

貯法：室温保存
有効期間：3年血管拡張性 β_1 遮断剤

ベタキソロール塩酸塩錠

処方箋医薬品^(注)ベタキソロール塩酸塩錠5mg「サワイ」
ベタキソロール塩酸塩錠10mg「サワイ」
BETAXOLOL HYDROCHLORIDE Tablets [SAWAI]

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠5mg	錠10mg
承認番号	22600AMX00702000	22600AMX00703000
販売開始	2002年7月	2002年7月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)



- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 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。][9.1.6参照]
- 2.4 心原性ショックのある患者[心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.5 肺高血圧による右心不全のある患者[心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.6 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。]
- * 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.、9.1.7参照]
- 2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	ベタキソロール塩酸塩錠 5mg「サワイ」	ベタキソロール塩酸塩錠 10mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局ベタキソロール塩酸塩	
	5mg	10mg
添加剤	カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000、D-マンニトール	

3.2 製剤の性状

品名	ベタキソロール塩酸塩錠 5mg「サワイ」	ベタキソロール塩酸塩錠 10mg「サワイ」
外形		
剤形	割線入りフィルムコーティング錠	
性状	白色	
直径(mm)	6.1	7.1
厚さ(mm)	3.2	3.3
重量(mg)	約97	約134
識別コード	SW 552	SW 553

4. 効能又は効果

- 本態性高血圧症(軽症～中等症)
- 腎実質性高血圧症
- 狭心症

6. 用法及び用量

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)〉

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mgまでとする。

〈腎実質性高血圧症〉

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として5mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回

10mgまでとする。

〈狭心症〉

通常、成人にはベタキソロール塩酸塩として10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、最高用量は1日1回20mgまでとする。

*7. 用法及び用量に関連する注意

褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。[2.7、9.1.7参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 投与が長期にわたる場合は、心機能検査(脈拍・血圧・心電図・X線等)を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には、減量又は中止すること。

また、必要に応じてアトロピンを使用すること。

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、例えば高血圧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。[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 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者

症状を惹起するおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 甲状腺中毒症の患者

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。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。また、症状(頻脈等)をマスクするおそれがある。

9.1.4 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

血糖値に注意すること。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。

9.1.5 レイノー症候群、間欠性跛行症等の末梢循環障害のある患者

末梢循環障害が増悪するおそれがある。

9.1.6 徐脈、房室ブロック(I度)のある患者

心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。[2.3参照]

*9.1.7 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある。[2.7、7.参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

本剤の代謝又は排泄が遅延するおそれがある。

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

本剤の代謝又は排泄が遅延するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)で、胚・胎児の死亡の増加が報告されている。[2.8参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量(例えば高血圧症では2.5mg、狭心症では5mg)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。休薬を要する場合は、徐々に減量すること。一般的に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている。[8.2参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経抑制剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、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	血糖降下作用を増強することがある。また、低血糖状態(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。
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。
クロニジン	クロニジン投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 β 遮断剤を先に中止し、クロニジンを徐々に減量する。	クロニジンは α_2 受容体を選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって、血中カテコールアミンの上昇が起こる。この時 β 遮断剤を併用すると、上昇したカテコールアミンの作用のうち、 β 受容体刺激作用が遮断され、 α 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こる。
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド プロカイナム塩酸塩 アジマリン等 アミオダロン塩酸塩	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。
麻酔剤 エーテル等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるため、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。
ジギタリス製剤	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、心機能に注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ことがある。	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を阻害し、血圧を上昇させることがある。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用を増強することがあるので、減量するなど適切な処置を行うこと。	相加的に降圧作用を増強させる。
レミフェンタニル塩酸塩	徐脈、血圧低下等の作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	併用により作用(心機能抑制作用)を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 完全房室ブロック(頻度不明)、心胸比増大(頻度不明)、心不全(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	徐脈	動悸、胸痛	レイノー現象、洞停止、低血圧、心電図異常、房室ブロック
眼		目のちらつき	涙液分泌減少、霧視(感)
過敏症		蕁麻疹、痒疹	発疹
精神神経系	ふらふら感、頭痛、めまい、ぼんやり、眠気、不眠	幻覚、悪夢、蟻走感	うつ状態
消化器	下痢、口渇、悪心、胃部不快感	胃痛、嘔吐	
肝臓			肝機能障害(AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDH上昇等)
呼吸器	呼吸困難		喘息症状
腎臓			BUN上昇
その他	倦怠感、疲労感、しびれ感	耳鳴、熱感、発汗、浮腫	尿酸値上昇、中性脂肪上昇、コレステロール上昇、高血糖、CK上昇、HDL-コレステロール低下、脱力感、インポテンス

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与時に予測される症状は、低血圧、徐脈、心不全、気管支痙攣、房室ブロック、低血糖等である。

13.2 処置

血液透析又は腹膜透析では本剤を十分に除去することはできない。

低血圧：交感神経刺激作用のあるドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリンなどの昇圧剤を投与する。別の β 遮断剤の過量投与例においてグルカゴンが有効であったとの報告がある。

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 β_1 刺激剤であるドブタミンを投与する。迷走神経遮断に対して反応のない場合にはイソプロテレノールを慎重に投与する。それでも効果のみられない場合、経静脈ペースメーカーを考慮する。グルカゴンが有効であったとの報告もある。

急性心不全：直ちにジギタリス、利尿剤、酸素吸入などの標準的治療を開始すること。

気管支痙攣： β_2 作動薬を用いること。ほかに、アミノフィリンの投与を検討する。

房室ブロック(Ⅱ度又はⅢ度)：イソプロテレノール又は心臓

ペースメーカーを用いる。
低血糖：ブドウ糖を投与する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人、本態性高血圧症患者及び腎機能低下を伴う高血圧症患者に5mgを1回経口投与後の血漿中未変化体濃度を下表に示す¹⁾⁻⁴⁾。

パラメータ	健康成人 (n=6)	本態性高血圧症患者 (n=5)	腎機能障害高血圧症患者 (n=6)
C _{max} (ng/mL)	11.4	9.8±0.3	17.0±2.8
t _{max} (h)	5.0	3.6±0.4	5.7±0.6
t _{1/2} (h)	12.9	17.2±3.3	18.8±1.7
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	232	267±53	482±101

(Mean ± S. E.)

16.1.2 反復投与

腎機能低下を伴う高血圧症患者に5mgを7日間反復経口投与したとき、4日目にほぼ定常状態に達した⁴⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

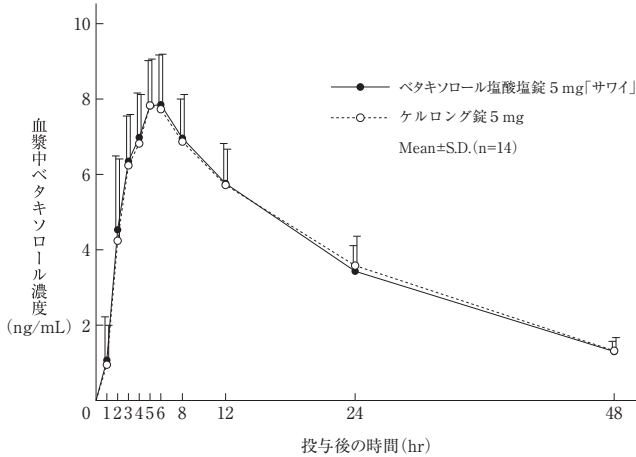
〈ベタキソロール塩酸塩錠5mg「サワイ」〉

ベタキソロール塩酸塩錠5mg「サワイ」とケルロング錠5mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(ベタキソロール塩酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベタキソロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)
ベタキソロール塩酸塩錠5mg「サワイ」	8.1±1.3	5.4±0.9	17.1±2.8	182.9±29.2
ケルロング錠5mg	8.1±1.3	5.1±1.0	17.0±2.4	184.2±33.8

(Mean ± S. D.)



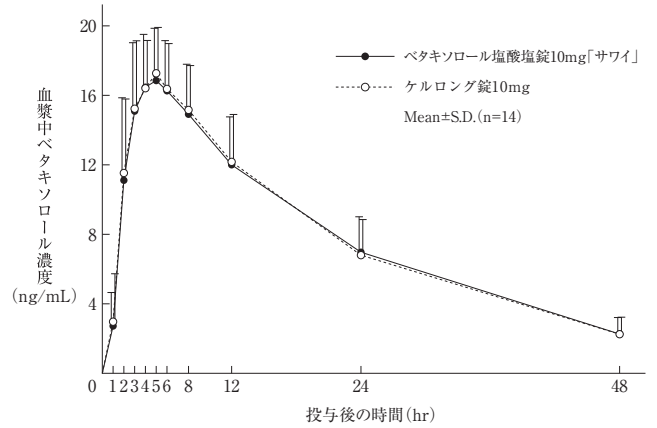
〈ベタキソロール塩酸塩錠10mg「サワイ」〉

ベタキソロール塩酸塩錠10mg「サワイ」とケルロング錠10mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(ベタキソロール塩酸塩として10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベタキソロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)
ベタキソロール塩酸塩錠10mg「サワイ」	17.5±3.2	4.8±1.2	14.6±2.8	379.9±90.6
ケルロング錠10mg	17.8±2.8	4.9±1.1	14.5±2.9	380.2±89.4

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人に150μg/kgを経口及び静脈内投与^{注)}し、AUC_{0-48h}より求めたバイオアベイラビリティは89%であった⁷⁾(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人に20mgを食前あるいは朝食30分後に経口投与したときでは、最高濃度及び消失半減期に有意な差は認められず、食事の影響はなかった⁸⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 乳汁中移行

¹⁴C-ベタキソロール塩酸塩を哺乳ラットに5mg/kg経口投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後3時間で最高濃度に達した後、血液中放射能濃度に比べ緩やかに低下した。投与後24時間における乳汁中放射能濃度(0.15μg/g)は血液中放射能濃度の約5倍であった⁹⁾。

16.4 代謝

主な代謝経路はイソプロピルアミノプロポキシ基のN-脱アルキル化と、シクロプロピルメトキシエチル基のO-脱アルキル化及びこれに続く酸化であった⁴⁾。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人に10mg及び20mgを経口投与したとき、72時間後までの尿中排泄率は投与量の55~58%で、そのうち未変化体は26~27%であった^{1)、4)}。

16.5.2 本態性高血圧症患者に5mgを経口投与したとき、48時間後までの尿中未変化体排泄率は投与量の約16%であった²⁾。

注)成人における本剤の承認された用量は5~20mgを1日1回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 β₂受容体遮断作用

モルモット摘出心房、麻酔ラットを用いた実験において、イソプロテレンールの陽性変時あるいは変力作用に対し、拮抗作用を示した¹⁰⁾。

18.1.2 β₁受容体選択性

(1)モルモットの摘出心房標本及び摘出気管標本を用いた実験において、β₁受容体選択性(β₁/β₂比)は53~55であり、アテノロールの20~32に比べ高かった¹⁰⁾。

(2)ラット大脳皮質のβ₂受容体に対する結合実験において、β₁受容体に対する親和性はβ₂受容体に比し170倍強く、アテノロールの29倍、メプロロール酒石酸塩の27倍に比べ、高い選択性が認められた¹¹⁾。

18.1.3 血管拡張作用

(1)本態性高血圧症患者に1日1回経口投与により総末梢血管抵抗の減少傾向を認めた¹²⁾。

(2)ラット摘出大動脈標本を用いた実験において、K⁺及びCa⁺⁺による収縮作用を抑制した¹³⁾。

(3)ラット、イヌを用いた実験で、直接的な末梢血管拡張作用が認められ^{13)、14)}、総末梢血管抵抗を減少させた^{15)、16)}。

18.2 降圧作用

18.2.1 本態性高血圧症患者へ1日1回5~20mg経口投与により、血圧日内リズムに影響を与えることなく、24時間にわたり安定した降圧効果を示した¹⁷⁾。

18.2.2 各種実験の高血圧動物(高血圧自然発症ラット、DOCA-食塩高血圧ラット)において、有意な降圧作用を示し、3週間の連続投与によっても耐薬性を生じなかった¹⁸⁾。

18.2.3 腎性高血圧のラット及びイヌにおいて、有意な降圧作用を示した^{14)、18)}。

18.3 抗狭心症作用

18.3.1 労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に1日1回10mg反復経口投与し、トレッドミル運動負荷試験を行った結果、Rate Pressure Product(RPP)を減少させ、最大運動時間、ST下降(1mm)に至るまで

の運動時間に有意な延長が認められた¹⁹⁾。

18.3.2 麻酔イヌにおいて静脈内投与により心筋酸素消費量を減少させた¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベタキソロール塩酸塩(Betaxolol Hydrochloride)

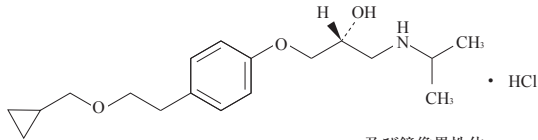
化学名：(2*R*S)-1-[4-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol monohydrochloride

分子式：C₁₈H₂₉NO₃ · HCl

分子量：343.89

融点：114~117℃

構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。1.0gを水50mLに溶かした液のpHは4.5~6.5である。水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

*22. 包装

〈ベタキソロール塩酸塩錠5mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

〈ベタキソロール塩酸塩錠10mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) 中島光好他：臨床医薬, 1989; 5(7) : 1349-1382
- 2) 橋本隆男他：臨床医薬, 1990; 6(Suppl.4) : 249-260
- 3) 高木信嘉他：臨床医薬, 1990; 6(Suppl.4) : 261-274
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021 : C-5161-5167
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験(5mg)
- 6) 社内資料：生物学的同等性試験(10mg)
- 7) Warrington, S. J. et al. : Br. J. Clin. pharmacol., 1980; 10(5) : 449-452
- 8) Thiercelin, J. F. et al. : World Rev. Nutr. Diet., 1984; 43 : 183-186
- 9) 岩本正人他：薬理と治療, 1990; 18(Suppl.7) : 1815-1825
- 10) 別所秀樹他：応用薬理, 1990; 39(5) : 521-527
- 11) Tsuchihashi, H. et al. : Jpn. J. pharmacol., 1990; 52(2) : 195-200
- 12) 築山久一郎他：臨床薬理, 1990; 21(3) : 649-655
- 13) Bessho, H. et al. : Jpn. J. pharmacol., 1991; 55(3) : 351-358
- 14) 別所秀樹他：日薬理誌, 1990; 95(6) : 355-360
- 15) Satoh, N. et al. : Jpn. J. pharmacol., 1990; 54(2) : 113-119
- 16) Shoji, T. et al. : Jpn. J. pharmacol., 1992; 60(3) : 253-259
- 17) 吉永馨他：臨床医薬, 1990; 6(Suppl.4) : 35-46
- 18) 別所秀樹他：日薬理誌, 1990; 95(6) : 347-354
- 19) 加藤和三他：臨床医薬, 1990; 6(10) : 2107-2130

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30