

αβ遮断性降圧剤
日本薬局方

ラベタロール塩酸塩錠

トランデート[®]錠50mg トランデート[®]錠100mg

Trandate[®] Tablets

	50mg	100mg
承認番号	15700AMZ01122	15700AMZ01123
薬価収載	1983年2月	
販売開始	1983年2月	
再審査結果	1989年12月	

規制区分：

劇薬、
処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋に
より使用すること)

※貯 法：室温保存(気密容器)
使用期限：包装に表示

【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
- (5) 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]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	トランデート錠50mg	トランデート錠100mg
1錠中の日局ラベタロール塩酸塩含量	50mg	100mg
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	

2. 性状

本剤は白色のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表(直径)	裏	側面(厚さ)	質量
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

【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。

【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(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]
- (2) 房室ブロック(Ⅰ度)のある患者[β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]
- (3) 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]
- (4) 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をマスクしやすいので血糖値に注意すること]
- (5) 甲状腺中毒症の患者[β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]
- (6) 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。]
- (7) 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]
- (8) 小児及び高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 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、休薬を要する場合には徐々に減量し、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。

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 プロカイナムイド アジマリン等	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、減量するなど注意する。	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ため、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。

4. 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)。

(1) 重大な副作用

- 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。¹⁾²⁾
- 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。

(2) 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 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	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)、γ-GTP、AI-P等の上昇		
腎臓		BUNの上昇	
眼			霧視、また、β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。 ^{注3)}
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、射精不能

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)。

5. 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)。

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]。

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。

8. 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)。⁴⁾

- (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。

9. 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 β_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。

10. 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)。

11. その他の注意

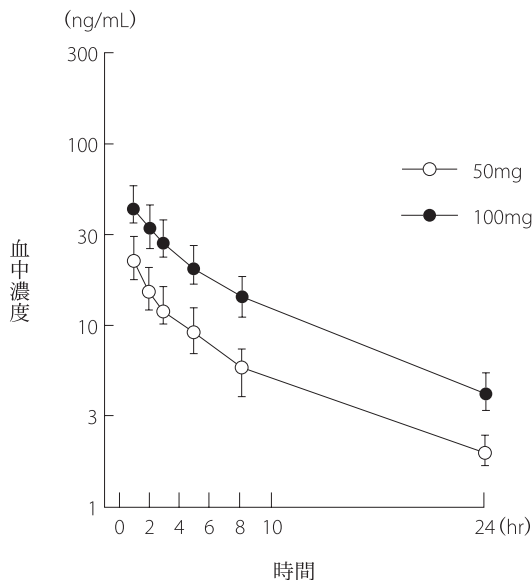
- (1) 褐色細胞腫の患者に投与した場合に高血圧が悪化したとの報告がある。⁵⁾
- (2) 重篤なアナフィラキシーの既往歴のある患者では、 β 遮断剤服用により、アナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗する場合がある。
- (3) α 遮断薬であるタムスロシンを服用中又は過去に服用経験のある患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群(IFIS：縮瞳型症候群の一種)があらわれるとの報告がある。IFISの発現により白内障手術中の合併症が増加するおそれがあるため、本剤の服用又は服用歴について手術前に執刀医に伝えるよう指導すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に本剤50mg又は100mgを単回経口投与した時の血中ラベタロール濃度は図1のとおりであり、用量依存性を示す。⁶⁾

図1健康成人における単回経口投与時の血中濃度(n=5)



パラメータ	50mg	100mg
Tmax (hr)	0.97	1.22
T _{1/2} (hr)	17.22	17.65
Cmax (ng/mL)	21.77	59.73
AUC (hr · ng/mL)	198.81	533.98
Ka (/hr)	2.89	7.52
Kel (/hr)	0.17	0.15

2. 体液・組織内移行(参考)

ラットに¹⁴C-ラベタロール20mg/kgを経口投与した結果、組織内濃度は各組織において投与後1.5時間に最高濃度に達し、以降速やかに減少した。投与後1.5時間の組織内濃度は、特に肝臓と腎臓で高く、脳への移行は低かった。

また、妊娠18日目のラットに¹⁴C-ラベタロール20mg/kgを経口投与したところ、胎仔の組織内濃度は1.5時間後で母動物血中濃度の1/3、胎盤の1/4以下であった。³⁾

3. 代謝・排泄

健康成人に³H-ラベタロール200mgを経口投与した結果、投与後24時間までの尿中排泄率は約60%であり、主な代謝産物は、ラベタロールのo-フェニルグルクロン酸抱合体が投与量の15%、その他のラベタロールの抱合体が45%であった(外国人のデータ)。⁷⁾

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：約50%(外国人のデータ)⁷⁾

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む419例の臨床成績は次のとおりであった。^{8)~11)}

- (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。

【薬効薬理】

1. α, β 受容体遮断作用

健康成人における検討で、本剤は β 受容体遮断作用に加えて、 α 受容体遮断作用を併せ持つことが認められている。¹²⁾

また、ネコの摘出脾臓を用いたin vitroの実験で本剤の α 受容体遮断作用は α_1 受容体に選択的であることが確認されている。¹³⁾

2. 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。¹⁴⁾

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。¹⁵⁾

3. 腎機能、脳循環、末梢循環、冠循環に及ぼす影響

成人高血圧症患者における検討で、本剤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。¹⁶⁾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。^{14),17)~19)}

【有効成分に関する理化学的知見】

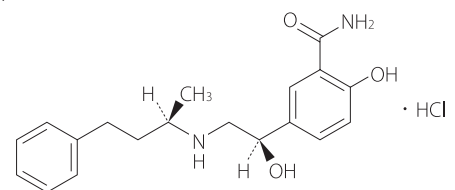
一般名：ラベタロール塩酸塩(Labetalol Hydrochloride)

化学名：2-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-1-methyl-3-phenylpropylamino]ethyl] benzamide monohydrochloride
2-Hydroxy-5-[(1S)-1-hydroxy-2-[(1S)-1-methyl-3-phenylpropylamino]ethyl] benzamide monohydrochloride

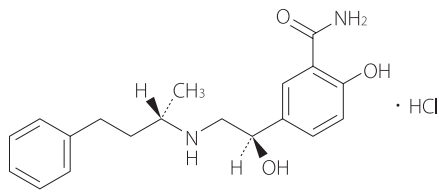
分子式：C₁₉H₂₄N₂O₃ · HCl

分子量：364.87

構造式：



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。0.05mol/L硫酸試液に溶ける。

融点：約181℃(分解)

分配係数(log P)：0.93(pH7.1、1-オクタノール/水系)

【包装】

トランデート錠50mg及び100mg：1000錠(PTP)
500錠(瓶)

【主要文献】

- 1) Brown, R. C., et al. : Postgrad Med J, **57**, 189-190(1981)
- 2) Savola, J., et al. : Br Med J, **295**, 637(1987)
- 3) 藤野明治ほか：応用薬理, **21**, 817-833(1981)
- 4) Kobayashi, K., et al. : Tohoku J Exp Med, **127**, 63-69(1979)
- 5) 古田 豊ほか：薬理と治療, **10**, 3965-3969(1982)
- 6) 海老原昭夫ほか：臨床薬理, **12**, 411-419(1981)
- 7) Martin, L. E., et al. : Br J Clin Pharmacol, **3**(Suppl. 3), 695-710(1976)
- 8) Labetalol 臨床研究会：臨床成人病, **11**, 163-175(1981)
- 9) 吉永 馨ほか：ホルモンと臨床, **31**, 183-192(1983)
- 10) Labetalol 臨床研究会：臨床成人病, **11**, 1113-1126(1981)
- 11) 星野恒夫：最新医学, **37**, 563-573(1982)
- 12) Richards, D. A., et al. : Br J Clin Pharmacol, **3**, 849-855(1976)
- 13) Blakeley, A. G. H., et al. : Br J Pharmacol, **59**, 643-650(1977)
- 14) 築山久一郎ほか：心臓, **13**, 1337-1344(1981)
- 15) Raftery, E. B., et al. : Biotelem Patient Monit, **8**, 113-120(1981)
- 16) Malini, P. L., et al. : Br J Clin Pharmacol, **13**(Suppl. 1), 123S-126S(1982)
- 17) Pearson, R. M., et al. : Br J Clin Pharmacol, **8**(Suppl. 2), 195S-198S(1979)
- 18) Bolli, P., et al. : N Z Med J, **86**, 557-563(1977)
- 19) Gagnon, R. M., et al. : Am J Cardiol, **49**, 1267-1269(1982)

※※【資料請求先】

アスペンジャパン株式会社
〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号
カスタマーセンター
TEL：0120-161-576
FAX：0120-788-654



※※製造販売元

アスペンジャパン株式会社
東京都千代田区九段北一丁目8番10号
<http://www.aspenpharma.co.jp>