

薬剤紹介

カルベジロール

千葉 薫*

はじめに

β 遮断薬は降圧利尿薬, Ca拮抗薬, ACE阻害薬とともに高血圧治療における第1選択薬の1つとして広く用いられている. しかし, β 遮断作用による心拍出量の低下に伴う代償性の末梢血管抵抗の増大, 気管支平滑筋の収縮, 脂質・糖質代謝への影響などの問題点があり, これらを改善するために β_1 選択性や内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有する α 遮断薬が用いられてきた. また最近では, α 遮断作用, Ca拮抗作用, K^+ チャンネル開口作用および直接的作用などによる血管拡張作用を併せ持つ β 遮断薬が開発されてきた.

カルベジロールはドイツのバーリンガー・マンハイム社で開発された血管拡張作用を併せ持つ非選択性の β 遮断薬であり¹⁾²⁾, ISAはないが膜安定化作用を有する. したがってカルベジロールは β 遮断作用による末梢血管抵抗の増大と血管拡張作用による心拍出量の増大や頰脈を相殺し好ましい降圧効果や, 血管拡張作用による後負荷あるいは前負荷軽減効果などにより虚血心筋保護効果が期待される. 本邦においては1993年3月薬価基準収載, 5月第一製薬(株)より商品名アーチストとして発売された.

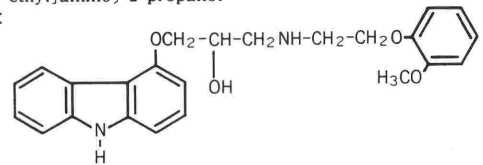
1. 薬剤の概要

カルベジロール (carvedilol) はカルバゾール誘導体であり (図1), freeであるため水にほとんど溶けない白色~微黄色の結晶または結晶性の粉末である. 製剤は1錠中にカルベジロールを10mgまたは20mgを含有するフィルムコーティング錠である. 効能・効果ならびに用法・用量として

一般名: カルベジロール (Carvedilol)

化学名: (±)-1-(carbazol-4-yloxy)-3-[(2-(o-methoxyphenoxy)ethyl)amino]-2-propanol

構造式:

分子式: $C_{24}H_{26}N_2O_4$

分子量: 406.48

融点: 114~119°

性状: 白色~微黄白色の結晶または結晶性の粉末で, においはないか, またはわずかに特異なにおいがある. ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく, 水酢酸に溶けやすく, アセトンまたはクロロホルムにやや溶けやすく, メタノールにやや溶けにくく, エタノールに溶けにくく, エーテルに極めて溶けにくく, 水にほとんど溶けない. 旋光性はない.

図1 カルベジロールに関する理化学的所見

は本態性高血圧症 (軽症~中等症) と腎実質性高血圧症では10~20mgを1日1回, 狭心症では20mgを1日1回経口投与する.

2. 薬理作用

(1) β 遮断作用

カルベジロールの β 遮断作用は非選択性であり, モルモット摘出心房における β_1 遮断作用はプロプラノロールの2倍, β_2 遮断作用は3倍効力が強い³⁾. 無麻酔イヌにおけるイソプレナリン誘発性頰脈の抑制持続時間はプロプラノロールでは12時間であるのに対しカルベジロールは16時間であり持続的である (図2)⁴⁾. ISAはないが軽度の膜安定化作用を有する.

(2) 血管拡張作用

カルベジロールはウサギ大動脈条片におけるノルエピネフリン収縮の用量作用曲線を最大反応を減少させることなく右方へ平行移動させ α_1 受容

*旭川医科大学医学部附属病院薬剤部

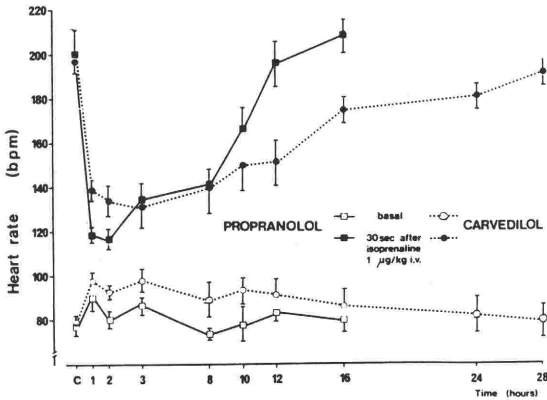


図2 イソプレナリン誘発性頻脈に対するカルベジロールとプロプラノロールの抑制作用：無麻酔イヌに対しイソプレナリン1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注30秒後、カルベジロールあるいはプロプラノロール3 mg/kg を経口投与し、イソプレナリン誘発性頻脈の抑制効果を持続的に測定した $n = 6$, mean \pm SE (文献4)。

体遮断作用を示す⁵⁾⁶⁾。高濃度 (10^{-6}M) ではCa拮抗作用も有する。カルベジロールはラセミ体であり β_1 遮断作用はS(-) エナンチオマーに特異的であり、一方、 α_1 遮断作用はS(-), S(+)
エナンチオマーに差がなかった⁷⁾。

このように血管拡張作用については α 遮断作用を主作用とする報告が多い³⁾⁸⁾⁹⁾が、カルベジロールにおける摘出血管のK⁺収縮とノルエピネフリン収縮に対する作用態度が α 遮断作用を持つプラゾシンやラベタロールと異なるとし、 α 遮断作用の関与は少ないとの報告もあり⁴⁾⁶⁾、まだ一定の見解に至っていないようである。ヒトにおける α と β 遮断の作用比は1 : 8と報告されている¹⁰⁾。本邦では同様に α_1 遮断作用を有する β 遮断薬としてラベタロール、アモスラロール、アロチノロールがある。

(3) 心血管動態

麻酔開胸イヌにカルベジロール、プロプラノロールをそれぞれ累積的に静注し、心血管動態を検討した結果 (図3)³⁾では、平均血圧 (MBP)、心拍量 (CO)、左心室内圧 (LVP)、左心室内

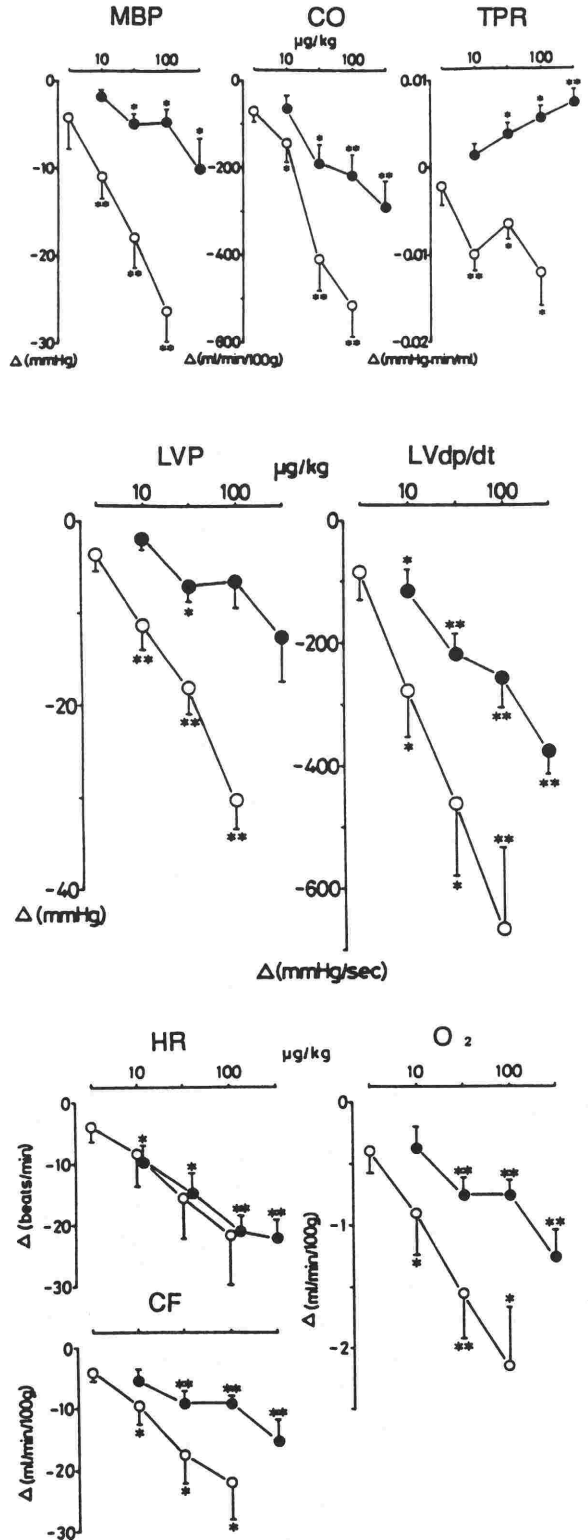


図3 麻酔開胸イヌの血行動態におよぼすカルベジロールとプロプラノロールの効果：—○—：カルベジロール ($n = 6$)、—●—：プロプラノロール ($n = 5$)、mean \pm SE (文献3)。

圧最大上昇速度 (LVdt/dt) を両群とも抑制するがいずれもカルベジロールの方が作用が強い。プロプラノロールは全末梢血管抵抗 (TPR) を用量依存的に増加させるがカルベジロールは有意に低下させ、これは明らかに α_1 遮断作用が影響しているものと考えられる。カルベジロールの β 遮断作用はプロプラノロールの約 2 倍であるが心拍数 (HR) の低下は同程度であった。これはカルベジロールにおける著しい血圧低下が反射的に HR を増加させたためであると思われる。また、酸素消費量の低下は心仕事量を反映してカルベジロールの方が著しく、そのため冠血流量も同じ結果が得られている。

(4) 虚血心筋保護作用

カルベジロールはラット摘出灌流心臓の狭心症モデルにおいて虚血による心電図変化あるいは ATP, energy charge potential の減少を抑制することが明らかにされている¹¹⁾。また、虚血—再灌流モデルにおいて梗塞サイズの縮小効果も報告されている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。例えば、ブタの45分虚血—4時間再灌流モデルにおいてプロプラノロールと同程度の β 遮断作用を示す用量 (1 mg/kg, iv.) でカルベジロールは対照群と比較して梗塞サイズを91%縮小させたが、プロプラノロールは60%の縮小であり両群には有意差が認められた¹⁴⁾。このカルベジロールの作用メカニズムとして β 遮断作用と血管拡張作用に加えて、最近、酸素フリーラジカル捕捉効果が報告されている。カルベジロールは *in vitro* において DHF / Fe³⁺-ADP によるヒドロキシラジカル生成系において濃度依存的に ESR スペクトルのスピニアダクト DMPO-OH の生成を抑制し¹⁵⁾、また、ブタ心筋¹⁶⁾ およびラット脳組織¹⁷⁾¹⁸⁾ においてフリーラジカル誘発による膜脂質過酸化反応を抑制することも認められている (図4)¹⁶⁾。カルベジロールのこの作用は分子中のカルバゾール基の関与が推定されており、より強力な作用を有する代謝物も見いだされている¹⁵⁾。さらにカルベジロールは低密度リポ蛋白酸化を抑制することも報告されている¹⁹⁾。酸素フリーラジカルは虚血—再灌流障害成因の重要な因子の1つとして考えられており、カルベジロールのこれらの作用と臨床との関連性はまだ不明であるが今後の研究に期待したい。

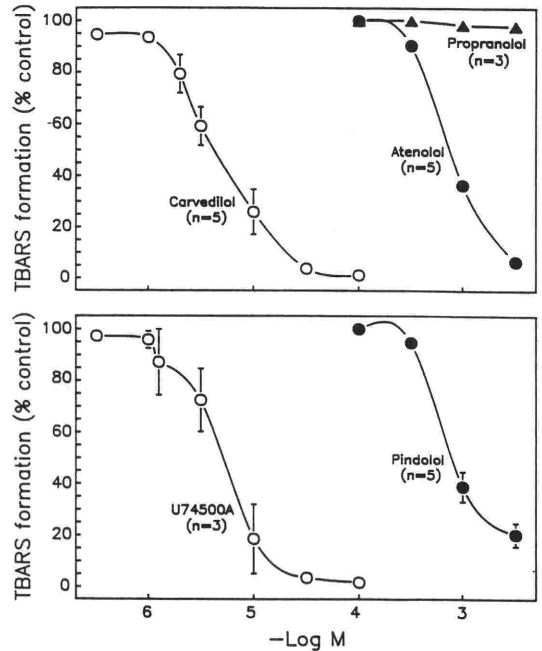


図4 Fe²⁺/ビタミンC酸素ラジカル生成系に曝露したブタ心室膜標品における脂質過酸化 (チオバルビツール酸反応陽性物質 TBARS の生成を指標) におよぼす各種 β 遮断剤の効果: mean \pm SE, カルベジロールは用量依存的に酸素フリーラジカルによる脂質過酸化を抑制した (IC₅₀ = 5.1 μ M) (文献16)。

3. 体内動態

カルベジロールの吸収は速やかであり健康成人男子に20 mg を単回投与したときの T_{max} および t_{1/2} はそれぞれ0.9時間, 8時間であり²⁰⁾、 β 遮断剤の中では消失半減期の比較的長い薬物と思われる。未変化体の体内消失は線形であり、連続投与による蓄積傾向は認められない。カルベジロールは疎水性の高い化合物であり吸収後は血管外組織に広く分布し、経口投与では肝による初回通過効果を受け易く、絶対的生物学的利用率は比較的低い (24%)。主代謝産物は未変化体のグルクロン酸抱合体であり、その他脂肪側鎖の酸化開裂物、脱メチル体およびそのグルクロン酸抱合体などが検出されているが、代謝産物に薬理効果を示すものはないとされている。投与後48時間までの未変化体の尿中排泄率は0.2%、糞中排泄率は22.7%

であり、代謝物の約60%は胆汁さらに糞中に排泄される²¹⁾。このように本剤は肝代謝胆汁排泄型であるため肝障害患者では全身クリアランスの低下およびCmaxの上昇が認められており²²⁾注意が必要である。一方、腎障害患者では体内動態パラメータにほとんど影響がないとされている²³⁾。

4. 臨床効果

(1) 高血圧 (表1)

主として軽～中等症の本態性高血圧患者においてカルベジロールの臨床効果が検討されている。本態性高血圧症134例にカルベジロール5～20mg 1日1回単独投与した多施設オープン試験の臨床成績では降圧率64.9%、概括安全度89.6%、有用度59.7%であった²⁴⁾。現在汎用されているβ遮断剤の降圧効果はプロプラノロール49%³³⁾、メトプロロール53%³⁴⁾、アテノロール47%³⁵⁾と報告されており、本剤の降圧効果は既存のβ遮断剤に充分匹敵するものと考えられる。また、累積投与量別の降圧率には用量依存性が認められ初回量5mgでは16.4%と低率であったことから、カルベジロールの至適投与量は10～20mgと判定された。一般にα遮断作用を有する薬剤は起立性低

血圧を起こしやすいとされているが、臥位から立位への体位変換による血圧変化はカルベジロール投与によっても影響されず²⁴⁾²⁶⁾、起立性の血圧変化は認められなかった。また、血圧値の日内標準偏差と日内最大変動幅で比較した検討ではカルベジロールは1日1回の投与により24時間にわたる有意の降圧を示したが、これらの指標に変化がなく、血圧の日内変動には影響を与えなかった²⁶⁾。さらに1年以上におよぶ長期投与試験において降圧の持続性と高い安全性が確認された³⁰⁾。

サイアザイド系利尿薬単独で無効であった本態性高血圧患者74例にカルベジロール5～20mgを追加、同様にニカルジピンに無効であった本態性高血圧患者35例に同量を12週間追加した併用療法では、それぞれ降圧率が74.3%、85.7%であり良好な血圧のコントロールが得られた²⁸⁾²⁹⁾。

腎実質性高血圧症あるいは腎障害(血清クレアチニン値 ≥ 2 mg/100ml)を有する高血圧患者にカルベジロール単独および利尿薬併用療法においても有効性が確認されており、血圧下降度が大きであっても特に血清クレアチニンが悪化する傾向は認められなかった³¹⁾。

本剤と同様1日1回服用の降圧剤であるナド

表1 高血圧に対する臨床試験成績

	症例数	平均年齢	投与期間	用量	降圧率 (%)	概括安全度 (%)	有用度 (%)	
軽症～中等症本態性高血圧症 (オープン試験)								
熊原ら ²⁴⁾ 単独投与	134	54.4	12W	5～20mg	64.9	89.6	59.7	
荻原ら ²⁵⁾ 単独投与	12	57.0	2W	10～20mg	58.3	75.0	—	
吉永ら ²⁶⁾ 単独投与	20	58.7	2W	5～20mg	80.0	90.0	60.0	
賀来ら ²⁷⁾ 単独投与	11	73.4	8W	10～20mg	60.0	82.0	60.0	
保嶋ら ²⁸⁾ 併用・利尿薬	74	56.8	12W	5～20mg	74.3	81.1	60.8	
高島ら ²⁹⁾ 併用・Ca拮抗薬	35	54.4	12W	5～20mg	85.7	97.1	82.9	
五島ら ³⁰⁾ 単独投与	46	54.1	長期	12.4mg平均	60.0	73.9	55.6	
	併用・利尿薬	35	56.2	長期	14.3mg平均	67.7	77.1	64.5
	併用・その他	13	60.5	長期	15.5mg平均	84.6	76.9	84.6
腎実質性高血圧症 (オープン試験)								
武田ら ³¹⁾ 単独投与	23	56.4	8W	5～20mg	52.2	91.3	43.5	
	併用・利尿薬	19	56.4	8W	5～20mg	73.7	100	73.7
軽症～中等症本態性高血圧症 (二重盲検比較試験)								
吉永ら ³²⁾ カルベジロール群	118	56.1	12W	10～20mg	75.4	88.1	72.0	
	アテノロール群	120	56.1	12W	30～60mg	64.2	75.0	60.8
	P				0.10	0.05	0.10	

判定基準は厚生省「降圧薬の臨床評価法に関するガイドライン」1979年版(オープン試験)および1989年版(二重盲検比較試験)による。

ロールを対照とした二重盲検群間比較試験では、カルベジロールはナドロールに比し有意な優れた安全性を示し降圧率と有用度は優る傾向が認められた³²⁾。

(2) 狭心症

β 遮断剤の狭心症に対する効果はすでに確立されており、主として適度な心拍数の抑制により心筋酸素消費量の需要と供給のアンバランスを是正することによるが、時には過度の徐脈をきたすことも知られている。また、すでに虚血による心筋障害が存在する場合における β 遮断は末梢血管や冠動脈抵抗の増大、心拍出量の低下などの有害な血行動態を生じる可能性がある。狭心症20例でカルベジロールは抗狭心症効果とともに安静時駆出率の増加、左室拡張終期容積の減少、最大充満速度の増加などをきたし、運動負荷に伴うST下降の軽減をもたらした³⁶⁾。また、陳旧性心筋梗塞10例で運動負荷時の心機能を改善した³⁷⁾。すなわち、カルベジロール固有の陰性変力作用が共存する血管拡張作用により軽減され、虚血性心疾患においても心機能は保全されると期待される。

労作狭心症および労作兼安静狭心症13例のホルター心電図による検討では、カルベジロール1日1回20mg投与によりST下降(特に無症候性ST下降)回数、ST下降度およびST下降持続時間は有意に減少、短縮し、その改善は24時間持続した(図5)³⁸⁾。

狭心症に対する1日1回(5, 10, 20mg)投与の用量設定二重盲検比較試験では自覚症状、心電図および全般改善度は20mg投与時に高い改善度が得られ、安静時発作は20mg投与群のみにおいて抑制された。安全性に関しては3用量間で差がなかったことから狭心症に対するカルベジロールの至適用量は1日1回20mgとされた³⁹⁾。第3相試験はアテノロールを対照としてそれぞれ狭心症状および運動耐用能を指標とした2つの二重盲検比較が行われた。狭心症状の試験では112例の労作性狭心症患者で行われ(カルベジロール20mg, アテノロール50mg), カルベジロールは対照薬に比較して全般改善度、安全性ともに優れている傾向が得られ、有用度では有意に優っていた(有用以上で73.9%対51.1%)⁴⁰⁾。運動耐用能を指標とした試験ではアテノロールと同等の改善が認められた⁴¹⁾。

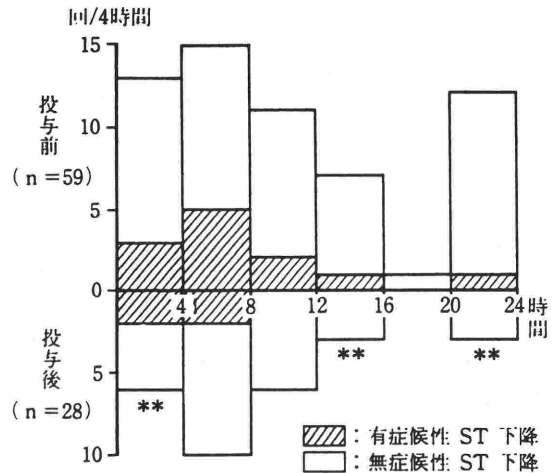


図5 ホルター心電図によるカルベジロール投与前後のST下降回数およびST下降出現時間：ST下降回数：0.1mV以上のST下降が1分以上持続する発作の起こった回数(文献38)。

5. 副作用⁴²⁾

本邦において副作用の判定が可能であった1329例中82例114件(6.2%)に副作用が認められた。めまい、立ちくらみ、ふらつき、徐脈、顔面紅潮などのカルベジロールの作用と直接関連する循環器系の副作用は36件(2.7%)であった。また、過敏症によると思われる発疹などは13件に認められた。臨床検査値の変動にも特異なものはなく、GOT, GPTにおける異常出現率は、本剤が肝代謝型であるにも関わらず、それぞれ1.2%, 1.4%にすぎなかった。

おわりに

カルベジロールは1日1回投与で良好な降圧、抗狭心症作用を示し、腎実質性高血圧症、安静時狭心症にも有効である。1日1回の投与により良好な服薬コンプライアンスが推測され、副作用も少ないことから患者のquality of lifeの改善が期待される。さらに脳・腎機能に悪影響なく⁴³⁾⁴⁴⁾、脂質・糖代謝にも変動をきたさない⁴⁵⁾⁴⁶⁾、安全性の高い有用な薬物であると判断される。一方、重篤な肝機能障害患者では高い血中濃度の持続が認められていることから²²⁾、肝硬変などでは慎重な投与が必要である。

文 献

- 1) Eggertsen R. : Beta-adrenoceptor blockade and vasodilatation in essential hypertension: Hemodynamic studies at rest and during exposure to stress. *Acta Med Scand* **689** : 1-46, 1984
- 2) Eggertsen R, Sivertsson R, Andrén L, et al : Hemodynamic effects of combined beta-adrenoceptor blockade and precapillary vasodilatation in hypertension. *Acta Med Scand* **693** : 115-120, 1985
- 3) Kawada T, Ishibashi T, Nakazawa M, et al : Adrenoceptor blocking activity and cardiohemodynamic effects of carvedilol in animals. *J Cardiovasc Pharmacol* **16** : 147-153, 1990
- 4) Sponer G, Bartsch W, Strein K, et al : Pharmacological profile of carvedilol as a β -blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J Cardiovasc Pharmacol* **9** : 317-327, 1987
- 5) Nichols A J, Sulpizio A C, Ashton D J, et al : In vitro pharmacologic profile of the novel beta-adrenoceptor antagonist and vasodilator, carvedilol. *Pharmacology* **39** : 327-336, 1989
- 6) Sponer G, Strein K, Müller-Beckmann B, et al : Studies on the mode of vasodilating action of carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* **10**(Suppl. 11) : s 42- s 48, 1987
- 7) Ruffolo Jr R R, Gellai M, Hieble J P, et al : The pharmacology of carvedilol. *Eur J Clin Pharmacol* **38** : s 82- s 88, 1990
- 8) Nichols A J, Gellai M, Ruffolo Jr R R. : Studies on the mechanism of arterial vasodilation produced by the novel antihypertensive agent, carvedilol. *Fundam Clin Pharmacol* **5** : 25-38, 1991
- 9) Seki N, Nagao T, Komori K, et al : alpha and beta adrenoceptor blocking action of carvedilol in the canine mesenteric artery and vein. *J Pharmacol Exp Therap* **246** : 1116-1122, 1988
- 10) Tomlinson B, Bompert F, Graham B R, et al : Vasodilating mechanism and response to physiological pressor stimuli of acute doses of carvedilol compared with labetalol, propranolol and hydralazine. *Drugs* **36** (Suppl. 6) : 37-47, 1988
- 11) 河田登美枝, 吉田豊, 桜井浩ほか : 虚血再灌流心における細胞内イオンおよび高エネルギーリン酸化合物の動態に対する β 遮断薬の作用. *心筋の構造と代謝* **12** : 401-414, 1990
- 12) Bril A, Slivjak M, DiMartino M J, et al : Cardioprotective effects of carvedilol, a novel β adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, in anaesthetised minipigs: comparison with propranolol. *Cardiovasc Res* **26** : 518-525, 1992
- 13) Hamburger S A, Barone F C, Feuerstein G Z, et al : Carvedilol (Kredex[®]) reduces infarct size in a canine model of acute myocardial infarction. *Pharmacology* **43** : 113-120, 1991
- 14) Feuerstein G Z, Hamburger S A, Smith E F, et al : Myocardial protection with carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* **19**(Suppl. 1) : s 138- s 141, 1992
- 15) Yue T L, Cheng H Y, Lysko P G, et al : Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Therap* **263** : 92-98, 1992
- 16) Yue T L, Liu T, Feuerstein G. : Carvedilol, a new vasodilator and β -adrenoceptor antagonist, inhibits oxygen-radical-mediated lipid peroxidation in swine ventricular membranes. *Pharmacol Commun* **1** : 27-35, 1992
- 17) Lysko P G, Lysko K A, Yue T L, et al : Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive agent, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. *Stroke* **23** : 1630-1635, 1992
- 18) Feuerstein G Z, Yue T L, Cheng H Y, et al : Myocardial protection by the novel vasodilating beta-blocker, carvedilol: potential relevance of anti-oxidant activity. *J Hypertens* **11** (Suppl. 4) : s 41- s 48, 1993
- 19) Yue T L, McKenna P J, Lysko P G, et al : Carvedilol, a new antihypertensive, prevents oxidation of human low density lipoprotein by macrophages and copper. *Atherosclerosis* **97** : 209-216, 1992
- 20) 藤巻正慶, 伯水英夫, 長谷川友紀ほか : Carvedilol (DQ-2466) の健康人における体内動態. *臨床薬理* **21** : 415-424, 1990
- 21) 第一製薬株式会社, 医薬品インタビューフォーム
- 22) Neugebauer G, Gabor M, Reiff K. : Disposition of carvedilol enantiomers in patients with liver cirrhosis: Evidence for disappearance of stereoselective first-pass extraction. *J Cardiovasc Pharmacol* **19** (Suppl. 1) : s 142- s 146, 1992
- 23) Hakusui H, Fujimaki M. : Pharmacokinetics of carvedilol in hypertensive patients with renal failure. *Drugs* **36**(Suppl.6) : 144-147, 1988
- 24) 熊原雄一, 荻原俊男, 五島雄一郎ほか : 本態性高血圧症における Carvedilol (DQ-2466) 単独投与時の臨床効果 : 多施設オープン臨床試験. *臨床と研究* **66** : 3968-3982, 1989
- 25) 荻原俊男, 熊原雄一, 安島春洋ほか : 本態性高血圧に対する Carvedilol (DQ-2466) 1日1回投与による降圧効果の持続性と血圧日内変動に及ぼす影響の予備的検討. *臨床と研究* **66** : 1660-1666, 1989
- 26) 吉永馨, 石井當男, 池田正夫ほか : 本態性高血圧症患者に対する DQ-2466 (Carvedilol) 1日1回投与の血圧日内変動に及ぼす影響. *臨床と研究* **66** : 3684-3692, 1989
- 27) 賀来俊, 松下哲, 久保田昌良ほか : 老年者高血圧症に対する Carvedilol の降圧効果および心行動態に及ぼす影響. *老年医学* **28** : 293-303, 1990
- 28) 保嶋実, 池田正男, 熊原雄一ほか : 本態性高血圧症に対する Carvedilol (DQ-2466) とサイアザイド系利尿薬併用時の臨床効果 : 多施設オープン臨床試験. *臨床と研究* **67** : 658-674, 1990
- 29) 高島利一, 太田博真, 山本嘉治ほか : 本態性高血圧症に対する β 遮断薬, Carvedilol (DQ-2466) とカルシウム拮抗薬, Nicardipine お併用療法. *臨床と研究* **67** : 1263-1268, 1990
- 30) 五島雄一郎, 田辺晃久, 池田正男ほか : 本態性高血圧症に対する Carvedilol (DQ-2466) の長期投与における有効性と安全性の検討. *臨床と研究* **67** : 965-984, 1990
- 31) 武田忠直, 河野雅和, 石井當男ほか : 腎実質性高血圧症に対する DQ-2466 (Carvedilol) の臨床結果 : 多施設オープン臨床試験. *臨床と研究* **67** : 312-324, 1990

- 32) 吉永馨, 荻原俊男, 五島雄一郎ほか: 本態性高血圧症に対する Carvedilol (DQ-2466) の臨床効果: Nadolol を対照とした二重盲検群間比較試験. 臨牀と研究 **69**: 2593-2617, 1992
- 33) 大島研三, 池田正男, 五嶋雄一郎: 本態性高血圧症に対する徐放性 propranolol (インデラル LA) の降圧効果の検討: 多施設による二重盲検試験. 医学のあゆみ **127**: 330-358, 1983
- 34) CF 15研究会: 本態性高血圧に対する Metoprolol 単独あるいは thiazide 系利尿降圧剤投与時の臨床効果: Pindolol を対照とした二重盲検群間比較試験成績. 医学のあゆみ **114**: 954-975, 1980
- 35) 大島研三, 池田正男, 金子好宏ほか: Atenolol の本態性高血圧症に対する臨床効果: 二重盲検法による propranolol との比較対照試験. 医学のあゆみ **118**: 52-66, 1981
- 36) Lahiri A, Rodrigues E A, Al-Khawaja I, et al: Effects of a new vasodilating beta-blocking drug, carvedilol, on left ventricular function in stable angina pectoris. Am J Cardiol **59**: 769-774, 1987
- 37) 二瓶東洋, 海老名俊明, 大山恭夫ほか: 陳旧性心筋梗塞における運動負荷時心機能に及ぼす血管拡張作用を有する新しい β 遮断薬 Carvedilol の効果. 薬理と治療 **20**: 3159-3165, 1992
- 38) 岸田浩, 齊藤勉, 福岡長知ほか: 労作狭心症に対する血管拡張作用を有する新しい β 遮断薬 Carvedilol の有効性について: ホルター心電図法による検討. 診断と治療 **77**: 3024-3032, 1989
- 39) 加藤和三, 岸田浩, 早川弘一ほか: 血管拡張作用を有する β 遮断薬 DQ-2466 (Carvedilol) の狭心症に対する臨床効果: 用量設定二重盲検比較試験. 臨牀と研究 **67**: 985-995, 1990
- 40) 加藤和三, 飯沼宏之, 稲垣義明ほか: 血管拡張作用を有する β 遮断薬 Carvedilol (DQ-2466) の狭心症に対する臨床効果: Atenolol を対照とした二重盲検比較試験. 臨牀と研究 **67**: 618-631, 1990
- 41) 加藤和三, 岸田浩, 飯沼宏之ほか: トレッドミル運動負荷試験を用いた Carvedilol (DQ-2466) の狭心症に対する臨床的評価: Atenolol を対照とした二重盲検比較試験. 臨牀と研究 **67**: 632-648, 1990
- 42) 第一製薬株式会社社内資料.
- 43) Kuriyama Y, Nakamura M, Kyougoku I, et al: Effects of carvedilol on cerebral blood flow and its autoregulation in previous stroke patients with hypertension. Eur J Pharmacol **38** (Suppl. 2): s 120- s 121, 1990
- 44) Tomita K, Marumo F.: Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. **19** (Suppl. 1): s 97- s 101, 1992
- 45) Seguchi H, Nakamura H, Aosaki N, et al: Effects of carvedilol on serum lipids in hypertensive and normotensive subjects. Eur J Clin Pharmacol **38** (Suppl. 2): s 139- s 142, 1990
- 46) Albergati F, Paterno E, Venuti R P, et al: Comparison of effects of carvedilol and nifedipine in patients with essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Cardiovasc Pharmacol **19** (Suppl. 1): s 86- s 89, 1992.