

bevantolol hydrochloride (JAN)

ベバントロール塩酸塩

Ca拮抗・α<sub>1</sub>-遮断性β<sub>1</sub>-選択的遮断剤

214

基本電子添付 カルバン錠2023年7月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) 《カルバン錠25・50・100 1995.03.31承認》  
カルバン Calvan 錠25・50・100mg (日本ケミファ-鳥居薬品)

【組成】〔錠剤〕：1錠中25mg, 50mg, 100mg

【効能・効果】高血圧症

【用法・用量】ベバントロール塩酸塩として1日100mgを2回に分服(増服)。効果不十分な場合は1日200mgまで増量できる

【用法関連注意】褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、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(禁忌<sup>①</sup>, 特定背景関連注意<sup>⑩⑪</sup>参照)

【禁忌】<sup>①</sup>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] <sup>②</sup>心原性ショックの患者[心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある] <sup>③</sup>うっ血性心不全のある患者[心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある] <sup>④</sup>肺高血圧による右心不全のある患者[心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある] <sup>⑤</sup>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[心機能抑制作用が症状を悪化させるおそれがある] <sup>⑥</sup>妊婦又は妊娠している可能性のある女性(動物実験(ラット)で胎児の体重減少が報告されている)(特定背景関連注意<sup>⑩</sup>参照) <sup>⑦</sup>未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者(用法関連注意、特定背景関連注意<sup>⑩⑪</sup>参照)

【重要な基本的注意】<sup>①</sup>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。徐脈又は低血圧の症状が認められた場合には減量又は中止する。また、必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物を使用する。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意する <sup>②</sup>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。また、患者に医師の指示なしに中止しないよう注意する。特に高齢者においては同様の注意をする(特定背景関連注意<sup>⑩</sup>参照) <sup>③</sup>手術前48時間は投与しないことが望ましい <sup>④</sup>めまい、ふらつきが現れることがあるので、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 【特定背景関連注意】<sup>①</sup>合併症・既往歴等のある患者 <sup>②</sup>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ため、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 <sup>③</sup>気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者：本剤にはβ<sub>2</sub>-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 <sup>④</sup>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 <sup>⑤</sup>褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者：単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある(禁忌<sup>⑦</sup>, 用法関連注意参照) <sup>⑥</sup>腎機能障害患者 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 <sup>⑦</sup>肝機能障害患者 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 <sup>⑧</sup>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。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(禁忌<sup>⑩</sup>参照) <sup>⑨</sup>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。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 <sup>⑩</sup>小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない <sup>⑪</sup>高齢者：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 <sup>⑫</sup>一般的に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 <sup>⑬</sup>休薬する場合は、徐々に減量する(重要な基本的注意<sup>⑩</sup>参照)

【相互作用】併用注意

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、血圧低下等が現れることが	相互に交感神経抑制作用を増強させる可能性がある

	あるので、減量するなど慎重に投与する	
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	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、心機能抑制が現れることがあるので慎重に投与する	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	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 ・プロカイナムド ・アジメチン等	過度の心機能抑制が現れることがあるので、減量するなど慎重に投与する	相互に心機能抑制作用を増強させる可能性がある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用** <sup>②</sup>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)が現れることがある <sup>③</sup>喘息発作、**呼吸困難**(いずれも頻度不明)：喘息発作の誘発又は悪化が現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中止し、適切な処置を行う

**②その他の副作用**

頻度	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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上昇、AST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	発疹	湿疹、痒痒感	
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上昇、カリウム上昇	易疲労感、下肢脱力感、顔のほてり	涙液分泌減少

発現頻度は使用成績調査の結果を含む

【過量投与】<sup>①</sup>症状：徐脈、心不全、気管支痙攣、低血糖等を起こす可能性がある <sup>②</sup>処置：本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等を行う。過量投与に対する特別な処置法はないが、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 <sup>③</sup>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レナリン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 <sup>④</sup>低血圧：アドレナリン等を投与する <sup>⑤</sup>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 <sup>⑥</sup>気管支痙攣：イソプレナリンやテオフィリン製剤等を投与する <sup>⑦</sup>低血糖：ブドウ糖を投与する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】<sup>①</sup>血中濃度 単回投与：健康成人6例に100mg単回経口投

## 2 ヘハン

与時の薬物動態パラメータは、 $T_{max}$   $0.75 \pm 0.27hr$ 、 $C_{max}$   $876 \pm 297ng/mL$ 、 $T_{1/2}(\alpha \text{ 相})$   $1.36 \pm 0.56hr$ 、 $T_{1/2}(\beta \text{ 相})$   $9.7 \pm 6.0hr$  ②代謝：健康成人に $^{14}C$ -標識体経口投与時に検出された血漿中及び尿中代謝物から、ヒトにおいて主として抱合及び酸化を受けるものと推察(外国人データ) ③排泄：健康成人6例に100mg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%。また、外国(米国)で、健康成人6例に $^{14}C$ -標識体100mg単回経口投与120時間後までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ72.2%及び15.0% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内臨床試験：二重盲検及び一般臨床を含む、951例中高血圧症754例の有効率(下降以上)は63.6%(436/685)。疾患別[投与量<sup>\*)</sup>]は本態性高血圧症(軽症・中等症)[50~200mg]62.0%(385/621)、重症高血圧症[100~200mg]83.3%(30/36)、腎障害を伴う高血圧症[25~200mg]75.0%(21/28)。\*：本剤の承認用法・用量は1日100mgを1日2回に分服(増減)、効果が不十分な場合は1日200mgまで増量できる 【薬効薬理】①作用機序：本剤は $\beta_1$ -遮断作用による心拍数の低下、 $\alpha_1$ -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抗高血圧作用：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。*in vivo*)で、投与直後から安定した降圧作用を示した ③ $\beta_1$ -受容体遮断作用：モルモット心房標本(*in vitro*)及び麻酔犬(*in vivo*)で、イソプレナリン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( $pA_2$ )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、 $\beta_1/\beta_2$ 遮断効力比は、11.5~32で、また内因性交感神経刺激作用(ISA)は認められなかった ④ $\alpha_1$ -受容体遮断作用：ラット大動脈標本(*in vitro*)で、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(*in vivo*)で、用量依存的に大腿動脈血流量を増加。なお、 $\beta_1/\alpha_1$ 遮断効力比は約14 ⑤Ca拮抗作用：ラット大動脈標本(*in vitro*)で、 $Ca^{2+}$ による収縮反応に対し、濃度依存的に拮抗作用を示した。なお、 $\alpha_1$ -遮断/Ca拮抗効力比は約4

〔性状〕ベパントロール塩酸塩〔塩酸ベパントロール(JAN別)〕は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。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。メタノール溶液(1→10)は旋光性が<sup>\*)</sup>ない。融点：138~143℃