

## 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

持続性 高血圧・狭心症・不整脈治療剤

ナドロール錠

# ナディック<sup>®</sup>錠30mg

## NADIC<sup>®</sup> Tablets

剤形	白色の割線入り素錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	ナディック錠 30mg：1錠中日局ナドロール 30mg
一般名	和名：ナドロール 洋名：Nadolol
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：1985年 8月22日 薬価基準収載年月日：1985年12月17日 販売開始年月日：1986年 3月 3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>

本IFは2023年12月改訂の電子化された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 ー日本病院薬剤師会ー

(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て、「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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 血中濃度の推移 .....	10
2. 薬物速度論的パラメータ .....	10
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	10
4. 吸収 .....	11
5. 分布 .....	11
6. 代謝 .....	11
7. 排泄 .....	12
8. トランスポーターに関する情報 .....	12
9. 透析等による除去率 .....	12
10. 特定の背景を有する患者 .....	12
11. その他 .....	12
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 警告内容とその理由 .....	13
2. 禁忌内容とその理由 .....	13
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	13
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	13
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	13
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	14
7. 相互作用 .....	15
8. 副作用 .....	17
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	22
10. 過量投与 .....	22
11. 適用上の注意 .....	22
12. その他の注意 .....	22
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>23</b>
1. 薬理試験 .....	23
2. 毒性試験 .....	24
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>25</b>
1. 規制区分 .....	25
2. 有効期間 .....	25
3. 包装状態での貯法 .....	25
4. 取扱い上の注意 .....	25
5. 患者向け資材 .....	25
6. 同一成分・同効薬 .....	25
7. 国際誕生年月日 .....	25
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 .....	25
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 .....	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	25
11. 再審査期間 .....	25
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	25
13. 各種コード .....	25
14. 保険給付上の注意 .....	26
<b>XI. 文献</b> .....	<b>27</b>
1. 引用文献 .....	27

2. その他の参考文献 .....	27
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>28</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	28
2. 海外における臨床支援情報 .....	28
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>29</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 .....	29
2. その他の関連資料 .....	29

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ナドロールは1970年に米国スクイブ社で合成された交感神経 $\beta$ -受容体遮断剤である。

米国におけるナドロールの基礎試験は1970年より開始され、1973年3月にはINDの承認が得られ、1973年10月から臨床試験が開始された。1976年7月にはフィリピンにおいて世界で最初の承認が得られ、1977年以降西ドイツ他7カ国において、1日1回投与が可能な $\beta$ -遮断剤として高血圧症、狭心症に対する適応が承認された。1979年12月には米国において、本態性高血圧症及び狭心症に対し1日1回の用法でFDAの承認が得られ、プロプラノロール、メトプロロールに次ぐ3番目の $\beta$ -遮断剤として市販された。

日本においてはすでに多くの $\beta$ -遮断剤が許可されていたが、これらの $\beta$ -遮断剤はいずれも1日2~3回の投与を必要とするものであった。 $\beta$ -遮断剤の投与対象となる軽症ないし中等症の本態性高血圧症、狭心症及び頻脈性不整脈等の患者の大部分は、通常の世界生活を営んでいる成人であり、服薬が規則正しく行われていないことが多く、そのために十分な治療効果が得られず、1日1回の服用で済む $\beta$ -遮断剤の出現が待たれていた。そのため、本剤の臨床試験が開始され、1985年8月に承認された後1986年3月発売に至った。

## 2. 製品の治療学的特性

(1)本剤の抗高血圧作用機序としては、 $\beta$ -遮断作用に基づく交感神経系の抑制、心拍出量の減少作用及びレニン分泌抑制作用が考えられている。また、抗狭心症及び抗不整脈作用は、直接的に心筋の収縮力を減弱させることなく心臓の刺激伝導系の過剰な興奮を抑制し、心仕事量や心筋酸素消費量を低下させることによると考えられている。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2)本態性高血圧症、狭心症及び頻脈性不整脈を対象とした臨床試験で本剤の有用性が確認された。（「V-5-(4)検証的試験」の項参照）

(3)重大な副作用として、心不全が認められている。（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 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

ナディック錠 30mg

#### (2) 洋名

NADIC Tablets

#### (3) 名称の由来

Normalization of cardiovascular system (心血管系・循環器系を正常化する) に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ナドロール (JAN)

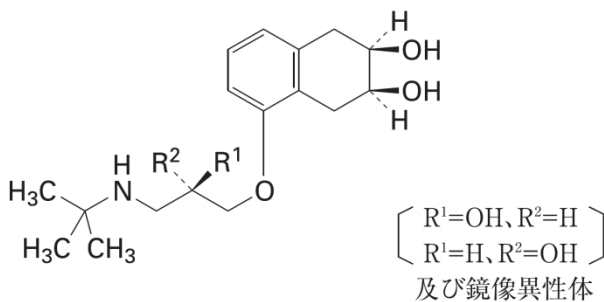
#### (2) 洋名 (命名法)

Nadolol (JAN)

#### (3) ステム

β-受容体拮抗薬: -olol

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{17}H_{27}NO_4$

分子量: 309.40

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*RS*, 3*SR*)-5-[(2*RS*)-3-[(1, 1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyloxy]-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene-2, 3-diol 及び

(2*RS*, 3*SR*)-5-[(2*SR*)-3-[(1, 1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyloxy]-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene-2, 3-diol (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: PS-527、SQ11725

### 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～帯黄褐色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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、水又はクロロホルムに溶けにくい。

溶媒	添付文書の記載	本薬 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
メタノール	溶けやすい	5～6
酢酸（100）	溶けやすい	4
エタノール（95）	やや溶けやすい	10～11
水	溶けにくい	240～320
クロロホルム	溶けにくい	90～130

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 137℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=9.75（中和滴定法）

##### (6) 分配係数

0.023（クロロホルム/水系溶媒、pH7.0、23℃）

クロロホルム/水系での分配比は全般に小さく、アルカリ性側でわずかに増加する。

##### (7) その他の主な示性値

旋光性：メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、含量、確認試験、純度試験、乾燥減量

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶 (密栓・遮光)	6 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃ 80%RH	シャーレ (遮光)	6 ヶ月	変化なし
	光	室温 蛍光灯	シャーレ	600 時間 (180 万 lx・hr)	変化なし
		外気温 太陽光線		2 ヶ月	着色変化
長期保存試験		25℃ 75%RH	褐色ガラス瓶 (密栓・遮光)	2 年	変化なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ナドロール」による。

定量法

日局「ナドロール」による。


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

割線入り素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ナディック錠 30mg		
色・剤形	白色の割線入り素錠		
外形			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 7	約 3.0	約 110

#### (3) 識別コード

ナディック錠 30mg : P521 [本体、PTP に記載]

#### (4) 製剤の物性

崩壊度：日局崩壊試験法に適合する。

#### (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	ナディック錠 30mg
有効成分	1錠中日局ナドロール 30mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、硬化油

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 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

ナドロールアセトニド（アセトニド体）

1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-シス-2,3-5-トリオール（トリオール体）

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、含量、崩壊試験

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		室温	PTP 包装 (オーバーラッピング)	3 年	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	無色ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃ 75%RH	無色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯 (8,000lx)	白紙上	120 万 lx・hr	変化なし

## 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（物理化学的変化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

局外規「ナドロール錠」に適合する。

## 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

ナディック錠 30mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- |  |
|--|
| 4. 効能又は効果<br>○本態性高血圧症（軽症～中等症）<br>○狭心症<br>○頻脈性不整脈 |
|--|

### 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

- |  |
|--|
| 6. 用法及び用量<br>ナドロールとして、通常成人に1回30～60mgを1日1回経口投与する。<br>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

- |  |
|--|
| 7. 用法及び用量に関連する注意<br>7.1 褐色細胞腫又はパラングリオーマの患者では、 $\alpha$ -遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に $\alpha$ -遮断剤を併用すること。[2.8、9.1.1 参照]<br>7.2 腎機能障害のある患者では血中濃度が高値になることがあるので、クレアチニンクリアランス値が50mL/分、糸球体ろ過値が50mL/分以下の場合は、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。[9.2、9.8、16.6.1 参照] |
|--|

(解説)

- 7.1 褐色細胞腫又はパラングリオーマはカテコールアミンを産生する腫瘍である。 $\alpha$ -遮断作用のない $\beta$ -遮断剤を単独投与した場合、 $\beta$ -受容体刺激作用のみ抑制され $\alpha$ -受容体刺激作用が優位となり、産生したカテコールアミンが血管を収縮させ、血圧が上昇するおそれがある。

### 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

ナドロール20mg、40mg、80mgを健康成人各6例に単回投与した結果、20mg投与群、40mg投与群で眠気が各1例、80mg投与群で頭痛・倦怠感・ふらつきが1例と眠気が1例に認められたが、これらの症状はいずれも1～3時間後に消失した。また、臨床検査では、特に問題となる異常変動は認められなかった。投与後24時間に安静時心電図を記録したが、20mg投与群、40mg投与群で各2例、80mg投与群で3例に $\beta$ -遮断作用による洞性徐脈が認められた以外は、心電図上の変化は認められなかった<sup>1)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人に1回30～60mgを1日1回経口投与する。」である。

#### (3) 用量反応探索試験

降圧効果の用量検討を目的とした3つのグループ研究が行われ、本剤15～120mg/日（1日1回）を8～12週間投与した結果、本剤30mg及び60mg/日（1日1回）で、降圧効果の用量依存性が認められた<sup>2～4)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人に1回30～60mgを1日1回経口投与する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

本態性高血圧症を対象に、本剤 30～90mg/日（1日1回）とプロプラノロール 60～120mg/日（1日3分服）との二重盲検比較試験を実施し、本剤は単独投与あるいはチアジド系降圧利尿剤との併用投与において、対照薬と同様の有用性が確認された<sup>5,6)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人に1回30～60mgを1日1回経口投与する。」である。

狭心症を対象に、本剤 30～60mg/日（1日1回）とプロプラノロール 30～60mg/日（1日3分服）との二重盲検比較試験を実施し、本剤は対照薬と同様の有用性が確認された<sup>7)</sup>。

頻脈性不整脈を対象に、本剤 30～60mg/日（1日1回）とプロプラノロール 30～60mg/日（1日3分服）との二重盲検比較試験を実施し、本剤は対照薬と同様かそれ以上の有用性が確認された<sup>8)</sup>。

##### 2) 安全性試験

[長期投与試験]

本態性高血圧患者に対する本剤の有効性、安全性を検討するために、本剤 30～240mg/日（1日1回）を1年以上長期投与した結果、長期投与により副作用の増加は認められず、安定した血圧のコントロールが可能であり、有用な薬剤であることが認められた<sup>9～11)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人に1回30～60mgを1日1回経口投与する。」である。

#### (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

使用成績調査

本態性高血圧、狭心症、頻脈性不整脈における有効性解析対象はそれぞれ 9,747 例、366 例及び 585 例で、「改善」以上の改善率はそれぞれ 70.8%、61.7%、77.6%であった。一方安全性解析対象は 10,810 例で、副作用発現割合は 3.9%であった。種類別では徐脈が 138 例と最も多く、全身倦怠感 22 例、めまい 20 例、脈拍数減少 14 例が主なものであった。

##### 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

二重盲検比較試験<sup>5～8)</sup>を含む総計 931 例についての臨床試験の成績は次のとおりである。

対象疾患	有効率
本態性高血圧症	58% (349/605)
狭心症	69% (81/117)
頻脈性不整脈	65% (136/209)

## 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

交感神経  $\beta$ -遮断薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された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：交感神経  $\beta$ -受容体

作用機序：本剤はシナプス前及び後膜のアドレナリン作動性  $\beta$ -受容体においてカテコールアミンと特異的に拮抗し、その作用を遮断する。抗高血圧作用機序として、 $\beta$ -遮断作用に基づく交感神経系の抑制、心拍出量の減少作用及びレニン分泌抑制作用が考えられている<sup>12)</sup>。

また、抗狭心症作用及び抗不整脈作用は、直接的に心筋の収縮力を減弱させることなく心臓の刺激伝導系の過剰な興奮を抑制し、心仕事量や心筋酸素消費量を低下させることによると考えられている<sup>13,14)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) $\beta$ -受容体遮断作用

モルモット摘出心房及び気管ならびにラット血管を用いた *in vitro* 実験において、イソプロテレノールの陽性変時及び変力作用に対して強力な拮抗作用を示す<sup>12,15,16)</sup>。

また、*in vivo* 実験（イヌ）においてもイソプロテレノール又は運動負荷による頻脈を強力に抑制し、その作用は長時間持続する<sup>16)</sup>。

##### 2) 抗高血圧作用

実験的高血圧動物（ラット及びイヌ）において1回及び反復経口投与で持続性の抗高血圧作用を示す<sup>17)</sup>。

##### 3) 抗狭心症及び抗不整脈作用

粥状動脈硬化家兎や麻酔イヌにおいて抗狭心症及び抗不整脈作用を示す<sup>13,18,19)</sup>。

#### (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

健康成人の場合

##### 1) 単回投与

健康成人 6 例にナドロール 60mg を 1 回経口投与したときの血中濃度は、4 時間後にピークに達し、平均 59.1ng/mL で、半減期は 4.8 時間 ( $\alpha$  相)、19.6 時間 ( $\beta$  相) の 2 相性であった<sup>20)</sup>。

(健康成人 6 例、1 回 60mg 経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ)<sup>20)</sup>

T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
4	59.1	4.8 ( $\alpha$ 相) 19.6 ( $\beta$ 相)

##### 2) 反復投与

健康成人にナドロール 60mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合、毎投与後 24 時間の血中濃度は 5 日目から 1 日目の 1.5 倍で、ほぼ定常状態に達した<sup>21)</sup>。

#### (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

2-コンパートメントモデルにより解析し算出した。

#### (2) 吸収速度定数

$k_a = 1.20 \text{hr}^{-1}$  (高血圧患者、30mg 単回投与)<sup>21)</sup>

#### (3) 消失速度定数

$k_e = 0.07 \text{hr}^{-1}$  (高血圧患者、30mg 単回投与)<sup>21)</sup>

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

$V/f = 549 \text{L}$  (高血圧患者、30mg 単回投与)<sup>21)</sup>

#### (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

ヒトでの消化管吸収率は低いが、吸収量のほとんどが、全身循環血中に入り、代謝されることなくそのまま尿中に排泄される。

吸収率：17.9%（ラット）<sup>22)</sup>

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

ラットに <sup>14</sup>C-標識ナドロール 20mg/kg 1 回投与後のオートラジオグラフィーの結果から、中枢神経系ではほとんど移行は認められなかった。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-標識ナドロール 20mg/kg 経口投与後のオートラジオグラフィーの結果、胎盤、羊膜には血中濃度を超える放射活性が認められたが、胎仔組織中にはほとんど認められなかった。

### (3) 乳汁への移行性

(外国人データ)

授乳婦 12 例にナドロール 80mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、10 日目までのナドロール血清及び乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中濃度は 3～5 日目まで 300～400ng/mL で血清中濃度の 3～4 倍高かったが、消失は血清中とほぼ同じであった<sup>23)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人に 1 回 30～60mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

### (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

ラットに <sup>14</sup>C-標識ナドロール 20mg/kg 経口投与後の各組織内濃度は、3 時間後に最高値を示した。薬物移行の最も高い組織は消化管を除き肝臓で、ついで腎臓、顎下腺、脾臓、腸間膜リンパ節であった。

中枢神経系への移行は極めて低く、ほとんど認められない程度で、投与 120 時間後には肝臓を除くすべての組織内濃度は検出限界以下となった<sup>24)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

23.9% (*in vitro*、ヒト血漿、60ng/mL)<sup>20)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

体内では代謝されない<sup>20)</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

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

受けない。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物は認められない<sup>20)</sup>。

## 7. 排泄

(1)排泄部位及び経路  
主として尿中。

(2)排泄率

投与後 72 時間までの尿中に投与量の 11.5～14.1%が未変化体として排泄された<sup>20)</sup> (健康成人、60mg 1 回投与)。

(3)排泄速度

上記未変化体のうち、65%が投与後 24 時間まで、90%が 48 時間までに排泄された (健康成人)<sup>20)</sup>。

## 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

(外国人データ)

血液透析開始 4 時間前に 80mg を 1 回経口投与し、6 時間透析を施行したときの動脈-静脈血中ナドロール濃度差は、動脈血中濃度の 25%で、透析期間中及び患者間でほぼ一定であった。また、尿中排泄半減期は、透析前 39.2 時間、透析中 4.4 時間と顕著に減少した (腎障害合併高血圧患者)<sup>25)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人に 1 回 30～60mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

## 10. 特定の背景を有する患者

(1)高血圧患者の場合

高血圧患者 10 例にナドロール 30mg を 1 回経口投与したときの血中濃度は、4 時間後にピークに達し、平均 40.5ng/mL で、半減期 2.5 時間 ( $\alpha$  相)、17.4 時間 ( $\beta$  相) の 2 相性に減衰した<sup>26)</sup>。

(高血圧患者 10 例、1 回 30mg 経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ)<sup>26)</sup>

T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
4	40.5	2.5 ( $\alpha$ 相) 17.4 ( $\beta$ 相)

(2)腎機能障害患者の場合

クレアチンクリアランスが 9～50mL/min/1.48m<sup>2</sup>の腎機能障害患者 8 例に 60mg を 1 回投与したときの血中濃度半減期は、27.8～83.5 時間と健康成人に比べて遅延した<sup>27)</sup>。

(3)高齢者の場合

「Ⅷ-6-(8) 高齢者」の項参照

## 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 気管支喘息、気管支痙攣、慢性閉塞性肺疾患のおそれのある患者〔気管支筋を収縮させ、喘息症状の誘発及び症状の悪化を招くおそれがある。〕
- 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〔心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。〕
- 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〔心刺激伝導の抑制により、症状の悪化をきたす。〕
- 2.4 心原性ショックの患者〔心拍出量の抑制により、循環不全が悪化するおそれがある。〕
- 2.5 肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量の抑制により、症状の悪化をきたすおそれがある。〕
- 2.6 うっ血性心不全のある患者〔心収縮力抑制作用により、症状の悪化をきたすおそれがある。〕
- 2.7 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.8 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者〔7.1、9.1.1 参照〕
- 2.9 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

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 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 投与が長期にわたる場合は、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、必要に応じて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。
- 8.2 類似化合物（プロプラノロール）を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。〔9.8 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、自動車の運転など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 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ことがある。 [2.8、7.1 参照]

##### 9.1.2 うっ血性心不全のおそれのある患者

観察を十分に行い、強心配糖体を併用するなど慎重に投与すること。心収縮力抑制作用により、心不全症状を誘発するおそれがある。

##### 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。低血糖症状を起こしやすく、かつ低血糖の前駆症状である心悸亢進、頻脈等の症状をマスクしやすい。

##### 9.1.4 徐脈、房室ブロック（I度）のある患者

心刺激伝導の抑制により、症状の悪化をきたすおそれがある。

##### 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）

末梢血管の拡張を抑制し、症状の悪化をきたすおそれがある。

##### 9.1.6 甲状腺中毒症の患者

頻脈等の甲状腺中毒症状をマスクすることがある。急に投与を中止すると症状を悪化させることがあるので、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。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

[7.2、16.6.1 参照]

### (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

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

### (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（ウサギ）で大量投与により胎児死亡、流産が報告されている。 [2.9 参照]

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。母乳中へ移行することが報告されている<sup>23)</sup>。

### (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。脳梗塞等が起こるおそれがある。
- ・休薬を要する場合は、徐々に減量する。 [8.2 参照]
- ・本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。 [7.2、16.6.1 参照]

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (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
クラス I 抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド 等 アミオダロン ソタロール	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	併用により心機能抑制作用が強くなる。
強心配糖体 ジゴキシン ジギトキシン 等	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれることがある。	併用により心刺激伝導抑制作用が強くなり、房室伝導時間が延長する。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム 等	過度の血圧低下や心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）、心機能抑制があらわれることがある。	併用により降圧作用、心刺激伝導抑制作用、陰性変力作用が強くなる。
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	過度の交感神経抑制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。	併用により交感神経抑制作用が強くなる。
麻酔剤 ジエチルエーテル等	過度の血圧低下や心機能抑制があらわれるおそれがある。	
フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に併用すると徐脈が増強されることがある。	ともに徐脈を引き起こすおそれがある。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）を増強する可能性があるため、本剤を中止した後、クロニジンを徐々に減量すること。	$\alpha_2$ -選択的の刺激作用を有するクロニジンの急激な中止により、血中カテコールアミンが上昇するが、 $\beta$ -遮断剤の併用により $\alpha$ -刺激作用が優位にあらわれると考えられる。
アドレナリン製剤	血圧上昇、徐脈等が起こるおそれがあるため、血圧や脈拍に注意すること。	本剤の $\beta$ -遮断作用により、アドレナリンの $\alpha$ -刺激作用が優位になると考えられる。
血糖降下剤 インスリン クロルプロパミド トルブタミド 等	これらの薬剤の血糖降下作用を増強したり、低血糖症状（心悸亢進等）をマスクすることがあるため、血糖値に注意すること。	本剤の $\beta$ -遮断作用による低血糖からの回復遅延と低血糖に伴う交感神経症状のマスクが考えられる。
リドカイン	リドカインの血中濃度が上昇することがあるため、減量するなど慎重に投与すること。	本剤による肝血流量の低下により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。
麦角アルカロイド エルゴタミン等	末梢血流量の低下により四肢の疼痛、冷感、チアノーゼ等が起こるおそれがある。	併用により末梢血管収縮作用が強くなる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 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。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、ナトリウムや水の貯留、血管収縮が生じ、降圧作用が減弱する。
降圧作用を有する他の薬剤 降圧剤 亜硝酸・硝酸剤 等	相互に降圧作用を増強するおそれがあるため、用量を調節するなど注意すること。	併用により降圧作用が強くなる。

## 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

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 心不全（0.1%未満）

#### (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、そう痒感	
循環器	徐脈、動悸、心胸比増大、 血圧低下・起立性低血圧	房室ブロック、四肢の冷感、 胸部圧迫感	
精神神経系	めまい・立ちくらみ、ふらつき、 頭痛・頭重感、眠気	不眠、しびれ感	
呼吸器	息切れ・息苦しさ、咳嗽・ 喀痰	喘息発作の誘発	
消化器	嘔気、下痢	胃部不快感・胃重感、腹部膨満感、 食欲不振、腹痛、胃痛、便秘、口渇	
眼		涙液分泌減少	霧視
肝臓	AST、ALTの上昇	ALPの上昇	
その他	倦怠感、疲労感、浮腫、トリグリセリドの上昇	鼻閉、血糖値の上昇、BUNの上昇、 脱力感、悪寒	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

## ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	使用成績調査	合計
評価例数	1,148	10,810	11,958
副作用発現例数	159	418	577
副作用発現件数	234	557	791
副作用発現割合 (%)	13.9	3.9	4.8

副作用の種類	件数	%	件数	%	件数	%
<b>&lt;心・血管障害&gt;</b>	<b>20</b>	<b>1.74</b>	<b>30</b>	<b>0.28</b>	<b>50</b>	<b>0.42</b>
心胸比増大	10	0.87	5	0.05	15	0.13
心拡大	0		3	0.03	3	0.03
心不全	4	0.35	5	0.05	9	0.08
低血圧	1	0.09	12	0.11	13	0.11
血圧低下	1	0.09	4	0.04	5	0.04
起立性低血圧	3	0.26	1	0.01	4	0.03
ECG 異常	1	0.09	0		1	0.01
T波逆転	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;代謝・栄養障害&gt;</b>	<b>4</b>	<b>0.35</b>	<b>18</b>	<b>0.17</b>	<b>22</b>	<b>0.18</b>
高トリグリセリド血症	0		12	0.11	12	0.1
CPK 上昇	1	0.09	3	0.03	4	0.03
Al-P 上昇	1	0.09	0		1	0.01
血糖上昇	1	0.09	0		1	0.01
高血糖	1	0.09	0		1	0.01
HDL 低下	0		3	0.03	3	0.03
脂質代謝障害	0		1	0.01	1	0.01
高コレステロール血症	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;精神障害&gt;</b>	<b>14</b>	<b>1.22</b>	<b>11</b>	<b>0.10</b>	<b>25</b>	<b>0.21</b>
眠気	8	0.70	6	0.06	14	0.12
傾眠	1	0.09	1	0.01	2	0.02
嗜眠	1	0.09	0		1	0.01
浮遊感	0		1	0.01	1	0.01
不眠 (症)	3	0.26	1	0.01	4	0.03
無気力	0		1	0.01	1	0.01
あくび	1	0.09	0		1	0.01
悪夢	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;肝臓・胆管系障害&gt;</b>	<b>11</b>	<b>0.96</b>	<b>11</b>	<b>0.10</b>	<b>22</b>	<b>0.18</b>
血清 AST 上昇	6	0.52	6	0.06	12	0.1
血清 ALT 上昇	7	0.61	7	0.06	14	0.12
肝機能障害	3	0.26	4	0.04	7	0.06
<b>&lt;皮膚・皮膚付属器障害&gt;</b>	<b>3</b>	<b>0.26</b>	<b>8</b>	<b>0.07</b>	<b>11</b>	<b>0.09</b>
発疹	0		3	0.03	3	0.03
皮疹	0		1	0.01	1	0.01
薬疹	2	0.17	0		2	0.02
膨疹	1	0.09	0		1	0.01
多形紅斑様皮疹	0		1	0.01	1	0.01
そう痒感	0		2	0.02	2	0.02
湿疹	0		1	0.01	1	0.01
かゆみ	1	0.09	1	0.01	2	0.02
<b>&lt;泌尿器系障害&gt;</b>	<b>3</b>	<b>0.26</b>	<b>8</b>	<b>0.07</b>	<b>11</b>	<b>0.09</b>
BUN 上昇	1	0.09	4	0.04	5	0.04

副作用の種類	承認時までの調査		使用成績調査		合計	
	件数	%	件数	%	件数	%
尿蛋白陽性	1	0.09	1	0.01	2	0.02
尿量増加	0		1	0.01	1	0.01
尿閉	0		1	0.01	1	0.01
乏尿	0		1	0.01	1	0.01
尿検査異常	1	0.09	0		1	0.01
頻尿	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;自律神経系障害&gt;</b>	<b>0</b>		<b>6</b>	<b>0.06</b>	<b>6</b>	<b>0.05</b>
冷汗	0		1	0.01	1	0.01
発汗	0		3	0.03	3	0.03
失神発作	0		2	0.02	2	0.02
<b>&lt;血管（心臓外）障害&gt;</b>	<b>3</b>	<b>0.26</b>	<b>5</b>	<b>0.05</b>	<b>8</b>	<b>0.07</b>
四肢冷感	1	0.09	3	0.03	4	0.03
下肢冷感	1	0.09	1	0.01	2	0.02
動脈血栓症（ASO 顕性化）	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;筋・骨格系障害&gt;</b>	<b>0</b>		<b>2</b>	<b>0.02</b>	<b>2</b>	<b>0.02</b>
関節痛	0		1	0.01	1	0.01
頸部異和感	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;視覚障害&gt;</b>	<b>1</b>	<b>0.09</b>	<b>1</b>	<b>0.01</b>	<b>2</b>	<b>0.02</b>
流涙異常	0		1	0.01	1	0.01
視力低下	1	0.09	0		1	0.01
<b>&lt;聴覚・前庭障害&gt;</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>0.01</b>	<b>1</b>	<b>0.01</b>
耳鳴	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;その他の特殊感覚障害&gt;</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>0.01</b>	<b>1</b>	<b>0.01</b>
無嗅覚	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;抵抗機能障害&gt;</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>0.01</b>	<b>1</b>	<b>0.01</b>
感染悪化	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;心筋・心内膜・心膜・弁膜障害&gt;</b>	<b>1</b>	<b>0.09</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>0.01</b>
狭心症悪化	1	0.09	0		1	0.01
<b>&lt;赤血球障害&gt;</b>	<b>1</b>	<b>0.09</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>0.01</b>
赤血球数減少	1	0.09	0		1	0.01
ヘモグロビン減少	1	0.09	0		1	0.01
ヘマトクリット値減少	1	0.09	0		1	0.01
<b>&lt;白血球・網内系障害&gt;</b>	<b>1</b>	<b>0.09</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>0.01</b>
白血球増多（症）	1	0.09	0		1	0.01
<b>&lt;心拍数・心リズム障害&gt;</b>	<b>56</b>	<b>4.88</b>	<b>178</b>	<b>1.65</b>	<b>234</b>	<b>1.96</b>
徐脈	52	4.53	138	1.28	190	1.59
動悸	1	0.09	12	0.11	13	0.11
AVブロック、二度	0		2	0.02	2	0.02
AVブロック	1	0.09	0		1	0.01
心ブロック	1	0.09	0		1	0.01
期外収縮	1	0.09	0		1	0.01
PQ間隔延長	1	0.09	0		1	0.01
洞性徐脈	0		12	0.11	12	0.1
遅脈	0		2	0.02	2	0.02
脈拍数減少	0		14	0.13	14	0.12
不整脈	0		1	0.01	1	0.01
結節性不整脈	0		1	0.01	1	0.01
徐脈傾向	0		4	0.04	4	0.03

副作用の種類	承認時までの調査		使用成績調査		合計	
	件数	%	件数	%	件数	%
<b>&lt;中枢・末梢神経系障害&gt;</b>	<b>27</b>	<b>2.35</b>	<b>72</b>	<b>0.67</b>	<b>99</b>	<b>0.83</b>
ふらつき（感）	5	0.44	13	0.12	18	0.15
めまい	11	0.96	20	0.19	31	0.26
眩暈	0		2	0.02	2	0.02
ふらふら（感）	2	0.17	8	0.07	10	0.08
立ちくらみ	4	0.35	5	0.05	9	0.08
くらくらする	0		1	0.01	1	0.01
頭のふらつき	0		1	0.01	1	0.01
頭痛	2	0.17	12	0.11	14	0.12
頭重（感）	3	0.26	5	0.05	8	0.07
口唇しびれ感	1	0.09	0		1	0.01
手指しびれ	0		1	0.01	1	0.01
両手のしびれ（感）	0		1	0.01	1	0.01
四肢振戦	0		1	0.01	1	0.01
肩こり	0		4	0.04	4	0.03
歩行障害	0		1	0.01	1	0.01
手指冷感	1	0.09	2	0.02	3	0.03
嘔声	0		1	0.01	1	0.01
下肢しびれ（感）	0		2	0.02	2	0.02
ろれつがまわらない	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;一般的全身障害&gt;</b>	<b>27</b>	<b>2.35</b>	<b>71</b>	<b>0.66</b>	<b>98</b>	<b>0.82</b>
全身倦怠（感）	5	0.44	22	0.20	27	0.23
倦怠（感）	6	0.52	5	0.05	11	0.09
易疲労感	0		2	0.02	2	0.02
疲労	1	0.09	1	0.01	2	0.02
脱力	2	0.17	2	0.02	4	0.03
身体不快感	1	0.09	3	0.03	4	0.03
頭部不快感	2	0.17	6	0.06	8	0.07
胸部痛	0		1	0.01	1	0.01
胸苦しさ	0		3	0.03	3	0.03
胸部圧迫感	2	0.17	1	0.01	3	0.03
胸部不快感	0		5	0.05	5	0.04
胸部不穩感	1	0.09	0		1	0.01
全身浮腫	0		1	0.01	1	0.01
顔面腫脹	0		2	0.02	2	0.02
顔面浮腫	1	0.09	1	0.01	2	0.02
下肢浮腫	1	0.09	3	0.03	4	0.03
眼瞼腫脹	0		1	0.01	1	0.01
手足の腫脹	0		2	0.02	2	0.02
浮腫	0		5	0.05	5	0.04
顔面潮紅	0		1	0.01	1	0.01
さむけ	0		1	0.01	1	0.01
悪寒	1	0.09	0		1	0.01
ほてり	1	0.09	0		1	0.01
ピリピリ感	1	0.09	0		1	0.01
意欲減退	1	0.09	0		1	0.01
四肢浮腫	0		1	0.01	1	0.01

副作用の種類	承認時までの調査		使用成績調査		合計	
	件数	%	件数	%	件数	%
手掌浮腫	0		1	0.01	1	0.01
胸部異常感	0		1	0.01	1	0.01
気分不良	0		6	0.06	6	0.05
体重増加	1	0.09	0		1	0.01
<b>&lt;消化管障害&gt;</b>	<b>27</b>	<b>2.35</b>	<b>45</b>	<b>0.42</b>	<b>72</b>	<b>0.6</b>
悪心	0		3	0.03	3	0.03
嘔気	8	0.70	10	0.09	18	0.15
食欲不振	2	0.17	4	0.04	6	0.05
食思不振	1	0.09	1	0.01	2	0.02
腹痛	3	0.26	1	0.01	4	0.03
心窩部痛	1	0.09	3	0.03	4	0.03
胃痛	1	0.09	0		1	0.01
胃不快感	3	0.26	3	0.03	6	0.05
胃もたれ感	0		2	0.02	2	0.02
胃重感	2	0.17	0		2	0.02
胸やけ	2	0.17	3	0.03	5	0.04
心窩部不快感	0		1	0.01	1	0.01
胃潰瘍	0		1	0.01	1	0.01
下痢	3	0.26	8	0.07	11	0.09
軟便	2	0.17	2	0.02	4	0.03
口渇	2	0.17	6	0.06	8	0.07
口内炎	0		1	0.01	1	0.01
腹部膨満感	1	0.09	0		1	0.01
便秘	1	0.09	0		1	0.01
口唇乾燥	1	0.09	0		1	0.01
むかつき	0		1	0.01	1	0.01
<b>&lt;呼吸器系障害&gt;</b>	<b>14</b>	<b>1.22</b>	<b>41</b>	<b>0.38</b>	<b>55</b>	<b>0.46</b>
咳	3	0.26	6	0.06	9	0.08
咳嗽	1	0.09	4	0.04	5	0.04
痰	2	0.17	2	0.02	4	0.03
喀痰排出困難	0		1	0.01	1	0.01
ラ音	0		3	0.03	3	0.03
気管支喘息	0		1	0.01	1	0.01
喘息発作誘発	0		8	0.07	8	0.07
気管支痙攣悪化	1	0.09	0		1	0.01
喘鳴	0		3	0.03	3	0.03
息切れ	5	0.44	10	0.09	15	0.13
息苦しい	4	0.35	3	0.03	7	0.06
呼吸困難	0		5	0.05	5	0.04
鼻閉	1	0.09	3	0.03	4	0.03

承認時+再審査結果 (1993年9月)

は器官別分類による症例数

## 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

過度の徐脈、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

#### 13.2 処置

必要に応じて、血液透析等により薬剤の除去を行う。心電図をモニターするとともに、下記のような適切な処置を行うこと。

- ・過度の徐脈に対しては、まずアトロピン硫酸塩水和物（0.25～1mg 静注）を投与し、さらに必要に応じて $\beta$ -刺激剤の投与や心臓ペースングを行う。
- ・心不全に対しては、強心配糖体、利尿剤を投与する。
- ・低血圧に対しては、アドレナリン等の昇圧剤を投与する。
- ・気管支痙攣に対しては、 $\beta_2$ -刺激剤又はアミノフィリンの静脈内投与や補助呼吸を行う。

## 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

$\beta$ -遮断剤（プロプラノロール等）投与中の患者では、他の薬剤等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は反応しにくいとの報告がある。

（解説）

プロプラノロール等の $\beta$ -遮断剤投与中に他の薬剤等（免疫療法<sup>28)</sup>、蜂毒<sup>29)</sup>）による重篤なアナフィラキシー反応（そう痒、チアノーゼ、血管浮腫、血圧低下等）が発現し、通常用量のアドレナリンによる治療への反応性が悪く、治療に難渋した症例が報告されている。

### (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

##### 1) 中枢神経系に対する作用

マウスにおいて、ナドロール 30mg/kg を経口投与したとき、一般行動、自発運動量、協調運動能、条件回避反応などに対して影響は認められなかった。100mg/kg の投与でカタレプシー様症状及び立毛の出現、自発運動量の減少及び協調運動の低下などが認められたが、これらの作用の程度は軽度であった。

##### 2) 自律神経系に対する作用

麻酔ネコにおいて、ナドロール（10mg/kg、静脈内投与）はアドレナリンによる瞬膜収縮あるいは交感神経の電気刺激による瞬膜収縮に対して、著明な影響を与えなかった。種々の血圧作働物質による血圧反応のうち、 $\beta$ -アドレナリン受容体に関与するアドレナリンとノルアドレナリンの反応に対しナドロールは低用量（0.01mg/kg、静脈内投与）から抑制と増強を示した。

##### 3) 呼吸・循環器系に対する作用

ナドロールは静脈内投与したとき 0.01mg/kg の用量から心拍数の減少（麻酔ネコ）、1mg/kg の用量から血圧の低下（麻酔イヌ）、心電図所見上 PR 間隔の軽度延長（麻酔イヌ）などが観察された。頸動脈血流量に対しては一定した影響は認められなかった。

モルモット摘出心房において、ナドロール（ $10^{-4}$ g/mL）は律動数を僅かに抑制したが、収縮力には影響を示さなかった。ノルアドレナリンによる心房の収縮及び律動数の増加反応を、ナドロールは  $10^{-8}$ g/mL の濃度から用量依存的に抑制した。

##### 4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

ラットにおいて、ナドロールは胃酸分泌を 3mg/kg（十二指腸内投与）、胆汁分泌を 30mg/kg（皮下投与）の用量で抑制したが、その程度は軽微であった。

モルモット摘出回腸における種々の化学伝達物質（アセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン及びセロトニン）及び BaCl<sub>2</sub> による収縮反応に対し、ナドロール  $2 \times 10^{-5}$ g/mL は影響を示さなかった。モルモット摘出輸精管のアドレナリンによる収縮に対し、ナドロール  $2 \times 10^{-5}$ g/mL は影響を示さなかった。モルモット摘出気管のアドレナリンによる弛緩に対しナドロールは IC<sub>50</sub>= $9.8 \times 10^{-9}$ g/mL の抑制作用を示した。

##### 5) 血液系に対する作用

モルモットにおいて、ナドロール 10~100mg/kg による血小板凝集能（コラーゲン凝集、ADP 凝集）に対する影響は認められなかった。また、ラットにナドロール 10~100mg/kg 経口投与で、血液凝固系に影響は認められなかった。

##### 6) 腎機能に対する作用

ラットにナドロール 3~100mg/kg を経口投与したとき、尿量に影響は認められなかった。

##### 7) その他の作用

糖脂質代謝に対する作用：ラットにおいてナドロール 3mg/kg の 1 日 1 回経口投与では糖脂質代謝に影響を与えなかった。ナドロール 3mg/kg/day の 8 週間反復経口投与では、グリセロール値が低下した。ナドロール 10mg/kg/day の 8 週間反復投与では、グルコース値及びグリセロール値が低下した。

#### (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<sup>30)</sup>

動物種・性		LD <sub>50</sub> (mg/kg)			
		投与経路	静脈内	腹腔内	皮下
マウス (ICR)	♂	47.1	298	>1,000	3,826
	♀	47.1	289	>1,000	5,337
ラット (SD)	♂	59.2	322	>1,000	>5,000
	♀	72.7	381	>1,000	>5,000
イヌ (Beagle)	♂	—	—	—	>500
	♀	—	—	—	>500

### (2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びサル<sup>30)</sup>の4～12週間の経口投与及び非経口投与による亜急性毒性試験の結果、いずれの種族においても本剤の薬理作用に基づく作用が発現した。大量投与の場合、体重増加の抑制、摂餌量の減少、胃、肝、腎に対する影響が認められた。性差はなかった。

マウス、ラット及びイヌの12～18ヵ月間の慢性毒性試験において、マウスで発現した毒性学的徴候は体重増加の抑制のみであった。ラットでも同様の体重増加の抑制が認められたが、摂餌量の低下に関わるもので特に問題となる毒性はなかった。マウス、ラットのいずれにも発癌性は認められなかった。イヌでは、本剤の薬理学的作用に付随した徐脈、糖負荷後のインシュリン分泌の低下とこれによる耐糖能の軽度低下がみられたが毒性学的徴候は摂餌量の低下と体重の軽度減少のみであった。各種族にみられた毒性学的徴候はすべて休薬により回復ないし軽減された<sup>30,31)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌、大腸菌を用いた試験で、変異原性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

ウサギの胎仔の器官形成期投与試験では胚と胎仔に対する影響がみられたが、催奇形性は認められなかった<sup>31)</sup>。ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びハムスターの胎仔の器官形成期投与試験、ラットの周産期及び授乳期投与試験では、本剤投与の影響はみられなかった<sup>32)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

ウサギ、モルモット及びマウスを用いた試験で、抗原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ナディック錠 30mg 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：ナドロール 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験に基づく）

### 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：あり

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：プロプラノロール塩酸塩、アテノロール、アセプトロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、ピンドロールほか

### 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
ナディック錠 30mg	1985年8月22日	16000AMZ04139	1985年12月17日	1986年3月3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

再審査結果通知年月日：1993年9月8日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

6年：1985年8月22日～1991年8月21日（終了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

### 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
ナディック錠 30mg	2123015F1021	2123015F1021	102557601	612120226

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1)中島光好ほか: 臨床薬理. 1984; 15(3): 407-416
- 2)荒川規矩男ほか: 薬理と治療. 1984; 12(3): 919-935
- 3)山田和生ほか: 薬理と治療. 1984; 12(3): 949-965
- 4)飯村 攻ほか: 薬理と治療. 1984; 12(4): 1621-1637
- 5)荒川規矩男ほか: 医学のあゆみ. 1984; 130(6・7): 482-508
- 6)山田和生ほか: Ther. Res. 1984; 1(1): 161-190
- 7)新谷博一ほか: 臨床薬理. 1984; 15(4): 567-583
- 8)吉利 和ほか: 臨床と研究. 1985; 62(3): 910-928
- 9)高島利一ほか: 薬理と治療. 1984; 12(3): 937-947
- 10)門田一郎ほか: 薬理と治療. 1984; 12(4): 1639-1648
- 11)小林和夫ほか: 薬理と治療. 1984; 12(4): 1659-1669
- 12)武山邦彦ほか: 薬理と治療. 1984; 12(4): 1551-1564
- 13)社内資料: ナドロールの抗狭心症・抗不整脈作用
- 14)Ono H., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1984; 36(4): 507-517 (PMID: 6151997)
- 15)社内資料: ナドロールの $\beta$ -受容体遮断作用 (その1)
- 16)社内資料: ナドロールの $\beta$ -受容体遮断作用 (その2)
- 17)武山邦彦ほか: 薬理と治療. 1984; 12(4): 1537-1550
- 18)Nakashima M., et al.: J. Pharmacobio-Dyn. 1985; 8(1): 1-10 (PMID: 4009395)
- 19)Evans D. B., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1976; 35(1): 17-27 (PMID: 3420)
- 20)山口俊和ほか: 薬理と治療. 1983; 11(12): 5151-5156
- 21)新谷博一ほか: 薬理と治療. 1984; 12(6): 2427-2442
- 22)山口俊和ほか: 薬理と治療. 1983; 11(12): 5139-5144
- 23)Devlin R. G., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1981; 12: 393-396 (PMID: 6117304)
- 24)森野直宜ほか: 薬理と治療. 1984; 12(3): 881-902
- 25)Herrera J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1979; 7: 227S-231S (PMID: 37878)
- 26)築山久一郎ほか: 薬理と治療. 1984; 12(5): 2077-2084
- 27)小嶋俊一ほか: 薬理と治療. 1984; 12(6): 2443-2450
- 28)Newman B. R., et al.: Ann. Allergy. 1981; 47(1): 35-37 (PMID: 6114688)
- 29)Pedersen D. L.: Lancet. 1989; 9: 619-619 (PMID: 2570306)
- 30)山吉迪子ほか: 薬理と治療. 1981; 9(2): 527-540
- 31)社内資料: ナドロールの毒性試験
- 32)三枝 雅ほか: 薬理と治療. 1983; 11(12): 5119-5138

### 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

ナドロール錠は、米国で販売、英国で承認されている。(2023年7月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

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



製造販売元  
**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
**くすり情報センター**  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>