

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 2008 に準拠して作成

$\alpha_1\beta_1$ 遮断剤

カルバン錠25 カルバン錠50 カルバン錠100 Calvan® ベバントロール塩酸塩製剤

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品
規格・含量	カルバン錠25：1錠中ベバントロール塩酸塩 25mg カルバン錠50：1錠中ベバントロール塩酸塩 50mg カルバン錠100：1錠中ベバントロール塩酸塩 100mg
一般名	和名：ベバントロール塩酸塩（JAN） 洋名：Bevantolol hydrochloride（JAN） Bevantolol（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1995年3月31日 薬価基準収載年月日：1995年5月26日 発売年月日：1995年6月01日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ケミファ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ケミファ(株) おくすり相談室 TEL. 03-3863-1225/FAX. 03-3861-9567 受付時間：9:00~17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.nc-medical.com/

本 IF は2013年 4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体では、これに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし 2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の日常業務において欠かすことのできない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

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）…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

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…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5
4. 製剤の各種条件における安定性…………… 6
5. 調整法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 6
7. 溶出性…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認方法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 10
2. 薬理作用…………… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
3. 吸収…………… 16
4. 分布…………… 17
5. 代謝…………… 18
6. 排泄…………… 19
7. 透析等による除去率…………… 20

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…………… 21
2. 禁忌内容とその理由…………… 21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
5. 慎重投与内容とその理由…………… 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 23
7. 相互作用…………… 23
8. 副作用…………… 24
9. 高齢者への投与…………… 32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 32
11. 小児等への投与…………… 32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 32
13. 過量投与…………… 32
14. 適用上の注意…………… 32
15. その他の注意…………… 32
16. その他…………… 32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 33
2. 毒性…………… 35

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 37
2. 有効期間又は使用期限…………… 37
3. 貯法・保存条件…………… 37
4. 薬剤取り扱い上の注意…………… 37
5. 承認条件等…………… 37
6. 包装…………… 37
7. 容器の材質…………… 37
8. 同一成分・同効薬…………… 37
9. 国際誕生年月日…………… 37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 38
11. 薬価基準収載年月日…………… 38
12. 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…………… 38
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 38
14. 再審査期間…………… 38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 38
16. 各種コード…………… 38
17. 保険給付上の注意…………… 38

XI. 文献

1. 引用文献…………… 39
2. その他の参考文献…………… 40

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 41
2. 海外における臨床支援情報…………… 41

XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

米国 Warner-Lambert 社 Parke-Davis 部門（現 米国 Pfizer 社）は、心選択性を有する新規な β 遮断薬の開発を目的として薬効スクリーニングを実施した。その結果、1971 年に 3,4-ジメトキシフェネチルアミノ基を有し、 α_1 遮断作用を併せ持つ β_1 遮断薬、ベバントロール塩酸塩を見出した。

1985 年 10 月、日本ケミファ株式会社は、ベバントロール塩酸塩を高血圧症治療薬として開発することを目的に、Warner-Lambert 社より導入し、基礎並びに臨床試験を開始した。

基礎試験にて本剤は Ca 拮抗作用を有し α_1 遮断作用と相まって過度に心抑制作用を来すことなく安定した抗高血圧作用を示すことが確認された。さらに循環動態、脂質・糖代謝等に影響を及ぼさない β_1 遮断薬であることが示唆された。また、二重盲検比較試験を含む各種臨床試験においても同様の特性が確認された。

本剤は、軽症・中等症の本態性高血圧症のみならず、重症高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症にも有用性が認められ、1995 年 3 月 31 日に「高血圧症」の治療薬として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 薬理学的特徴

- 本剤は $\alpha_1\beta_1$ 遮断剤である。
- Ca 拮抗作用を併せ持つ。

(2) 臨床的特徴

- 軽・中等症の本態性高血圧症のみならず、重症高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症にも有用性が認められている。
- 1 日 2 回の服用により、24 時間を通して安定した降圧効果を示す。

(3) 副作用

- 主な副作用は徐脈、洞性徐脈、動悸等の心拍数・心リズム障害、血清コレステロール上昇、血中尿酸上昇等の代謝・栄養障害であった。(2006 年 6 月再審査終了時)
- 重大な副作用として、**心不全**、**喘息発作**等が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カルバン錠 25・50・100

(2) 洋名

Calvan

(3) 名称の由来

Ca拮抗作用と α_1 (alpha)遮断作用を併せ持つ β_1 遮断薬 **bevantolol** の複合語

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベバントロール塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Bevantolol hydrochloride (JAN)

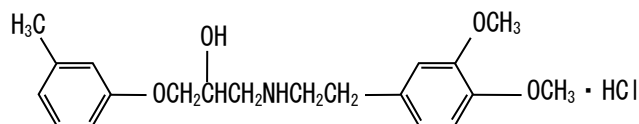
Bevantolol (INN)

(3) ステム

β 受容体アンタゴニストとして：-olol

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₇NO₄·HCl

分子量：381.89

5. 化学名 (命名法)

(±)-1-[(3,4-Dimethoxyphenethyl)amino]-3-(*m*-tolylxy)-2-propanol hydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：NC-1400

7. CAS登録番号

Bevantolol hydrochloride：42864-78-8

Bevantolol：59170-23-9

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、においはない。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

溶 媒	溶解量*(mL)	「日本薬局方」の溶解度表記
メタノール	8	溶けやすい
クロロホルム	9~10	やや溶けやすい
酢酸(100)	29~30	やや溶けにくい
水	180~200	溶けにくい
エタノール(95)	380~400	溶けにくい
アセトニトリル	1100~1300	極めて溶けにくい
アセトン	5000	極めて溶けにくい
2-プロパノール	10000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

*本品 1g を溶かすのに必要な溶媒量

2) 各種 pH 溶媒における溶解度 (37℃)

条件	溶解度
pH1.2	16.0mg/mL
pH4.0	33.8mg/mL
pH6.8	33.9mg/mL
水	30.6mg/mL

3) 遊離塩基の溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

本品は 25℃、相対湿度 33~100%の条件下で 10 日間保存した結果、いずれの条件においても重量変化は 0~+0.54%であり、吸湿性がなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 138~143℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.36 (第 2 アミノ基、滴定法)

(測定温度 : 25℃)

(6) 分配係数

pH	1-オクタノール/緩衝液*	クロロホルム/緩衝液*
2.0	0.12	0.04
3.0	0.20	0.18
4.0	0.47	1.32
5.0	1.39	10.9
6.0	4.18	49.8
7.0	17.3	111
8.0	77.2	166
9.0	90	169
10.0	100	190

測定温度：25 度

* Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{22}$: +0.0° (メタノール溶液(1→10))

2. 有効成分の各種条件下における安定性

項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	39 ヶ月	茶色ガラスびん (密栓)	変化なし	
加速試験	40°C・75%RH	3 ヶ月	茶色ガラスびん (密栓)	変化なし	
苛酷試験	温度・湿度	60°C	3 ヶ月	茶色ガラスびん (開放)	変化なし
		40°C・75%RH	6 ヶ月	茶色ガラスびん (開放)	変化なし
		25°C・75%RH			
	光	蛍光灯 (2500lux)	120 万 Lux・時間	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
		室内散光	3 ヶ月 (約 36 万 lux・時間)	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
	水溶液 (1→1000)	室温・蛍光灯 (2500lux)	120 万 lux・時間	ガラスビーカー (開放)	変化なし
		40°C	7 日	ガラスビーカー (遮光・気密)	変化なし
		pH1、40°C			
pH10、40°C					

測定項目：外観、におい、確認試験、吸光度、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分、含量

3. 有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (4) 日局一般試験法定性反応に基づく塩化物の定性反応 (2) : 硝酸銀による方法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル (5~10 μ m)

移動相：0.330%リン酸水素二アンモニウム・0.288%リン酸二水素アンモニウム水溶液：
メタノール (1：4)、リン酸にて pH7.2 に調整。










検 出：紫外吸光光度計 (測定波長：280nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

白色のフィルムコーティング錠である。

販売名	表面	裏面	側面	色調
カルバン錠 25				白 色
	直径：6.1mm、厚さ：2.9mm、重量：80.0mg			
カルバン錠 50				白 色
	直径：6.6mm、厚さ：2.9mm、重量：91.5mg			
カルバン錠 100*				白 色
	直径：8.5mm、厚さ：3.2mm、重量：169.0mg			

*：割線入り

(2) 製剤の物性

崩壊性：本品は日局一般試験法崩壊試験法(2)の項に従い試験を行うとき、適合する。

(3) 識別コード

錠剤に刻印して表示及び PTP シート裏面に表示

カルバン錠 25：NCCG

カルバン錠 50：NCCF

カルバン錠 100：NCCE

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

カルバン錠 025：1 錠中ベバントロール塩酸塩を 25mg 含有

カルバン錠 050：1 錠中ベバントロール塩酸塩を 50mg 含有

カルバン錠 100：1 錠中ベバントロール塩酸塩を 100mg 含有

(2) 添加物

カルナウバロウ、カルメロース、硬化油、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

項目	規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25mg 50mg	室温	39 カ月	紙箱入りポリエチレン容器(気密)	変化なし	
				紙箱入り PTP		
苛 酷 試 験	温度	25mg 50mg	50℃	3 カ月	茶色ガラスびん(開放)	外観色調変化(白色→微黄色)
	湿度・温度	25mg 50mg	40℃・75%RH	3 カ月	茶色ガラスびん(開放)	変化なし
100mg		40℃・75%RH	3 カ月	紙箱入り PTP	変化なし	
	30 日		紙箱入りポリエチレン容器(気密)			
光	25mg 50mg	蛍光灯 (2,500lux)	60 万 lux・時間	ポリエチレン製シャーレ(開放)	変化なし	
			6 カ月(約 72 万 lux・時間)	ポリエチレン製シャーレ(開放)		
	100mg	蛍光灯 (1,000lux)25℃	30 日	ガラス製シャーレ(分割後開放)		

測定項目：外観、確認試験、崩壊試験、溶出試験、錠剤重量試験、薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、含量

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

<カルバン錠 25 及びカルバン錠 50>

（方法）日局一般試験法溶出試験法 パドル法

回転数：100rpm

試験液：日局崩壊試験法第 1 液

酢酸緩衝液(pH4.0)

リン酸塩緩衝液(pH6.5)

（結果）いずれの試験液においても表示量の 75%が溶出する時間は 5 分以内であった。

<カルバン錠 100>

（方法）日局一般試験法溶出試験法 パドル法

回転数：50rpm

試験液：水

（結果）溶出率は、15 分後、80%以上を示した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 日局一般試験法定性反応に基づく塩化物の定性反応(2)：硝酸銀による方法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル (5~10 μ m)

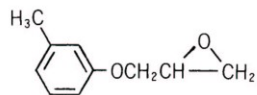
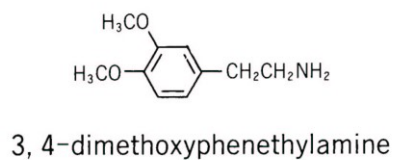
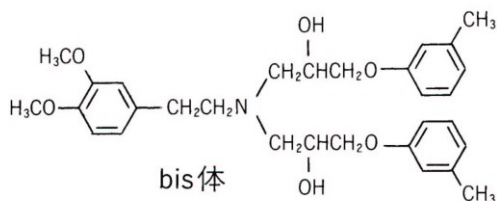
移動相：0.330%リン酸水素二アンモニウム・0.288%リン酸二水素アンモニウム水溶液：
メタノール (1：4)、リン酸にて pH7.2 に調整。

検出：紫外吸光度計 (測定波長：280nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物



3-(*m*-tolylloxy)-1, 2-epoxypropane

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはベバントロール塩酸塩として1日100mgを1日2回に分割経口投与し、効果が不十分な場合は1日200mgまで増量できる。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

褐色細胞腫の患者では、単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 α 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断薬を併用すること。

(解説)

褐色細胞腫は、副腎髄質などに存在するクロム親和性細胞から発生する腫瘍で、多量のカテコールアミンを分泌することにより、交感神経系（主として α_1 受容体）刺激に伴う高血圧を来す。

治療の第一選択は腫瘍摘出であるが、手術前や手術不能例の血圧をコントロールする場合、 α_1 遮断薬あるいは α_1 受容体遮断活性の強力な $\alpha\beta$ 受容体遮断薬が用いられる。

本疾患に対する β 遮断薬の投与は、相対的に α_1 受容体刺激作用が優位となり、急激な昇圧を招くおそれがあるため、単独で用いることはできない。不整脈や頻脈を呈する症例に対しては、 α_1 遮断薬で初期治療を行った後に β 遮断薬を投与し、常に α_1 遮断薬を併用することが必要である。

本剤は、 α_1 遮断作用を有するが、主たる作用は β_1 遮断作用であることから、他の β 遮断薬同様に「未治療の褐色細胞腫の患者」に対しては投与することができない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果¹⁾

国内で総計951例について実施された二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験のうち、高血圧症について検討された754例における臨床試験の概要は次のとおりである。

	有効率 (%)	下降以上 (%)
本態性高血圧症 (軽症・中等症)		385/621 (62.0)
重症高血圧症		030/036 (83.3)
腎障害を伴う高血圧症		021/028 (75.0)
計		436/685 (63.6)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験²⁾

健常成人7名に対してベバントロール塩酸塩100mgを、また健常成人6名に対して200mgをそれぞれ1日1回、7日間投与した結果、1例にショック状態*が生じたが、その他の被験者には特記すべき重篤な症状や臨床検査値の異常は認められなかった。

*再投与試験にて異常なし。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験^{3),4)}

- ・本態性高血圧症 21 名にベバントロール塩酸塩 50～200mg を、1 日 1 回あるいは 2 回投与し、投与回数別の降圧効果を比較検討した結果、経日的降圧効果は同等であったが、収縮期血圧の標準偏差係数、変動幅及び変動幅係数は 1 日 2 回投与でより小さな値を示した。
- ・本態性高血圧症 67 名にベバントロール塩酸塩 50～200mg を 1 日 2 回投与し降圧効果を検討した結果、本剤の臨床至適用量は 100mg から 200mg の間にあることが示唆された。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

本態性高血圧症 129 名にベバントロール塩酸塩を 100mg(50mg、1 日 2 回投与) から投与を開始し、十分な降圧効果が得られない場合は最高用量 200mg/日(分 2)まで増量し、8 週間投与した結果、本剤の高血圧症における用法・用量は「1 日 100～200mg」が妥当であると判断された。

2) 比較試験⁶⁾

本態性高血圧症に対してベバントロール塩酸塩及び対照薬を用い、12 週間にわたる二重盲検比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された。

3) 安全性試験⁷⁾

本態性高血圧症 53 例にベバントロール塩酸塩 50mg、100mg あるいは 200mg を 1 日 2 回、52 週間投与した結果から、本剤は長期投与において耐薬性を生じることなく、安定した降圧効果及び安全性を維持できる薬剤と判断された。

4) 患者・病態別試験¹⁾

国内で実施された高血圧症に対する二重盲検比較試験及び一般臨床試験の総症例 745 例のうち降圧効果評価対象例 685 例の有効率(「下降」以上)は下表のとおりである。

表 重症度別降圧効果 (第 4 版 WHO 病期分類)

WHO 病期	下降以上 (%)
I	111/171(64.9)
II	310/489(63.4)
III	14/024(58.3)
不明	1/001(100.0)

表 投与前血圧値別降圧効果

投与前血圧 (mmHg)		下降以上 (%)
収縮期	000～159	038/067(56.7)
	160～169	197/300(65.7)
	170～179	122/187(65.2)
	180～000	079/131(60.3)
拡張期	000～094	037/072(51.4)
	095～099	151/222(68.0)
	100～104	119/187(63.6)
	105～109	050/092(54.3)
	110～000	079/112(70.5)

表 年齢別降圧効果

年齢 (歳)	下降以上 (%)
22～39	27/045(60.0)
40～49	86/145(59.3)
50～59	150/236(63.6)
60～69	142/215(66.0)
70～83	31/044(70.5)

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査結果

集計対象 3419 例の血圧の推移は以下の通りであった。

項目	投与開始時	投与終了時	Wilcoxon 符号付 順位和検定
収縮期血圧 (mmHg)	166.72 ± 18.91 [3419]	144.89 ± 16.11 [3419]	p < 0.05 [3419]
拡張期血圧 (mmHg)	94.64 ± 12.11 [3419]	83.08 ± 10.60 [3419]	p < 0.05 [3419]

やや改善以上の改善率は 89.32% (3491 例中 3118 例) 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試験の概要

該当しない

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

β_1 遮断薬(アセブトロール塩酸塩、セリプロロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、アテノロール、ビソプロロールフマル酸塩、ベタキシロール塩酸塩等)

$\alpha\beta$ 遮断薬(カルベジロール、アロチノロール塩酸塩等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：交感神経 β_1 受容体、 α_1 受容体及びカルシウムチャネル

作用機序：ベバントロール塩酸塩は β_1 遮断作用による心拍数の低下、 α_1 遮断作用及び Ca 拮抗作用に基づく末梢血管拡張作用により降圧作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 抗高血圧作用⁸⁾

高血圧自然発症ラット (SHR) を用いた実験 (*in vivo*) において、ベバントロール塩酸塩は、経口投与直後より安定した降圧作用を示した。またその際の心拍数の減少は小さかった。

各種病態モデル (SHR, 腎性高血圧ラット, DOCA 食塩高血圧ラット) にベバントロール塩酸塩を腹腔内投与した実験 (*in vivo*) においても持続的な降圧効果を示した。

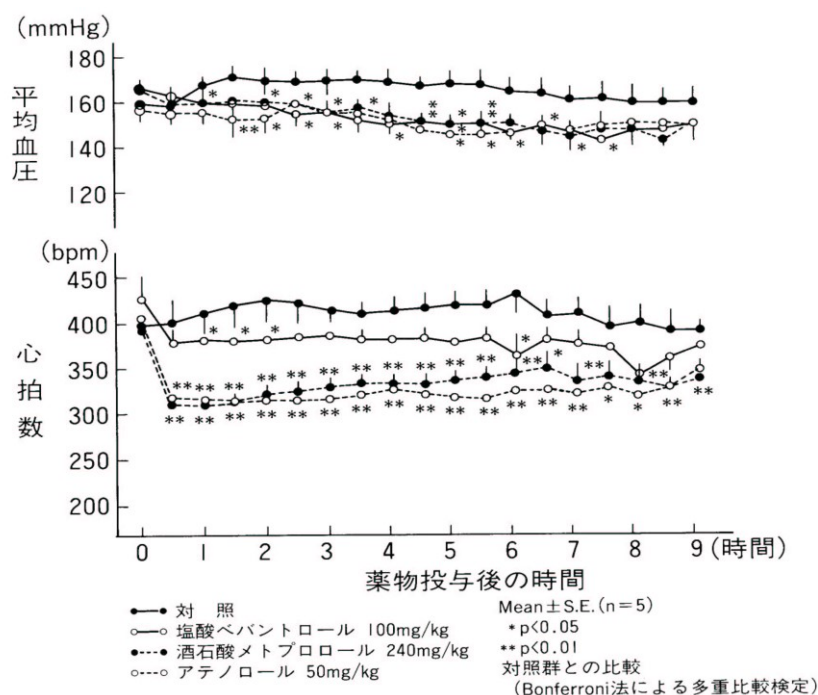


図 SHRにおけるベバントロール塩酸塩及びその他の薬物の単回経口投与による抗高血圧作用

2. β_1 遮断作用^{9)・11)}

モルモット心房標本を用いた実験(*in vitro*)及び麻酔犬を用いた実験(*in vivo*)において、ベバントロール塩酸塩は、イソプロテレノールによる陽性変時及び陽性変力作用に対し、用量依存的に競合的拮抗作用を示した。

なお、本薬の β_1/β_2 遮断効力比は11.5~32であり、また内因性交感神経刺激作用(ISA)は認められなかった。

表 モルモット摘出心房標本におけるベバントロール塩酸塩の β_1 遮断作用

薬物	例数	変時作用 (pA ₂)	変力作用 (pA ₂)
ベバントロール塩酸塩	6	7.75±0.07	7.74±0.09
アテノロール	4	7.49±0.08	7.50±0.14
ラベタロール塩酸塩	6	7.48±0.10	7.51±0.05

活性薬：イソプロテレノール (Mean±S.E.)

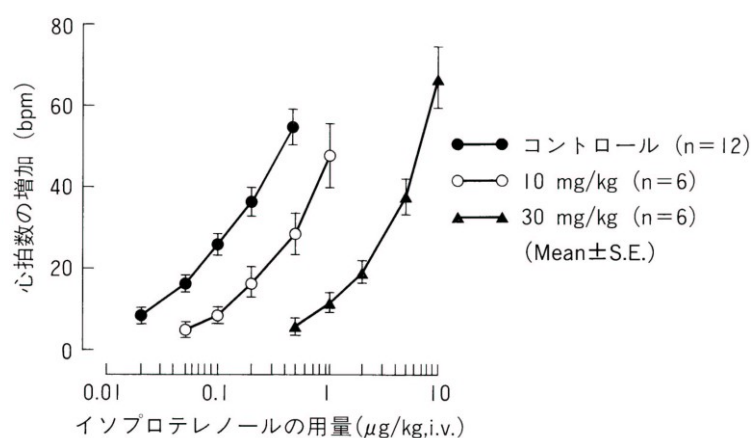


図 ベバントロール塩酸塩のイヌ十二指腸内投与による β_1 遮断作用

3. α_1 遮断作用^{9),10),12)}

ラット胸部大動脈標本を用いた実験(*in vitro*)において、ベバントロール塩酸塩は、ノルアドレナリンによる収縮反応に対し、競合的拮抗作用を示した。モルモット回腸及びラット輸精管の電気刺激を用いた実験(*in vitro*)によって、 α_2 アドレナリン受容体と相互作用しないことが推察されている。

麻酔犬を用いた実験(*in vivo*)において、ベバントロール塩酸塩は、フェニレフリンによる昇圧反応を用量依存的に抑制した。また、ベバントロール塩酸塩は用量依存的に大腿動脈血流量を増加させた。

なお、本薬の β_1/α_1 遮断効力比は約14であった。

表 ラット摘出胸部大動脈標本におけるベバントロール塩酸塩の α_1 遮断作用

薬物	例数	pA ₂
ベバントロール塩酸塩	4	5.77±0.07
ラベタロール塩酸塩	4	7.09±0.11

活性薬：ノルアドレナリン (Mean±S.E.)

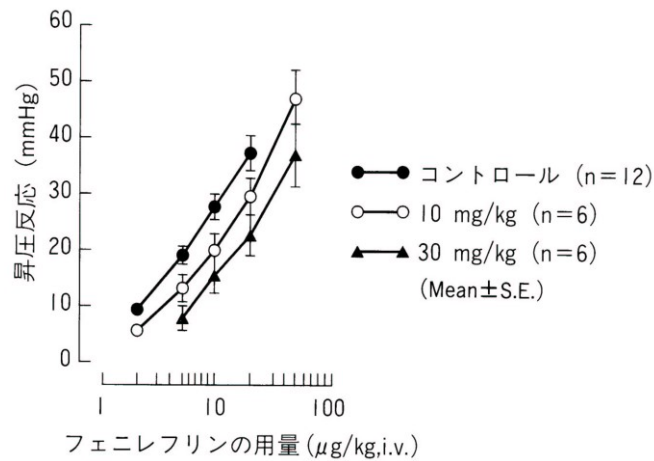


図 ベバントロール塩酸塩のイヌ十二指腸内投与による α_1 遮断作用

4. Ca拮抗作用¹³⁾

ラット胸部大動脈標本を用いた実験 (*in vitro*) において、ベバントロール塩酸塩は、 Ca^{2+} による収縮反応に対し、濃度依存的に拮抗作用を示した。競合的拮抗作用の指標となる pA_2 値は 5.15 であった。なお、本薬の α_1 遮断/Ca拮抗効力比は約 4 であった。

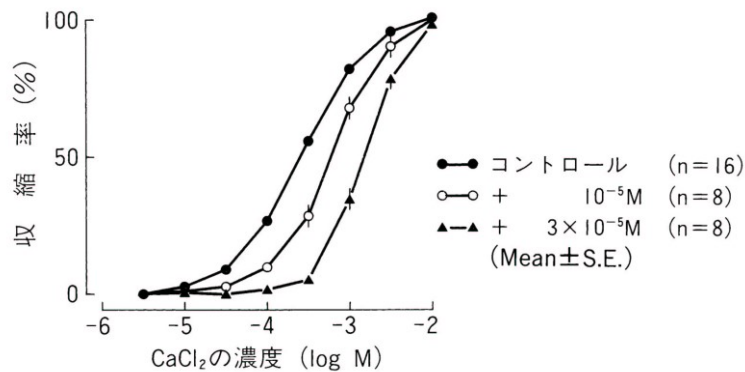


図 ラット摘出胸部大動脈標本におけるベバントロール塩酸塩の Ca^{2+} 収縮抑制作用

5. 内因性交感神経刺激作用 (ISA)¹⁴⁾

レセルピンを投与し、迷走神経切断処理を施したイヌを用いてベバントロール塩酸塩の ISA を検討した結果 (*in vivo*)、本薬は ISA を示さなかった。

6. 膜安定化作用 (MSA)¹⁵⁾

モルモットを用いて、ベバントロール塩酸塩の MSA を検討した結果 (*in vivo*)、本薬は用量依存的な MSA を示した。

表 モルモットにおける局所麻酔作用

薬物	EC ₅₀ ^{a)} (W/V%)	
	皮内収縮反応	瞬目反射
ベバントロール塩酸塩	0.21(0.19-0.23)	0.12(0.10-0.15)
プロプラノロール塩酸塩	0.21(0.19-0.22)	0.09(0.07-0.13)
リドカイン塩酸塩	0.29(0.25-0.33)	0.18(0.12-0.15)

() は 95%信頼限界 (n=8、プロビット法) a) 反応を 50%消失させる濃度

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{2), 16)}

- 1) 健常成人男子（6名）にベバントロール塩酸塩 100mg を空腹時に単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は、 $0.75 \pm 0.27 \text{hr}$ (Mean±S.D.) である。
- 2) 本態性高血圧症患者（6名）にベバントロール塩酸塩 50mg を食後単回経口投与したときの Tmax は、 $2.3 \pm 0.8 \text{hr}$ (Mean±S.D.) である。
- 3) 腎障害を伴う高血圧症患者（5名）にベバントロール塩酸塩 50mg を食後単回経口投与したときの Tmax は、 $2.6 \pm 1.3 \text{hr}$ (Mean±S.D.) である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{2), 16)}

1) 単回投与

健常成人男子（6名）にベバントロール塩酸塩 100mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを下図及び下表に示す。このときの、48時間までの累積尿中未変化体排泄率（遊離型）は 0.59% であった。

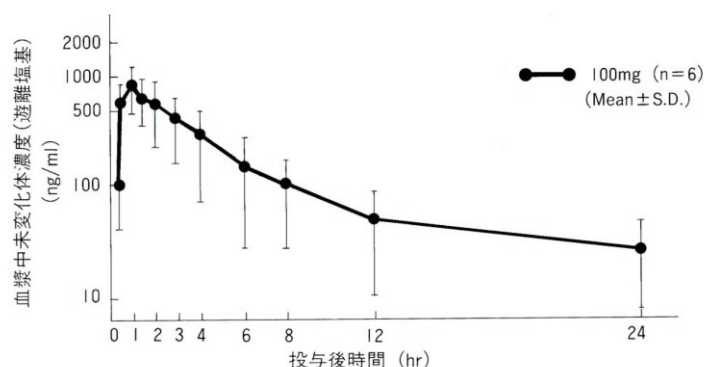


図 ベバントロール塩酸塩単回投与後の血漿中薬物濃度

表 健康成人男子における血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	薬物動態パラメータ				
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
100	0.75 ± 0.27	876 ± 297	1.36 ± 0.56	9.7 ± 6.0	3238 ± 2068

(空腹時 100mg 単回投与、n=6、Mean±S.D.)

また、高血圧症患者（6名）及び腎障害を伴う高血圧症患者（5名）にベバントロール塩酸塩 50mg を食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 高血圧症患者および腎障害を伴う高血圧患者における血中動態値

腎機能	被験者数	血清中クレアチニン濃度(mg/dL)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
正常	6	0.5-1.3	2.3 ± 0.8	303 ± 127	$1286 \pm 462^*$
障害	5	1.4-3.5	2.6 ± 1.3	680 ± 319	3338 ± 1764

(食後 50mg 単回経口投与、n=7、Mean±S.D.)

2) 反復投与

健康成人男子（7名）にベバントロール塩酸塩 100mg を1日1回（食後）7日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった。

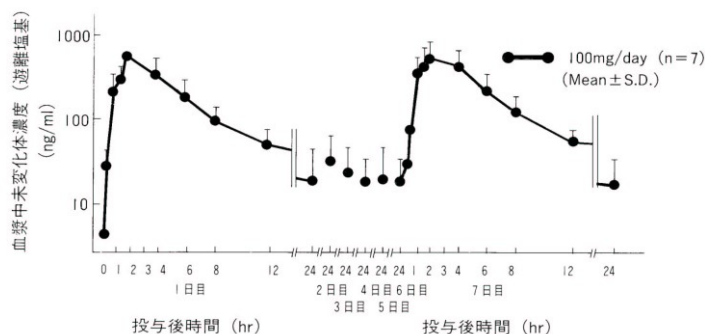


図 ベバントロール塩酸塩反復投与における各試験日投与後の血漿中薬物濃度

表 健康成人男子における血漿中薬物動態パラメータ

投与量	薬物動態パラメータ				
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
100	2.6±1.4	594±235	1.25±0.44	7.1±4.6	2979±1254

(食後 100mg 反復投与 ; 7日間、n=7、Mean±S.D.)

また、高血圧症患者（6名）及び腎障害を伴う高血圧症患者(5名)にベバントロール塩酸塩 50mg を食後反復経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。このときの未変化体の累積排泄率は、高血圧症患者群及び腎障害を伴う高血圧症患者群でそれぞれ投与量の 0.81±0.14 %及び 0.67±0.48 %であった。

表 高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧患者における血中動態値

腎機能	被験者数	血清中クレアチン濃度(mg/dL)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
正常例	6	0.5-1.3	3.1±1.5	311±123	1544±623*
障害例	5	1.4-3.5	2.8±1.1	704±308	4552±2766

(食後 50mg 反復投与 ; 7日間、n=7、Mean±S.D.)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数¹⁷⁾

〈外国人データ〉

2.1138hr⁻¹(健康成人 6 名男子に ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩 100mg を空腹時に単回経口投与し、standard pharmacokinetic methods により算出した)

(3) バイオアベイラビリティ¹⁸⁾

〈外国人データ〉

57%(26~98%) (健康成人男子 6 名にベバントロール塩酸塩 50mg を経口投与及び静脈内投与することにより算出した)

(4) 消失速度定数¹⁷⁾

〈外国人データ〉

0.0760hr⁻¹(健康成人男子 6 名に ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩 100mg を空腹時に単回経口投与し、standard pharmacokinetic methods により算出した)

(5) クリアランス¹⁸⁾

〈外国人データ〉

388±25mL/min (Mean±S.E.) (健康成人男子 6 名にベバントロール塩酸塩 50mg を静脈内投与し算出した)

(6) 分布容積¹⁸⁾

〈外国人データ〉

62.3±4.2L (Mean±S.E.) (健康成人男子 6 名にベバントロール塩酸塩 50mg を静脈内投与し算出した)

(7) 血漿蛋白結合率¹⁹⁾

〈*in vitro* データ〉

99%以上 (健康成人男子 3 名の血漿を採血し、¹⁴C-ベバントロール塩酸塩を添加し算出した)

3. 吸収

1) 吸収部位

消化管

2) 吸収経路

次の経路が考えられる。

消化管 (十二指腸、空腸、回腸) →肝→全身

〈参考〉

ラットにおける *in situ* の実験結果では、¹⁴C-ベバントロール塩酸塩は胃で吸収されずに、十二指腸、空腸及び回腸の各部位より吸収されることが推察された²⁰⁾。

3) 吸収率¹⁷⁾

<外国人データ> 72%以上 (尿中排泄率より)

(健康成人男子 6 名に ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩 100mg を空腹時に単回経口投与し、投与 120 時間後までの尿への放射能の累積排泄率を測定した)

4. 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

<参考>

胎児への移行性 (ラット)²¹⁾

妊娠 12 日目のラットに ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩 10mg/kg を単回投与した際、投与 0.5 時間後の胎児中濃度は母体血漿中濃度の 1/7 であり、投与 24 時間後には投与 0.5 時間後の濃度の 1/10 以下に低下した。妊娠 18 日目のラットで同様の試験を行った結果、投与 0.5 時間後の胎児中濃度は母体血漿中濃度の 1/4 以下であり、投与 24 時間後には投与 0.5 時間後値の 1/7 に低下した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中への移行性 (ラット)²¹⁾

授乳中のラット (分娩 15 日後) に ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩 10mg/kg を単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度は投与 0.5 時間後に 0.53µg eq/g を示したのち、投与 5 時間後まで T_{1/2}: 4.85 時間で低下し、24 時間以後は検出限界以下に低下した。いずれの時間においても乳汁中濃度は血漿中濃度の約 1/3 であった。

(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>¹⁹⁾

雄性ラットに ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩 10mg/kg を単回経口投与した際、組織中放射能濃度は、投与 5 時間後に最高値を示した盲腸を除き、いずれの組織も投与 0.5 時間後 (初回測定時点) に最高値に達し、肝臓、小腸、胃で最も高く、腎、肺、副腎、ハーダー腺、顎下腺、膀胱、下垂体及び膵臓で比較的高く、脳では血漿中濃度の 1/5 であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{17), 22), 23)}

〈外国人データ〉

ヒトにおけるベバントロール塩酸塩の主代謝物は、ベンゼン環のメチル基の酸化にはじまる代謝物の抱合体及び未変化体の抱合体と推定された。

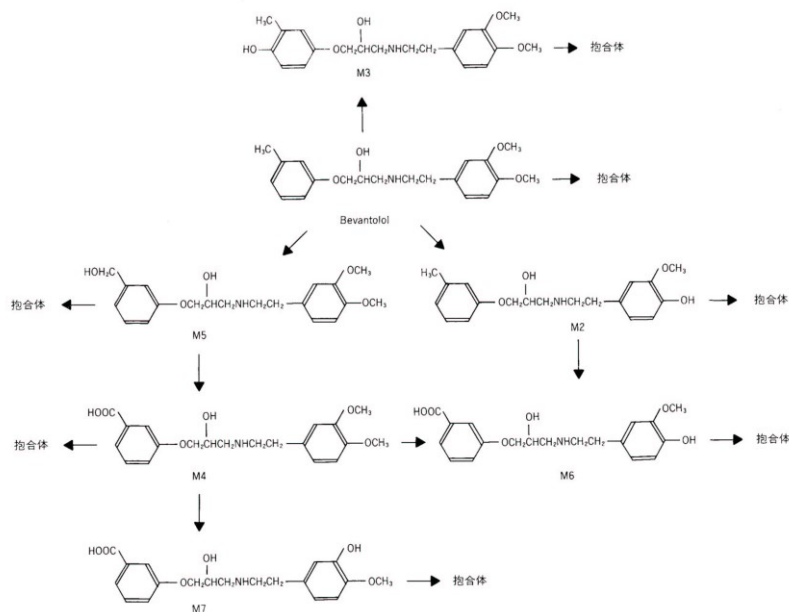


図 ベバントロール塩酸塩の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²⁴⁾

ヒトにおけるベバントロール塩酸塩の代謝には複数の CYP 分子種が関与し、その主な分子種は、CYP2D6 及び CYP3A4 であると推定された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受けると考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

〈参考〉 (β_1 -遮断作用²⁵⁾: モルモット、ISA¹⁴⁾: イヌ)

主要代謝物である M2、M3 及び M4 について、 β_1 遮断作用および内因性交感神経刺激作用 (ISA) の有無をモルモット、イヌを用いて検討した。その結果、 β_1 遮断作用の強度は、本薬 \geq M3 > M2 > M4 の順であった。また ISA は、M3 のみに認められた。

主要代謝物は、血漿中及び尿中で抱合体として存在しており、薬効には関与しないと考えられた。

表 主要代謝物の薬理活性

試験項目	パラメータ	例数	試験成績			
			ベバントロール塩酸塩	M2	M3	M4
1. β_1 -遮断作用	モルモット心房 Iso 変時作用 pA ₂	5~8	7.40±0.04 (1)	6.97±0.05 (0.4)	----	----
			7.58±0.04 (1)	----	7.46±0.04 (0.8)	4.26±0.05 (<0.001)
2. 内因性交感神経刺激作用 (ISA)	イヌレセルピン処理心筋収縮力	1~4	ISA なし	ISA なし	ISA あり	ISA なし

Iso : イソプロテレノール () : ベバントロールの効力を 1 としたときの効力比

<参考> (代謝物の比率 外国人データ¹⁷⁾)

外国健康成人男子 6 名に ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩を 100mg 経口投与し、36 時間までに尿中に排泄された代謝物の割合は、M2:2.7%、M3:9.7%、M4:1.8%及び M5:4.1%であった。M6 及び M7 は同定できなかった。代謝物の測定は、脱抱合処理によって分離したときの値である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ベバントロール塩酸塩は主に尿中から排泄される。

(2) 排泄率²⁾

1. 単回投与

健康成人男子 6 名にベバントロール塩酸塩 100mg 及び 200mg を単回経口投与した場合、48 時間後までの累積尿中未変化体排泄率は、0.59%及び 1.36%であった。

表 ベバントロール塩酸塩の累積排泄率

投与量 (mg)	被験者数	投与後時間 (hr)	測定化合物	累積排泄率 (投与量に対する%)
100	6	48	未変化体	0.59±0.25
200	6	48	未変化体	1.36±1.00

(Mean±S.D.)

2. 反復投与

健康成人男子 7 名にベバントロール塩酸塩 100mg を 7 日間反復経口投与した場合、1 日目と 7 日目の尿中未変化体排泄量に差が認められず反復投与による影響は認められなかった。

<参考> (排泄率 外国人データ)

健康成人男子 6 名に ¹⁴C-ベバントロール塩酸塩 100mg を経口投与したところ、投与 120 時間後までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は投与量に対し、それぞれ 72.2%及び 15.0%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1)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収縮力低下、末梢動脈拡張、血圧低下等の発現を助長するおそれがある。]
- (2)心原性ショックの患者
[本剤の心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある。]
- (3)うっ血性心不全のある患者
[本剤の心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある。]
- (4)肺高血圧による右心不全のある患者
[本剤の心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある。]
- (5)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
[本剤の心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある。]
- (6)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[動物実験（ラット）で胎児の体重減少が報告されている。
（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）]
- (7)未治療の褐色細胞腫の患者（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（解説）

- (1)血液 pH が 7.2 以下の高度アシドーシスは、生体のカテコールアミン反応性の低下や心筋への直接作用により心機能を低下させることが知られている。本剤の β_1 遮断作用に基づく心機能の抑制がこれを助長するおそれがある。
- (2)心原性ショックは心筋のポンプ機能の低下による循環不全であり、本剤の β_1 遮断作用に基づく心機能の抑制がこれを助長するおそれがある。
- (3)うっ血性心不全は心筋のポンプ機能の低下により、全身の組織代謝の要求に応じた血液を送り出すことができなくなった状態である。本剤の β_1 遮断作用に基づく心機能の抑制がこれを助長するおそれがある。
- (4)右心不全は右室のポンプ機能の低下による循環不全であり、本剤の β_1 遮断作用に基づく心機能の抑制がこれを助長するおそれがある。
- (5)高度の徐脈あるいは高度のブロックのある患者では、カテコールアミンの陽性変時作用（心拍数増加作用）、陽性変伝導作用（心刺激伝導速度増加作用）が不可欠であり、本剤の β_1 遮断作用がこれを抑制するおそれがある。
- (6)ヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は、確立していないので妊婦または妊娠の可能性のある婦人には投与しないこと。
- (7)褐色細胞腫の患者に本剤を投与する場合、本疾患に対する β 遮断薬の投与は急激な昇圧を招くおそれがあるため、必ず α 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断薬を併用する必要がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔「V.2.用法及び用量」の項〕参照

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|---|
| <p>(1) うっ血性心不全のおそれのある患者
〔症状を誘発するおそれがあるので、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。〕</p> <p>(2) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者
〔本剤には β_2 遮断作用も確認されていることから、症状を誘発するおそれがある。〕</p> <p>(3) 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
〔低血糖を起こしやすく、かつ頻脈等の低血糖徴候をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕</p> <p>(4) 重篤な腎機能障害のある患者
〔本剤の血中濃度が上昇することがあるので、低用量から投与を開始することが望ましい。〕</p> <p>(5) 重篤な肝機能障害のある患者
〔薬物代謝の低下により作用等が増強されるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者
〔一般に高齢者では、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、また過度の降圧は好ましくないとされていることから、低用量から投与を開始することが望ましい。〕
〔「VII-9. 高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(7) 小児
〔小児に対しては使用経験がなく、安全性は確立していない。〕
〔「VII-11. 小児等への投与」の項参照〕</p> |
|---|

(解説)

- (1) 高血圧性心不全の既往歴に本剤を投与し左心不全をきたした例が報告されている。本剤の β_1 遮断作用に基づく心機能の抑制が心不全症状を引き起こした可能性があるため、投与に際してはジギタリス剤の併用等を考慮し、慎重に投与すること。
- (2) 本剤は、モルモットの摘出気管標本を用いた実験で、ヒスタミン誘発気管支痙攣に対するイソプロテレノールの抑制作用を減弱させた。
- (3) 低血糖時には反射性に交感神経の緊張が亢進し、肝でのグリコーゲンの分解や糖新生が促進される。同時に β 受容体を介する頻脈、発汗、振戦等の症状が発現する。本剤の β 遮断作用が、血糖値上昇を抑制したり、低血糖徴候を隠蔽する可能性がある。
- (4) 腎障害を伴う高血圧症患者における本剤の C_{max} は、腎機能正常例に比べ約 2 倍に上昇した。過度の血圧低下や副作用の発現を考慮し低用量 (例えば 50mg/日) から投与を開始することが望ましい。
- (5) 本剤は肝で代謝され主として尿中に排泄されることから、肝機能障害のある患者では、代謝・排泄の遅延による副作用発現の可能性がある。
- (6) 本剤では、高齢者 (65 歳以上) に特異的な副作用の発現は認められていないが、一般的に高齢者では、薬物の代謝・排泄機能の低下により副作用が発現しやすく、また過度の降圧により脳梗塞等をきたしやすいとされていることから、症状に応じ低用量 (50mg/日) から投与を開始することが望ましい。

6. 重要な基本的注意事項とその理由及び処置方法

- (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。徐脈又は低血圧の症状が認められた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピン硫酸塩水和物を使用すること。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（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症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。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)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。

(解説)

- (1)過度の心抑制作用を早期に発見、対処するために定期的な心機能検査が必要となる。またアトロピンは、心臓に対する迷走神経の作用を遮断し心拍数を増加させるので必要に応じ使用を考慮すること。
- (2) β 遮断薬の長期投与症例では、 β 受容体の up regulation が生じる可能性がある。
- (3)本剤の β_1 遮断作用が手術患者における心臓の反応力を減弱させる可能性がある。
- (4)本剤の投与によりめまい等の副作用の発現が認められている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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）	過度の交感神経抑制作用により、徐脈、血圧低下等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。	相互に交感神経抑制作用を増強させる可能性がある。
血糖降下薬（インスリン製剤、トルブタミド等）	血糖降下作用が増強され、頻脈等の低血糖徴候をマスクすることがあるので血糖値に注意し、慎重に投与すること。	β 遮断作用により低血糖からの回復を遅らせたり、また、低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクすることがある。
カルシウム拮抗薬（ベラパミル塩酸塩等）	β 遮断薬との併用により、相互に作用が増強され、過度の血圧低下、心機能抑制があらわれることがあるので慎重に投与すること。	相互に陰性変時作用、降圧作用を増強させると考えられる。
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するおそれがあるので、クロニジン中止の際には、あらかじめ本剤を一時休止しておくなど注意すること。	クロニジンの中止により、血中ノルアドレナリンが上昇することがある。 β 遮断薬との併用で β 作用（血管拡張）が遮断され、 α 作用（血管収縮）が強くなり、急激な血圧上昇を起こすと考えられる。
抗不整脈薬（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ので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に心機能抑制作用を増強させる可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び承認後の調査症例 4,899 例中 344 例（7.02%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。
 主な副作用は徐脈、洞性徐脈、動悸等の心拍数・心リズム障害（1.43%）、血清コレステロール上昇、血中尿酸上昇等の代謝・栄養障害（1.35%）であった。
 （2006年6月再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **心不全（0.1%未満）、房室ブロック（1%未満）、洞機能不全（頻度不明）**
 心不全、房室ブロック、洞機能不全（著明な洞性徐脈、洞房ブロック等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **喘息発作、呼吸困難（頻度不明）**
 喘息発作の誘発又は悪化があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	0.1%～1%未満	0.1%未満
精神神経系	めまい、頭痛、頭重感、眠気、不眠	眩暈、不安感
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	肝機能異常（ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇等）	
循環器	徐脈、洞性徐脈、動悸、心胸郭比の増大、血圧低下	胸痛、失神
呼吸器	咳、息切れ	喘鳴
消化器	嘔気、下痢、便秘、口渇	悪心、腹部膨満感、食欲不振、腹部不快感、嘔吐、胃重圧感、口内刺激、
過敏症状 ^{注)}	発疹	湿疹、掻痒感
眼		光視症様症状
泌尿器		排尿困難、頻尿、乏尿
その他	尿酸上昇、総コレステロール上昇、浮腫、倦怠感、CK（CPK）上昇、カリウム上昇	易疲労感、下肢脱力感、顔のほてり

注) 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。

（類薬）β遮断薬の投与により涙液分泌減少等の症状があらわれたとの報告がある。
 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。

(4) 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	長期使用特別調査	合計
①調査症例数	704	3,718	477	4,899
②副作用発現症例数	101	204	39	344
③副作用発現件数	170	297	53	520
④副作用発現症例率 (②/①×100)	14.35%	5.49%	8.18%	7.02%

副作用の種類	副作用等の種類別			
	承認時までの調査	使用成績調査	長期使用特別調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	3例 (0.43)	11例 (0.30)	0例 (0.00)	14例 (0.29)
光線過敏性皮膚炎	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
湿疹	1 (0.14)	1 (0.03)	-	2 (0.04)
かゆみ	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
そう痒感	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
発疹	2 (0.28)	7 (0.19)	-	9 (0.18)
薬疹	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
膠原病	1例 (0.14)	0例 (0.00)	0例 (0.00)	1例 (0.02)
抗核抗体因子陽性	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	15例 (2.13)	37例 (1.00)	6例 (1.26)	58例 (1.18)
音声障害	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
肩こり	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
眩暈	1 (0.14)	2 (0.05)	-	3 (0.06)
もうろう状態	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
頭がぼーっとする	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
うずき	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
頭痛	6 (0.85)	9 (0.24)	-	15 (0.31)
頭重(感)	2 (0.28)	3 (0.08)	2 (0.42)	7 (0.14)
頭部不快感	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
しびれ(感)〔上肢〕	-	-	1 (0.21)	1 (0.02)
頭部しびれ感	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
めまい	5 (0.71)	18 (0.48)	1 (0.21)	24 (0.49)
めまい感	-	-	1 (0.21)	1 (0.02)
ふらつき(感)	-	2 (0.05)	1 (0.21)	3 (0.06)
ふらふら(感)	-	2 (0.05)	-	2 (0.04)
自律神経系障害	0例 (0.00)	1例 (0.03)	0例 (0.00)	1例 (0.02)
一過性虚脱	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
視覚障害	1例 (0.14)	0例 (0.00)	0例 (0.00)	1例 (0.02)
光視症様症状	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
聴覚・前庭障害	0例 (0.00)	1例 (0.03)	0例 (0.00)	1例 (0.02)
耳鳴	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
その他の特殊感覚器障害	0例 (0.00)	1例 (0.03)	0例 (0.00)	1例 (0.02)
苦味	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
精神障害	7例 (0.99)	12例 (0.32)	1例 (0.21)	20例 (0.41)

眠 気	4 (0.57)	9 (0.24)	1 (0.21)	14 (0.29)
不 安	1 (0.14)	1 (0.03)	-	2 (0.04)
不 眠 (症)	2 (0.28)	3 (0.08)	-	5 (0.10)

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (つづき)

副作用の種類	副作用等の種類別			
	承認時までの調査	使用成績調査	長期使用特別調査	合計
消化管障害	9例 (1.28)	27例 (0.73)	3例 (0.63)	39例 (0.80)
嘔 気	2 (0.28)	5 (0.13)	-	7 (0.14)
悪 心	1 (0.14)	2 (0.05)	-	3 (0.06)
嘔 吐	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
下 痢	1 (0.14)	5 (0.13)	1 (0.21)	7 (0.14)
口 内 刺 激	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
口 渴	2 (0.28)	4 (0.11)	-	6 (0.12)
歯 肉 腫 脹	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
胸 や け	-	2 (0.05)	-	2 (0.04)
食 欲 不 振	1 (0.14)	2 (0.05)	-	3 (0.06)
腹 痛	-	-	2 (0.42)	2 (0.04)
胃 不 快 感	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
胃 痛	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
腹 部 不 快 感	1 (0.14)	1 (0.03)	-	2 (0.04)
心 窩 部 痛	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
胃 重 感	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
便 秘	1 (0.14)	5 (0.13)	-	6 (0.12)
腹 部 膨 満 感	1 (0.14)	2 (0.05)	-	3 (0.06)
肝臓・胆管系障害	15例 (2.13)	14例 (0.38)	3例 (0.63)	32例 (0.65)
肝機能異常	-	-	3 (0.63)	3 (0.06)
G O T 上 昇	11 (1.56)	9 (0.24)	-	20 (0.41)
G P T 上 昇	12 (1.70)	14 (0.38)	-	26 (0.53)
ビリルビン値上昇	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
代謝・栄養障害	29例 (4.12)	26例 (0.70)	11例 (2.31)	66例 (1.35)
A l - p 上 昇	1 (0.14)	2 (0.05)	-	3 (0.06)
L D H 上 昇	3 (0.43)	6 (0.16)	-	9 (0.18)
血清リン上昇	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
C P K 上 昇	5 (0.71)	1 (0.03)	2 (0.42)	8 (0.16)
血清カリウム上昇	6 (0.85)	1 (0.03)	-	7 (0.14)
空腹時血糖値上昇	1 (0.14)	-	1 (0.21)	2 (0.04)
高コレステロール血症	-	-	1 (0.21)	1 (0.02)
血清コレステロール上昇	6 (0.85)	9 (0.24)	4 (0.84)	19 (0.39)
血清ナトリウム上昇	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
高尿酸血症	-	-	1 (0.21)	1 (0.02)
血中尿酸上昇	7 (0.99)	10 (0.27)	2 (0.42)	19 (0.39)
低 血 糖	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
血 糖 低 下	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
血中コレステロール減少	-	-	1 (0.21)	1 (0.02)
血清総蛋白減少	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)

尿糖陽性	2 (0.28)	-	-	2 (0.04)
尿糖	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
トリグリセライド上昇	1 (0.14)	1 (0.03)	-	2 (0.04)
内分泌障害	0例 (0.00)	1例 (0.03)	0例 (0.00)	1例 (0.02)
甲状腺機能亢進症	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

副作用の種類	副作用等の種類別			
	承認時までの調査	使用成績調査	長期使用特別調査	合計
心・血管障害(一般)	5例 (0.71)	12例 (0.32)	1例 (0.21)	18例 (0.37)
血圧上昇	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
心不全	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
血圧低下	-	5 (0.13)	1 (0.21)	6 (0.12)
CRP陽性	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
心胸比増大	4 (0.57)	5 (0.13)	-	9 (0.18)
心拍数・心リズム障害	7例 (0.99)	56例 (1.51)	7例 (1.47)	70例 (1.43)
AVブロック,第一度	-	1 (0.03)	1 (0.21)	2 (0.04)
AVブロック,第二度	-	1 (0.03)	1 (0.21)	2 (0.04)
AVブロック	-	-	1 (0.21)	1 (0.02)
期外収縮	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
心室性期外収縮	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
上室性頻脈	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
徐脈	2 (0.28)	27 (0.73)	3 (0.63)	32 (0.65)
洞性徐脈	3 (0.43)	13 (0.35)	-	16 (0.33)
動悸	2 (0.28)	10 (0.27)	1 (0.21)	13 (0.27)
洞房ブロック	-	3 (0.08)	-	3 (0.06)
血管(心臓外)障害	0例 (0.00)	1例 (0.03)	0例 (0.00)	1例 (0.02)
レイノー現象	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
呼吸器系障害	3例 (0.43)	10例 (0.27)	1例 (0.21)	14例 (0.29)
異和感〔咽頭〕	-	-	1 (0.21)	1 (0.02)
呼吸困難	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
息切れ	1 (0.14)	4 (0.11)	-	5 (0.10)
息苦しい	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
咳	2 (0.28)	4 (0.11)	-	6 (0.12)
咳嗽	-	1 (0.03)	-	1 (0.02)
喘鳴	1 (0.14)	1 (0.03)	-	2 (0.04)
赤血球障害	2例 (0.28)	2例 (0.05)	3例 (0.63)	7例 (0.14)
貧血	-	2 (0.05)	2 (0.42)	4 (0.08)
赤血球減少	2 (0.28)	-	1 (0.21)	3 (0.06)
ヘマトクリット値減少	1 (0.14)	-	1 (0.21)	2 (0.04)
ヘモグロビン減少	1 (0.14)	-	1 (0.21)	2 (0.04)
白血球・網内系障害	15例 (2.13)	5例 (0.13)	1例 (0.21)	21例 (0.43)
好中球減少	1 (0.14)	-	-	1 (0.02)
好中球增多	2 (0.28)	-	-	2 (0.04)

好酸球増多(症)	5 (0.71)	1 (0.03)	—	6 (0.12)
単球減少	1 (0.14)	—	—	1 (0.02)
単球増多(症)	1 (0.14)	1 (0.03)	—	2 (0.04)
白血球減少(症)	3 (0.43)	1 (0.03)	1 (0.21)	5 (0.10)
白血球増多(症)	3 (0.43)	2 (0.05)	—	5 (0.10)
リンパ球減少	1 (0.14)	—	—	1 (0.02)
リンパ球増多(症)	1 (0.14)	—	—	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	1例 (0.14)	1例 (0.03)	0例 (0.00)	2例 (0.04)
血小板減少(症)	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
血小板増加	1 (0.14)	—	—	1 (0.02)

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (つづき)

副作用の種類	副作用等の種類別			
	承認時までの調査	使用成績調査	長期使用特別調査	合計
泌尿器系障害	15例 (2.13)	11例 (0.30)	7例 (1.47)	33例 (0.67)
血中クレアチン上昇	7 (0.99)	6 (0.16)	4 (0.84)	17 (0.35)
尿蛋白陽性	1 (0.14)	—	1 (0.21)	2 (0.04)
尿中赤血球増加	2 (0.28)	—	—	2 (0.04)
尿中白血球増加	2 (0.28)	—	—	2 (0.04)
排尿困難	1 (0.14)	2 (0.05)	—	3 (0.06)
BUN上昇	8 (1.14)	4 (0.11)	6 (1.26)	18 (0.37)
尿量減少	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
頻尿	1 (0.14)	2 (0.05)	—	3 (0.06)
一般的全身障害	10例 (1.42)	28例 (0.75)	2例 (0.42)	40例 (0.82)
顔面浮腫	1 (0.14)	2 (0.05)	1 (0.21)	4 (0.08)
胸痛	—	2 (0.05)	—	2 (0.04)
胸部圧迫感	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
胸部不快感	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
全身浮腫	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
易疲労感	1 (0.14)	2 (0.05)	—	3 (0.06)
倦怠(感)	3 (0.43)	7 (0.19)	1 (0.21)	11 (0.22)
気分不良	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
全身倦怠(感)	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
不快感	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
浮腫	—	7 (0.19)	—	7 (0.14)
顔のほてり	1 (0.14)	—	—	1 (0.02)
のぼせ(感)	—	1 (0.03)	—	1 (0.02)
下肢浮腫	—	2 (0.05)	—	2 (0.04)
下肢脱力感	1 (0.14)	2 (0.05)	—	3 (0.06)
下肢痛	1 (0.14)	—	—	1 (0.02)
意欲低下	2 (0.28)	—	—	2 (0.04)
動作緩慢	1 (0.14)	—	—	1 (0.02)

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 承認時

表 年齢別副作用発現状況

年齢(歳)	総症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)
22～64	565	34	45	6.0
65～83	139	13	16	9.4
総計	704	47	61	6.7

表 重症度別副作用発現状況

病期分類	総症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)	
WHO	I	179	11	12	6.1
	II	498	31	42	6.2
	III	26	5	7	19.2
	不明	1	0	0	0.0
東大3内科 科血圧 分類 (1984)	0	8	1	1	12.5
	1	68	4	4	5.9
	2	500	31	42	6.2
	3	128	11	14	8.6
総計	704	47	61	6.7	

表 合併症有無別副作用発現状況

合併症	総症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)
無	360	20	27	5.6
有	344	27	34	7.8
総計	704	47	61	6.7

表 併用薬剤有無別副作用発現状況

併用薬	総症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)
無	318	21	27	6.6
有	386	26	34	6.7
総計	704	47	61	6.7

2) 再審査時

背景因子	層別区分	症例数	副作用有	発現率%	検定結果	
全症例		3,718	204	5.49	—	
性別	男性	1,697	87	5.13	χ^2 : N. S.	
	女性	2,021	117	5.79		
年齢	15歳未満	0	0	—	U: N. S.	
	15～64歳	2,043	100	4.89		
	65歳以上	1,675	104	6.21		
年齢 (10歳区切り)	20歳未満	1	0	0.00	U: N. S.	
	20～29歳	14	1	7.14		
	30～39歳	71	3	4.23		
	40～49歳	503	28	5.57		
	50～59歳	913	36	3.94		
	60～69歳	1,099	68	6.19		
	70歳以上	1,117	68	6.09		
体重	40kg未満	52	2	3.85	U: N. S.	
	40～50kg未満	320	18	5.63		
	50～60kg未満	693	36	5.19		
	60～70kg未満	643	31	4.82		
	70kg以上	349	20	5.73		
	不明・未記載	1,661	97	5.84		
区分	入院	189	11	5.82	χ^2 : N. S.	
	外来	3,378	185	5.48		
	入院⇔外来	151	8	5.30		
WHO 病期分類	I	2,365	120	5.07	U: p<0.05	
	II	962	57	5.93		
	III	226	22	9.73		
	不明・未記載	165	5	3.03		
罹病期間	1年未満	580	20	3.45	U: p<0.05	
	1年以上、5年未満	656	39	5.95		
	5年以上、10年未満	343	20	5.83		
	10年以上	288	24	8.33		
	不明・未記載	1,851	101	5.46		
アレルギー歴	無	3,504	178	5.08	χ^2 : p<0.05	
	有	127	15	11.81		
	不明・未記載	87	11	12.64		
合併症	無	1,568	68	4.34	χ^2 : p<0.05	
	有	2,150	136	6.33		
	肝障害	無	1,760	113	6.42	χ^2 : N. S.
		有	390	23	5.90	
	腎障害	無	1,961	117	5.97	χ^2 : p<0.05
		有	189	19	10.05	
	気道障害	無	2,089	133	6.37	χ^2 : N. S.
		有	61	3	4.92	
	糖尿病	無	1,811	110	6.07	χ^2 : N. S.
		有	339	26	7.67	
	高脂血症	無	1,481	97	6.55	χ^2 : N. S.
		有	669	39	5.83	
	心疾患	無	1,652	94	5.69	χ^2 : p<0.05
		有	498	42	8.43	
血管系障害	無	1,858	109	5.87	χ^2 : p<0.05	
	有	292	27	9.25		

N. S. : 有意差無し

再審査時（つづき）

背景因子	層別区分	症例数	副作用有	発現率%	検定結果	
併用薬剤	無	1,207	50	4.14	χ^2 :p<0.05	
	有	2,511	154	6.13		
	交感神経抑制剤	無	2,484	151	6.08	χ^2 :N. S.
		有	27	3	11.11	
	クロニシン	無	2,509	154	6.14	χ^2 :N. S.
		有	2	0	0.00	
	血糖降下薬	無	2,361	146	6.18	χ^2 :N. S.
		有	150	8	5.33	
	カルシウム拮抗薬	無	1,463	85	5.81	χ^2 :N. S.
		有	1,048	69	6.58	
	抗不整脈薬	無	2,457	151	6.15	χ^2 :N. S.
		有	54	3	5.56	
	β 遮断薬	無	2,459	148	6.02	χ^2 :N. S.
有		52	6	11.54		
降圧利尿薬	無	2,352	143	6.08	χ^2 :N. S.	
	有	159	11	6.92		
ACE阻害薬	無	1,938	119	6.14	χ^2 :N. S.	
	有	573	35	6.11		
併用療法	無	1,967	101	5.13	χ^2 :N. S.	
	有	1,750	103	5.89		
	不明・未記載	1	0	0.00		
薬物療法 (前治療薬)	無	1,845	80	4.34	χ^2 :p<0.05	
	有	1,806	122	6.76		
	不明・未記載	67	2	2.99		
1日投与量 (最大)	25mg	15	2	13.33	U:N. S.	
	50mg	538	30	5.58		
	100mg	2,690	150	5.58		
	150mg	54	0	0.00		
	200mg	420	21	5.00		
	(注1)不明・未記載	1	1	100.00		
1日投与量 (最終)	25mg	20	2	10.00	U:p<0.05	
	50mg	573	38	6.63		
	100mg	2,660	146	5.49		
	150mg	55	0	0.00		
	200mg	408	17	4.17		
	(注1)不明・未記載	2	1	50.00		
投与開始時 脈拍数 (回/分)	60未満	103	7	6.80	U:N. S.	
	60以上、70未満	595	43	7.23		
	70以上、80未満	991	40	4.04		
	80以上	1,111	57	5.13		
	不明・未記載	918	57	6.21		
診断名	本態性高血圧症	3,665	203	5.54	χ^2 :N. S.	
	腎性高血圧	40	0	0.00		
	他	13	1	7.69		
投与期間 (累積) (注2)	～14日	3,715	73	1.97	U:p<0.05	
	15日～28日	3,576	40	1.12		
	29日～56日	3,422	35	1.02		
	57日～84日	3,181	26	0.82		
	85日～	2,956	27	0.91		
	不明・未記載	3	3	100.00		
総投与量 (累積) (注3)	～1.4g	3,713	75	2.02	U:p<0.05	
	1.4g超～2.8g	3,551	42	1.18		
	2.8g超～5.6g	3,389	35	1.03		
	5.6g超～8.4g	2,928	25	0.85		
	8.4g超～	2,575	24	0.93		
	不明・未記載	5	3	60.00		

(注1) 75mgの1例を含む(副作用 有)

(注2) 副作用発現までの投与期間

(注3) 副作用発現までの総投与量

N. S. :有意差無し

(5) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、湿疹、痒痒感があらわれることがある（発現頻度：0.1%～1%未満）ので、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。

9. 高齢者への投与

高齢者には、次のことに注意し低用量（症状に応じ、例えば 50mg/日）から投与を開始するなど、経過を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。（「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）

- 1) 一般に高齢者では、腎機能等の生理機能が低下していることが多い。また、過度の降圧は好ましくないとされている。
- 2) 休薬する場合は、徐々に減量する。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

10. 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。
[動物実験（ラット）で高用量投与により胎児の体重減少が報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
[動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

症状：本剤の過量投与により徐脈、心不全、気管支痙攣、低血糖等を起こす可能性がある。

処置：本剤の過量投与に対する特別な処置法はない。本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等を行うこと。他のβ遮断薬の過量投与例では次の処置が報告されている。

- 1) 徐脈：アトロピン硫酸塩水和物を投与し、更に必要に応じてイソプロテレノール等の投与を考慮する。またグルカゴンが有効であったとの報告がある。
- 2) 低血圧：アドレナリン等を投与する。
- 3) 急性心不全：ジギタリス剤や利尿薬の投与、酸素吸入等の治療を行う。グルカゴンが有効であったとの報告がある。
- 4) 気管支痙攣：イソプロテレノールやテオフィリン製剤等を投与する。
- 5) 低血糖：ブドウ糖を投与する。

14. 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。]

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

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」参照）

(2) 副次的薬理作用

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響²⁶⁾

試験項目	動物種 (例数)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
自発運動量	マウス (5~10)	p.o.	50, 100	100mg/kgで減少 (投与後1, 2時間: 二峰性)
筋弛緩作用(懸垂法)	マウス(10)	p.o.	25, 50, 100	作用なし
運動協調性(回転棒法)	マウス(10)	p.o.	25, 50, 100	影響なし
正常体温	ラット(8)	p.o.	100, 200	影響なし
抗痙攣作用 (1)最大電撃痙攣	マウス(10)	p.o.	25, 50, 100	作用なし
(2)ペンテトラゾール痙攣	マウス(10)	p.o.	25, 50, 100	作用なし
睡眠延長作用	マウス(10)	p.o.	25, 50, 100	作用なし
鎮痛作用(圧刺激法)	マウス(8)	p.o.	50, 100	作用なし

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響²⁶⁾

試験項目	動物種 (例数)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
血圧(BP)・心拍数 (HR)・血流量・呼 吸・心電図	イヌ (5~6)	i.v.	0.3, 1, 3	BP:持続性のある用量依存的な 下降 HR:持続的な減少 血流量(大腿, 総頸動脈):減少 呼吸:影響なし 心電図:R-Rの延長
血圧・心拍数変化 (Cardiovascular test)	ネコ (4)	i.v.	0.3, 1, 3	用量依存的な血圧下降, 心拍数 の減少 ACh刺激 BP:影響なし HR: 1 mg/kgより抑制 VNS BP, HR:影響なし Epi刺激 BP: 0.3mg/kgより降 圧相の抑制, 昇圧 相の増強 HR: 3 mg/kgで抑制 BCO BP, HR: 0.3mg/kgよ り軽度抑制 Iso刺激 BP, HR: 3 mg/kgで抑 制

ACh: アセチルコリン, BCO: 両側総頸動脈閉塞, Epi: エピネフリン, Iso: イソプロテ
レノール, VNS: 迷走神経刺激

3) 尿量及び電解質に及ぼす影響²⁶⁾

試験項目	動物種 (例数)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
尿量	ラット(15)	p.o.	50, 100, 200	100mg/kg以上で減少
電解質	ラット(15)	p.o.	50, 100, 200	100mg/kgでのみNa ⁺ , Cl ⁻ 減少 200mg/kgでK ⁺ 増加, Na ⁺ /K ⁺ 低下

4) 脂質代謝に対する作用^{27),28)}

1. 血漿脂質濃度に対する作用 (*in vivo*; ラット)

ラットを用いて、ベバントロール塩酸塩を14日間連続腹腔内投与した後、血漿脂質濃度を測定したところ、総コレステロール及びLDL-コレステロール濃度の有意な低下が認められた。

表 降圧薬のラット血漿脂質濃度に対する作用

薬物	用量 (mg/kg/日) i. p., 14日間	例数	血漿脂質濃度 (mg/dL)		
			トリグリセド	総コレステロール	LDL-コレステロール
対照(生理食塩液)	—	6	165±20	76±4	38±1
ベバントロール塩酸塩	3	6	121±12	77±6	34±2
	10	6	104±12	61±2*	27±2*
プラゾシン塩酸塩	3	6	138±14	81±2	38±3
	10	6	104±13	65±3	26±2*
対照(生理食塩液)	—	8	131±28	66±3	29±2
プロプラノール塩酸塩	3	8	129±17	63±3	30±2
	10	8	175±16	71±4	36±2

(Mean±S. E. *p<0.05 対照群との比較: Bonferroni 法による多重比較検定)

2. 血管平滑筋の脂質代謝に対する作用 (*in vitro* ラット)

脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの胸部大動脈由来の培養平滑筋細胞を用い、ベバントロール塩酸塩の培養細胞内コレステロール含量に及ぼす作用を検討した。

その結果、本薬は10⁻⁷~10⁻⁵Mの範囲で、濃度に依存して平滑筋細胞のコレステロール含量を低下させた。

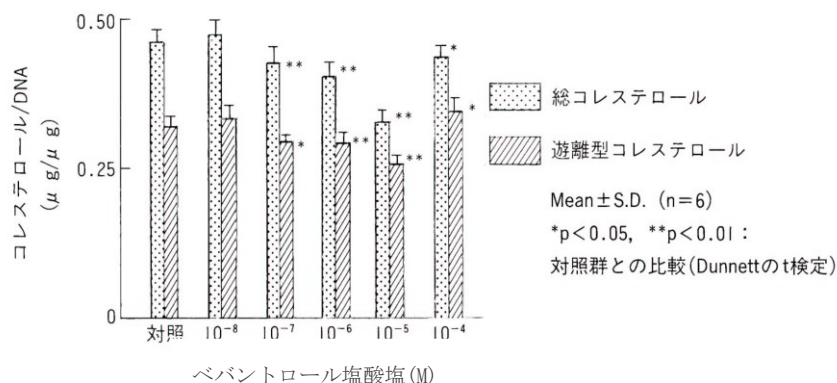


図 培養平滑筋細胞のコレステロール含量に対するベバントロール塩酸塩の作用
(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット大動脈由来)

(4) その他の薬理試験

体性神経系では、ラット横隔膜神経筋標本の神経刺激を高濃度 (10^{-4} M) で抑制した。また、自律神経系および平滑筋では、モルモット摘出回腸標本を用いた各種活性薬 (アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、バリウム) による収縮並びにラット摘出子宮の自動運動を 10^{-5} M 以上で抑制した。これらの抑制作用は、ベバントロール塩酸塩の有する膜安定化作用などに基づく非特異的な作用と考えられた。さらに、ベバントロール塩酸塩の消化器系に及ぼす影響は弱く、臨床使用上問題になるものでないと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁹⁾

ラット (SD 系) では、各投与経路 (経口、腹腔内、静脈内) で死亡に先行して呼吸困難及び間代性痙攣が認められ、生存した動物では無関心、振戦、呼吸減少、異常な身のこなしなどの抑制症状を示した。症状の発現は経口投与の場合、投与後 6 時間まで、腹腔内投与で 3 時間まで、静脈内投与では 0.5 時間以内で顕著であり、その後徐々に消失した。

イヌ (ビーグル) の経口投与では、雄の 472.5mg/kg 投与で 2 例中 1 例がこわばりを伴う起立困難を呈して死亡した。雌では嘔吐、歯肉蒼白、歩行異常、液状及び粘液便、震え、鎮静、異常呼吸等の症状がみられたものの、死亡例は認められなかった。

表 ラット及びイヌにおける急性毒性 (LD₅₀ 値、mg/kg)

動物種		経口	腹腔内	静脈内
SD系ラット	♂	512 (481~549)	177 (148~216)	25.1 (20.8~30.3)
	♀	460 (421~515)	130 (110~155)	27.0 (22.9~32.7)
ビーグル犬	♂	436 (251~757)	-	-

※()内は95%信頼限界

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性^{30),31)}

ラット (SD 系) に 20、60、180、540mg/kg/日、イヌ (ビーグル) に 12、30、75mg/kg/日を 3 ヶ月間投与した結果、ラットでは 180mg/kg 以上の群で流涎、鎮静、眼瞼下垂が、540mg/kg 群では更に伏臥時に痙攣が認められ、投与 1 ヶ月目ころより体重の増加抑制、摂餌量の低下、死亡例が認められた。また総コレステロールの上昇、トリグリセリドの低下がみられた。死亡したラットの死因は、病理組織学的検査から急性循環障害による呼吸不全が推察された。

イヌでは 30mg/kg 以上の群で自発運動の減少、振戦、心拍数減少、R-R 及び Q-T 間隔の延長並びに T 波の増高、総蛋白減少が認められた。

75mg/kg 群では下痢、血便、LDH 及びトリグリセリドの増加がみられた。死亡例はなかった。

毒性学的無影響量はラットで 60mg/kg/日、イヌでは 12mg/kg/日であった。

2.慢性毒性^{32),33)}

ラット (SD 系) に 20、60、180mg/kg/日、イヌ (ビーグル) に 5、15、45mg/kg/日をそれぞれ 12 ヶ月間反復経口投与した結果、ラットでは流涎、摂水量増加、尿量増加傾向、赤血球、ヘモグロビン量などの減少、白血球数、網赤血球率の増加がみられた。また、アルブミン、A/G 比、トリグリセリドの減少、ALP の増加、カリウムの増加、軽度の顎下腺細胞萎縮がみられた。

イヌでは、自発運動の減少や振戦、粘液便、下痢便、流涎、嘔吐、カリウム排泄量減少がみられた。

毒性学的無影響量はラットで 60mg/kg/日、イヌでは 15mg/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1.妊娠前・妊娠初期投与試験³⁴⁾

ラット (SD 系) に 25、50、100mg/kg/日を経口投与した結果、雄の 100mg/kg 群で流涎がみられたが、交尾率及び授・受胎率に異常は認められず、妊娠母動物及び妊娠末期胎児観察においても特記すべき変化は認められなかった。

毒性学的無影響量は、親動物および胚・胎児とも 100mg/kg/日であった。

2.器官形成期投与試験^{34),35)}

ラット (SD 系) に 40、100、250mg/kg/日、ウサギ (ニューランド・ホワイト) に 25、50、100mg/kg/日を経口投与した結果、ラットでは 250mg/kg 群で母動物に流涎・自発的運動の減少、伏臥及び一過性の摂餌量減少がみられ、胎児体重の減少及びこれに伴う中手骨の化骨遅延、出生児の離乳後体重増加量の減少がみられた。

ラット及びウサギにおいていずれも母動物の妊娠状態等に異常はみられず、催奇形性は認められなかった。

毒性学的無影響量は、ラットでは母動物、胎児及び出生児とも 100mg/kg/日、ウサギでは母動物及び胎児とも 100mg/kg/日であった。

3.周産期・授乳期投与試験³⁴⁾

ラット (SD 系) に 25、50、100mg/kg/日を投与した結果、50mg/kg 以上の群の母動物に流涎、出生児に体重増加抑制がみられたが、母動物の分娩及び哺育状態に特記すべき影響はみられず、出生児の機能、行動、学習及び生殖能力に異常はみられなかった。

毒性学的無影響量は、母動物、出生児とも 25mg/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性

1.変異原性³⁶⁾

チャイニーズハムスターの培養肺細胞を用いた染色体試験 (*in vitro*) により弱いながら染色体異常誘発性を有するものと推察された。

2.その他

抗原性 (モルモット³⁷⁾、マウス³⁸⁾) 及び癌原性 (マウス³⁹⁾、ラット⁴⁰⁾) はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：カルバン錠 25・50・100

劇薬

処方せん医薬品^{注)}（注一医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：ベバントロール塩酸塩

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

カルバン錠 25:100錠(10錠×10)

カルバン錠 50:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)、
700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

カルバン錠 100:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

7. 容器の材質

P T P：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

外装（ピロー）：ポリエチレン、セロファンを主成分としたラミネートフィルム

外装（バラ）：ポリエチレン容器

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アテノロール、カルベジロール等

9. 国際誕生年月日

1995年3月31日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1995年3月31日

承認番号：カルバン錠 25 07AM0433

カルバン錠 50 07AM0434

カルバン錠 100 07AM0435

11. 薬価基準収載年月日

1995年5月26日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2006年6月26日

再審査結果：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。

14. 再審査期間

1995年3月31日～2001年3月30日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
カルバン錠 25	103008202	2149036F1020	610407019
カルバン錠 50	103009902	2149036F2026	610407020
カルバン錠 100	103010502	2149036F3022	610407021

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本ケミファ (株) 集計
- 2) 杉本孝一他 臨床薬理 20 (3), 551-564, 1989.
- 3) 荒川規矩男他 臨床医薬 8 (8), 1909-1925, 1992.
- 4) 荒川規矩男他 臨床医薬 8 (8), 1927-1940, 1992.
- 5) 荒川規矩男他 臨床医薬 8 (9), 2095-2123, 1992.
- 6) 荒川規矩男他 臨床医薬 8 (9), 2147-2191, 1992.
- 7) 猿田享男他 臨床医薬 8 (9), 2125-2145, 1992.
- 8) 小林 正他 薬理と治療 20 (9), 3499-3516, 1992.
- 9) 西岡浩一郎他 薬理と治療 20 (5), 1737-1745, 1992.
- 10) I.Takayanagi, et al.:Gen. Pharmac. 18 (1), 87-89, 1987.
- 11) S.G.Hastings, et al.:Arch. Int. Pharmacodyn.226, 81-99, 1977.
- 12) K.Shiraishi, et al.:Gen.Pharmac. 23 (5), 843-845, 1992.
- 13) 日本ケミファ (株) 社内資料
- 14) ワーナー・ランバート (現 ファイザー製薬) 社内資料
- 15) 日本ケミファ (株) 社内資料
- 16) 竹田和義他 臨床医薬 8 (10),2507-2527, 1992.
- 17) ワーナー・ランバート (現 ファイザー製薬) 社内資料
- 18) J.J.MacNeil, et al.:J.Cardiovasc Pharmacol. 8 (6), 1201-1207, 1986
- 19) 市川雅之他 薬理と治療 20 (5), 1695-1708, 1992.
- 20) 日本ケミファ (株) 社内資料
- 21) 市川雅之他 薬理と治療 20 (5), 1709-1721, 1992.
- 22) ワーナー・ランバート (現 ファイザー製薬) 社内資料
- 23) ワーナー・ランバート (現 ファイザー製薬) 社内資料
- 24) 日本ケミファ (株) 社内資料
- 25) 日本ケミファ (株) 社内資料
- 26) 平手謙二他 応用薬理 44 (2), 167-187, 1992.
- 27) ワーナー・ランバート (現 ファイザー製薬) 社内資料
- 28) 日本ケミファ (株) 社内資料
- 29) D.R.Algate, et al. 薬理と臨床 2 (1), 5-14, 1992.
- 30) 松浦正男他 薬理と臨床 2 (1), 15-48, 1992.
- 31) 青木道子他 基礎と治療 25 (13), 3905-3935, 1991.
- 32) 常見邦順他 薬理と臨床 2 (1), 49-87, 1992.
- 33) 釜田 悟他 基礎と治療 25 (13), 3937-3963, 1991.
- 34) 棚橋邦雄他 薬理と臨床 1 (7), 365-382, 1991.
- 35) 松浦正男他 薬理と臨床 1 (7), 383-389, 1991.
- 36) ワーナー・ランバート (現 ファイザー製薬) 社内資料

- 37) 日本ケミファ（株）社内資料
- 38) 日本ケミファ（株）社内資料
- 39) ワーナー・ランバート（現 ファイザー製薬）社内資料
- 40) 日本ケミファ（株）社内資料

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベバントロール塩酸塩は、米国ワナー・ランバート社（現 米国ファイザー社）より開発され、韓国にて発売されている。

国名	韓国
会社名	LG 化学株式会社
販売名	Calvan
剤形・規格	50mg/100mg
発売年	1998 年
効能又は効果	高血圧症
用法及び用量	1 回 50～100mg、1 日 2 回

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 備考

その他の関連資料

