

* 2023年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号

872149

貯 法：室温保存
有効期間：3年

	25mg	50mg	100mg
承認番号	20700AMZ00433000	20700AMZ00434000	20700AMZ00435000
販売開始	1995年6月	1995年6月	1995年6月

 $\alpha_1\beta_1$ 遮断剤劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ペバントロール塩酸塩製剤

カルバン錠25
カルバン錠50
カルバン錠100

Calvan® Tablets 25・50・100

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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。】
- 2.2 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。】
- 2.3 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。】
- 2.4 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。】
- 2.5 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。】
- 2.6 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。】[9.5 参照]
- * 2.7 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者[7.、9.1.4 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	カルバン錠25	カルバン錠50	カルバン錠100
有効成分 (1錠中)	ペバントロール塩酸塩25.0mg	ペバントロール塩酸塩50.0mg	ペバントロール塩酸塩100.0mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、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400、酸化チタン、カルナウパロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、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、酸化チタン、カルナウパロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、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、酸化チタン、カルナウパロウ

3.2 製剤の性状

販売名	カルバン錠25	カルバン錠50	カルバン錠100	
性状	白色のフィルムコーティング錠		白色の割線入りフィルムコーティング錠	
外形	表			
	裏			
	側面			
直径	6.1mm	6.6mm	8.5mm	
厚さ	2.9mm	2.9mm	3.2mm	
重量	80mg	91.5mg	169mg	
識別コード	NCCG	NCCF	NCCE	

4. 効能又は効果

高血圧症

6. 用法及び用量

通常、成人にはペ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。

***7. 用法及び用量に関連する注意**

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 遮断薬を併用すること。[2.7、9.1.4 参照]

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。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。
- 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。[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**

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。

9.1.2 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。

9.1.3 特異性低血糖症、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。

***9.1.4 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。[2.7、7. 参照]

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 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。

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**

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。

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（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。[2.6 参照]

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。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。

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

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。

- ・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。
- ・休薬する場合は、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、プロカイナムイド、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。

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 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。

11.1.2 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。

11.2 その他の副作用

	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、そう痒感	
眼		光視症様症状	
泌尿器		排尿困難、頻尿、乏尿	

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	尿酸上昇、総コレステロール上昇、浮腫、けん怠感、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

注）発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等を行うこと。本剤の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。

13.2.1 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。

13.2.2 低血圧

アドレナリン等を投与する。

13.2.3 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。

13.2.4 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。

13.2.5 低血糖

ブドウ糖を投与する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

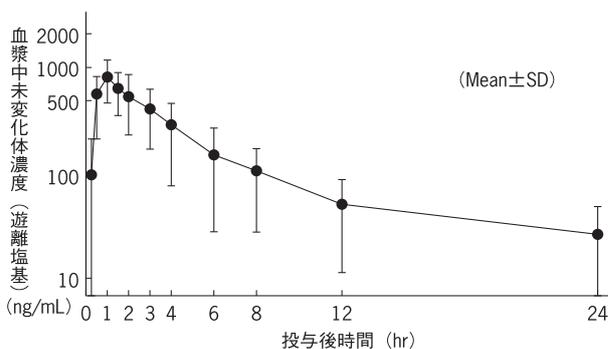
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人6例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¹⁾。



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)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)
0.75±0.27	876±297	1.36±0.56	9.7±6.0

16.4 代謝

健康成人に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²⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人6例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、健康成人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^{1,2)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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³⁻¹⁷⁾。

疾患名	投与量	有効率
		下降以上 (%)
本態性高血圧症 (軽症・中等症)	50~200mg	385/621 (62.0%)
重症高血圧症	100~200mg	30/ 36 (83.3%)
腎障害を伴う高血圧症	25~200mg	21/ 28 (75.0%)
計	25~200mg	436/685 (63.6%)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 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) 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¹⁸⁾。

18.3 β_1 受容体遮断作用

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、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¹⁹⁻²²⁾。

18.4 α_1 受容体遮断作用

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 β_1/α_1 遮断効力比は約14であった^{20,23)}。

18.5 Ca拮抗作用

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、 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、本薬の α_1 遮断/Ca拮抗効力比は約4であった²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：ベバントロール塩酸塩

(Bevantolol Hydrochloride)

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

分子式： $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

分子量：381.89

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。

化学構造式：



融点：138~143°C

分配係数：測定温度25°C

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

* 22. 包装

〈カルバン錠25〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈カルバン錠50〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈カルバン錠100〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 杉本孝一、他：臨床薬理. 1989; 20 (3) : 551-564
- 2) 日本ケミファ株式会社：薬物動態に関する資料 (社内資料)
- 3) 荒川規矩男、他：臨床医薬. 1992; 8 (8) : 1909-1925
- 4) 荒川規矩男、他：臨床医薬. 1992; 8 (8) : 1927-1940
- 5) 荒川規矩男、他：臨床医薬. 1992; 8 (9) : 2095-2123
- 6) 齊藤俊弘、他：臨床薬理. 1992; 23 (4) : 679-685
- 7) 錦木恒男、他：診療と新薬. 1992; 29 (7) : 1564-1571
- 8) 横山正一、他：診療と新薬. 1992; 29 (7) : 1555-1563
- 9) 竹田和義、他：臨床医薬. 1992; 8 (10) : 2507-2527
- 10) 西川哲男、他：診療と新薬. 1992; 29 (7) : 1572-1590
- 11) 東野一彌、他：診療と新薬. 1992; 29 (7) : 1525-1543
- 12) 曾和亮一、他：診療と新薬. 1992; 29 (7) : 1544-1554
- 13) 吉永 馨、他：臨床医薬. 1992; 8 (10) : 2467-2483
- 14) 東野一彌、他：診療と新薬. 1992; 29 (7) : 1507-1524
- 15) 國府達郎、他：臨床医薬. 1992; 8 (10) : 2485-2506
- 16) 猿田享男、他：臨床医薬. 1992; 8 (9) : 2125-2145
- 17) 林 博史、他：Therapeutic Research. 1992; 13 (8) : 3599-3614
- 18) 小林 正、他：薬理と治療. 1992; 20 (9) : 3499-3516
- 19) 日本ケミファ株式会社：薬効薬理に関する資料 (社内資料)
- 20) 西岡浩一郎、他：薬理と治療. 1992; 20 (5) : 1737-1745
- 21) S, G, Hastings, et al. : Arch int Pharmacodyn. 1977; 226 : 81-99
- 22) I, Takayanagi, et al. : Gen Pharmac. 1987; 18 (1) : 87-89
- 23) K, Shiraiishi, et al. : Gen Pharmac. 1992; 23 (5) : 843-845
- 24) 日本ケミファ株式会社：薬効薬理に関する資料 (社内資料)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ケミファ株式会社 安全管理部
〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目2-3
TEL 0120-47-9321 03-3863-1225
FAX 03-3861-9567

26. 製造販売業者等

26.1 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