

α β 遮断性降圧剤劇薬、処方箋医薬品^注

日本薬局方

ラベタロール塩酸塩錠

ラベタロール塩酸塩錠50mg「トーフ」**ラベタロール塩酸塩錠100mg「トーフ」**

LABETALOL HYDROCHLORIDE TABLETS 50mg “TOWA” / TABLETS 100mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠50mg	錠100mg
承認番号	22500AMX01119	22500AMX01120
販売開始	1992年7月	







2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある〕
- 2.2 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロックのある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕
- 2.3 心原性ショックの患者、肺高血圧による右心不全のある患者、うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある〕
- 2.4 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮させ、症状を誘発又は悪化させるおそれがある〕

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ラベタロール塩酸塩錠 50mg「トーフ」	ラベタロール塩酸塩錠 100mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 ラベタロール塩酸塩 ……………50mg	日局 ラベタロール塩酸塩 ……………100mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	ラベタロール塩酸塩錠 50mg「トーフ」	ラベタロール塩酸塩錠 100mg「トーフ」	
性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
識別コード	本体	Tw/AS50(表/裏)	Tw/AS100(表/裏)
	包装	Tw. AS ₅₀	Tw. AS ₁₀₀
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)	6.6	8.1	
厚さ(mm)	2.6	3.3	
質量(mg)	80	155	

4. 効能又は効果

- 本態性高血圧症
- 褐色細胞腫による高血圧症

6. 用法及び用量

通常成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査（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、必要に応じて対症療法を行うこと。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- 8.2 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）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。[9.8.2参照]
- 8.3 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- 8.4 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。

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 うっ血性心不全のおそれのある患者
観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.2 房室ブロック（Ⅰ度）のある患者
β遮断剤において房室伝導時間が延長するとの報告がある。
 - 9.1.3 末梢循環障害のある患者
末梢循環障害の症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.4 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者
低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。
 - 9.1.5 甲状腺中毒症の患者
休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。また、β遮断剤において中毒症状をマスクすることがあるとの報告がある。
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 重篤な腎障害のある患者
降圧に伴う腎灌流圧の低下により、症状を悪化させるおそれがある。また、腎臓は主要な排泄経路であるので、血中濃度が上昇するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。本剤は主として肝臓で代謝されるので、代謝速度が低下して血中濃度が上昇するおそれがある。
- 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。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下とならないよう注意すること。胎児及び新生児に血圧低下、徐脈等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。妊婦への投与例において、胎児に徐脈等、新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められたとの報告がある。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することが報告されている。

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。

9.8 高齢者

以下の点に注意し、少量から投与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。

9.8.1 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

9.8.2 休薬を要する場合は、徐々に減量する。[8.2参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に抑制的に作用する他の薬剤	過剰の交感神経抑制をきたすことがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意する。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、β遮断作用により低血糖の回復を遅らせる。
麻酔剤 セボフルラン等	過剰の交感神経抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど注意する。又は麻酔の導入前にアトロピンを静脈内投与しておくこと。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には、用量に注意する。	相加的に作用（陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用）を増強させる。
抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド等	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン等	併用により振戦があらわれやすいとの報告がある。	本剤との併用によりイミプラミンの水酸化が阻害され、イミプラミンのAUCが増加したとの報告がある ¹⁾ 。
シメチジン	併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には減量するなど慎重に投与すること。	シメチジンが本剤の肝での代謝を抑制し、本剤のクリアランスが減少し、血中濃度が上昇する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	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ので注意すること。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。併用する場合には、必要に応じて用量調整を行うこと。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	本剤との相互作用により高血圧症、徐脈が発現するおそれがあるので注意すること。	本剤のβ遮断作用により交感神経刺激剤のα刺激作用が優位となる。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うっ血性心不全（頻度不明）

11.1.2 肝壊死等の重篤な肝障害、黄疸（いずれも頻度不明）

定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、このような患者には再投与しないこと。

11.1.3 SLE様症状（筋肉痛、関節痛、抗核抗体陽性）、乾癬（いずれも頻度不明）^{2),3)}

11.1.4 ミオパシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%～5%	1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒、呼吸困難	発疹、発熱、血管浮腫
皮膚			苔癬様皮膚疹
精神神経系	頭痛、不眠、眠気		しびれ感、振戦、抑うつ
循環器	めまい・たちくらみ	徐脈	胸痛、房室ブロック、末梢循環障害（レイノー症状の悪化、冷感等）
呼吸器			喘息様症状、気管支痙攣
消化器	悪心・嘔吐、胃痛	便秘	腹痛、消化不良、口渇
泌尿器			尿閉
肝臓			AST、ALT、γ-GTP、Al-P等の上昇
腎臓			BUNの上昇
眼			霧視、また、β遮断剤の投与により、涙液分泌減少等があらわれたとの報告がある。 ^{注)}
その他	倦怠感	鼻閉	頭皮異常感、浮腫、筋肉痛、CKの上昇、疲労感、発汗、悪寒、陰萎、勃起不全、性欲減退、射精不能

注) 角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため、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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤投与中の患者では、蛍光法を用いる血中及び尿中カテコールアミン、VMA (Vanillyl mandelic acid) の測定値をみかけ上増加させる可能性があるため、これらの検査は本剤投与前に行うこと（本剤は、アルカリ溶液中にて励起波長334nmで蛍光を発生し、その蛍光波長は412nmである）⁴⁾。

12.2 本剤投与中の患者において、MIBG (metaiodobenzylguanidine) を用いた臨床検査（シンチグラフィ）を実施したところ、MIBGの取り込みが阻害され、臨床検査結果に影響を与えたという報告があるので、本剤投与中の患者においてMIBGを用いた臨床検査を実施する場合には注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、過度の起立性低血圧、徐脈などの重度の心血管系作用が発現する可能性がある。本剤の過量投与後の乏尿性腎不全が報告されている。

13.2 処置

下肢を挙上させ患者を仰臥位にし、必要に応じて次のような処置を行う。

- ・心不全：強心配糖体や利尿薬を投与する。
- ・気管支痙攣：吸入β₂刺激薬を投与する。
- ・徐脈：アトロピン硫酸塩水和物を静注する。

血液循環を改善させるため、反応をみながらノルアドレナリン投与を繰り返す。

必要に応じて、心臓ペースングを適用すること。

なお、透析により血中から除去できるラベタロール塩酸塩は1%以下である。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 褐色細胞腫の患者に投与した場合に高血圧が悪化したとの報告がある⁵⁾。

15.1.2 重篤なアナフィラキシーの既往歴のある患者では、β遮断剤服用により、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抵抗する場合がある。

15.1.3 α遮断薬であるタムスロシンを服用中又は過去に服用経験のある患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群（IFIS：縮瞳型症候群の一種）があらわれるとの報告がある。IFISの発現により白内障手術中の合併症が増加するおそれがあるため、本剤の服用又は服用歴について手術前に執刀医に伝えるよう指導すること。

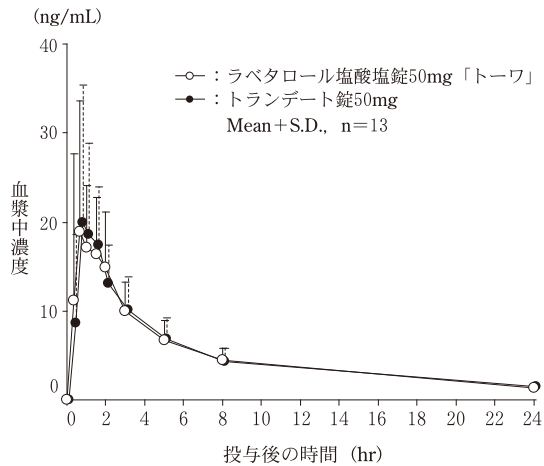
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

〈ラベタロール塩酸塩錠50mg「トーワ」〉

ラベタロール塩酸塩錠50mg「トーワ」とランデート錠50mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ラベタロール塩酸塩として50mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。⁶⁾



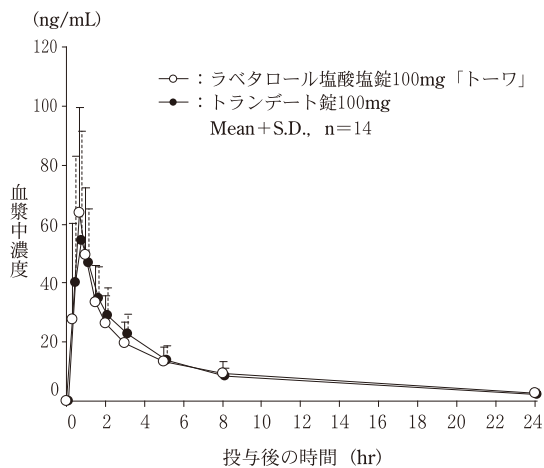
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラベタロール塩酸塩錠 50mg「トーワ」	121.5±36.4	27.0±14.1	1.06±0.61	8.8±1.2
ランデート錠50mg	121.3±38.3	25.9±12.6	1.16±0.70	9.1±1.2

(Mean±S. D., n=13)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈ラベタロール塩酸塩錠100mg「トーワ」〉

ラベタロール塩酸塩錠100mg「トーワ」とランデート錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ラベタロール塩酸塩として100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。⁷⁾



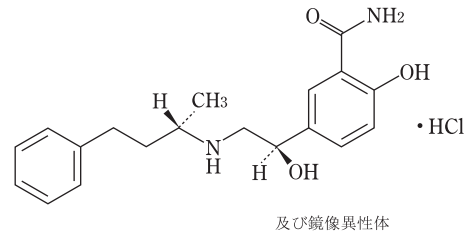
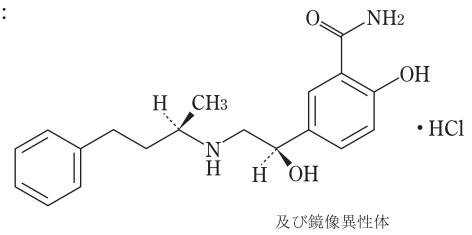
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラベタロール塩酸塩錠 100mg「トーワ」	259.2±104.1	68.3±33.2	0.81±0.65	8.5±1.5
ランデート錠100mg	257.0±86.3	64.8±30.5	0.86±0.66	7.9±1.4

(Mean±S. D., n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ラベタロール塩酸塩 (Labetalol Hydrochloride)

化学名：2-Hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-1-methyl-3-phenylpropylamino]ethyl] benzamide monohydrochloride

2-Hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-1-methyl-3-phenylpropylamino]ethyl] benzamide monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₄N₂O₃・HCl

分子量：364.87

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、水又はエタノール（99.5）にやや溶けにくい。0.05mol/L硫酸試液に溶ける。

融点：約181℃（分解）

22. 包装

〈ラベタロール塩酸塩錠50mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

〈ラベタロール塩酸塩錠100mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

23. 主要文献

- Hermann, D. J., et al. : J Clin Pharmacol. 1992 ; 32 : 176-183
- Brown, R. C., et al. : Postgrad Med J. 1981 ; 57 : 189-190
- Savola, J., et al. : Br Med J. 1987 ; 295 : 637
- Kobayashi, K., et al. : Tohoku J Exp Med. 1979 ; 127 : 63-69
- 古田豊ほか：薬理と治療. 1982 ; 10 : 3965-3969
- 社内資料：生物学的同等性試験（錠50mg）
- 社内資料：生物学的同等性試験（錠100mg）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号