2026年11月改訂（改訂第14版）

日本標準商品分類番号
872149

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

$\alpha_1\beta_1$遮断剤
劇薬、処方箋医薬品注)
ベ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

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品	
規格・含量	カルバン錠25　：1錠中ベバントロール塩酸塩　25.0mg カルバン錠50　：1錠中ベバントロール塩酸塩　50.0mg カルバン錠100：1錠中ベバントロール塩酸塩　100.0mg	
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・ 販売開始年月日	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
	販売開始年月日	1995年6月1日
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	日本ケミファ株式会社　くすり相談室 TEL.0120-47-9321　03-3863-1225／FAX.03-3861-9567 受付時間：9:00～17:30（土日、祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/	

本IFは2025年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
6. ＲＭＰの概要 1

Ⅱ. **名称に関する項目** 2
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）又は本質 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2

Ⅲ. **有効成分に関する項目** 3
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、定量法 4

Ⅳ. **製剤に関する項目** 5
1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 [1)2)] 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

Ⅴ. **治療に関する項目** 8
1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 8
5. 臨床成績 8

Ⅵ. **薬効薬理に関する項目** 11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 11
2. 薬理作用 11

Ⅶ. **薬物動態に関する項目** 14
1. 血中濃度の推移 14
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 母集団（ポピュレーション）解析 16
4. 吸収 16
5. 分布 16
6. 代謝 17
7. 排泄 19
8. トランスポーターに関する情報 19
9. 透析等による除去率 19
10. 特定の背景を有する患者 19
11. その他 19

Ⅷ. **安全性（使用上の注意等）に関する項目** 20
1. 警告内容とその理由 20
2. 禁忌内容とその理由 20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 20
5. 重要な基本的注意とその理由 21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 21
7. 相互作用 23
8. 副作用 23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 32
10. 過量投与 32
11. 適用上の注意 32
12. その他の注意 32

Ⅸ. **非臨床試験に関する項目** 33
1. 薬理試験 33
2. 毒性試験 35

Ⅹ. **管理的事項に関する項目** 37
1. 規制区分 37
2. 有効期間 37
3. 包装状態での貯法 37
4. 取扱い上の注意 37
5. 患者向け資材 37
6. 同一成分・同効薬 37
7. 国際誕生年月日 37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 37
9. 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 37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 37
11. 再審査期間 37
12. 投薬期間制限に関する情報 37
13. 各種コード 38
14. 保険給付上の注意 38

ⅩⅠ. **文献** 39
1. 引用文献 39
2. その他の参考文献 39

ⅩⅡ. **参考資料** 40
1. 主な外国での発売状況 40
2. 海外における臨床支援情報 40

ⅩⅢ. **備考** 41
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 41
2. その他の関連資料 43

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。その後、1995 年 6 月 1 日に発売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

① 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（「**Ⅵ.-2. 薬理作用**」の項参照）。
② 高血圧症に対して適応症を有している（「**Ⅴ.-1. 効能又は効果**」の項参照）。
③ 重大な副作用として、心不全、房室ブロック、洞機能不全、喘息発作、呼吸困難があらわれることがある（「**Ⅷ.-8. 副作用**」の項頁参照）。

3. 製品の製剤学的特性

① 白色のフィルムコーティング錠である。
② 100mg 錠には片面割線が施されている。
③ PTP シートの表面には、薬剤の判別を容易にするため、1 錠単位で「カルバン」、「規格」、「血圧降下剤」と表記している。
④ PTP シートの裏面には、薬剤の判別を容易にするため、1 錠単位で「カルバン」、「規格」、を表記している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

該当しない

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® Tablets 25・50・100

(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）

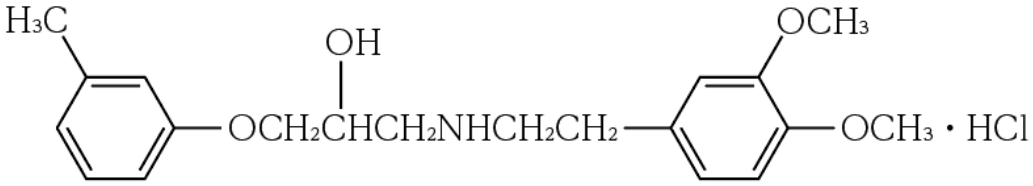
Bevantolol hydrochloride（JAN）
Bevantolol (INN)

(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：$C_{20}H_{27}NO_4$･HCl
分子量：381.89

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NC-1400（治験番号）

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

p*K*a=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［α］$^{22}_{D}$：＋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 ヵ月	茶色ガラスびん（密栓）	変化なし
加速試験		40℃・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℃	3 ヶ月	茶色ガラスびん（開放）	変化なし
		40℃・75%RH	6 ヶ月	茶色ガラスびん（開放）	変化なし
		25℃・75%RH			
	光	蛍光灯 (2500 lx)	120 万 lx・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 lx・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 (2500 lx)	120 万 lx・時間	ガラスビーカー (開放)	変化なし
		40℃	7 日	ガラスビーカー (遮光・気密)	変化なし
		pH1、40℃			
		pH10、40℃			

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、定量法**

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

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（5～10μm）

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	製剤の性状
カルバン錠 25				白色のフィルムコーティング錠
	直径：6.1mm、厚さ：2.9mm、重量：80.0mg			
カルバン錠 50				白色のフィルムコーティング錠
	直径：6.6mm、厚さ：2.9mm、 重量：91.5mg			
カルバン錠 100				白色の割線入りフィルムコーティング錠
	直径：8.5mm、厚さ：3.2mm、重量：169.0mg			

(3) 識別コード

	カルバン錠 25	カルバン錠 50	カルバン錠 100
識別コード	NC　CG	NC　CF	NC　CE
記載場所	錠剤、PTP シート		

(4) 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。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

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）	ベバントロール塩酸塩 25.0mg	ベバントロール塩酸塩 50.0mg	ベ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、カルナウバロウ		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、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

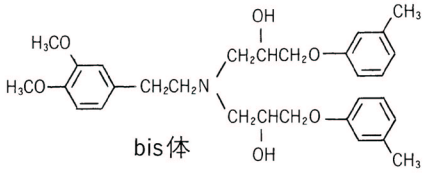
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

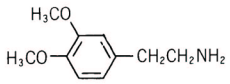
4. 力価

該当しない

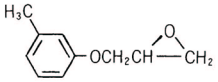
5. 混入する可能性のある夾雑物



bis体



3, 4-dimethoxyphenethylamine



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

6. 製剤の各種条件下における安定性 [1),2)]

カルバン錠 25・50・100

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	25mg：49ヵ月 50mg：48ヵ月 100mg：39ヵ月	最終包装形態	規格内
苛酷試験	50℃	3ヵ月	茶色ガラスびん（開放）	外観色調変化（白色→微黄色）
	40℃・75% RH	3ヵ月	茶色ガラスびん（開放）	規格内
	蛍光灯（2,500 lx）	60万lx･時間	ポリエチレン製シャーレ（開放）	規格内
	室内散光	6ヵ月（約72万lx・時間）	ポリエチレン製シャーレ（開放）	

試験項目：外観、質量偏差試験、錠高、崩壊試験、定量〈長期保存試験（25・50mg 錠）〉
外観、溶出試験、定量〈長期保存試験（100mg 錠）〉
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〈苛酷試験〉

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性 [3)]

1）カルバン錠 25、カルバン錠 50

（方法）日局一般試験法溶出試験法　パドル法
試験条件： 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。

2）カルバン錠 100

（方法） 日局一般試験法溶出試験法　パドル法
試験条件： 回転数50rpm
試 験 液： 水

（結果） 溶出率は、15分後、80%以上を示した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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］
カルバン錠 100： 100 錠［10 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(「Ⅴ.-5. 臨床成績」の項参照)。

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験 [4)]

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。

(3) 用量反応探索試験 [5),6)]

- 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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 [5)~19)]。

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。

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%）

② **無作為化並行用量反応試験** [7)]

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。

③ **比較試験** [20)]

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。

2） **安全性試験** [18)]

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。

(5) **患者・病態別試験** [21)]

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 病期分類別）

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) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

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、ベタキソロール塩酸塩等)

$\alpha\beta$遮断薬（カルベジロール、アロチノロール塩酸塩等）

注意：関連のある化合物の効能及び効果等は最新の電子添文を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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

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[22)]。

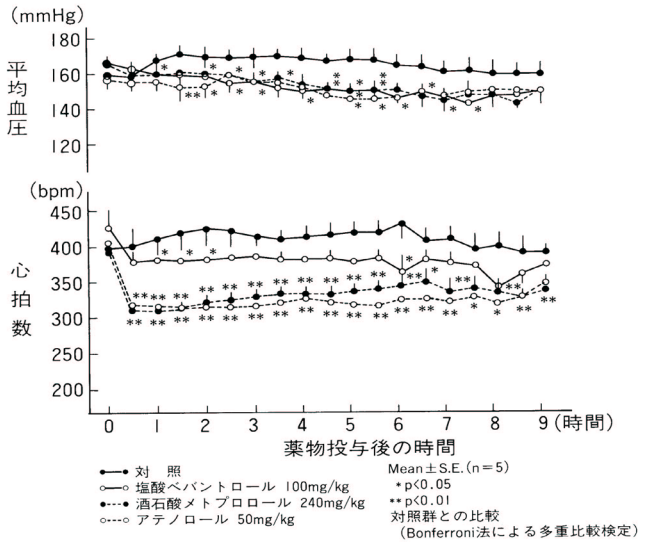


図 SHRにおけるベバントロール塩酸塩及びその他の薬物の単回経口投与による抗高血圧作用

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[23)~26)]。

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 (pA2)
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.)

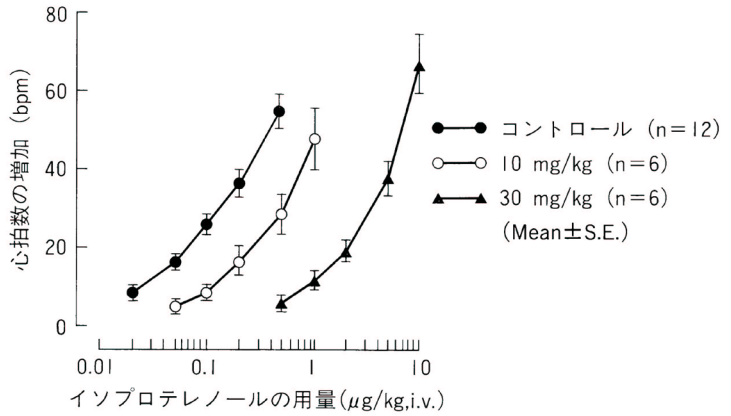


図 ベバントロール塩酸塩のイヌ十二指腸内投与によるβ_1遮断作用

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[24),27)]。

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.)

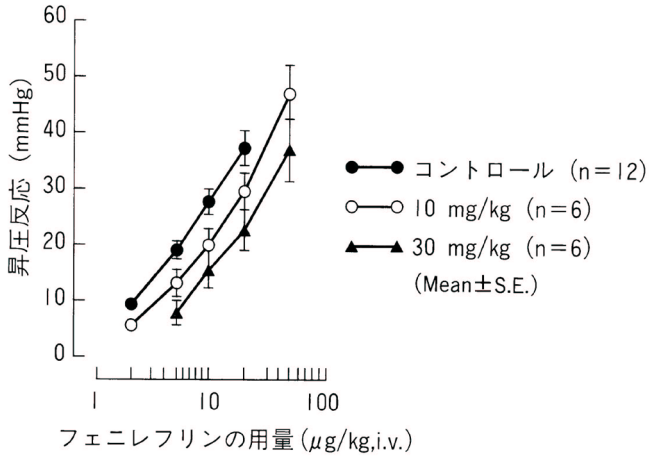


図 ベバントロール塩酸塩のイヌ十二指腸内投与によるα_1遮断作用

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[23)]。

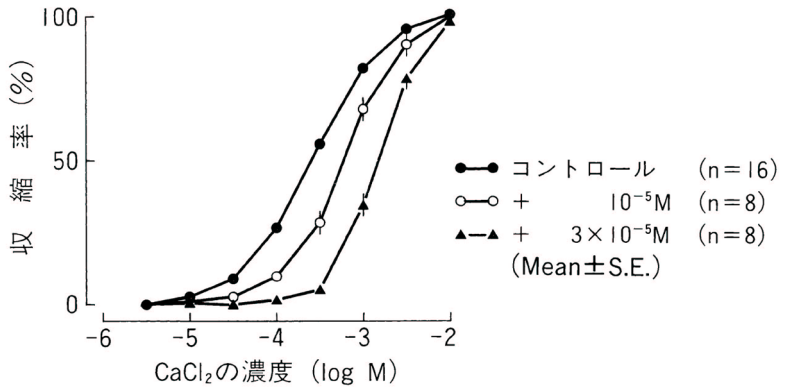


図 ラット摘出胸部大動脈標本におけるベバントロール塩酸塩のＣａ$^{2+}$収縮抑制作用

内因性交感神経刺激作用（ISA）[28]

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。

膜安定化作用（MSA）[21]

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

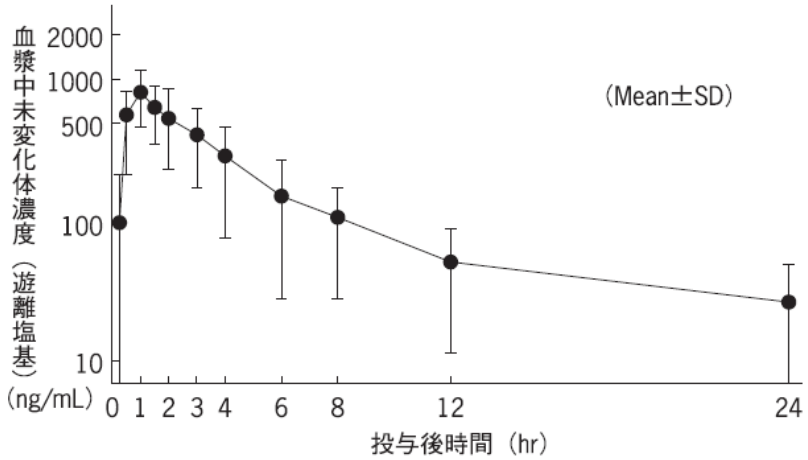
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 [4),11)]

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。



また、各薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

薬物動態パラメータ				
Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL)
0.75±0.27	876±297	1.36±0.56	9.7±6.0	3238±2068

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)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng･hr/mL)
正　常	6	0.5-1.3	2.3±0.8	303±127	1286±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。

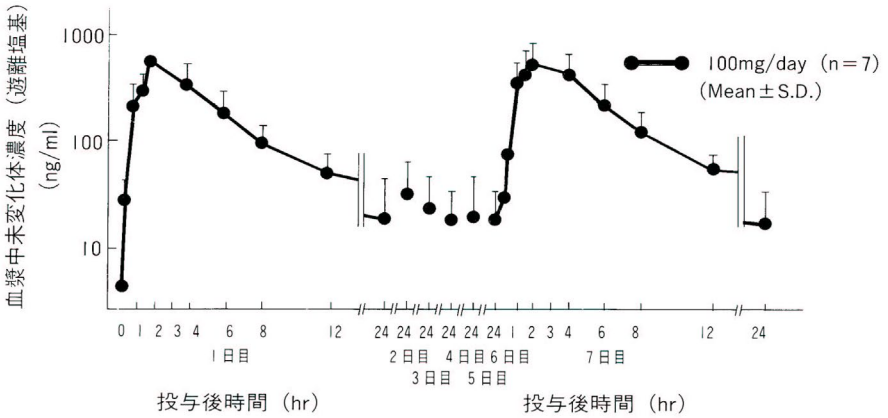


図 ベバントロール塩酸塩反復投与における各試験日投与後の血漿中薬物濃度

表 健康成人男子における血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ				
Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)
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)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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.）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 [28)]

〈外国人データ〉

2.1138hr^{-1}(健康成人 6 名男子に ^{14}C-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) 消失速度定数 [28]

〈外国人データ〉

0.0760hr^{-1}(健康成人男子 6 名に ^{14}C-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)

(4) クリアランス [29]

〈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）

(5) 分布容積 [29]

〈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）

(6) その他

バイオアベイラビリティ [29]

〈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）

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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、^{14}C-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 [21]。

3）吸収率 [28]

〈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 ^{14}C-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）

5. 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）[30]

妊娠 12 日目のラットに ^{14}C-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）[30]

授乳中のラット（分娩 15 日後）に ^{14}C-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

＜参考＞[31]

雄性ラットに ^{14}C-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。

(6) 血漿蛋白結合率 [31]

〈*in vitro* データ〉

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

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に ^{14}C-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[32]（外国人データ）。

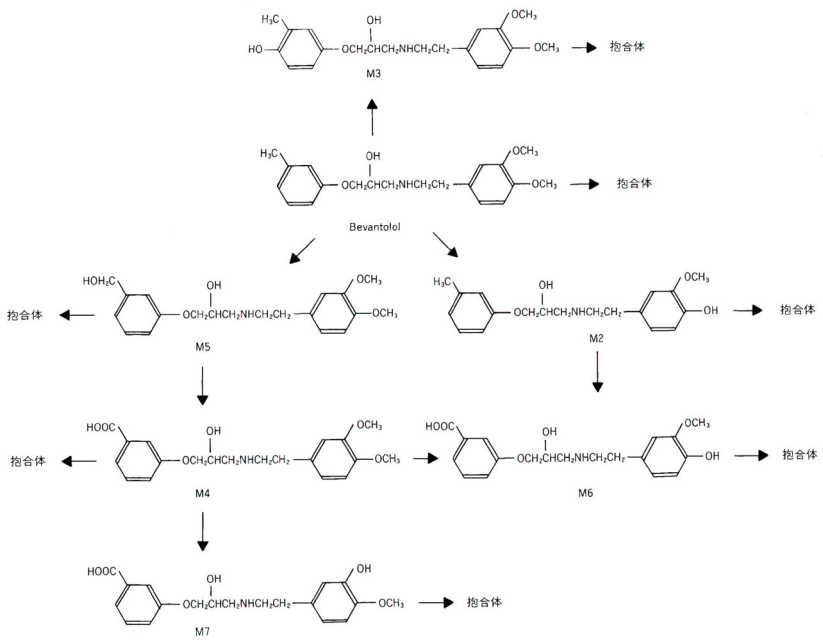


図 ベバントロール塩酸塩の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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[21]。

(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活性化、存在比率

該当資料なし

＜参考＞（β_1-遮断作用[21]：モルモット、ISA[29]：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≧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[28]）

外国健康成人男子 6 名に ^{14}C-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。

7. 排泄[4),32)]

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。

表 ベバントロール塩酸塩の累積排泄率（健康成人 6 例）

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.）

また、外国（米国）において、健常成人 6 名に ^{14}C-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。

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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］

（解説）

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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。

2.4 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。

2.5 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。

2.6 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。

2.7 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

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］

（解説）

9.1.1 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。

9.1.2 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攣縮に対するイソプロテレノールの抑制作用を減弱させた。

9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

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。

（解説）

9.2.1 腎障害を伴う高血圧症患者における本剤の Cmax 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。

(3) 肝機能障害患者

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。

（解説）

9.3.1 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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］

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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］

（解説）

9.8 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(2) **その他の副作用**

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	
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。

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			
時期	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							
時期	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)
口渇	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)
ＧＯＴ上昇	11	(1.56)	9	(0.24)	−		20	(0.41)
ＧＰＴ上昇	12	(1.70)	14	(0.38)	−		26	(0.53)
ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ値上昇	−		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)
Ａｌ－ｐ上昇	1	(0.14)	2	(0.05)	−		3	(0.06)
ＬＤＨ上昇	3	(0.43)	6	(0.16)	−		9	(0.18)
血清リン上昇	1	(0.14)	−		−		1	(0.02)
ＣＰＫ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)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾗｲﾄﾞ上昇	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							
時期	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)
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	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)
好中球増多	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							
時期	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)
血中ｸﾚｱﾁﾆﾝ上昇	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	
	ｸﾛﾆｼﾞﾝ	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響[33)]

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 (2)ペンテトラゾール痙攣	 マウス(10) マウス(10)	 p.o. p.o.	 25, 50, 100 25, 50, 100	 作用なし 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[33)]

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[33)]

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 [21),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^{-5}M 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。

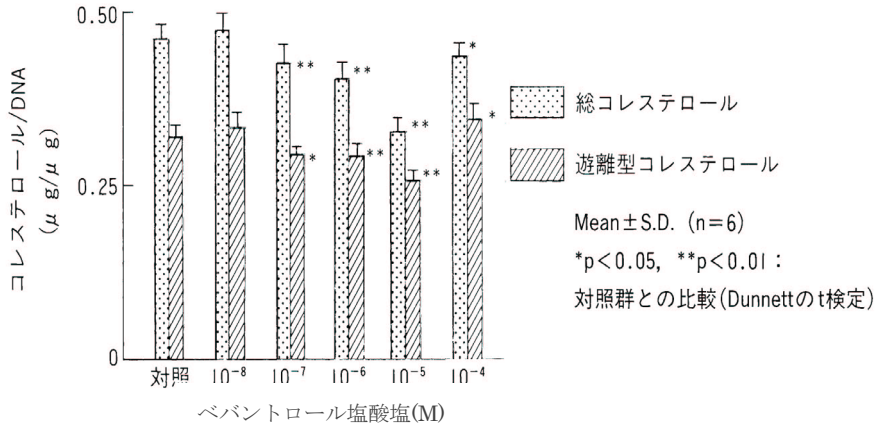


図 培養平滑筋細胞のコレステロール含量に対するベバントロール塩酸塩の作用
（脳卒中易発症高血圧自然発症ラット大動脈由来）

(3) 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 [34)]

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 （LD_{50} 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 [35),36)]

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 ヵ月間投与した結果、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 ヵ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 [37),38)]

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 ヵ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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前・妊娠初期投与試験 [39)]

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 [39),40)]

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 [39)]

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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1. 変異原性 [28)]

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 [21)]、マウス [21)]）及び癌原性（マウス [28)]、ラット [21)]）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：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者用資料：

・「わかりやすい高血圧治療」

「**ⅩⅢ．２．その他の関連資料**」の項参照

6. 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

7. 国際誕生年月日

1986 年 7 月 23 日（デンマーク）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
カルバン錠 25	1995 年 3 月 31 日	20700AMZ 00433000	1995 年 5 月 26 日	1995 年 6 月 1 日
カルバン錠 50	1995 年 3 月 31 日	20700AMZ 00434000	1995 年 5 月 26 日	1995 年 6 月 1 日
カルバン錠 100	1995 年 3 月 31 日	20700AMZ 00435000	1995 年 5 月 26 日	1995 年 6 月 1 日

9. 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

10. 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。

11. 再審査期間

1995 年 3 月 31 日～2001 年 3 月 30 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
カルバン錠 25	2149036F1020	2149036F1020	103008202	610407019
カルバン錠 50	2149036F2026	2149036F2026	103009902	610407020
カルバン錠 100	2149036F3022	2149036F3022	103010502	610407021

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ．文献

1. 引用文献

1） 日本ケミファ株式会社：長期保存状態における安定性に関する資料（社内資料）
2） 日本ケミファ株式会社：苛酷保存条件における安定性に関する資料（社内資料）
3） 日本ケミファ株式会社：溶出に関する資料（社内資料）
4） 杉本孝一、他：臨床薬理. 1989；20(3)：551-564
5） 荒川規矩男、他：臨床医薬. 1992；8(8)：1909-1925
6） 荒川規矩男、他：臨床医薬. 1992；8(8)：1927-1940
7） 荒川規矩男、他：臨床医薬. 1992；8(9)：2095-2123
8） 斉藤俊弘、他：臨床薬理. 1992；23(4)：679-685
9） 鏑木恒男、他：診療と新薬. 1992；29(7)：1564-1571
10）横山正一、他：診療と新薬. 1992；29(7)：1555-1563
11）竹田和義、他：臨床医薬. 1992；8(10)：2507-2527
12）西川哲男、他：診療と新薬. 1992；29(7)：1572-1590
13）東野一彌、他：診療と新薬. 1992；29(7)：1525-1543
14）曽和亮一、他：診療と新薬. 1992；29(7)：1544-1554
15）吉永 馨、他：臨床医薬. 1992；8(10)：2467-2483
16）東野一彌、他：診療と新薬. 1992；29(7)：1507-1524
17）國府達郎、他：臨床医薬. 1992；8(10)：2485-2506
18）猿田享男、他：臨床医薬. 1992；8(9)：2125-2145
19）林 博史、他：Therapeutic Research. 1992；13(8)：3599-3614
20）荒川規矩男、他：臨床医薬. 1992；8(9)：2147-2191
21）日本ケミファ株式会社：社内資料
22）小林 正、他：薬理と治療. 1992；20(9)：3499-3516
23）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）西岡浩一郎、他：薬理と治療. 1992；20(5)：1737-1745
25）S, G, Hastings. et al.：Arch int Pharmacodyn. 1977；226:81-99
26）I, Takayanagi. et al.：Gen Pharmac. 1987；18（1）：87-89
27）K, Shiraishi. et al.：Gen Pharmac. 1992；23（5）：843-845
28）ﾜｰﾅｰ･ﾗﾝﾊﾞｰﾄ（現 ﾌｧｲｻﾞｰ製薬）社内資料
29）J.J.MacNeil, et al.:J.Cardiovasc Pharmacol. 1986；8 (6)：1201-1207
30）市川雅之他　薬理と治療. 1992；20 (5)：1709-1721
31）市川雅之他　薬理と治療. 1992；20 (5)：1695-1708
32）日本ケミファ株式会社：薬物動態に関する資料（社内資料）
33）平手謙二他　応用薬理.；1992；44 (2)：　167-187
34）D.R.Algate, et al. 薬理と臨床.1992；　2 (1)：　5-14
35）松浦正男他　薬理と臨床. 1992；2 (1)：15-48
36）青木道子他　基礎と治療. 1991；25 (13)：　3905-3935
37）常見邦順他　薬理と臨床.1992；2 (1)：　49-87
38）釜田　悟他　基礎と治療. 1991；　25 (13)：　3937-3963
39）棚橋邦雄他　薬理と臨床.1991；1 (7)：　365-382
40）松浦正男他　薬理と臨床.1991；　1 (7)：　383-389
41）日本ケミファ株式会社：粉砕状態における安定性に関する資料（社内資料）
42）日本ケミファ株式会社：簡易懸濁に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

ⅩⅡ. 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、韓国及び中国で販売されている。

国名	韓国
会社名	LG 化学株式会社
販売名	Calvan
剤形・規格	錠剤　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

国名	中国
会社名	四川科瑞德制药股份有限公司
剤形・規格	錠剤　50mg
発売年	2005 年
効能又は効果	原発性高血圧
用法及び用量	1 回 50mg、1 日 2 回。効果不十分な場合 1 回 100mg、1 日 2 回

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

粉砕後の安定性試験[41]

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
カルバン錠 50	室温・遮光 成り行き湿度	4週間	開放	変化なし
			グラシン紙	変化なし
	25℃、75±5%RH 遮光	4週間	開放	変化なし
			グラシン紙	粉末の凝集（1週目）
	総照度60万lx・hr 成り行き温・湿度	4週間	開放	変化なし
			グラシン紙	変化なし
	40℃、75±5%RH 遮光	4週間	開放	変化なし
			グラシン紙	粉末の凝集（1週目）

試験項目：外観・におい、重量変化、水分量、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[42]

●目的

「カルバン錠25, 50, 100」の経管投与の適否を確認するため、『経管投与ハンドブック（じほう）』に従い、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）を実施した。また、懸濁液の安定性試験も行った。

●操作法

(1) 崩壊懸濁試験：ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして、5分間放置した。5分後にディスペンサーを手で90度15横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行った。

(2) 通過性試験：崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに取り、ユニチューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。内径2.5mmφのユニチューブに注入し、通過性を観察した。薬液を注入した後に適量の水を注入してチューブ内を洗う時、チューブ内に薬剤が残存していなければ通過性に問題なしとした。

(3) 懸濁液の安定性：本品1錠をとり、55℃の温湯20mLを加え崩壊・懸濁していることを確認し、水を加えて正確に100mLとする。試験を開始し規定時間後、この液20mL以上をとり、孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとする。この液を正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸ベバントロール約25μgを含む液となるように水を加えて試料溶液とする。別に塩酸ベバントロール標準品を105℃で2時間乾燥し、その　約0.025gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを　正確に量り、水を加えて標準液とする。試験溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法に

より試験を行い、定量値を求めた。　　また、試験溶液について、調製直後、6時間後、24時間後での定量値を求めた。

●結果

① 崩壊懸濁試験

カルバン錠25： 5分後にはほぼ崩壊し（フィルム部が若干残る）、10分後には崩壊した。

カルバン錠50： 5分後には崩壊懸濁せず、10分後にも崩壊懸濁しなかった。このため、通過性試験を実施せず、粉砕後の簡易懸濁法の検討を行ったところ、5分後にはほぼ崩壊し（フィルム部が若干残る）、10分後には完全に崩壊した。

カルバン錠100：5分後にはほぼ崩壊し（フィルム部が若干残る）、10分後には崩壊した。

② 通過性試験：

カルバン錠25： 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を内径2.5mmφのユニチューブに注入したところ、閉塞することはなく、適量の水をチューブに注入したところ、チューブ内に残留物は存在しなかった。

カルバン錠50： 粉砕後の崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を内径2.5mmφのユニチューブに注入したところ、閉塞することはなく、適量の水をチューブ内に注入したところ、チューブ内に残留物は存在しなかった。

カルバン錠100：崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を内径2.5mmφのユニチューブに注入したところ、閉塞することはなく、適量の水をチューブに注入したところ、チューブ内に残留物は存在しなかった。

製品名	温度	経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験	通過性試験
			10分	（通過サイズ）
カルバン錠25	55℃	適1	崩壊した	2.5mmφのユニチューブ
カルバン錠50		不適	崩壊しない	実施せず
カルバン錠50（粉砕法）		適2	崩壊した	2.5mmφのユニチューブ
カルバン錠100		適1	崩壊した	2.5mmφのユニチューブ

③ 懸濁液の安定性：

製品名	6時間後の残存率*（%）	24時間後残存率*（%）
カルバン錠25	100.3	100.3
カルバン錠50	99.7	99.8
カルバン錠100	99.7	99.9

＊試料調製直後を100%とした。

●結論

「カルバン錠25, 50, 100」の簡易懸濁法を実施した結果、「カルバン錠25, 100」は、適1で、「カルバン錠 50」は適2で、簡易懸濁法による経管投与が可能と判断された。

また、懸濁液の安定性を確認した結果、24時間後においても含量の低下はなく、溶液で安定であることが確認された。

＊1：崩壊懸濁試験、通過性試験の結果より、経管投与の適否を以下の判定基準により判定した。

＜経管投与可否判定基準*2＞
適１： 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過
適２： 錠剤のコーティングに破壊すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経管栄養チューブを通過
条１： 条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。
条２： 条件付通過（腸溶性のため経管栄養チューブが腸まで挿入されていれば使用可能）。
条３： 条件付通過（備考欄参照）。
不適： 簡易懸濁法では経管投与に適さない

出典：経管投与ハンドブック（じほう）

出典：日本ケミファ株式会社　簡易懸濁法に関する資料（社内資料）

2. その他の関連資料

・わかりやすい高血圧治療

