

# 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2008に準拠して作成

<p><math>\alpha\beta</math> 遮断性降圧剤 日本薬局方</p> <p><b>ラベタロール塩酸塩錠</b></p> <p><b>トランデート<sup>®</sup>錠50mg</b></p> <p><b>トランデート<sup>®</sup>錠100mg</b></p> <p><b>Trandate<sup>®</sup> Tablets</b></p>
---

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	トランデート錠 50mg：1錠中に日局ラベタロール塩酸塩50mg含有 トランデート錠100mg：1錠中に日局ラベタロール塩酸塩100mg含有
一般名	和名：ラベタロール塩酸塩（JAN） 洋名：Labetalol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1982年10月7日 薬価基準収載年月日：1983年2月3日 発売年月日：1983年2月3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL:0120-561-007(9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く) FAX:0120-561-047(24時間受付) 医療関係者向けホームページ <a href="http://glaxosmithkline.co.jp">http://glaxosmithkline.co.jp</a>

本IFは2011年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>			
1. 開発の経緯	1	8. 生物学的試験法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
		10. 製剤中の有効成分の定量法	7
<b>II. 名称に関する項目</b>		11. 力価	7
1. 販売名	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
(1) 和名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
(2) 洋名	2	14. その他	7
(3) 名称の由来	2	<b>V. 治療に関する項目</b>	
2. 一般名	2	1. 効能又は効果	8
(1) 和名(命名法)	2	2. 用法及び用量	8
(2) 洋名(命名法)	2	3. 臨床成績	8
(3) ステム	2	(1) 臨床データパッケージ	8
3. 構造式又は示性式	2	(2) 臨床効果	8
4. 分子式及び分子量	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	8
5. 化学名(命名法)	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(5) 検証的試験	9
7. CAS登録番号	2	(6) 治療的使用	10
		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		1. 薬理的に関連ある化合物	
1. 物理化学的性質	3	又は化合物群	11
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	11
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	11
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	13
(5) 酸塩基解離定数	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	14
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	14
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14
4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	14
		(5) 食事・併用薬の影響	14
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	14
1. 剤形	5	2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	(1) コンパートメントモデル	15
(2) 製剤の物性	5	(2) 吸収速度定数	15
(3) 識別コード	5	(3) バイオアベイラビリティ	15
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5	(4) 消失速度定数	15
2. 製剤の組成	5	(5) クリアランス	15
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(6) 分布容積	15
(2) 添加物	5	(7) 血漿蛋白結合率	15
(3) その他	5	3. 吸収	15
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	4. 分布	15
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(1) 血液-脳関門通過性	15
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	15
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6		
7. 溶出性	7		

(3) 乳汁中への移行性	16
(4) 髄液への移行性	16
(5) その他の組織への移行性	16
5. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17

## 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	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能・効果に關連する使用上の注意 とその理由	18
4. 用法・用量に關連する使用上の注意 とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	19
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	21
(1) 副作用の概要	21
(2) 重大な副作用と初期症状	21
(3) その他の副作用	22
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	23
(5) 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	25
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	26
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	27
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	29
(1) 薬効薬理試験	29
(2) 副次的薬理試験	29
(3) 安全性薬理試験	29
(4) その他の薬理試験	29
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 生殖発生毒性試験	30
(4) その他の特殊毒性	30

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	31
2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加 等の年月日及びその内容	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32

## XI. 文献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	34

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	36

## XIII. 備考

その他の関連資料	37
----------	----

# I . 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ラベタロール塩酸塩は、1966年英国Glaxo社のLuntsらにより、開発された $\alpha\beta$ 遮断性降圧剤である。本剤は、 $\beta$ -受容体遮断作用に加えて、選択的な $\alpha_1$ -受容体遮断作用を併せ持った薬剤として初めて臨床適応された降圧剤である。英国をはじめ、米国等の主要諸外国ならびに我国で基礎・臨床の両面から検討の結果、本剤は心拍出量にほとんど影響を与えることなく末梢血管抵抗を減少させることにより、緩和で安定な降圧作用を示し、本態性高血圧症のみならず、本剤の薬理学的特性から褐色細胞腫による高血圧症に対しても、有用であることが認められ、1983年に承認を得て発売に至った。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)心拍出量にほとんど影響を与えることなく全末梢血管抵抗を減少させることにより、緩和で安定な降圧作用を示し、拡張期血圧に対しても正常域まで降圧させる。
- (2)早朝覚醒時の急激な血圧上昇を抑制することが認められている。
- (3)末梢血管拡張作用を有するため、臓器血流量に対し維持、又は増加傾向があることが認められている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

トランデート®錠50mg

トランデート®錠100mg

(2) 洋名

Trandate® Tablets 50mg

Trandate® Tablets 100mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラベタロール塩酸塩(JAN)

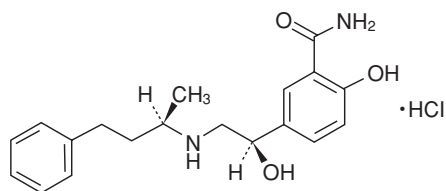
(2) 洋名(命名法)

Labetalol Hydrochloride (JAN, BANM, USAN, rINNM)

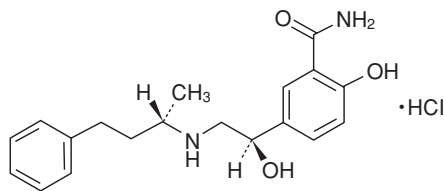
(3) ステム

β-アドレナリン受容体拮抗薬: -alol(-olol)

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

分子量: 364.87

### 5. 化学名(命名法)

2-Hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[(1*R*)-1-methyl-3-phenylpropylamino]ethyl]benzamide monohydrochloride

2-Hydroxy-5-[(1*S*)-1-hydroxy-2-[(1*S*)-1-methyl-3-phenylpropylamino]ethyl]benzamide monohydrochloride

命名法: IUPAC

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号: SN-202 (日本)(治験番号)、AH5158 (英国)(治験番号)

### 7. CAS登録番号

3270-64-6、36894-69-6(free)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

##### (2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、水、氷酢酸又は無水エタノールにやや溶けにくく、酢酸エチルにほとんど溶けない。

測定温度：24℃

溶 媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルホルムエチド	1.8	溶けやすい
メタノール	8.6	溶けやすい
水	49	やや溶けにくい
氷酢酸	68	やや溶けにくい
無水エタノール	73	やや溶けにくい
イソプロパノール	970	溶けにくい
アセトン	1300	極めて溶けにくい
無水酢酸	2400	極めて溶けにくい
ジオキサン	4900	極めて溶けにくい
酢酸エチル	>1000	ほとんど溶けない
クロロホルム	>10000	ほとんど溶けない
ベンゼン	>10000	ほとんど溶けない
ヘキサン	>10000	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

40℃・100%RHにおいて、約1%の吸湿が認められた。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点(分解点)：約181℃

沸点、凝固点：該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

pka(滴定法)：7.57

##### (6) 分配係数

該当資料なし

(参考)

クロロホルム水系での分配係数を吸光度法により求めたところ、緩衝液のpHに依存し、酸性側及び強アルカリ性下ではクロロホルム層への移行は少なく、中性から弱アルカリ性にかけて増大した。

測定温度：22℃

水層のpH	クロロホルム層／水層	水層のpH	クロロホルム層／水層
1.0	0.00	7.0	1.15
2.2	0.02	8.6	2.10
3.6	0.02	10.0	1.04
5.4	0.02	12.0	0.04

(7) その他の主な示性値

施光性( $[\alpha]_D^{20}$ ):  $\pm 0$  (乾燥後0.5g、メタノール20mL、100mm)

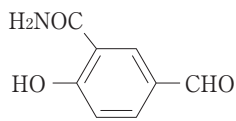
吸光度( $E_{1cm}^{1\%}$  302nm): 84 ~ 88 (乾燥後0.05g、0.1N硫酸1000mL)

pH: 4.0 ~ 5.0 (1%水溶液)

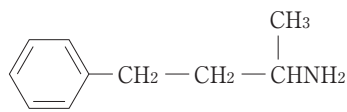
2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温・室内光	42 ヶ月	密栓	変化なし
		室温・遮光	42 ヶ月	密栓	変化なし
苛酷試験	固体状態	30℃・遮光	24 ヶ月	密栓	変化なし
		40℃・遮光	12 ヶ月	密栓	変化なし
		50℃・遮光	6 ヶ月	密栓	変化なし
		40℃・遮光 60% RH	12 ヶ月	開放	変化なし
		40℃・遮光 75% RH	6 ヶ月	開放	変化なし
		40℃・遮光 90% RH	6 ヶ月	開放	変化なし
		太陽光	1 ヶ月	密閉	表面がわずかに黄色をおびたが、分解物は認められなかった
		30℃・ キセノンランプ	45時間	密栓	変化なし
		溶液状態 (0.5W/V%)	室温・遮光	7日間	アンプル中
	50℃・遮光		7日間	アンプル中	変化なし
	室温・室内灯		7日間	アンプル中	pH12.6試験液でのみ、分解物が認められたが、約0.6%にすぎなかった

pH12.6の水溶液に本品を0.5W/V%濃度に溶かし、アンプルに封入後、室内散乱光下に7日間保存した時、次の分解物が検出された。尚、分解物の生成量はそれぞれ約0.6%にすぎなかった。



5-formylsalicylamide



1-methyl-3-phenylpropylamine

3. 有効成分の確認試験法

日局「ラベタロール塩酸塩」による

4. 有効成分の定量法







日局「ラベタロール塩酸塩」による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

- ・剤形の区別：錠(フィルムコーティング錠)
- ・規格及び性状：本剤は白色のフィルムコーティング錠である

販売名	識別コード	表(直径)	裏	側面(厚さ)	重量
トランデート錠 50mg	GLAXO T50	 6.6mm		 2.6mm	78mg
トランデート錠 100mg	GLAXO T100	 8.1mm		 3.4mm	155mg

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

- トランデート錠50mg：GLAXO T50  
トランデート錠100mg：GLAXO T100  
(錠剤表面に刻印及びPTPシートに表示)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

- トランデート錠50mg：1錠中に日局ラベタロール塩酸塩を50mg含有  
トランデート錠100mg：1錠中に日局ラベタロール塩酸塩を100mg含有

#### (2) 添加物

無水乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

## (1) 包装品 (PTP並びにプラスチック容器)

室温・長期保存に対する安定性

室温・室内光・36ヵ月保存及び室温・遮光・36ヵ月保存で、変化が認められなかった。

熱に対する安定性

30℃・しゃ光・24ヵ月保存及び40℃・遮光・12ヵ月保存で、変化が認められなかった。

## (2) 未包装品

温度及び湿度に対する安定性

40℃・80% RH・遮光・6ヵ月保存の加温加湿条件下において、変化が認められなかった。

[トランデート錠50mg]

区 分	保 存 条 件					結 果
	包装形態	温度	光	湿度	期間	
長期保存試験	PTP	室温	室内光	-	36ヵ月	変化なし
			遮光		36ヵ月	変化なし
	プラスチック容器	室温	室内光	-	36ヵ月	変化なし
			遮光		36ヵ月	変化なし
苛酷試験	PTP	30℃	遮光	-	24ヵ月	変化なし
		40℃	遮光		12ヵ月	変化なし
	プラスチック容器	30℃	遮光	-	24ヵ月	変化なし
		40℃	遮光		12ヵ月	変化なし
	バラ錠(開放)	40℃	遮光	80% RH	6ヵ月	変化なし

[トランデート錠100mg]

区 分	保 存 条 件					結 果
	包装形態	温度	光	湿度	期間	
長期保存試験	PTP	室温	室内光	-	36ヵ月	変化なし
			遮光		36ヵ月	変化なし
	プラスチック容器	室温	室内光	-	36ヵ月	変化なし
			遮光		36ヵ月	変化なし
苛酷試験	PTP	30℃	遮光	-	24ヵ月	変化なし
		40℃	遮光		12ヵ月	変化なし
	プラスチック容器	30℃	遮光	-	24ヵ月	変化なし
		40℃	遮光		12ヵ月	変化なし
	バラ錠(開放)	40℃	遮光	80% RH	6ヵ月	変化なし

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 溶出性

(方法) 日局溶出試験(パドル法)

条件: 回転数 50rpm

試験液: 水

(規格) 本剤の30分間の溶出率は75%以上である。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ラベタロール塩酸塩錠」による

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ラベタロール塩酸塩錠」による

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

### 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- (1) 効能又は効果  
本態性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症
- (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意  
該当しない

### 2. 用法及び用量

- (1) 用法及び用量  
通常、成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。  
なお、年齢・症状により適宜増減する。
- (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意  
該当しない

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ  
該当しない
- (2) 臨床効果  
69施設で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験660例中、効果判定が行われ、かつ本剤の承認適応疾患である419例についての臨床成績の概要は以下のとおりである<sup>1)~4)</sup>。
  - (1) 本態性高血圧症に対しては有効率56.4% (211/374)であった。
  - (2) 褐色細胞腫による高血圧症に対しては有効率73.3% (33/45)であった。
    - 1) Labetalol臨床研究会, 臨床成人病 11, 163, 1981
    - 2) 吉永馨ほか, ホルモンと臨床 31, 183, 1983
    - 3) 海老原昭夫ほか, 臨床成人病 11, 1113, 1981
    - 4) 星野恒夫, 最新医学 37, 563, 1982
- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験  
8名の健康成人男子を対象に、本剤の単回経口投与試験を実施した<sup>5)</sup>。試験は第1回、第2回、第3回に分け、それぞれ50mg、100mg、200mgの1回経口投与を行った。各回の間にはそれぞれ1週間の休薬期間をもうけた。50mg投与後にはなんら自覚症状を認めなかったが、100mg及び200mg投与後において5例中2例で頭皮異常感及び運動時に下肢疲労感の訴えがあり、200mg投与後において1例に眠気、悪心、他の1例に軽い立ちくらみの訴えがあった。  
なお、肺機能検査、心エコー、臨床検査成績にはいずれも異常を認めなかった。
  - 5) 海老原昭夫ほか, 臨床薬理 12, 411, 1981

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

本態性高血圧症患者208例を対象に、ラベタロール塩酸塩の降圧効果について検討した。試験期間は観察期4週間、治療期12週間とし、本剤単独治療もしくは降圧利尿薬との併用を行った。解析対象例は178例で、内訳は単独群127例、併用群51例であった。

本剤の投与は1日150mg(分3)から開始し、効果不十分な場合に1日150mgずつ増量し、維持量を決定した。単独投与群における観察期基準血圧は収縮期血圧 $171 \pm 1$ mmHg、拡張期血圧 $107 \pm 1$ mmHg(いずれもmean  $\pm$  SEM)であり、治療開始2週以降有意に低下した。投与12週後における有効率は64%(76/119)であり、投与量別の有効率は下表の通りであった。

最終投与量	症例数	降圧効果					累積有効例数 (累積有効率)
		著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	
～150mg	38	12	16	7	3	0	28 (24%)
～300mg	46	14	15	8	8	1	57 (48%)
～450mg	5	3	1	1	0	0	61 (51%)
～600mg	27	8	7	5	5	2	76 (64%)
～900mg	3	0	0	1	2	0	76 (64%)
合計	119	37	39	22	18	3	76 (64%)

一方、併用群における観察期基準血圧は収縮期血圧 $177 \pm 2$ mmHg、拡張期血圧 $108 \pm 2$ mmHg(いずれもmean  $\pm$  SEM)であり、治療開始2週以降有意に低下した。投与12週後における有効率は51%(25/49)であり、投与量別の有効率は下表の通りであった。

最終投与量	症例数	降圧効果					累積有効例数 (累積有効率)
		著明下降	下降	やや下降	不変	上昇	
～150mg	10	4	1	2	3	0	5 (10%)
～300mg	22	4	7	7	3	1	16 (33%)
～450mg	0	0	0	0	0	0	16 (33%)
～600mg	16	3	6	4	3	0	25 (51%)
～900mg	1	0	0	1	0	0	25 (51%)
合計	49	11	14	14	9	1	25 (51%)

1) Labetalol臨床研究会, 臨床成人病11, 163, 1981

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

該当資料なし

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アモスラロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩、カルベジロール、プロプラノロール塩酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

$\alpha_1$ -受容体、 $\beta$ -受容体

$\alpha$ 、 $\beta$ 受容体遮断作用

健康成人における検討で、本剤は $\beta$ -受容体遮断作用に加えて、 $\alpha$ -受容体遮断作用を併せ持つことが認められている<sup>6)</sup>。

また、ネコの摘出脾臓を用いた*in vitro*の実験で本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用は $\alpha_1$ -受容体に選択的であることが確認されている<sup>7)</sup>。

血圧降下作用

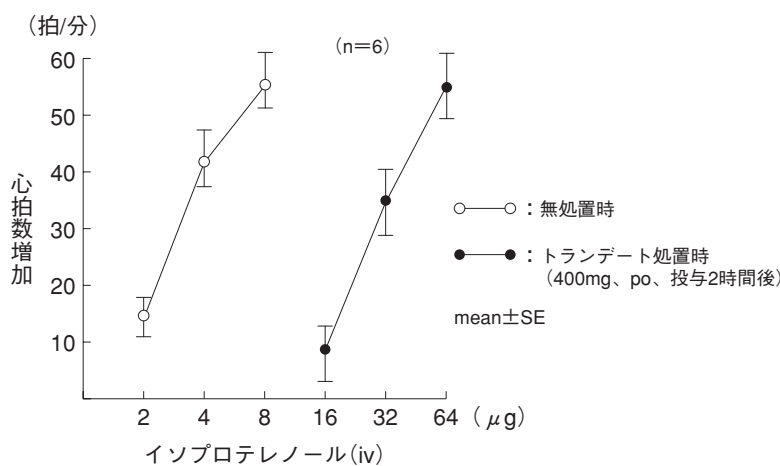
成人高血圧症患者に投与した場合、心拍出量にほとんど影響を及ぼさずに全末梢血管抵抗を減少し、血圧を降下させる。なお、心拍数はわずかに減少する<sup>8)</sup>。

また本剤は、早朝の急激な血圧上昇を抑制することが認められている<sup>9)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

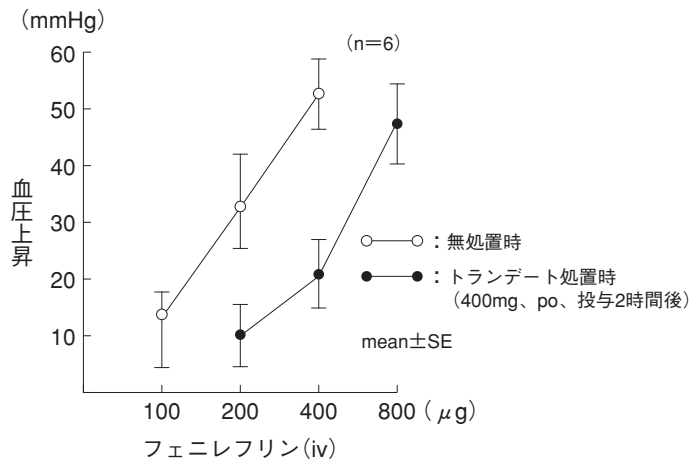
$\beta$ -受容体遮断作用

ヒト(健康成人)に $\beta$ -刺激剤(イソプロテレノール)を投与したところ、用量依存的に心拍数は増加した。一方、本剤を前処置した場合は、同等の心拍数の増加を生じるためには、多量のイソプロテレノールを必要とし、本剤無処置時に比べてイソプロテレノールの投与量比は、9.63倍であった<sup>6)</sup>。



$\alpha$ -受容体遮断作用

ヒト(健康成人)に $\alpha$ -刺激剤(フェニレフリン)を投与して生じる血圧の上昇は、本剤を前処置した場合には、本剤無処置時に比べ多量のフェニレフリンを必要とし、その投与量比は3.36倍であった<sup>6)</sup>。



$\alpha$ 、 $\beta$ -受容体遮断作用の強度比

本剤のヒト経口投与での $\alpha$ 、 $\beta$ -両受容体遮断作用の結果から本剤の $\beta$ -受容体遮断作用と $\alpha$ -受容体遮断作用の強度比を算出したところ、3:1と $\beta$ -受容体遮断作用の方が強かった<sup>6)</sup>。

$$\frac{\beta\text{-受容体遮断作用}}{\alpha\text{-受容体遮断作用}} = \frac{\text{イソプロテレノールの投与量比}}{\text{フェニレフリンの投与量比}} = \frac{9.63}{3.36} \approx \frac{3}{1}$$

$\alpha_1$ -受容体選択性

ネコの摘出脾臓を用いた*in vitro*の実験で本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用は $\alpha_1$ -受容体に選択的であった<sup>7)</sup>。

内因性交感神経刺激作用 (ISA)

ラベタロールのモルモット呼吸器官に及ぼす影響を*in vivo*と*in vitro*で検討した結果、内因性交感神経刺激作用が認められた<sup>10)</sup>。

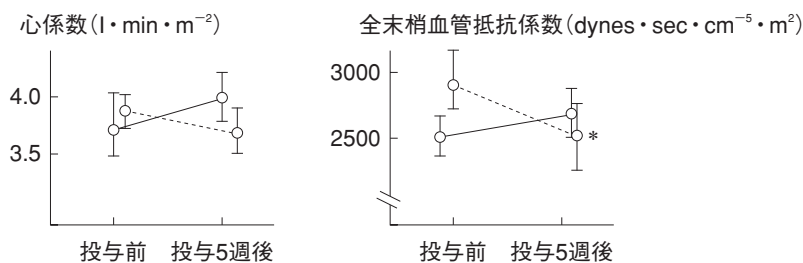
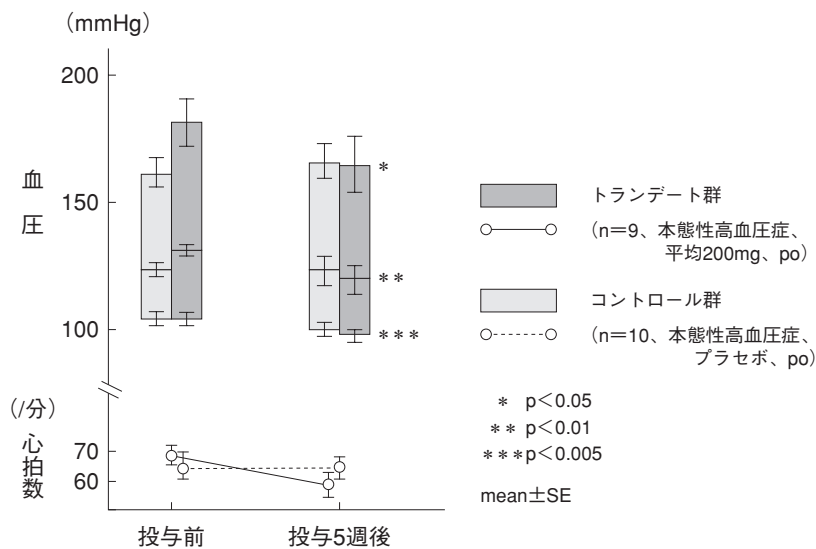
膜安定化作用 (MSA)

ラベタロールは、モルモット左房切片標本において収縮力及び最大刺激頻度を用量依存的に減少させ、膜安定化作用を有することが認められた。この作用は、プロプラノロールの1/3 ~ 1/11の強さであった<sup>11)</sup>。

循環動態への作用

本剤投与により、収縮期血圧及び拡張期血圧に有意な下降が認められたが、その下降は特に拡張期血圧で顕著であった。一方、心拍数は減少傾向を認めたが、その減少は有意ではなかった。またその循環動態上では、心係数は有意の変動を示さず、全末梢血管抵抗係数の有意な減少が認められた<sup>8)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目



### 臓器血流量へ与える影響

成人高血圧患者における検討で、ラベタロールは腎血管抵抗を減少させ、腎血流量、糸球体ろ過値を増加又は維持することが認められている<sup>12)</sup>。また、脳循環、末梢循環及び冠循環を維持することが認められている<sup>8) 13) ~15)</sup>。

### 脂質代謝に与える影響

本態性高血圧患者にラベタロールを12週間投与したところ、脂質代謝に悪影響を与えることなく、HDL-コレステロールの増加傾向が認められた<sup>18)</sup>。

### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

約1時間<sup>5)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

ラベタロール血清中濃度の推移を蛍光法により測定した<sup>5)</sup>。

健康成人(n=5)に、本剤50、100mgをそれぞれ経口投与したところ、血中ラベタロール濃度は下図の如く推移した。50、100mg投与の最高血中濃度到達時間は、0.97～1.22時間で、最高濃度はそれぞれ21.77、59.73ng/mLを示し、24時間までの尿中排泄率はそれぞれ1.70、1.90%であった。

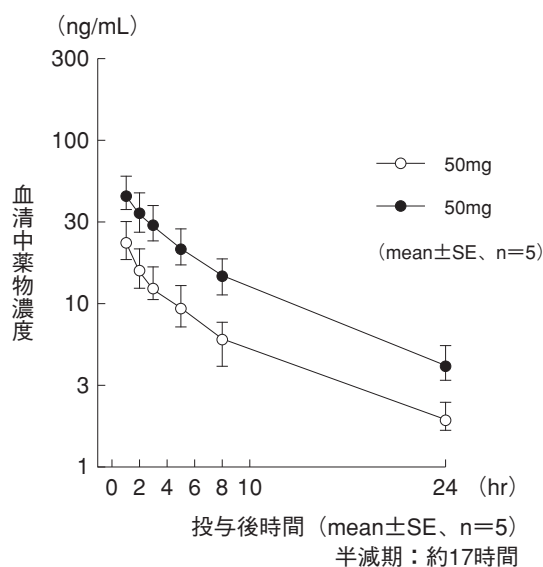


図 1 一回経口投与時の血中濃度(健康成人)

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

<外国人のデータ>

健康成人6名に対して本剤を投与したところ、食後経口投与のバイオアベイラビリティは空腹時投与に比べ38%増加し、AUCは11%増加した<sup>19)</sup>。

#### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

2コンパートメントモデルが適応できた<sup>19)</sup>。

#### (2) 吸収速度定数

本剤50mg、100mg 1回経口投与時の薬物速度論的パラメータ<sup>5)</sup>

			50mg投与 (n=5)	100mg投与 (n=4)
吸収速度定数	Ka	(hr <sup>-1</sup> )	2.89 ± 0.90	7.52 ± 2.70
除去速度定数	<i>a</i>	(hr <sup>-1</sup> )	0.60 ± 0.08	0.60 ± 0.11
	<i>β</i>	(hr <sup>-1</sup> )	0.05 ± 0.01	1.06 ± 0.01
	Kel	(hr <sup>-1</sup> )	0.17 ± 0.02	0.15 ± 0.02
除去半減期	t1/2 <i>a</i>	(hr)	1.28 ± 0.22	1.25 ± 0.17
	t1/2 <i>β</i>	(hr)	17.22 ± 3.46	17.65 ± 8.44
血清中濃度曲線下面積	AUC <sub>0-∞</sub>	(ng, hr/mL)	198.81 ± 40.51	533.98 ± 95.58

(mean ± SE)

#### (3) バイオアベイラビリティ

<外国人のデータ>

空腹時のバイオアベイラビリティは約26%であった<sup>19)</sup>。

#### (4) 消失速度定数

Ⅶ-2-「(2)吸収速度定数」参照

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

(外国人のデータ)<sup>19)</sup>

685 ± 76 l (食後)

#### (7) 血漿蛋白結合率

(外国人のデータ)<sup>19)</sup>

50%

### 3. 吸 収

該当資料なし

### 4. 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

(外国人のデータ)<sup>21)</sup>

臍帯血中への移行が認められている。

投与量 mg/日	平均母体血漿中濃度 ng/mL	平均臍帯血中濃度 ng/mL	平均母乳中濃度 ng/mL
330 (n = 4)	64	42	29
400 (n = 11)	123	23	27
600 (n = 6)	135	60	39
700 (n = 2)	158	68	46
800 (n = 1)	174	70	43
1200 (n = 1)	321	260	600

## (3) 乳汁中への移行性

(外国人のデータ)<sup>21)</sup>

母乳中への移行が認められている。

VII-4-「(2)血液-胎盤関門通過性」参照

## (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

該当資料なし

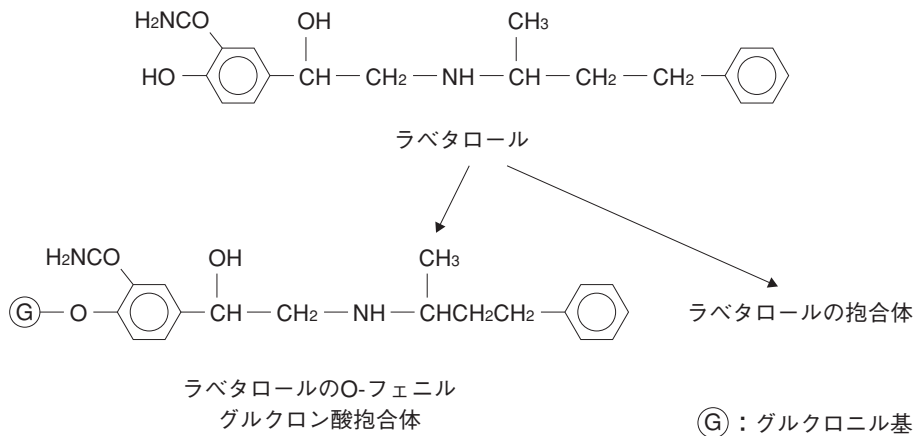
## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人のデータ)<sup>20)</sup>

代謝部位：肝臓

代謝経路：ヒトでの主な尿中代謝物はラベタロールのグルクロン酸抱合体である。



## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

ラベタロールは初回通過効果をかなり受ける。

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

ラベタロールのグルクロン酸抱合体について $\alpha$ 及び $\beta$ 遮断作用を*in vitro*で検討したが、作用を認めなかった<sup>21)</sup>。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

ほとんどが腎より排泄されるが、一部は腸肝循環を経て糞中に排泄される。

#### (2) 排泄率

健康成人5例にラベタロール200mgを経口投与したところ、投与24時間後尿中未変化体排泄率は投与量の2%であった<sup>5)</sup>。

(参考：外国人のデータ)<sup>20)</sup>

<sup>3</sup>H-ラベタロール200mgを経口投与したところ投与後24時間で投与した放射能の約60%が尿中に排泄された。

#### (3) 排泄速度

Ⅶ-6-「(2)排泄率」参照

### 7. 透析等による除去率

#### (1) 腹膜透析

ほとんど除去されない<sup>22)</sup>。

#### (2) 血液透析

ほとんど除去されない<sup>22)</sup>。

#### (3) 直接血液灌流

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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[アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある]
- (2) 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[症状を悪化させるおそれがある]
- (3) ①心原性ショックの患者  
②肺高血圧による右心不全のある患者  
③うっ血性心不全のある患者  
[心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある]
- (4) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支を収縮させ、症状を誘発又は悪化させるおそれがある]
- (2) うっ血性心不全のおそれのある患者(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)[心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある]
- (3) 房室ブロック(Ⅰ度)のある患者[ $\beta$ 遮断剤において房室伝導時間が延長するとの報告がある]
- (4) 末梢循環障害のある患者[末梢循環障害の症状を悪化させるおそれがある]
- (5) 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[低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応マスクしやすいので血糖値に注意すること]
- (6) 甲状腺中毒症の患者[ $\beta$ 遮断剤において中毒症状をマスクすることがあるとの報告がある]
- (7) 肝障害のある患者[本剤は主として肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある。本剤を肝障害のある患者に投与する際は、本剤の代謝速度が低下するため、低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと]
- (8) 重篤な腎障害のある患者[降圧に伴う腎灌流圧の低下により、症状を悪化させるおそれがある。また、腎臓は主要な排泄経路であるので、血中濃度が上昇するおそれがある]
- (9) 小児及び高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- (3)「禁忌」の項に房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）のある患者を記載し注意喚起をしていたが、房室ブロック（Ⅰ度）の患者に対しても、他の $\beta$ 遮断剤と同様に記載した。
- (4)末梢循環障害のある患者に対して $\beta$ 遮断剤を使用すると、その症状が悪化することが知られている<sup>38)</sup>。本剤についても他の $\beta$ 遮断剤と同様に記載した。
- (6)甲状腺中毒症の症状として、発汗、動悸、振戦などが知られている。このような患者に対し $\beta$ 遮断剤が使用されると、その臨床症状を改善させ、原疾患の甲状腺中毒症状をマスクする恐れがある。また、 $\beta$ 遮断剤が投与された症例において、甲状腺クリーゼをマスクした結果、重篤な脳機能障害が発現したとの報告<sup>39)</sup>があることから、本剤についても他の $\beta$ 遮断剤と同様に記載した。
- (7)慢性肝疾患患者に本剤を経口投与すると、本剤の血漿濃度が健康成人より高くなることが報告<sup>40)</sup>されている。これは、慢性肝疾患患者において、初回通過効果の減少によるバイオアベイラビリティの増加に関連した反応であることが考えられる。このようなことから、肝障害のある患者においては低用量から投与開始する旨を記載した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1)投与は少量より開始し、**長期投与の場合**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。特に**徐脈**になったとき及び**低血圧**を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じて対症療法を行うこと。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）使用中の狭心症の患者**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。狭心症以外の適用で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (3)**甲状腺中毒症の患者**では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、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。
- (4)**褐色細胞腫の手術時**に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (5)**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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
交感神経系に抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン 等	過剰の交感神経抑制をきたすことがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤 インスリン、 トルブタミド、 アセトヘキサミド 等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクすることがあるので、血糖値に注意する。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、β遮断作用により低血糖の回復を遅らせる。
麻酔剤 ハロタン 等	過剰の交感神経抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど注意する。又は麻酔の導入前にアトロピンを静脈内投与しておくこと。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩、 ジルチアゼム塩酸塩 等	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には、用量に注意する。	相加的に作用(陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用)を増強させる。
抗不整脈剤 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、減量するなど注意する。	相加的に作用(心機能抑制作用)を増強させる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン、 アミトリプチリン、 デシプラミン 等	併用により振戦があらわれやすいとの報告がある。	機序不明
シメチジン	併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には減量するなど慎重に投与すること。	シメチジンが本剤の肝での代謝を抑制し、本剤のクリアランスが減少し、血中濃度が上昇する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれることがあるので注意すること。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン 等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。併用する場合には、必要に応じて用量調整を行うこと。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
交感神経刺激剤 エピネフリン 等	本剤との相互作用により高血圧症、徐脈が発現するおそれがあるので注意すること。	本剤のβ遮断作用により交感神経刺激剤のα刺激作用が優位となる。

(解説)

ジギタリス製剤

β遮断剤とジギタリス製剤は、共に心刺激伝導抑制作用を有する。ジギタリス製剤と本剤との併用により相加的に心刺激伝導抑制作用が増強し、徐脈、房室ブロック等があらわれることがあるため、併用注意として記載した。

非ステロイド性抗炎症剤

インドメタシン等の非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する作用を有する。NSAIDs と本剤との併用により、本剤の降圧作用が減弱する可能性があり、また、本剤投与中の患者にインドメタシンあるいはスリダクを投与した試験において、収縮期血圧の上昇がみられたとの報告<sup>41)</sup>もあることから、併用注意として記載した。

交感神経刺激剤

β遮断剤とエピネフリン等の交感神経刺激剤との併用により、交感神経刺激剤が有するβ刺激作用が遮断されてα刺激作用が優位となり、高血圧症や徐脈が発現するおそれがある。また、本剤投与

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

前後におけるエピネフリンの効果の影響を検討した試験において、投与後に血圧上昇、心拍数低下がみられたとの報告<sup>42)</sup>、エピネフリンの陽性変時作用および血管拡張作用をブロックしたとの報告<sup>43)</sup>もあることから、併用注意として記載した。

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### 副作用

総症例10823例中、399例(3.7%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは、めまい・たちくらみ158例(1.5%)、頭痛45例(0.4%)、倦怠感32例(0.3%)、悪心・嘔吐28例(0.3%)であった(再審査終了時)。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

##### 重大な副作用と初期症状

- 1) うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 肝壊死等の重篤な肝障害、黄疸等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、このような患者には再投与しないこと。
- 3) SLE様症状(筋肉痛、関節痛、抗核抗体陽性)、乾癬があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと<sup>36) 37)</sup>。
- 4) ミオパシーがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用			
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、痒痒	発熱、呼吸困難	血管浮腫
皮膚			苔癬様皮疹
精神神経系	頭痛、不眠	眠気、しびれ感、振戦	抑うつ
循環器	めまい、たちくらみ、徐脈	胸痛	房室ブロック、末梢循環障害(レイノー症状の悪化、冷感等)
呼吸器		喘息様症状	気管支痙攣
消化器	悪心・嘔吐、胃痛、腹痛	便秘、消化不良、口渇	
泌尿器	尿閉		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP等の上昇		
腎臓		BUNの上昇	
眼			霧視、また、 $\beta$ 遮断剤の投与により、涙液分泌減少等があらわれたとの報告がある <sup>注3)</sup>
その他	頭皮異常感、倦怠感、浮腫	筋肉痛、CK(CPK)の上昇、陰萎、勃起不全、疲労感、鼻閉、発汗、悪寒	性欲減退

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。  
 注2) このような場合には、投与を中止すること。  
 注3) 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(角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため)。

(解説)

レイノー現象の悪化、四肢冷感等の末梢循環障害は $\beta$ 遮断剤でよく知られた副作用であり、本剤使用患者においても末梢循環障害が認められたとの報告<sup>44)~47)</sup>が、また、気管支痙攣の悪化、勃起不全がみられたとの報告<sup>48) 49)</sup>があることから、記載した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

《国内使用成績調査における成績》(再審査終了時：1989年までのデータ)

	承認時迄の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
調査施設数	63	1704	1767
調査症例数	633	10190	10823
副作用発現症例数	112	287	399
副作用発現件数	168	408	576
副作用発現症例率(%)	17.7	2.8	3.69
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
<b>皮膚付属器官障害</b>	<b>4 (0.63)</b>	<b>26 (0.26)</b>	<b>30 (0.28)</b>
発疹	2 (0.32)	20 (0.20)	22 (0.20)
癢痒(感)	1 (0.16)	16 (0.16)	17 (0.16)
抜け毛	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
<b>筋骨格系障害</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
筋肉痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	<b>67 (10.58)</b>	<b>124 (1.22)</b>	<b>191 (1.76)</b>
言語障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい・たちくらみ	50 (7.90)	108 (1.06)	158 (1.46)
頭重・頭重感	14 (2.21)	31 (0.30)	45 (0.42)
舌のしびれ	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
しびれ感	1 (0.16)	4 (0.04)	5 (0.05)
頭皮異常感	3 (0.47)	9 (0.09)	12 (0.11)
感覚異常(体の冷感、全身異常感)	1 (0.16)	1 (0.01)	2 (0.02)
手のふるえ	1 (0.16)	1 (0.01)	2 (0.02)
肩こり	6 (0.95)	2 (0.02)	8 (0.07)
歩行異常	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
<b>自律神経系障害</b>	<b>2 (0.32)</b>	<b>3 (0.03)</b>	<b>5 (0.05)</b>
発汗	1 (0.16)	3 (0.03)	4 (0.04)
鳥肌	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
視覚障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
目の異和感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>精神障害</b>	<b>13 (2.05)</b>	<b>12 (0.12)</b>	<b>25 (0.23)</b>
眠気	6 (0.95)	4 (0.04)	10 (0.09)
不眠(症)	6 (0.95)	5 (0.05)	11 (0.10)
多夢(夢をみて目がさめる)	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
焦燥感(イライラ)	2 (0.32)	1 (0.01)	3 (0.03)
悪夢	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>胃腸系障害</b>	<b>24 (3.79)</b>	<b>35 (0.34)</b>	<b>59 (0.55)</b>
悪心・嘔吐	10 (1.58)	18 (0.18)	28 (0.26)
便秘	5 (0.79)	5 (0.05)	10 (0.09)
腹痛	5 (0.79)	6 (0.06)	11 (0.10)
消化不良	3 (0.47)	6 (0.06)	9 (0.08)
口渇	1 (0.16)	3 (0.03)	4 (0.04)
口があれ	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振(食思不振)	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
腹部膨満感	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>27 (0.26)</b>	<b>27 (0.25)</b>
黄疸	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
肝障害(急性肝炎)	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	0 (0.00)	12 (0.12)	12 (0.11)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

LAP上昇	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
S-GOT上昇	0 (0.00)	10 (0.10)	10 (0.09)
S-GPT上昇	0 (0.00)	13 (0.13)	13 (0.12)
γ-GTP上昇	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
<b>代謝・栄養障害</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>9 (0.09)</b>	<b>9 (0.08)</b>
Al-P上昇	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
LDH上昇	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
CPK上昇	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
血中尿酸上昇	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>心・血管障害</b>	<b>8 (1.26)</b>	<b>10 (0.10)</b>	<b>18 (0.17)</b>
うっ血性心不全	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
起立性低血圧	6 (0.95)	3 (0.03)	9 (0.08)
低血圧	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
失神	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
発作増強	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
心胸郭比上昇	1 (0.16)	2 (0.02)	3 (0.03)
<b>心筋・心内臓・心膜・弁膜障害</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.01)</b>
狭心痛	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>3 (0.47)</b>	<b>22 (0.22)</b>	<b>25 (0.23)</b>
アダムス・ストークス発作	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
徐脈	2 (0.32)	19 (0.19)	21 (0.19)
AVブロック、第一度	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
二段脈	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
動悸	1 (0.16)	1 (0.01)	2 (0.02)
<b>血管(心臓外)障害</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.01)</b>
四肢冷感	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
<b>呼吸器系障害</b>	<b>6 (0.95)</b>	<b>8 (0.08)</b>	<b>14 (0.13)</b>
喘息	1 (0.16)	3 (0.03)	4 (0.04)
喘鳴	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻閉	1 (0.16)	1 (0.01)	2 (0.02)
呼吸困難	2 (0.32)	0 (0.00)	2 (0.02)
息切れ	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
咳	2 (0.32)	2 (0.02)	4 (0.04)
たん	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
肺うっ血	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>赤血球障害</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
貧血	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>泌尿器系障害</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>6 (0.06)</b>	<b>6 (0.06)</b>
腎機能悪化	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN上昇	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
乏尿	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
多尿	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
夜間頻尿	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>男性生殖障害</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>2 (0.02)</b>	<b>3 (0.03)</b>
インポテンス	1 (0.16)	2 (0.02)	3 (0.03)
<b>女性生殖障害</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.01)</b>
生理不順	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)
<b>一般の全身障害</b>	<b>21 (3.32)</b>	<b>47 (0.46)</b>	<b>68 (0.63)</b>
胸痛	2 (0.32)	1 (0.01)	3 (0.03)
倦怠(感)	12 (1.90)	20 (0.20)	32 (0.30)
疲労(感)	1 (0.16)	6 (0.06)	7 (0.06)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

脱力	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
浮腫	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.06)
顔面浮腫	2 (0.32)	4 (0.04)	6 (0.06)
下腿浮腫	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
末梢性浮腫	1 (0.16)	4 (0.04)	5 (0.05)
全身浮腫	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
悪寒	3 (0.47)	5 (0.05)	8 (0.07)
発熱	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
熱感(のぼせ感)	1 (0.16)	1 (0.01)	2 (0.02)
眼精疲労	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.01)

### (5) 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 基礎疾患合併症有無例

		調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率(%)
本態性高血圧症	合併症有	5162	131	195	2.54
	合併症無	4580	137	186	2.99
褐色細胞腫に よる高血圧症	合併症有	16	0	0	0.00
	合併症無	16	0	0	0.00
腎性・腎炎性 高血圧症	合併症有	158	9	10	5.70
	合併症無	31	1	3	3.23
その他	合併症有	78	5	8	6.41
	合併症無	34	0	0	0.00

### 重症度別

			調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率(%)
投与前 重症度	主治医判定	軽 症	4652	139	188	2.99
		中等症	4543	115	168	2.53
		重 症	471	12	23	2.55
	WHO分類	I 期	4431	116	153	2.62
		II 期	4027	127	184	3.15
		III 期	831	31	51	3.73
	東大 第三内科 判定基準	軽 症	4684	141	187	3.01
		中等症	3190	88	132	2.76
		重 症	365	13	22	3.56

合併症有無別

		調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率(%)	
合併症	有	5402	145	213	2.68	
	内訳	腎臓	453	19	32	4.19
		肝臓	563	13	20	2.31
		血液	134	3	3	2.24
		心臓	1496	41	64	2.74
		精神神経系	330	8	11	2.42
		糖尿病	1015	27	38	2.66
		気管支喘息	35	2	2	5.71
		高脂血症	451	6	7	1.33
		脳血管障害	1019	24	32	2.36
		悪性新生物	68	2	4	2.94
		その他	1683	39	55	2.32
無	4685	138	189	2.95		

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(4) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者には、以下の点に注意し、少量から投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する(「重要な基本的注意」の項参照)。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下とならないよう注意すること。胎児及び新生児に血圧低下、徐脈等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[妊婦への投与例において、胎児に徐脈等、新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること[母乳中へ移行することが報告されている]。

(解説)

- (1) 本剤は動物実験において発育抑制や催奇形成は示されていないものの、ヒトにおける使用経験が少ないこと及び類薬の記載を考慮し、本邦では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与を禁忌としていた。しかし、重症妊娠高血圧症候群の患者に対し有益性が認められており<sup>50)</sup>、社団法人日本産婦人科学会から妊婦への投与禁忌を削除する要望が、厚生労働省に提出された。このような状況を踏まえて、平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会で検討された結果、禁忌から削除し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与を可能とする

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

記載に改めることとなった。また、母体にとって望ましい降圧レベルが胎児には過度の血圧低下となる可能性がある<sup>50)</sup>ため、母体、胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下にならないための注意喚起を記載した。なお、本剤は、新生児の徐脈等の発現が知られており<sup>50)</sup>、妊婦への投与によって、胎児に徐脈等、新生児に血圧低下、徐脈等がみられたとの報告<sup>51)~54)</sup>があるので、記載した。

### 11. 小児等への投与

#### 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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)本剤投与中の患者では、蛍光法を用いる血中及び尿中カテコールアミン、VMA (Vanillyl mandelic acid)の測定値をみかけ上増加させる可能性があるため、これらの検査は本剤投与前に行うこと(本剤は、アルカリ溶液中にて励起波長334nmで蛍光を発生し、その蛍光波長は412nmである)<sup>16)</sup>。
- (2)本剤投与中の患者において、MIBG(metaiodobenzylguanidine)を用いた臨床検査(シンチグラフィ)を実施したところ、MIBGの取り込みが阻害され、臨床検査結果に影響を与えたという報告があるので、本剤投与中の患者においてMIBGを用いた臨床検査を実施する場合には注意すること。

(解説)

- (1)ラベタロール及びその代謝産物の波長がカテコールアミンの波長と近いこと、みかけ上、カテコールアミンの測定値を増加させる可能性がある。本剤投与中の患者で、上記の検査を行う場合は、HPLC法を用いることが望ましい。
- (2)本剤投与中の患者において、MIBG(metaiodobenzyl guanidine)を用いた臨床検査(シンチグラフィ)を実施したところ、MIBGの取り込みが阻害され、臨床検査結果に影響を与えたという報告<sup>55)~59)</sup>があるため、記載した。

### 13. 過量投与

#### 過量投与

**徴候、症状:**本剤の過量投与により、過度の起立性低血圧、徐脈などの重度の心血管系作用が発現する可能性がある。本剤の過量投与後の乏尿性腎不全が報告されている。

**処置:**下肢を挙上させ患者を仰臥位にし、必要に応じて次のような処置を行う。

- (1)心不全:強心配糖体や利尿薬を投与する。
- (2)気管支痙攣:吸入 $\beta_2$ 刺激薬を投与する。
- (3)徐脈:アトロピン硫酸塩水和物を静注する。

血液循環を改善させるため、反応をみながらノルエピネフリン投与を繰り返す。

必要に応じて、心臓ペースングを適用すること。

なお、透析により血中から除去できるラベタロール塩酸塩は1%以下である。

(解説)

過量投与によって、過度の起立性低血圧、徐脈などの重度の心血管系作用の発現や過量投与後の乏尿性腎不全の報告<sup>60) 61)</sup>がある。このため、過量投与の項に過量投与時の処置<sup>62)</sup>とともに、過量投与に関する情報を記載した。

## 14. 適用上の注意

## 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTP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）。

## 15. その他の注意

## その他の注意

- (1) 褐色細胞腫の患者に投与した場合に高血圧が悪化したとの報告がある<sup>17)</sup>。
- (2) 重篤なアナフィラキシーの既往歴のある患者では、 $\beta$ 遮断剤服用により、アナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗する場合がある。
- (3)  $\alpha$ 遮断薬であるタムスロシンを服用中又は過去に服用経験のある患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群（IFIS：縮瞳型症候群の一種）があらわれるとの報告がある。IFISの発現により白内障手術中の合併症が増加するおそれがあるため、本剤の服用又は服用歴について手術前に執刀医に伝えるよう指導すること。

（解説）

- (2)  $\beta$ 遮断剤服用中のアナフィラキシーの既往歴のある患者では、アナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗する場合があるとの報告<sup>63)</sup>があるため、他の $\beta$ 遮断剤と同様の記載を「その他の注意」に記載した。
- (3) タムスロシンを投与中または過去に投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群（IFIS：縮瞳型症候群の一種）が観察されることが知られており、他の $\alpha_1$ 受容体拮抗薬に関連するIFISも少数だが報告<sup>64)</sup>されている。IFISはこれらの薬剤群のクラスエフェクトである可能性もあり、ラベタロールの使用によってもIFISが起こりうる可能性が示唆<sup>65)</sup>されている。IFISにより白内障手術中に合併症が増加する可能性があるため、本剤の服用または服用歴について手術前に執刀医に伝えるよう指導することとした。

## 16. その他

該当しない

## 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」参照)

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

ラット、モルモット、ウサギ、イヌの中樞神経系、消化器系、末梢神経系、摘出平滑筋等に対する作用について検討した結果、特に問題となる作用は認められなかった。

##### (1) 中枢神経系に対する作用

ラベタロールの中枢神経系に対する作用は比較的弱く、呼吸抑制、接触反応の抑制などの比較的弱い抑制的な症状が見られたが、睡眠延長作用、抗痙攣作用は認められず、鎮痛作用、自発脳波及び皮質誘発電位ではプロプラノロールと同程度の作用を示したにすぎなかった。

行動に対する作用もラベタロールはプロプラノロールやフェントラミンと同様に乏しく、大量で非特異的と考えられる効果を示したにすぎなかった<sup>23)</sup>。

##### (2) 消化器系に対する作用

腸管内輸送能はラベタロールの大量投与で抑制された。胃及び小腸運動に対しては運動亢進と筋緊張の増大がみられた。

ラベタロールは胃液分泌量には影響を及ぼさなかったがヒスタミンによる亢進に対しては抑制した。

ラベタロールは唾液分泌量を増加させたが、胆汁分泌及びBSP排泄には影響を及ぼさなかった<sup>24)</sup>。

##### (3) 末梢神経系に対する作用

ラベタロールは局所麻酔作用を有している。また瞳孔に対しては影響を及ぼさなかった<sup>23)</sup>。

##### (4) 摘出平滑筋に対する作用

各種平滑筋において、摘出臓器での $\alpha$ -遮断作用及び $\beta$ -遮断作用を示す濃度のうちかなり高濃度のときのみ、ラベタロールは作用を示した。

すなわち、モルモット気管平滑筋においては僅かな弛緩作用を示した。なおヒスタミンによる収縮に対しては用量依存的に抑制し、同時に筋緊張も低下させた。モルモット回腸においては収縮頻度及び自動運動を抑制し、また電気刺激、ニコチン、ヒスタミン、アセチルコリンによる収縮を抑制した。ラット妊娠子宮においては自動収縮力のみを抑制した<sup>25)</sup>。

##### (5) その他の一般薬理作用

気道抵抗に対してラベタロールは、減少傾向を示した。ヒスタミンによる喘息症状に対しては低用量では改善を示し、高用量では改善の他に一部悪化もみられ、プロプラノロールよりは喘息誘発の危険性は少なかった。頸動脈洞反射に対しては抑制し、腎機能に対しては影響を及ぼさなかった<sup>26)</sup>。

ラベタロールには起炎作用、局所刺激作用、ウサギでの眼圧下降作用及び軽度の抗炎症作用が認められた。血液に対しては特に影響を及ぼさなかった<sup>25)</sup>。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットにおけるLD<sub>50</sub> (mg/kg)は次のとおりである<sup>27)</sup>。

投与方法	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	1450	1800	4550	4000
静脈内	47	54	60	53

致死量投与により、自発運動の抑制に次いで痙攣を起こして投与後24時間以内に死亡した。死因は、心筋弛緩による循環障害が主で、これに呼吸障害が続発したものと推察される。

### (2) 反復投与毒性試験

(1)ラット(50～1000mg/kg/day、経口)に1ヵ月間、イヌ(10～90mg/kg/day、経口)に3ヵ月間投与した実験では、最大無作用量はそれぞれ150mg/kg/day付近及び10mg/kg/dayと推定した<sup>28) 29)</sup>。

(2)ラットに50～200mg/kg/dayを9ヵ月間<sup>30)</sup>、イヌに25～100mg/kg/dayを12ヵ月間経口投与した実験では、最大無作用量はそれぞれ50mg/kg/day付近及び25mg/kg/day以下と推定した。

### (3) 生殖発生毒性試験

ラット経口投与における妊娠前及び妊娠初期投与試験では、150mg/kg/day以下の投与量において器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験では50mg/kg/day以下の投与量において繁殖能に及ぼす影響や発育抑制、催奇形作用は認められなかった。

また、ウサギ経口投与における器官形成期投与試験では、100mg/kg/day以下の投与量において、発育抑制作用及び催奇形作用は認められなかった<sup>31)～33)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

**抗原性：**モルモットを用いて、全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験及び受身赤血球凝集試験により、抗原性を検討した結果、ラベタロール単独では抗原性は認められず、またラベタロール牛血清アルブミン結合物によってもラベタロールのハプテンとしての免疫は成立しなかった<sup>34)</sup>。

**変異原性：**細菌を用いて修復試験及び復帰変異原性試験により検討した結果、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

**発癌性：**マウス80週経口(混餌)発癌性試験及びラット116週経口(混餌)発癌性試験により検討した結果、発癌性は認められなかった。

**眼毒性：**イヌ及びラットを用いた一般毒性試験では、眼球の病理組織学的異常は認められなかった。また、イヌに8～60mg/kg/day 6ヵ月間経口投与した実験では、眼科学的検査ならびに病理組織学的検査も異常がなかった<sup>35)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：トランデート錠50mg・トランデート錠100mg 劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：日局ラベタロール塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(包装に使用期限を表示)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存(密閉容器)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必要事項等)

Ⅷ-「14. 適用上の注意」参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

トランデート錠50mg及び100mg：1000錠(PTP)

500錠(瓶)

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

瓶及び蓋：ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：アスクール、レスポリート

同効薬：アモスラロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩、カルベジロール

### 9. 国際誕生年月日

1977年3月4日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

承認年月日：1982年10月7日

承認番号：50mg錠(57AM)1122、100mg錠(57AM)1123

**11. 薬価基準収載年月日**

1983年2月3日

**12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査期間：6年

再審査結果通知年月日：1989年12月20日

**14. 再審査期間**

1983年2月～1989年2月(6年間)

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は厚生労働省告示第76号(平成22年3月5日付)による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

**16. 各種コード**

	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
トランデート錠50mg	102892802	2149009F1030	612140159
トランデート錠100mg	102896602	2149009F2037	612140158

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Labetalol臨床研究会, 臨床成人病 11, 163, 1981
- 2) 吉永馨ほか, ホルモンと臨床 31, 183, 1983
- 3) 海老原昭夫ほか, 臨床成人病 11, 1113, 1981
- 4) 星野恒夫, 最新医学 37, 563, 1982
- 5) 海老原昭夫ほか, 臨床薬理 12, 411, 1981
- 6) Richards, D. A. et al., Br J Clin Pharmacol 3, 849, 1976
- 7) Blakeley, A. G. H. et al., Br Pharmacol 59, 643, 1977
- 8) 築山久一郎ほか, 心臓 13, 1337, 1981
- 9) Raftery, E. B. et al., Biotelem Patient Monit 8, 113, 1981
- 10) 亀田治子ほか, 日薬理誌 87, 313, 1986
- 11) Farmer, J. B. et al., Br J Pharmacol 45, 660, 1972
- 12) Malini, P. L. et al., Br J Clin Pharmacol 13(Suppl.1), 123S, 1982
- 13) Pearson, R. M. et al., Br J Clin Pharmacol 8(Suppl.2), 195S, 1979
- 14) Bolli, P. et al., New Zealand Med J 86, 557, 1977
- 15) Gagnon, R. M. et al., Am J Cardiol 49, 1267, 1982
- 16) Kobayashi, K. et al., Tohoku J Exp Med 127, 63, 1979
- 17) 古田豊ほか, 薬理と治療 10, 3965, 1982
- 18) 五島雄一郎ほか, Geriat Med 23, 2083, 1985
- 19) Daneshmend, T. K., Br J Clin Pharmacol 14, 73, 1982
- 20) Martin, L. E. et al., Br J Clin Pharmacol 3(Suppl.3), 695, 1976
- 21) Michael, C. A., Br J Clin Pharmacol 8(Suppl.2), 211S, 1979
- 22) Halstenson, C. E. et al., Clin Pharmacol Ther 40, 462, 1986
- 23) 柳田知司ほか, 実中研・前臨床研究報 7, 199, 1981
- 24) 大鹿英世ほか, 札幌医学雑誌 49, 442, 1980
- 25) 田辺恒義ほか, 薬理と治療 9, 2553, 1981
- 26) 門間芳夫ほか, 日薬理誌 76, 239, 1980
- 27) 新保幸太郎ほか, 北海道医学雑誌 53, 15, 1978
- 28) 新保幸太郎ほか, J Toxic Sci 5, 353, 1980
- 29) 渡辺満利ほか, 実中研・前臨床研究報 6, 273, 1980
- 30) 新保幸太郎ほか, J Toxic Sci 6, 37, 1981
- 31) 永岡隆晴ほか, 薬理と治療 9, 839, 1981
- 32) 永岡隆晴ほか, 薬理と治療 9, 879, 1981
- 33) 永岡隆晴ほか, 薬理と治療 9, 869, 1981
- 34) 沼田弘明ほか, 実中研・前臨床研究報 6, 265, 1980
- 35) Poynter, D. et al., Br J Clin Pharmacol 3(Suppl.3), 711S, 1976
- 36) Brown, R. C. et al., Postgrad Med J 57, 189, 1981
- 37) Savola, J. et al., Br Med J 295, 637, 1987

## 2. その他の参考文献

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」解説引用文献

- 38) MNG Dukes, et al. Meyler's Side Effects of Drugs 14th edition, 579-594, 2000
- 39) Jones DK, et al. Br Med J 283(6292), 659, 1981
- 40) Homeida M et al. Br Med J 2, 1048-1050, 1978.
- 41) Abate MA, et al. Br J Clin Pharmacol 31, 363-366, 1991
- 42) Richard DA, et al. Br J Clin Pharmacol 7(4), 371-378, 1979
- 43) Doshi BS, et al. Int J Clin Pharmacol Res 4(1), 29-33, 1984
- 44) Waal-Manning HJ, et al. Br J Clin Pharmacol 13(Suppl 1), 65S-73S, 1982
- 45) Tcherdakoff.D, et al. Pharmatherapeutica 3, 342-348, 1983.
- 46) Eliasson.K, et al. Acta Med Scand 215, 333-339, 1984
- 47) Steiner JA, et al. Br J Clin Pharmacol 14, 833-837, 1982
- 48) Gomez G et al., Curr Med Res Opin 6, 677-684, 1980
- 49) Waal-Manning HJ et al., Br J Clin Pharmacol 13, 65S-73S, 1982
- 50) 日本妊娠高血圧学会編集、妊娠高血圧症候群(PIE)管理ガイドライン2009. P.85,90  
[http://jsshp.umin.jp/i\\_7.html](http://jsshp.umin.jp/i_7.html)
- 51) Kannan S et al., Int J Obst Anesthe 12, 135-137, 2003
- 52) Crooks BNA et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 79, F150-F151, 1998
- 53) Stevens TP et al. J Pediat 127, 151-153, 1995
- 54) Magee LA et al, Br Med J 327, 955-965, 2003
- 55) Khafagi FA, et al. J Nucl Med 30, 481-489, 1989
- 56) Schwebel C, et al. Arch Mal Coeur 85, 1103-1106, 1992
- 57) Fagret D, et al. Eur J Nucl Med 15, 624-628, 1989
- 58) Hoefnagel CA, et al. J Nucl Biol Med, 35, 308-312, 1991
- 59) Apeldoorn L, et al. Neth J Med 46, 239-243, 1995
- 60) Korzets A et al., Postgrad Med J 66, 66-67, 1990
- 61) Smit AJ et al. Br Med J 293, 1142-1143, 1986
- 62) Halstenson CE et al. Clin Pharmacol Ther 40, 462-468, 1986
- 63) Jacobs RL, et al. J Allergy Clin Immunol 68(2), 125-127, 1981
- 64) Helzner J. Ophthal Manage 9(4), no page, 2005  
<http://www.opthmanagement.com/printarticle.aspx?article=86311>
- 65) Calotti F et al. J Cata Refrac Sur 33, 170-171, 2007

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】本態性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症

【用法・用量】通常、成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

国名	米国
会社名	Prometheus Laboratories Inc.
販売名	TRANDATE®
剤形・規格	錠剤：100mg錠、200mg錠、300mg錠
効能・効果	トランデート錠は、高血圧症の管理を適応としている。本錠は、単独で使用しても、あるいは他の降圧薬、特にサイアザイド系利尿薬およびループ利尿薬と併用して使用してもよい。
用法・用量	<p>用量は患者ごとに個別に設定しなければならない。</p> <p>推奨初回用量は、単独使用または利尿薬への追加使用にかかわらず、1回100 mg 1日2回である。初回投与から2日または3日後に、立位血圧を指標として、用量を2日または3日毎に100 mg 1日2回ずつ漸増する。ラベタロール塩酸塩の維持量は、通常、1回200～400 mg 1日2回である。</p> <p>ラベタロール塩酸塩による十分な降圧効果は、通常、初回投与後または増量後1～3時間以内に見られるため、過度の降圧反応がないことが診察室で臨床的に確認できる。</p> <p>その後の来院時に、継続投与による降圧効果を投与約12時間後に測定して、さらなる漸増が必要かどうか判断する。</p> <p>重度の高血圧症患者では、サイアザイド系利尿薬併用の有無にかかわらず、1日当たり1200 mg～2400 mgが必要である。これらの用量を1日2回分割投与で副作用(主に、悪心またはめまい)が発現した場合、同一日用量を3回に分けて投与することにより、忍容性が改善され、さらなる漸増が可能になることがある。漸増する量は、1回200 mg 1日2回を超えないこと。</p> <p>利尿薬を追加した場合、相加的な降圧効果が期待できる。</p> <p>症例により、ラベタロール塩酸塩の用量調節が必要になることがある。</p> <p>多くの降圧薬と同様に、利尿薬の投与を受けている患者では、トランデート錠の至適用量が低くなる。他の降圧薬から変更する場合には、トランデート錠を推奨どおりに導入し、既存薬の用量を徐々に減量すること。</p> <p>高齢患者：一般患者集団の場合と同様に、ラベタロール療法を1回100 mg 1日2回で開始し、血圧コントロールの必要に応じて100 mg 1日2回ずつ漸増する。</p> <p>しかし、一部の高齢者ではラベタロールの消失が遅いため、一般集団と比較して低い維持用量で適切な血圧コントロールが達成できることがある。</p> <p>大部分の高齢患者では100～200 mg 1日2回が必要である。</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に対する海外情報（FDA,オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下とならないよう注意すること。胎児及び新生児に血圧低下、徐脈等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[妊婦への投与例において、胎児に徐脈等、新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること[母乳中へ移行することが報告されている]。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2010年11月)
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C (2001年3月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## XIII. 備考

その他の関連資料



[資料請求・問い合わせ先]

## **グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>