

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

「使用上の注意」改訂のお知らせ

平成25年4月



劇薬
処方せん医薬品

$\alpha_1\beta_1$ 遮断剤

カルバニ錠25
カルバニ錠50
カルバニ錠100

(ベバントロール塩酸塩製剤)

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび標記製品の「使用上の注意」の記載内容を下記のとおり自主改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

<改訂内容 (2013年4月改訂)>

1. [禁忌] の項を一部改訂し、以下のように改めました。

(該当部分のみ抜粋)

_____ : 改訂箇所

改訂後	改訂前
<p>●禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)~(6)省略 (現行通り)</p> <p>(7) <u>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)</u></p>	<p>●禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)~(6)省略</p> <p>記載なし</p>

2. <用法及び用量に関連する使用上の注意> の項を新設し、以下のように改めました。

_____ : 改訂箇所

改訂後	改訂前
<p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p><u>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。</u></p>	<p>記載なし</p>

3. [副作用] の「その他の副作用」の項を一部改訂し、以下のように改めました。

(該当部分のみ抜粋)

_____ : 改訂箇所

改訂後			改訂前		
4. 副作用 (2) その他の副作用			4. 副作用 (2) その他の副作用		
	副作用発現頻度			副作用発現頻度	
	0.1%～1%未満	0.1%未満		0.1%～1%未満	0.1%未満
肝臓	肝機能異常 (ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇等)		肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	
泌尿器		排尿困難、頻尿、乏尿	泌尿器		排尿困難、頻尿

<改訂理由>

1. [禁忌]、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項

褐色細胞腫は、副腎髄質などに存在するクロム親和性細胞から発生する腫瘍で、多量のカテコールアミンを分泌することにより、交感神経系（主として α_1 受容体）刺激に伴う高血圧を来します。治療の第一選択は腫瘍摘出ですが、手術前や手術不能例の血圧をコントロールする場合、 α_1 遮断薬あるいは α_1 受容体遮断活性の強力な $\alpha\beta$ 受容体遮断薬が用いられます。

本疾患に対する β 遮断薬の投与は、相対的に α_1 受容体刺激作用が優位となり、急激な昇圧を招くおそれがあるため、単独で用いることはできません。不整脈や頻脈を呈する症例に対しては、 α_1 遮断薬で初期治療を行った後に β 遮断薬を投与し、常に α_1 遮断薬を併用することが必要です。

カルバン錠は、 α_1 遮断作用を有しますが、主たる作用は β_1 遮断作用であることから、他の β 遮断薬同様に「未治療の褐色細胞腫の患者」に対しては投与することができません。また、褐色細胞腫の患者に本剤を使用する場合の注意として、「用法及び用量に関連する使用上の注意」に、「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」を記載致しました。（なお、本剤は「二次性高血圧症」の効能又は効果は有していません）

2. 「その他の副作用」の項

国内において、本剤との関連が否定できない「肝機能異常」及び「乏尿」の症例が集積されたことから、「その他の副作用」の項にそれぞれを追記致しました。

以上の改訂内容を踏まえ、ご使用くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますよう、お願い申し上げます。

以上

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.218(2013年4月)に掲載される予定です。なお、改訂後の添付文書は「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」及び弊社ホームページの「医療関係者向けサイト (<http://www.nc-medical.com/>)」に掲載致します。》

※以降に代表的な「副作用症例概要」及び改訂後の「使用上の注意」の全文を掲載致しましたので、併せてご参照ください。

副作用症例概要

肝機能異常

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
1	男 60代	高血圧症 (なし)	100mg 64日間	肝機能障害 投与開始日 投与62日目 投与64日目 (投与中止日) 中止9日後 中止33日後	血圧上昇あり、本剤100mg/日投与開始。 会社健診あり。 健診結果にて、AST(GOT)131、ALT(GPT)266、 γ-GTP 111と上昇を指摘され、本剤中止す。 肝機能検査にて、AST(GOT)51、ALT(GPT)122、 γ-GTP 122と改善傾向あり。 肝機能検査全て正常化する。	企業報告
臨床検査値						
			投与186日前	投与62日目	中止9日目	中止32日後
総ビリルビン (mg/dL)			0.8			0.5
AST (GOT) (IU/L)			20	131	51	27
ALT (GPT) (IU/L)			16	266	122	28
γ-GTP (IU/L)			21	111	122	39
ALP (IU/L)			144	175	191	195
LDH (IU/L)					316	297
併用薬：アムロジピンベシル酸塩						

乏尿

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
2	女 80代	本態性高血圧症 (なし)	100mg 11日間	乏尿 投与開始日 投与2日目 投与6日目 投与10日目 投与11日目 (投与中止日) 中止7日後	本態性高血圧症に対し、本剤100mg/日投与開始。 排尿困難、尿量減少の症状発現。 水分を多くとるように指示。 ほとんど排尿不可能となり泌尿器科受診。 テラゾシン塩酸塩水和物錠を投与するも、症状は持続。 投与中止。その後、次第に症状はよくなった。 ほとんど軽快した。	企業報告
併用薬：ロサルタンカリウム						

※ 2013年4月改訂

●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）、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。]
- (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）

※ <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ため、 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ため、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ため、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

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

- 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。
- 2) 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	
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、痒痒感
眼		光視症様症状
※ 泌尿器		排尿困難、頻尿、 <u>乏尿</u>
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）

- (1)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。
- (2)休薬する場合は、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。

- (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。
- (2)低血圧：アドレナリン等を投与する。
- (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。
- (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。
- (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。]