

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

心機能・組織循環促進剤
dl-イソプレナリン塩酸塩徐放錠
劇薬

プロタノール[®] S錠 15mg
PROTERNOL S Tablets 15mg

剤形	フィルムコーティング錠（徐放錠）
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1錠中 dl-イソプレナリン塩酸塩 15mg
一般名	和名：dl-イソプレナリン塩酸塩（JAN） 洋名：dl-Isoprenaline 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：2008年3月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1990年11月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL： FAX：
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本IFは2024年4月改訂の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム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（<http://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

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	8
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 血中濃度の推移	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬物速度論的パラメータ	9
6. RMPの概要	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	9
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収	9
1. 販売名	2	5. 分布	9
2. 一般名	2	6. 代謝	10
3. 構造式又は示性式	2	7. 排泄	10
4. 分子式及び分子量	2	8. トランスポーターに関する情報	10
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 透析等による除去率	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 特定の背景を有する患者	10
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他	11
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	12
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	2. 禁忌内容とその理由	12
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	12
1. 剤形	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	12
2. 製剤の組成	4	5. 重要な基本的注意とその理由	12
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	12
4. 力価	4	7. 相互作用	13
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	8. 副作用	15
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	10. 過量投与	15
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	11. 適用上の注意	16
9. 溶出性	5	12. その他の注意	16
10. 容器・包装	5	IX. 非臨床試験に関する項目	17
11. 別途提供される資材類	5	1. 薬理試験	17
12. その他	5	2. 毒性試験	17
V. 治療に関する項目	6	X. 管理的事項に関する項目	18
1. 効能又は効果	6	1. 規制区分	18
2. 効能又は効果に関連する注意	6	2. 有効期間	18
3. 用法及び用量	6	3. 包装状態での貯法	18
4. 用法及び用量に関連する注意	6		
5. 臨床成績	6		

4. 取扱い上の注意	18
5. 患者向け資材	18
6. 同一成分・同効薬	18
7. 国際誕生年月日	18
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	18
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	18
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	18
11. 再審査期間	18
12. 投薬期間制限に関する情報	19
13. 各種コード	19
14. 保険給付上の注意	19
XI. 文献	20
1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20
XII. 参考資料	21
1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21
XIII. 備考	22
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	22
2. その他の関連資料	22

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イソプレナリンは、1940年 Konzett により初めて合成された生体起源ではないカテコールアミンであり、交感神経β受容体刺激作用が強く、その気管支拡張作用、心拍出量増加作用、心拍数増加作用が臨床応用された。剤形としては、イソプレナリン塩酸塩の吸入剤、注射剤などがあり、経口投与では舌下錠が用いられていた。さらにイソプレナリンは作用持続時間が短く、アダムス・ストークス症候群における発作（高度の徐脈）の防止には持続的な作用が期待できる徐放錠が使用されるようになった。

当初、イソプレナリン塩酸塩徐放錠「プロタノール」の輸入承認（当時）が1965年2月に取得され、発売に至り、1981年8月に再評価結果が通知された（効能又は効果：各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止「有用性が認められるもの」と判定される）。

その後、自社技術によるイソプレナリン塩酸塩徐放錠が開発され、「プロタノールS錠」として1987年4月に製造承認（当時）が取得された。プロタノールS錠は、プロタノール錠（スパスタブタイプの徐放錠）に比べ、より小さいマトリックスタイプの徐放錠であり、生物学的に同等であることが示されており（イヌ）、プロタノール錠に代わるものとして発売された。

なお、医療事故防止対応のため販売名を「プロタノールS錠15mg」に変更した（2008年3月代替新規承認）。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、「各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止」に効能又は効果を有し、用法及び用量は、「*dl*-イソプレナリン塩酸塩として、通常成人1回15mg（1錠）を1日3～4回経口投与する。なお、年齢、症状により投与回数を適宜増減する。」である。

(6頁参照)

(2) 重大な副作用として、心室性期外収縮、心室性頻拍、致死的不整脈、重篤な血清カリウム値の低下があらわれることがある。β₂-刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(15頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は、作用持続時間の短い *dl*-イソプレナリン塩酸塩を1錠中15mg含有するマトリックスタイプの徐放錠である。

(4頁参照)

(2) PTPシートには製品名・含量を1錠ごとの定位置に表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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

プロタノール®S錠 15mg

(2) 洋名

PROTERNOL S Tablets 15mg

(3) 名称の由来

本剤の主成分はイソプレナリン塩酸塩（別名 *dl*-Isoproterenol Hydrochloride）であり、その剤形が錠剤で、かつ、吸収がゆるやか（slow）な徐放剤であり、小型（small）であることから、プロタノール S錠 15mg とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

dl-イソプレナリン塩酸塩（JAN）

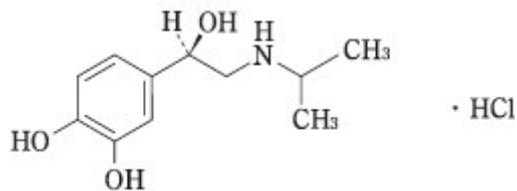
(2) 洋名（命名法）

dl-Isoprenaline Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

bronchodilators, phenethylamine derivatives（気管支拡張薬、フェネチルアミン誘導体）：-prenaline

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₁H₁₇NO₃ · HCl

分子量：247.72

5. 化学名（命名法）又は本質

4-{{(1*RS*)-1-Hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl}benzene-1,2-diol monohydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：*dl*-塩酸イソプレナリン, *dl*-Isoprenaline hydrochloride*dl*-塩酸イソプロテレノール, *dl*-Isoproterenol Hydrochloride

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：本品 0.10g に水を加えて溶かし、10mL とした液の pH は 4.5～5.5 である。
本品の水溶液 (1→20) は旋光性がない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

空気又は光によって徐々に着色する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・塩化鉄 (III) 試液による呈色反応
- ・ヨウ素試液による酸化反応
- ・リントングステン酸試液による第二級アミンの反応
- ・硝酸銀試液による沈殿反応
- ・紫外可視吸光度測定法

定量法

電位差滴定法

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（徐放錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	プロタノール S 錠 15mg
性状	白色のフィルムコーティング錠（徐放錠）である。
外形	 直径 7.2mm、厚さ 4.2mm、重量 130mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート

表示内容：プロタノール S 15（錠剤）、プロタノール S 15mg（PTP シート）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

販売名	プロタノール S 錠 15mg
有効成分	1 錠中 <i>dl</i> -イソプレナリン塩酸塩 15mg
添加剤	エチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ステアリン酸 Ca、ヒドロキシプロピルセルロース、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

5. 混入する可能性のある夾雑物

イソプロテレノン、硫酸塩

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	包装形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP+アルミピロー	規格内
長期安定性	室温（自然経日）	36 ヶ月	PTP+アルミピロー	規格内

試験項目：外観、確認試験、薄層クロマトグラフィー、溶出試験、含量（加速試験）

性状、確認試験、製剤均一性、溶出試験、含量（長期安定性）

本試験は処方変更（カルナウバロウ追加）前の製剤で実施した。

本剤の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は3年である。（「X.管理的事項に関する項目」参照）

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）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法のパドル法により試験を行うとき、本品の1及び3時間の溶出率は、規格に適合した。

この時の溶出率は次表の通りだった。

時間 (hr)	1	3
溶出率 (%)	41.0	77.5

本試験は処方変更（カルナウバロウ追加）前の製剤で実施した。

なお処方変更前後の製剤は、規格に示す溶出試験で溶出挙動は同等であることが確認されている。

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

PTP：100錠（10錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

アルミピロー：ポリエステル/ポリエチレン/アルミ/ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止

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

dl-イソプレナリン塩酸塩として、通常成人 1 回 15mg (1 錠) を 1 日 3~4 回経口投与する。なお、年齢、症状により投与回数を適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1981 年 8 月 7 日公表のプロタノール錠の再評価結果に基づき、現在の用法及び用量が設定された。(「X.10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(7) その他

<参考>イソプレナリン塩酸塩の再評価結果

イソプレナリン塩酸塩の再評価申請時の国内及び海外の論文集計によれば、プロタノールを含む *dl*-イソプレナリン塩酸塩持続錠の心ブロック及びアダムス・ストークス症候群に対する有効率は、62% (112例/180例) であった。

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

カテコールアミン

交感神経β刺激薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：心臓、血管等

作用機序：心臓、血管等のアドレナリンβ₁及びβ₂受容体に非選択的に作用し、強いβ作用を発現する。心拍出量増大（陽性変力作用：β₁作用）、洞機能及び房室伝導亢進による心拍数増加（陽性変時作用：β₁作用）、骨格筋、内臓血管拡張作用（β₂作用）等を示すといわれている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 心収縮力増強（Positive inotropic）作用

イソプレナリン塩酸塩は、交感神経のβ受容体に作用し、心収縮力を増強して、心拍出量を増加する。

これに伴って、左心室駆出速度の増大及び左心室拡張末期圧の低下をもたらす静脈還流を改善し、心拍出量を更に増加するが、この場合の心筋酸素消費量の増加は比較的軽度である（イヌ、ヒト）^{1) 2) 3) 4) 5) 6)}。

2) 心拍数増加（Positive chronotropic）作用

イソプレナリン塩酸塩は、心臓の刺激伝導系に作用して心拍数を増加する。その作用部位は、上位中枢にあり、洞機能を亢進し、房室伝導を促進する作用が強いので心ブロック時に使用して洞調律に回復させる作用がある（イヌ、ヒト）^{1) 3) 4) 5)}。

3) 組織循環促進作用

イソプレナリン塩酸塩は、強力な心拍出量の増加とともに末梢血管の抵抗を減少して、各組織や重要臓器の血流量を増大するので、組織循環が促進される。これは異常に増加した乳酸値の低下や尿量増加がみられることから確認される（イヌ、ヒト）^{6) 7) 8)}。

(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
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

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
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (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

吸収部位：消化管

5. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イソプレナリンは主に、肝臓あるいは他の組織の COMT (カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ) によって代謝され、MAO (モノアミンオキシダーゼ) によってあまり分解されず、アドレナリンやノルアドレナリンと違ってニューロンに取り込まれることも少ないといわれている。従って作用持続時間は短いがアドレナリンに比べ長いといわれている。

(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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

外国人健康成人に *dl*- [7-³H] イソプレナリン (70 μ Ci, 220 μ g/kg) ^{注)} を経口投与したとき、投与量の 89%が 24 時間以内に尿中に排泄された。大半がイソプレナリン硫酸抱合体で、10%の O-メチル化体の抱合体を含んでいた。少量の遊離イソプレナリンが初期の尿中にみられた⁹⁾。

注) 本剤は徐放性製剤である。

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

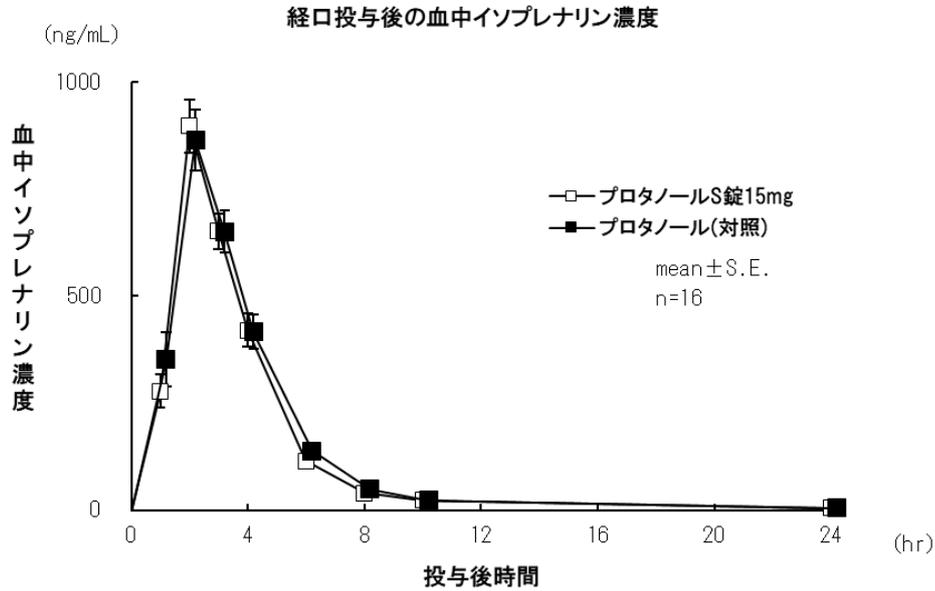
該当資料なし

11. その他

経口投与後の血漿中イソプレナリン濃度 (イヌ)

プロタノール S 錠 15mg の承認申請にあたり、プロタノール*を対照として 1 錠 (*dl*-イソプレナリン塩酸塩 15mg 含有) をイヌ 16 頭に 2 剤 2 期クロスオーバー法にて経口投与した結果、両薬剤の血漿中濃度の推移は類似しており、AUC、 C_{max} に有意差は認められなかった。

*現在は販売されていない (「I.1.開発の経緯」の項参照)



	プロタノール S 錠	プロタノール (対照)
C_{max} (ng/mL)	897 ± 63	864 ± 71
K_{el} (hr^{-1})	0.60 ± 0.03	0.53 ± 0.03
$T_{1/2}$ (hr)	1.21 ± 0.07	1.45 ± 0.18
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	2,989 ± 112	3,091 ± 99
mean ± S.E. (n=16)		
平均値の差 分散分析 (実験精度及び信頼区間)		
	AUC	C_{max}
検出力	80%	80%
最小検出差	0.1075	0.099
95%信頼区間	-4.3%~11.0%	-4.3%~9.8%

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 特発性肥大型大動脈弁下狭窄症の患者 [心収縮力を増強するため、左室からの血液流出路の閉塞が増強され、症状を増強させるおそれがある。]

2.2 ジギタリス中毒の患者 [重篤な不整脈が起こる可能性がある。]

2.3 カテコールアミン（アドレナリン等）、エフェドリン、メチルエフェドリン、メチルエフェドリンサッカリネート、フェノテロール、ドロキシドパを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1, 2.2 1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

2.3 1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号（再評価結果反映）に基づき設定し、その後2012年2月に自主改訂により記載整備した。

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

設定されていない

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.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 冠動脈疾患のある患者

心筋虚血が起こるおそれがある。

9.1.2 甲状腺機能亢進症のある患者

甲状腺機能亢進症に伴う諸症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 高血圧のある患者

血圧が上昇するおそれがある。

9.1.4 うっ血性心不全のある患者

不整脈が起こるおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.5 糖尿病のある患者

血糖値が上昇するおそれがある。

（解説）

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（マウス、ハムスター）で催奇形性が報告されている。

(解説)

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

(解説)

1993年10月自主改訂に基づく。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
カテコールアミン アドレナリン (ボスミン) 等 エフェドリン メチルエフェドリン (メチエフ) メチルエフェドリンサッカリ ネット フェノテロール (ベロテック) ドロキシドパ (ドプス) [2.3 参照]	重篤ないし致命的不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	左記薬剤のβ刺激作用により、相加的に交感神経興奮作用が増強されと考えられている。

(解説)

カテコールアミン：

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。（参考：

1979年2月2日付厚生省薬務局長通知 薬発第132号（アドレナリンの使用上の注意事項）

エフェドリン、メチルエフェドリン、メチルエフェドリンサッカリネット、フェノテロール、ドロキシドパ：

1999年6月添付文書改訂時に、相手薬剤との整合性をとるため追記した。

(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
β 刺激剤 サルブタモール プロカテロール等 [11.1.1 参照]	不整脈、場合によっては心停止を起すおそれがある。異常が認められた際には減量するなど適切な処置を行うこと。	左記薬剤のβ 刺激作用により、相加的に交感神経興奮作用が増強されると考えられている。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン水和物等 [11.1.2 参照]	低カリウム血症、循環器症状（頻脈等）等の本剤の副作用症状を増強させることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	心刺激作用をともに有しており、本剤の作用が増強されるためと考えられる。低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ステロイド剤 利尿剤 [11.1.2 参照]	血清カリウム値が低下するおそれがある。併用する場合には定期的に血清カリウム値を観察し、用量について注意すること。	左記薬剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強されることが考えられる。
強心配糖体 ジゴキシン ジギトキシン ラナトシド C 等 [11.1.1 参照]	左記薬剤の作用を増強することがある。	併用により心臓に対する作用が増強され、不整脈が起こる可能性が高くなると考えられる。また、本剤の副作用の低カリウム血症によりジギタリス中毒が起こりやすくなると考えられる。
アセチルコリン	本剤及び左記薬剤の作用が減弱されることがある。	本剤は、自律神経系の支配臓器において左記薬剤と拮抗的に作用すると考えられている。
マオウ	不眠、発汗過多、頻脈、動悸、全身脱力感、精神興奮等があらわれやすくなる。	左記薬剤の主成分であるエフェドリンは交感神経興奮作用を有するため、本剤との併用により、作用が増強される。

(解説)

キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤：

1991年11月12日付厚生省薬務局安全課長通知 薬安第130号¹⁰⁾を参考に、1999年6月添付文書改訂時に追記した。

強心配糖体：

1979年2月2日付厚生省薬務局長通知 薬発第132号（強心配糖体制剤の使用上の注意事項）を参考に、1999年6月添付文書改訂時に追記した。

アセチルコリン：

1983年4月22日付厚生省薬務局長通知 薬発第329号（塩化アセチルコリンの使用上の注意事項）を参考に、1999年6月添付文書改訂時に追記した。

マオウ：

1993年9月8日付厚生省薬務局長通知 薬発第762号（マオウ水製エキスを含有する配合剤の再評価結果）を参考に、1999年6月添付文書改訂時に追記した。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心室性期外収縮、心室性頻拍、致死的不整脈（いずれも頻度不明）

[9.1.4、10.2 参照]

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）

β_2 -刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。[10.2 参照]

(解説)

11.1.1 1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

11.1.2 1991年11月12日付厚生省薬務局安全課長通知 薬安第130号に基づいてその他の項に追記し、その後1996年7月の添付文書記載要領の変更による改訂の際、その他から重大な副作用へ変更した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛、振戦、発汗、神経過敏
消化器	悪心・嘔吐、胃痛、下痢、鼓腸
循環器	心悸亢進、頻脈、顔面潮紅・蒼白、血圧変動
過敏症	発疹

(解説)

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

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

13. 過量投与

13.1 症状

過度に心拍数の増加をきたし、心悸亢進、頻脈、胸部不快感があらわれることがある。

13.2 処置

本剤の投与を中止するか又は減量すること。

(解説)

1981年8月7日付厚生省薬務局長通知 薬発第749号に基づく（再評価結果反映）。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は徐放性製剤であるため、薬剤をかみ砕かないで服用させること。

14.1.2 本剤のマトリックス基剤は成分放出後も体内で崩壊せずに排泄されるため、錠剤の形をした塊として糞便中に認められることがある。

14.1.3 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)

14.1.1 本剤が徐放錠であることによる留意事項である。

14.1.2 2012 年 2 月自主改訂に基づく。

14.1.3 1996 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づく。(日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項)

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

設定されていない

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

該当資料なし

(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

急性毒性 (LD₅₀ (mg/kg))

動物種	性	経口	静注	腹腔内
マウス	雄	2,040	109.1	-
	雌	1,645	104.5	-
ラット	雄	416.4	88.86	219.7
	雌	514.8	86.41	203.2

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：プロタノール S 錠 15mg

劇薬*（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：dl-イソプレナリン塩酸塩

劇薬*

*劇薬指定はイソプレナリン、その塩類及びそれらの製剤（ただし、1錠中イソプレナリンとして10mg以下を含有するものを除く）

2. 有効期間

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：アスプールの液（0.5%）*、イソメニールカプセル 7.5mg*

*ただし、プロタノール S 錠 15mg とは効能又は効果、用法及び用量等が異なる。

7. 国際誕生年月日

不明

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
旧販売名 プロタノール S 錠	1987年4月16日	(62AM) 504	1990年7月13日	1990年11月1日
販売名変更 プロタノール S 錠 15mg	2008年3月14日	22000AMX01044000	2008年6月20日	2008年6月20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

該当しない

<参考>

プロタノール*再評価結果公表年月日：1981年8月7日

効能又は効果：各種の高度の徐脈、殊にアダムス・ストークス症候群における発作防止「有用性が認められる」と判定された。

*現在は販売されていない（「I.1.開発の経緯」の項参照）

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
プロタノール S錠 15mg	2119002G1035	2119002G1035	102411102	620007071

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 神山守人他.: 現代の臨床. 1968; 2: 575-81.
- 2) 中村和夫他.: 新薬と臨床. 1969; 18: 231-7.
- 3) 山村秀夫他.: 診療と保険. 1967; 9: 1437-51.
- 4) 高安正夫他.: 診療. 1967; 20: 2347-59.
- 5) Nathanson MH, et al.: Circulation. 1952; 6: 238-44. (PMID: 14936218)
- 6) MacLean LD, et al.: Surg Gynecol Obstet. 1965; 120: 1-16. (PMID: 14259780)
- 7) Carey JP, et al.: Am Surg. 1969; 35: 12-22. (PMID: 5765641)
- 8) Lewis FB, et al.: Circ Res. 1961; 9: 89-95. (PMID: 13761698)
- 9) Morgan CD, et al.: Biochem J. 1969; 114: 8P. (PMID: 5810074)
- 10) Haalboom JRE, et al.: Lancet. 1985; No. 8438: 1125-7. (PMID: 2860336)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2024年4月時点）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（マウス、ハムスター）で催奇形性が報告されている。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A (2022年5月) *

* Prescribing medicines in pregnancy database (12 May 2022) より。

isoprenaline としてカテゴリーAに登録されている

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

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

「VIII.11.適用上の注意」を参照すること。

(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

