

高血圧症・狭心症・不整脈治療剤
本態性振戦治療剤

処方せん医薬品^{注)}

アルマール錠5 アルマール錠10

Almarl[®]
アロチノロール塩酸塩錠

	錠5	錠10
承認番号	16000AMZ0522000	16000AMZ05223000
薬価取載	1985年12月	1985年12月
販売開始	1985年12月	1985年12月
再審査結果	2002年3月*	
効能追加	1995年3月	
国際誕生	1985年11月	

*本態性振戦に対する再審査結果

貯法：室温保存

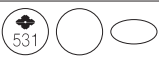

使用期限：外箱等に記載

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)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〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
- (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〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (3)気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮させ喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。〕
- (4)心原性ショックのある患者〔心機能を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕
- (5)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。〕
- (6)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。〕
- (7)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〕
- (8)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〕
- (9)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

販売名	アルマール錠5	アルマール錠10
*有効成分(1錠中)	アロチノロール塩酸塩 5mg	アロチノロール塩酸塩 10mg
*添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、硫酸カルシウム、タルク、カオリン、アラビアゴム末、酸化チタン、ベントナイト、マクロゴール6000、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、硫酸カルシウム、タルク、カオリン、アラビアゴム末、酸化チタン、ベントナイト、マクロゴール6000、カルナウバロウ、黄色五号アルミニウムレーキ
色・剤形	白色の糖衣錠	うすいだいだい色の糖衣錠
外形		
大きさ	直径約7.6mm	直径約7.6mm
識別コード	♣531	♣532

■効能・効果、用法・用量

○本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、頻脈性不整脈

*通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日20mgを2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減することとするが、効果不十分な場合は、1日30mgまで増量することができる。

○本態性振戦

*通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする。

【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、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれ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(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。)[心機能を抑制しうっ血性心不全の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ので血糖値に注意すること。〕
- (3)低血圧、徐脈、房室ブロック(Ⅰ度)のある患者〔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〔薬物の代謝、排泄が影響をうける可能性がある。〕
- (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6)末梢循環障害(レイノー症候群、間欠性跛行症等)を有する患者〔末梢血管の拡張を抑制し症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)投与が**長期間にわたる場合は**、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、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

(2)類似化合物(塩酸プロプラノロール)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。

(3)手術前48時間は投与しないことが望ましい。

(4)本態性振戦への使用にあたっては、十分な観察、診断により類似の振戦を生ずる他の疾患との区別を行い、本態性振戦と鑑別された症例のみに投与すること。

(5)本態性振戦に投与した場合は徐脈、めまい、低血圧等が高血圧患者に投与した時に比べ、多くみられることがあるので観察を十分に行い症状が認められた場合は減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

(6)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

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)	過剰の抑制を来すことがある。減量するなど慎重に投与すること。	レセルピン等の交感神経抑制作用と本剤のβ遮断作用が相加的に作用する可能性がある。
血糖降下剤	血糖降下作用が増強されることがある。	血糖回復作用が本剤のβ遮断作用により妨げられる可能性がある。また、低血糖時の頻脈等の症状を本剤のβ遮断作用がマスクすることがある。
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ることがある。	両剤の陰性変力作用及び房室伝導抑制作用を相加的に増強する可能性がある。
*クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象を増強し、血圧が上昇する可能性がある。	クロニジンはα ₂ 受容体を選択的に作用してノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止により血中ノルアドレナリンが上昇する。この時、β遮断作用が存在するとノルアドレナリンのα受容体刺激作用のみが働き、急激な血圧上昇が発現する可能性がある。
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	過度の心機能抑制があらわれることがある。減量するなど慎重に投与すること。	両剤の心機能抑制作用を相加的に増強する可能性がある。
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれることがある。心機能に注意し、減量するなど慎重に投与すること。	両剤の作用(心刺激伝導抑制作用)を相加的に増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性 抗炎症剤	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・遊離を阻害する。
降圧作用を有する 薬剤	降圧作用が増強することがある。減量するなど慎重に投与すること。	両剤の降圧作用を相加的に増強する可能性がある。

4. 副作用

承認時までの臨床試験における調査症例1577例中211例(13.4%)、承認後の使用成績調査症例12734例中417例(3.3%)、計14311例中628例(4.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は徐脈177件(1.2%)、めまい・ふらつき105件(0.7%)、脱力・倦怠感64件(0.4%)であった。また、主な臨床検査値の異常は、AST(GOT)上昇36件(0.3%)、ALT(GPT)上昇39件(0.3%)、中性脂肪値の上昇33件(0.2%)、尿酸値の上昇19件(0.1%)であった。

(1)重大な副作用

心不全、房室ブロック、洞房ブロック、洞不全症候群(0.1%未満)；徐脈(0.1～5%未満)

心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{※2)}
循環器	胸痛・胸部不快感、めまい・ふらつき、立ちくらみ、低血圧	心房細動、末梢循環障害(レイノー症状、冷感等)、動悸・息切れ	
精神神経系	脱力・倦怠感、頭痛・頭重、眠気	抑うつ、不眠	
消化器	軟便・下痢、腹部不快感、腹痛、悪心・嘔吐	食欲不振、消化不良、腹部膨満感、便秘	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	ALP、LDH、γ-GTPの上昇	
呼吸器		気管支痙攣、喘鳴、咳嗽	
泌尿・生殖器		BUN、クレアチニンの上昇	インポテンスの上昇
眼		霧視、眼精疲労	(類薬)涙液分泌減少 ^{※1)}
過敏症 ^{※1)}		発疹、蕁麻疹、掻痒、灼熱感	
その他	中性脂肪値、尿酸値の上昇	総コレステロール、空腹時血糖値、CK(CPK)の上昇、白血球増多、浮腫、しびれ、心胸郭比の増大、筋肉痛、口渇	脱毛

※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。

※2) 市販後の自発報告又は類薬での報告のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量(例えば5mg)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)高齢者では心機能等が低下していることが多く、過度の血圧低下や徐脈等が起こりやすい。
- (3)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。〔ラット(Wistar系)における器官形成期投与試験において、臨床用量の250倍(100mg/kg)以上で腎盂拡大が、また600倍(250mg/kg)以上で視神経欠損の自然発生頻度の増加が報告されている。〕
- (2)投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で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

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可能性がある。

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、次のような処置を行うこと。

- (1)徐脈、完全房室ブロック：アトロピン、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。
- (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の静注等の投与や補助呼吸を適用すること。

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。)

■薬物動態

1. 血中濃度

健常成人に1回10mgを経口投与した場合、約2時間後に最高血中濃度(117ng/mL)に達し、その血中濃度の半減期は約10時間であった。また、連続投与による蓄積性は認められていない。

2. 代謝・排泄

血中及び尿中の主要代謝体としてカルバモイル基が加水分解された活性代謝体が認められ、その他に2種類の代謝体が尿中に同定されている。

■臨床成績

臨床効果

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	有効率(「中等度改善」以上)	
本態性高血圧症	67.3% (332例/493例)	
狭心症	67.0% (191例/285例)	
頻脈性不整脈	上室性期外収縮	70.4% (38例/54例)
	心室性期外収縮	58.2% (78例/134例)
	洞性頻脈	92.5% (37例/40例)
本態性振戦	59.4% (228例/384例)	

■薬効薬理

1. α 、 β 受容体遮断作用

高血圧及び血圧が良好にコントロールされた患者を対象とした試験で、 α 及び β 受容体遮断作用を示し、その作用比はおおよそ1:8であることが認められている。¹⁾

2. 降圧作用

高血圧自然発症ラット(SHR)及び脳卒中易発症ラット(SHR-SP)等の病態モデルを用いた実験で、血圧を著明に低下させ、またSHR-SPでは、高血圧に伴う心・腎等の血管病変の発生を抑制することが認められている。^{2)~4)}

本剤は、適度な α 遮断作用により末梢血管抵抗を上昇させることなく、 β 遮断作用による降圧作用を示すと考えられる。

3. 抗狭心症作用

β 遮断作用により亢進した心機能を抑制し、心筋酸素消費量を減少させ、心筋酸素の需要と供給の不均衡を是正する。一方、狭心症モデル動物(イヌ)を用いた実験で、 α 遮断作用により冠血管抵抗を減少させる傾向が認められている。^{5)~9)}

4. 抗不整脈作用

メチルクロロホルム誘発不整脈(マウス)及びメチルクロロホルム-アドレナリン誘発不整脈(イヌ)において確認されている。¹⁰⁾

5. 抗振戦作用

オキソトレモリン誘発振戦(マウス)、TRH誘発振戦(マウス)及びMPTP誘発振戦(サル)において確認されている。^{11)~13)}

本剤は骨格筋の β_2 遮断作用により抗振戦作用を発現し、その作用は末梢性であると考えられる。¹⁴⁾

6. その他の薬理作用

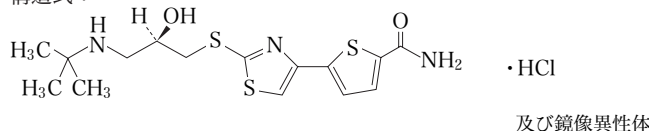
ラット、ウサギを用いた実験で、内因性交感神経刺激作用及び膜安定化作用は認められていない。¹⁰⁾

*■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アロチノロール塩酸塩(Arotinolol Hydrochloride)

化学名：5-{2-[(2RS)-3-(1,1-Dimethylethyl) amino-2-hydroxypropylsulfanyl]-1,3-thiazol-4-yl} thiophene-2-carboxamide monohydrochloride

構造式：



分子式： $C_{15}H_{21}N_3O_2S_3 \cdot HCl$ (408.00)

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノール又は水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

メタノール溶液(1→125)は旋光性を示さない。

■包装

アルマール錠 5：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠, PTP500錠
(10錠×50), PTP1000錠(10錠×100)

アルマール錠10：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠, PTP500錠
(10錠×50), PTP1000錠(10錠×100)

■主要文献

- 1) 竹越 襄^{ほか}：Jpn. Heart. J., 24：925, 1983.
- 2) 原 洋一^{ほか}：日薬理誌, 82：103, 1983.
- 3) 和泉玲子^{ほか}：応用薬理, 28 (3)：455, 1984.
- 4) 関根一郎^{ほか}：応用薬理, 28 (3)：459, 1984.
- 5) 橋本久邦^{ほか}：Arch. int. Pharmacodyn., 267：23, 1984.
- 6) 坂梨又郎^{ほか}：Arch. int. Pharmacodyn., 263：208, 1983.
- 7) 坂梨又郎：薬理と治療, 11：4279, 1983.
- 8) 坂梨又郎^{ほか}：Pharmacology, 29：204, 1984.
- 9) 坂梨又郎^{ほか}：応用薬理, 28 (4)：709, 1984.
- 10) 原 洋一^{ほか}：日薬理誌, 75：707, 1979.
- 11) 原 洋一^{ほか}：応用薬理, 41：25, 1991.
- 12) 岩田真一^{ほか}：Pharmacol. Biochem. Behav., 44：611, 1993.
- 13) 久野貞子^{ほか}：薬理と治療, 19：4485, 1991.
- 14) 原 洋一^{ほか}：日薬理誌, 102：141, 1993.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
☎0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8