

※※2013年4月改訂(第12版)

※2010年6月改訂

$\alpha_1\beta_1$ 遮断剤

日本標準商品分類番号

872149

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

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

	25mg	50mg	100mg
承認番号	(07AM)0433	(07AM)0434	(07AM)0435
薬価収載	1995年5月	1995年5月	1995年5月
販売開始	1995年6月	1995年6月	1995年6月
再審査結果	2006年6月	2006年6月	2006年6月

貯法：室温保存

使用期限：外装に表示

注)注意—医師等の処方箋

により使用すること

●禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 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)、心房ブロック(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。]
〔「6. 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〕

※※

●組成・性状

1. 組成

カルバン錠25、カルバン錠50及びカルバン錠100は、1錠中にベバントロール塩酸塩をそれぞれ25mg、50mg及び100mg含有する。

添加物として、それぞれ、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、マクロゴールを含有する。

2. 製剤の性状

カルバン錠25及びカルバン錠50は、白色のフィルムコーティング錠であり、カルバン錠100は、白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

	サイズ	表	裏	側面	識別コード
カルバン錠25	直径 6.1mm	NC CG			NCCG
	厚さ 2.9mm				
	重量 80.0mg				
カルバン錠50	直径 6.6mm	NC CF			NCCF
	厚さ 2.9mm				
	重量 91.5mg				
カルバン錠100	直径 8.5mm	NC CE			NCCE
	厚さ 3.2mm				
	重量 169.0mg				

●効能又は効果

高血圧症

●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。

●使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) うっ血性心不全のおそれのある患者
[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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (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。]〔「7. 小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤（レセルピン等）	過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、クロニジンを中止する際には、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、プロカイナミド、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。

4. 副作用¹⁾

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）

(1)重大な副作用

- 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。
- 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。

(2)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、そう痒感
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。

(3)その他の副作用（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。

5. 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。（「1. 慎重投与」の項参照）

- 一般的に高齢者では、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。
- 休業する場合は、徐々に減量する。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[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。]

7. 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）。

8. 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。

- 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。
- 低血圧**：アドレナリン等を投与する。
- 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。
- 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。

9. 適用上の注意

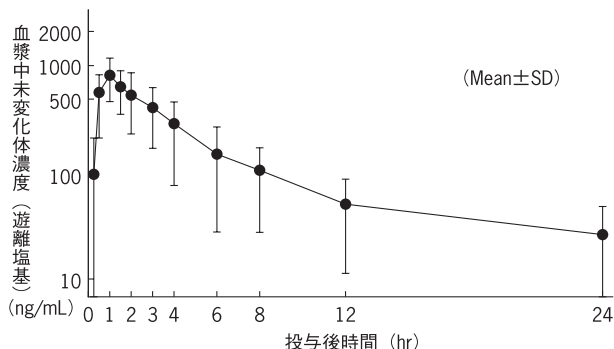
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

●薬物動態

1. 血漿中濃度²⁾

健常成人6名にベバントロール塩酸塩100mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、下図の様に推移した。



また、各薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (α) (hr)	T1/2 (β) (hr)
0.75 ± 0.27	876 ± 297	1.36 ± 0.56	9.7 ± 6.0

2. 代謝・排泄²⁻³⁾

健常成人6名にベバントロール塩酸塩100mgを単回経口投与後、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。また、外国（米国）において、健常成人6名に¹⁴C-ベバントロール塩酸塩100mgを単回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。なお、¹⁴C-ベバントロール塩酸塩を経口投与したときに検出された血漿中及び尿中代謝物から、ヒトにおいてベバントロール塩酸塩は主として抱合及び酸化を受けるものと推察された。

●臨床成績⁴⁻¹⁸⁾

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。

疾患名	有効率(%)	
	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	30/ 36 (83.3)	
腎障害を伴う高血圧症	21/ 28 (75.0)	
計	436/685 (63.6)	

●薬効薬理

1. 抗高血圧作用¹⁹⁾

病態モデル（高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット、DOCA食塩高血圧ラット）を用いた実験（in vivo）において、ベバントロール塩酸塩は、投与直後より安定した降圧作用を示した。

2. β₁受容体遮断作用²⁰⁻²³⁾

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、イソプロテノールによる陽性変時及び陽性変力反応に対し、競合的拮抗作用を示した。その活性（pA₂）は、アテノロール及びラベタロール塩酸塩に比べ強かった。

なお、本薬のβ₁/β₂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。

3. α₁受容体遮断作用^{21, 24)}

ラット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。また、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、用量依存的に大腿動脈血流量を増加させた。

なお、本薬のβ₁/α₁遮断効力比は約14であった。

4. Ca拮抗作用²⁵⁾

ラット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、Ca²⁺による収縮反応に対し、濃度依存的に拮抗作用を示した。

なお、本薬のα₁遮断/Ca拮抗効力比は約4であった。

●有効成分に関する理化学的知見

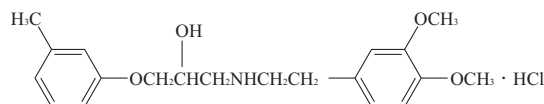
一般名：ベバントロール塩酸塩（Bevantolol Hydrochloride）

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

分子式：C₂₀H₂₇NO₄ · HCl

分子量：381.89

構造式：



性状：ベバントロール塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

本品はメタノールに溶けやすく、クロロホルムにやや溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに極めて溶けにくく、2-プロパノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

本品のメタノール溶液（1→10）は旋光性がない。

融点：138～143℃

分配係数：

測定温度：25℃

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	90.0	169
10.0	100	190

* Britton-Robinson 緩衝液

●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)

●主要文献

- 1) 日本ケミファ(株):副作用の集計に関する資料(社内資料)
- 2) 杉本孝一、他:臨床薬理 **20** (3), 551, 1989.
- 3) 日本ケミファ(株):薬物動態に関する資料(社内資料)
- 4) 荒川規矩男、他:臨床医薬 **8** (8), 1909, 1992.
- 5) 荒川規矩男、他:臨床医薬 **8** (8), 1927, 1992.
- 6) 荒川規矩男、他:臨床医薬 **8** (9), 2095, 1992.
- 7) 斉藤俊弘、他:臨床薬理 **23** (4), 679, 1992.
- 8) 鍋木恒男、他:診療と新薬 **29** (7), 1564, 1992.
- 9) 横山正一、他:診療と新薬 **29** (7), 1555, 1992.
- 10) 竹田和義、他:臨床医薬 **8** (10), 2507, 1992.
- 11) 西川哲男、他:診療と新薬 **29** (7), 1572, 1992.
- 12) 東野一彌、他:診療と新薬 **29** (7), 1525, 1992.
- 13) 曾和亮一、他:診療と新薬 **29** (7), 1544, 1992.
- 14) 吉永 馨、他:臨床医薬 **8** (10), 2467, 1992.
- 15) 東野一彌、他:診療と新薬 **29** (7), 1507, 1992.
- 16) 國府達郎、他:臨床医薬 **8** (10), 2485, 1992.
- 17) 猿田享男、他:臨床医薬 **8** (9), 2125, 1992.
- 18) 林 博史、他:Therapeutic Research **13** (8), 3599, 1992.
- 19) 小林 正、他:薬理と治療 **20** (9), 3499, 1992.
- 20) 日本ケミファ(株):薬効薬理に関する資料(社内資料)
- 21) 西岡浩一郎、他:薬理と治療 **20** (5), 1737, 1992.
- 22) S. G. Hastings et al.:Arch. int. Pharmacodyn. **226**, 81, 1977.
- 23) I. Takayanagi et al.: Gen. Pharmac. **18** (1), 87, 1987.
- 24) K. Shiraishi et al.: Gen. Pharmac. **23** (5), 843, 1992.
- 25) 日本ケミファ(株):薬効薬理に関する資料(社内資料)

●文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

TEL 0120-316-834

FAX 03-3231-6890



販売元

鳥居薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町3-4-1



製造販売元

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2-3

※