健康成人男性 4～5 例にアモスラロール塩酸塩 25mg 又は 50mg<sup>注)</sup>を 2 回/日(12 時間間隔)で 3 日間連続経口投与したときの未変化体の尿中排泄率は、連続投与によって変化しなかった<sup>1)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

アモスラロール塩酸塩連続経口投与時の  
1回投与量に対する尿中未変化体排泄率(0~12h)<sup>1)</sup>



注) 静脈内投与は承認外の投与経路である。本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20mgより投与を開始し、効果不十分な場合は1日60mgまで漸増し、1日2回に分割、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

<参考>(ラット、イヌ)<sup>22)</sup>

<sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩をラット、イヌに経口投与した後48時間までの尿中、糞中、胆汁中排泄率は以下のとおりであった。

<sup>14</sup>C-アモスラロール塩酸塩経口投与時の放射能の排泄率  
(投与量に対する% : n=3)

	尿中	糞中	胆汁
ラット	26~34%	68~75%	66%
イヌ	45%	48%	41%

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 心原性ショックのある患者 [心臓のポンプ機能が低下するおそれがある。]
- 2.2 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロックのある患者 [陽性変時作用、陽性変伝導作用を抑制するおそれがある。]
- 2.3 うっ血性心不全のある患者 [心臓のポンプ機能が低下するおそれがある。]
- 2.4 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 [心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- 2.5 肺高血圧による右心不全のある患者 [心臓のポンプ機能低下により、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 [喘息症状の誘発及び悪化を招くおそれがある。]
- 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査（心電図、X線等）を定期的に行うこと。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- 8.2 初期投与量が多すぎたり、急速に用量を増加したとき、起立性低血圧、徐脈があらわれることがある。このような場合には、仰臥位をとらせるなどの適切な措置を講じること。また、必要に応じて対症療法を行うこと。
- 8.3  $\beta$ 遮断剤の投与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、本剤の休薬を要する場合には徐々に減量し、十分に観察を行うこと。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。[9.8 参照]
- 8.4 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- 8.5 めまい・立ちくらみ等があらわれることがあるので高所作業、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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 うっ血性心不全のおそれのある患者

観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用する等、慎重に投与すること。症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.2 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、かつその症状をマスクしやすい。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 腎機能障害患者  
設定されていない

- (3) 肝機能障害患者

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  
本剤の代謝が抑制される。

- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない

- (5) 妊婦

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。動物実験（ラット）で妊娠末期の投与により死産率及び新生児死亡率の増加が報告されている。[2.7 参照]

(解説)  
「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)  
「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

- (7) 小児等

9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

- (8) 高齢者

9.8 高齢者  
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。  
・一般に過度の降圧は好ましくないとされている。  
・休薬を要する場合は、徐々に減量する。[8.3 参照]  
・腎機能が低下していることが多く、血中濃度半減期が延長するおそれがある。

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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
交感神経抑制剤 レセルピン 等	過度の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど注意すること。	薬理的相互作用により、交感神経抑制作用を増強させると考えられている。
血糖降下剤 インスリン グリベンクラミド 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、 $\beta$ 遮断作用により低血糖の回復を遅らせることがある。
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 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ことがある。併用する場合には、用量に注意すること。	薬理的相互作用により、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と考えられている。
クラスI抗不整脈剤 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ことがあるので、減量するなど注意すること。	薬理的相互作用により、心機能抑制作用を増強させることがある。
降圧作用を有する薬剤 降圧剤 硝酸剤 等	本剤の降圧作用が増強することがある。併用する場合には用量に注意すること。	薬理的相互作用により降圧作用を増強させることがある。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発赤、そう痒	
精神神経系	頭痛、眠気、めまい、立ちくらみ	頭重感、不眠、耳鳴り、しびれ	
循環器	徐脈、動悸	胸部圧迫感、心不全	
眼		涙液分泌減少、眼のしょぼしょぼ感	霧視
肝臓	AST上昇、ALT上昇	Al-P上昇、LDH上昇	
呼吸器		喘息様症状	
消化器	嘔気、食欲不振	嘔吐、腹痛、口渇、下痢	
泌尿器		頻尿、尿失禁	
その他	鼻閉、倦怠感、浮腫	CK上昇、抗核抗体の陽性化、脱力感、唇・舌の荒れ、ほてり	

発現頻度は、承認時までの臨床試験及び使用成績調査結果（期間：1988年3月29日～1994年3月28日）に基づいている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	承認時迄	使用成績調査 <sup>注)</sup>	合計
調査施設数	161	497	628
調査症例数	753	6,610	7,363
副作用等発現症例数	106	126	232
副作用等発現件数	172	176	348
副作用等発現症例率(%)	14.08	1.91	3.15

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査 <sup>注)</sup>	合計
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	4(0.53)	9(0.14)	13(0.18)
蕁麻疹	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
痒痒感	0	1(0.02)	1(0.01)
発疹	3(0.40)	5(0.08)	8(0.11)
湿疹	0	1(0.02)	1(0.01)
痒痒(症)	0	1(0.02)	1(0.01)
顔面皮疹	0	1(0.02)	1(0.01)
顔面痒痒症	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
かゆみ	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
<b>膠原病</b>	4(0.53)	0	4(0.05)
抗DNA抗体上昇	1(0.13)	0	1(0.01)
抗核抗体陽性化	3(0.40)	0	3(0.04)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	40(5.31)	39(0.59)	79(1.07)
頭重(感)	3(0.40)	2(0.03)	5(0.07)
頭痛	12(1.59)	2(0.03)	14(0.19)
めまい	10(1.33)	19(0.29)	29(0.39)
立ちくらみ	8(1.06)	12(0.18)	20(0.27)
手指しびれ(感)	1(0.13)	2(0.03)	3(0.04)
ふらつき(感)	0	3(0.05)	3(0.04)
ふらふら(感)	10(1.33)	1(0.02)	11(0.15)
拍動性頭痛	0	1(0.02)	1(0.01)
肩こり	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
眩暈	4(0.53)	1(0.02)	5(0.07)
起立性調節障害	1(0.13)	0	1(0.01)
右半身しびれ	1(0.13)	0	1(0.01)
唇のしびれ	1(0.13)	0	1(0.01)
舌がしびれる様な感じ	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>自律神経系障害</b>	0	2(0.03)	2(0.03)
意識喪失	0	1(0.02)	1(0.01)
眼の圧迫感	0	1(0.02)	1(0.01)
<b>視覚障害</b>	4(0.53)	1(0.02)	5(0.07)
眼のしょぼしょぼ(感)	2(0.27)	1(0.02)	3(0.04)
眼瞼痙攣	1(0.13)	0	1(0.01)
涙腺機能低下	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>聴覚・前庭障害</b>	2(0.27)	3(0.05)	5(0.07)
耳鳴	2(0.27)	3(0.05)	5(0.07)

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査 <sup>注)</sup>	合計
<b>精神障害</b>	11(1.46)	3(0.05)	14(0.19)
眠気	5(0.66)	2(0.03)	7(0.10)
浅眠	0	1(0.02)	1(0.01)
不眠	5(0.66)	0	5(0.07)
悪夢	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>消化管障害</b>	16(2.12)	14(0.21)	30(0.41)
嘔気	0	6(0.09)	6(0.08)
嘔吐	2(0.27)	1(0.02)	3(0.04)
食欲不振	6(0.80)	1(0.02)	7(0.10)
心窩部不快感	0	1(0.02)	1(0.01)
腹部膨満	0	2(0.03)	2(0.03)
悪心	4(0.53)	1(0.02)	5(0.07)
口渴	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
下痢	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
吐き気	0	1(0.02)	1(0.01)
便秘	1(0.13)	0	1(0.01)
上腹部不快感	1(0.13)	0	1(0.01)
上腹部痛	2(0.27)	0	2(0.03)
胃痛	1(0.13)	0	1(0.01)
心窩部痛	1(0.13)	0	1(0.01)
胸やけ	1(0.13)	0	1(0.01)
舌がピリピリ	1(0.13)	0	1(0.01)
唇の荒れ	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	9(1.20)	13(0.20)	22(0.30)
γ-GTP上昇	0	3(0.05)	3(0.04)
AST(GOT)上昇	8(1.06)	6(0.09)	14(0.19)
ALT(GPT)上昇	8(1.06)	5(0.08)	13(0.18)
肝障害	0	1(0.02)	1(0.01)
肝機能障害	0	1(0.02)	1(0.01)
ビリルビン値上昇	0	2(0.03)	2(0.03)
血清トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.02)	1(0.01)
<b>代謝・栄養障害</b>	5(0.66)	17(0.26)	22(0.30)
Al-P上昇	2(0.27)	3(0.05)	5(0.07)
血清コレステロール上昇	1(0.13)	2(0.03)	3(0.04)
LDH上昇	0	6(0.09)	6(0.08)
低血糖	0	1(0.02)	1(0.01)
低カリウム血症	0	1(0.02)	1(0.01)

注)期間：1988年3月29日～1994年3月28日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査 <sup>注)</sup>	合計
CPK 上昇	2(0.27)	1(0.02)	3(0.04)
血清カリウム上昇	0	1(0.02)	1(0.01)
血清クロール上昇	0	1(0.02)	1(0.01)
トリグリセライド上昇	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
<b>心・血管障害(一般)</b>	<b>3(0.40)</b>	<b>6(0.09)</b>	<b>9(0.12)</b>
うっ血性心不全	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
顔色不良	0	1(0.02)	1(0.01)
血圧低下	0	2(0.03)	2(0.03)
心拡大	0	1(0.02)	1(0.01)
起立性循環不全	0	1(0.02)	1(0.01)
心不全	1(0.13)	0	1(0.01)
心胸比増大	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>3(0.40)</b>	<b>11(0.17)</b>	<b>14(0.19)</b>
動悸	2(0.27)	5(0.08)	7(0.10)
洞性徐脈	0	2(0.03)	2(0.03)
徐脈	1(0.13)	4(0.06)	5(0.07)
心房粗動	0	1(0.02)	1(0.01)
房室ブロック	0	1(0.02)	1(0.01)
脈拍不整	0	1(0.02)	1(0.01)
<b>血管(心臓外)障害</b>	<b>2(0.27)</b>	<b>2(0.03)</b>	<b>4(0.05)</b>
発赤	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
顔面発赤	0	1(0.02)	1(0.01)
四肢冷汗	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>呼吸器系障害</b>	<b>8(1.06)</b>	<b>6(0.09)</b>	<b>14(0.19)</b>
咳	0	1(0.02)	1(0.01)
咽喉頭異物感	0	1(0.02)	1(0.01)
鼻閉	5(0.66)	3(0.05)	8(0.11)
風邪症状	0	1(0.02)	1(0.01)
喘息様気管支炎	0	1(0.02)	1(0.01)
呼吸困難	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
喘息様症状	2(0.27)	0	2(0.03)
<b>赤血球障害</b>	<b>1(0.13)</b>	<b>2(0.03)</b>	<b>3(0.04)</b>
赤血球減少	0	2(0.03)	2(0.03)
ヘモグロビン減少	0	1(0.02)	1(0.01)
赤血球数増加	1(0.13)	0	1(0.01)

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査 <sup>注)</sup>	合計
<b>白血球・網内系障害</b>	<b>3(0.40)</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>4(0.05)</b>
白血球減少(症)	0	1(0.02)	1(0.01)
白血球数増加	1(0.13)	0	1(0.01)
好酸球増加	1(0.13)	0	1(0.01)
好中球減少	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	<b>1(0.13)</b>	<b>0</b>	<b>1(0.01)</b>
脳血栓症	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>泌尿器系障害</b>	<b>4(0.53)</b>	<b>13(0.20)</b>	<b>17(0.23)</b>
BUN 上昇	0	4(0.06)	4(0.05)
尿失禁	1(0.13)	5(0.08)	6(0.08)
頻尿	2(0.27)	3(0.05)	5(0.07)
尿蛋白増加	0	1(0.02)	1(0.01)
尿中白血球	1(0.13)	0	1(0.01)
血尿	1(0.13)	0	1(0.01)
<b>一般的全身障害</b>	<b>18(2.39)</b>	<b>13(0.20)</b>	<b>31(0.42)</b>
全身倦怠(感)	1(0.13)	2(0.03)	3(0.04)
顔面浮腫	3(0.40)	1(0.02)	4(0.05)
浮腫	3(0.40)	2(0.03)	5(0.07)
ほてり	0	3(0.05)	3(0.04)
下肢浮腫	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
胸部不快感	0	1(0.02)	1(0.01)
気分不良	0	2(0.03)	2(0.03)
四肢浮腫	1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
胸部圧迫感	3(0.04)	0	3(0.04)
顔面紅潮	1(0.13)	0	1(0.01)
のぼせ(感)	2(0.27)	0	2(0.03)
倦怠感	4(0.53)	0	4(0.05)
脱力感	2(0.27)	0	2(0.03)

注)期間：1988年3月29日～1994年3月28日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 11. 適用上の注意

#### 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。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。動物実験（有色ラット、イヌ、サル）で、メラニン色素に富む眼のぶどう膜との親和性が高いとの報告がある。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>29)</sup>

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、泌尿・生殖器系、血液系などに対する作用を検討した結果、特に問題となる作用は認められなかった。自律神経系及び循環器系に主として作用し、高用量においては中枢神経系、消化器系等にも影響を及ぼしたが、これは過度の血圧降下及び循環不全を含めた非特異的作用によるものと考えられる。

##### 1) 中枢神経系<sup>29)</sup>

マウスにおいて、100mg/kg [p.o.] 以上で一般行動の運動量及び体温の低下、300mg/kg [p.o.] 以上で触反応の低下が観察された。ネコにおいて、10mg/kg [p.o.] 以上で運動量の減少を、30mg/kg [p.o.] で投与直後に嘔吐を観察した。ウサギでは、100mg/kg [p.o.] で一般行動の変化は認められなかったが、10mg/kg [p.o.] 以上で縮瞳が、また、1,000mg/kg [p.o.] では眼瞼下垂が認められた。イヌでは、30mg/kg [p.o.] まで影響を認められなかった。

また、マウスにおいて、100mg/kg [p.o.] 以上でチオペンタールによる睡眠時間の有意な延長、1,000mg/kg [p.o.] で自発行動の低下と闘争行動の抑制を観察したが、マウス又はラットを用いたその他試験項目(誘発痙攣、レセルピン誘導低体温、協調運動、カタレプシー惹起作用、フィズスチグミン毒性、抗トレモリン作用、アポモルフィンによる常同行動)にはほとんど影響をおよぼさなかった。また、ラットにおいて、10~100mg/kg [p.o.] でノルアドレナリン投与による死亡率を抑制した。

ネコにおいて、1mg/kg [i.v.] で脊髄反射への影響は認められなかったが、10mg/kg [p.o.] 及び30mg/kg [i.v.] では自発脳波の徐波化及び脳波覚醒反応の抑制が認められ、30mg/kg [i.v.] ではさらに海馬後発射の抑制も認められた。

##### 2) 呼吸・循環器系<sup>29)</sup>

無麻酔イヌにおいて、30mg/kg [p.o.] まで呼吸数、心拍数、心電図に影響を及ぼすことなく血圧降下作用を示した。

麻酔イヌにおいて、0.01mg/kg [i.v.] 以上で血圧下降し、1mg/kg [i.v.] 以上で心拍数減少、3mg/kg [i.v.] 以上でPQ間隔延長、10mg/kg [i.v.] 以上で呼吸数増加、30mg/kg [i.v.] で房室伝導障害による死亡例が発現した。なお10mg/kg [i.v.] による血圧・心拍数・心収縮性の低下はアドレナリンの持続静脈内投与により回復した。

##### 3) 自律神経系<sup>29)</sup>

ネコにおいて、0.01mg/kg [i.v.] 以上では電気刺激及びフェニレフリンによる瞬膜収縮を抑制した。ウサギにおいて、10~100mg/kg [p.o.] で用量依存的に瞳孔径の収縮が認められた。また、モルモット摘出回腸を用いた *in vitro* 試験において、アセチルコリンによる収縮には  $10^{-5}$  M まで、塩化バリウムによる収縮には  $10^{-6}$  M まで影響を及ぼさなかった。

##### 4) 消化器系<sup>29)</sup>

マウスにおいて、1,000mg/kg [p.o.] で、消化管輸送能を抑制し、ラットにおいて、10mg/kg [i.d.] 以上で、胃酸分泌を抑制したが、胃粘膜に対しては 1,000mg/kg [p.o.] まで影響を及ぼさず、ストレス潰瘍抑制作用を示した。麻酔ラットの胆汁分泌に対し 0.3~30mg/kg [i.v.] において、また、マウスの唾液分泌に対しては 30~300mg/kg [p.o.] において影響は認められなかったが、0.1mg/kg [i.v.] 以上でモルモットの生体位胃腸運動を抑制した。

##### 5) 鎮痛及び抗炎症作用<sup>29)</sup>

マウスにおいて、300 及び 1,000mg/kg [p.o.] で用量依存的に酢酸 writhing 行動を抑制したが、圧刺激による疼痛や血管透過性に影響を及ぼさなかった。また、ラットにおいて、30mg/kg [p.o.] でカラゲニンによる足浮腫を抑制した。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 6) 骨格筋、神経筋伝達に対する作用<sup>29)</sup>

マウスにおいて 30~300mg/kg [p.o.] で筋弛緩作用を示さず、ラットにおいて 0.1~3mg/kg [i.v.] で神経筋伝達に対してほとんど作用を示さなかった。

### 7) 泌尿器・生殖器系<sup>29)</sup>

ラットにおいて、3mg/kg [p.o.] 以上で 6 時間尿量と尿中ナトリウム排泄量を減少したが、血中電解質濃度には影響がなかった。24 時間尿では影響はみられなかった。

また、ラットの妊娠・非妊娠子宮の運動への抑制作用は高用量でのみ示し、非妊娠摘出子宮では、 $10^{-6}$  g/mL まで、妊娠摘出子宮では  $10^{-5}$  g/mL まで、生体位子宮では、妊娠・未妊娠ともに 0.3mg/kg [i.v.] までは子宮運動に影響を与えなかった。

### 8) 血液系<sup>29)</sup>

ウサギにおいては 100mg/kg [p.o.] まで全血凝固時間、血漿プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間に影響を及ぼさなかった。また、*in vitro* でウサギの血小板に対し  $3 \times 10^{-4}$  M までアデノシン二リン酸による凝集には影響を及ぼさなかったが、コラーゲンによる凝集は用量依存的に抑制した。

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

アモスラロール塩酸塩のマウス及びラットにおける単回投与毒性試験<sup>30)</sup>

	経口		皮下		LD <sub>50</sub> (mg/kg) 静脈内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ICR マウス	6,500	5,740	418	394	104	134
SD ラット	>10,000	>10,000	541	569	105	120

いずれの投与経路とも自発運動の減少、眼瞼下垂、呼吸緩徐、腹臥等が観察され、更に静脈内投与では跳躍、横臥が観察された。死亡例では更に失調歩行、体温低下等が見られた後、呼吸停止あるいは全身衰弱によりほとんどが投与後 1 日までに死亡した。

皮下投与では投与部位に痂皮形成が見られた。

いずれの投与経路とも明らかな LD<sub>50</sub> 値に性差を認めなかった。

### (2) 反復投与毒性試験

ラットにおける反復投与毒性試験<sup>30)</sup>

SD ラットに対する 13 週間経口投与試験において、雌雄とも 100mg/kg 以上で眼瞼下垂、1,000mg/kg で軽度の貧血、雄の 100mg/kg 以上あるいは雌の 300mg/kg 以上で尿中電解質の排泄量の増加、病理検査では雄の 100mg/kg 以上及び雌の 30mg/kg 以上で脾臓の鬱血、雄の 300mg/kg 以上及び雌の 100mg/kg 以上で肝の絶食耐性グリコーゲン顆粒の増加等が観察された。また雌の 30mg/kg 以上で偽妊娠像が認められ、最大無影響量は雄で 100mg/kg、雌で 30mg/kg 以下と推定された。26 週間経口投与試験においても 13 週間経口投与試験とほぼ同様であり、その最大無影響量は雌雄とも 10mg/kg と推定された。

Fischer ラットに対する 13 週間及び 52 週間、アモスラロール塩酸塩を混餌し投与した試験の結果、最大無影響量は 13 週間投与では雄 49mg/kg、雌 114mg/kg、52 週間投与では雄 18mg/kg、雌 22mg/kg と推定された。

### (3) 遺伝毒性試験

変異原性として、細菌による修復試験、復帰試験、染色体異常試験及びマウス小核試験を実施した。結果、いずれの試験系においてもアモスラロール塩酸塩の影響は認めなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (4) がん原性試験<sup>31-33)</sup>

B6C3F1 マウス及び Fischer ラットに 104 週間の混餌投与をして癌原性を検討した結果、マウス、ラットともに混餌濃度 3,000ppm 以上の投与群の雌でプロラクチンが上昇し、乳腺腫瘍の増加が認められた。一方、臨床において本剤 1 日 20~60mg 長期投与したヒトにおいて血中プロラクチンの上昇は認められなかった。

また、B6C3F1 マウスにおいて肺腫瘍、下垂体腫瘍、甲状腺腫瘍、Fischer ラットにおいて副腎髄質褐色細胞腫に及ぼす影響も検討したところ、臨床用量の 200~2500 倍以上の高用量でのみ腫瘍の増加が見られた。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 「受胎能及び着床までの初期発生に関する試験」<sup>34-37)</sup>

SD ラットにおいて、雄には影響は認められなかったが、雌では 30mg/kg 以上で偽妊娠にともなう交配成立所要期間の延長が、300mg/kg では妊娠率の低下が認められたが、休薬すると回復し、胎仔への影響も認められなかった。

#### 2) 「出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験」「胚・胎児発生に関する試験」<sup>38-41)</sup>

ラットにおける器官形成期投与試験において、母体に対しては 1,000mg/kg で妊娠期間の延長がみられた。300mg/kg 以上で胎仔の化骨遅延、総胚胎仔死亡数が増加し、1,000mg/kg では胎仔と出生仔離乳期の体重抑制が認められたが、催奇形性などは認められなかった。

周産期授乳期投与試験においては、母体に対する影響は認められなかったが、30mg/kg 以上で死産仔数及び出生仔の周産期死亡数が増加した。

### (6) 局所刺激性試験

ウサギにおける眼粘膜局所刺激試験を実施した。アモスラロール塩酸塩の点眼液 0.25、0.5、1.0%液を右眼に点眼し、無処置の左眼と比較した。アモスラロール塩酸塩の点眼液による角膜、光彩及び結膜の異常は認められず、眼粘膜刺激性は非常に低いと推察された。

### (7) その他の特殊毒性

がん原性、眼毒性においては後述の所見が認められたが、依存性、抗原性においてはアモスラロール塩酸塩投与による影響は認められなかった。

#### 1) がん原性

「Ⅸ. 2. (4) がん原性試験」の項参照

#### 2) 眼毒性<sup>42)</sup>

妊娠有色ラットに胎生期から出生後 62 週齢までアモスラロール塩酸塩を混餌経口投与(0~10,000ppm)又は、リスザルに 5 週間経口投与(100mg/kg)した結果、アモスラロール塩酸塩に関連した眼の異常所見は認められなかった。

カニクイザルに対し 1 日 50mg/kg を 130 週間経口投与した結果、網膜電位図(ERG)所見より網膜色素上皮細胞の機能になんらかの影響を及ぼしていることが示唆されたが可逆性であり、器質的な障害や直接視覚に関与している感覚網膜の ERG 成分には変化がなく、また低用量では何も変化を認めなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：ローガン錠 10mg

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アモスラロール塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ラベタロール塩酸塩(トランデート錠)、アロチノロール塩酸塩(アロチノロール塩酸塩錠)

### 7. 国際誕生年月日

1988年3月29日(日本)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ローガン錠 10mg	1988年3月29日	16300AMZ00510	1988年5月27日	1988年7月11日 (製造販売承認承継 2017年10月1日)

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996年3月7日

内容：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。

### 11. 再審査期間

6年：1988年3月29日～1994年3月28日(終了)

X. 管理的事項に関する項目

---

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ローガン錠 10mg	2149018F1021	2149018F1021	102945102	612140481

14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 中島光好 他：臨床医薬. 1985 ; 1(8) : 1073-1090 [LO-0101]
- 2) 池田正男 他：基礎と臨床. 1986 ; 20(1) : 219-227 [LO-0005]
- 3) 池田正男 他：臨床医薬. 1986 ; 2(1) : 37-62 [LO-0008]
- 4) 竹田亮祐 他：臨床医薬. 1985 ; 1(8) : 1091-1102 [LO-0075]
- 5) 池田正男 他：医学のあゆみ. 1986 ; 139(6) : 425-453 [LO-0007]
- 6) 大石誠一 他：臨床と研究. 1987 ; 64(7) : 2247-2250 [LO-0061]
- 7) 大橋輝久 他：西日本泌尿器科. 1986 ; 48(4) : 1461-1465 [LO-0064]
- 8) 荒川正昭 他：基礎と臨床. 1985 ; 19(12) : 6157-6174 [LO-0009]
- 9) 吉永馨 他：医薬と薬学. 1988 ; 20(6) : 1526-1539 [SJA-01094]
- 10) 本田一男 他：基礎と臨床. 1988 ; 22(5) : 899-921 [LO-0026]
- 11) Honda, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1985 ; 38(1) : 31-41 (PMID : 2862302) [LO-0084]
- 12) Takenaka, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1982 ; 85(1) : 35-50 (PMID : 6129981) [LO-0105]
- 13) Asano, M. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1983 ; 262(1) : 34-46 (PMID : 6135396) [LO-0111]
- 14) Honda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986 ; 236(3) : 776-783 (PMID : 2869143) [LO-0106]
- 15) 内田渡 他：基礎と臨床. 1986 ; 20(11) : 5928-5934 [LO-0065]
- 16) 齊藤俊弘 他：基礎と臨床. 1985 ; 19(13) : 6541-6544 [LO-0077]
- 17) 和泉玲子 他：応用薬理. 1985 ; 29(6) : 863-871 [LO-0083]
- 18) 太田敬史 他：基礎と臨床. 1986 ; 20(11) : 6028-6034 [LO-0063]
- 19) Nakashima, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1984 ; 36(4) : 436-443 (PMID : 6478731) [LO-0109]
- 20) 社内報告書 : (D199201463-01.00)
- 21) 社内報告書 : (D199201453-01.00)
- 22) Sasaki, H. et al. : Xenobiotica. 1984 ; 14(8) : 621-631 (PMID : 6149657) [LO-0107]
- 23) 社内報告書 : (D199201467-01.00)
- 24) 社内報告書 : (D199201468-01.00)
- 25) 社内報告書 : (D199201464-01.00)
- 26) Kamimura, H. et al. : Xenobiotica. 1985 ; 15(5) : 413-420 (PMID : 3929481) [LO-0104]
- 27) 社内報告書 : (D199201473-01.00)
- 28) 社内報告書 : (D199201423-01.00)
- 29) 浅野雅晴 他：基礎と臨床. 1985 ; 19(9) : 4625-4665 [LO-0082]
- 30) 松澤利明 他：基礎と臨床. 1985 ; 19(12) : 6121-6149 [LO-0080]
- 31) 社内報告書 : (D199201360-01.00)
- 32) 社内報告書 : (D199201362-01.00)
- 33) 井藤英喜 他：Prog. Med. 1986 ; 6(6) : 1195-1202 [LO-0066]
- 34) 社内報告書 : (D199201382-01.00)
- 35) 社内報告書 : (D199201341-01.00)
- 36) 社内報告書 : (D199201339-01.00)
- 37) 社内報告書 : (D199201343-01.00)
- 38) 社内報告書 : (D199201346-01.00)
- 39) 社内報告書 : (D199201347-01.00)
- 40) 社内報告書 : (D199201350-01.00)
- 41) 社内報告書 : (D199201351-01.00)
- 42) 社内報告書 : (DIR090242)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。(2023年5月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

#### (2) 小児等に関する記載

該当資料なし

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売  
LTLファーマ株式会社  
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

LWT1303hjA  
2023年6月作成