

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

慢性心不全治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠1.25mg「サワイ」

慢性心不全治療剤／頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」

持続性 高血圧・狭心症治療剤／慢性心不全治療剤／頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠10mg「サワイ」

持続性 高血圧・狭心症治療剤／頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠20mg「サワイ」

CARVEDILOL Tablets [SAWAI]

剤形	割線入りフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠1.25mg：1錠中日局カルベジロール1.25mg含有 錠2.5mg：1錠中日局カルベジロール2.5mg含有 錠10mg：1錠中日局カルベジロール10mg含有 錠20mg：1錠中日局カルベジロール20mg含有
一般名	和名：カルベジロール(JAN) 洋名：Carvedilol(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年2月14日(錠1.25mg/錠2.5mg) 2011年2月15日(錠10mg/錠20mg：販売名変更) 薬価基準収載年月日：2014年6月20日(錠1.25mg/錠2.5mg) 2011年11月28日(錠10mg/錠20mg：販売名変更) 販売開始年月日：2014年6月20日(錠1.25mg/錠2.5mg) 2002年7月5日(錠10mg/錠20mg)
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2024年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	37
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	37
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	39
1. 販売名	3	8. 副作用	41
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	43
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	43
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	44
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	44
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	45
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	45
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	45
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	45
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	16	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	46
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	46
9. 溶出性	17	11. 再審査期間	46
10. 容器・包装	21	12. 投薬期間制限に関する情報	46
11. 別途提供される資材類	22	13. 各種コード	47
12. その他	22	14. 保険給付上の注意	47
V. 治療に関する項目	23	XI. 文献	48
1. 効能又は効果	23	1. 引用文献	48
2. 効能又は効果に関連する注意	23	2. その他の参考文献	50
3. 用法及び用量	23	XII. 参考資料	51
4. 用法及び用量に関連する注意	24	1. 主な外国での発売状況	51
5. 臨床成績	24	2. 海外における臨床支援情報	51
VI. 薬効薬理に関する項目	28	XIII. 備考	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	52
2. 薬理作用	28	2. その他の関連資料	55
VII. 薬物動態に関する項目	30		
1. 血中濃度の推移	30		
2. 薬物速度論的パラメータ	34		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	34		
4. 吸収	34		
5. 分布	35		
6. 代謝	35		
7. 排泄	36		
8. トランスポーターに関する情報	36		
9. 透析等による除去率	36		
10. 特定の背景を有する患者	36		
11. その他	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルベジロール錠1.25mg/錠2.5mg/錠10mg/錠20mg「サワイ」は、日局カルベジロールを含有する持続性 高血圧・狭心症治療剤(錠10mg/錠20mg)、慢性心不全治療剤(錠1.25mg/錠2.5mg/錠10mg)、頻脈性心房細動治療剤(錠2.5mg/錠10mg/錠20mg)である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法(錠1.25mg/錠2.5mg)並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	カルベジロール錠 1.25mg/錠2.5mg「サワイ」	アーチワン錠10/錠20(旧販売名)
承認申請に際し 準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第 0331015号(平成21年3月4日 薬食 発第0304004号により一部改正)	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2014年2月	2002年3月
上市	2014年6月	2002年7月

アーチワン錠10及びアーチワン錠20は「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、2011年11月に『カルベジロール錠10mg「サワイ」』及び『カルベジロール錠20mg「サワイ」』に販売名を変更した。(X. -8. 参照)

2013年12月に「虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能又は効果が追加承認された。[錠10mg](X. -9. 参照)

また、2015年12月に「頻脈性心房細動」の効能又は効果が追加承認された。[錠2.5mg/錠10mg/錠20mg](X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

- カルベジロールは、 β 受容体遮断作用に加え、 α_1 受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる。(VI. -2. 参照)¹⁾
- 重大な副作用として、高度な徐脈、ショック、完全房室ブロック、心不全、心停止、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、アナフィラキシーが報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 錠剤に成分名と含量を両面印字している。(IV. -1. 参照)
- 錠剤に割線を施している。(IV. -1. 参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年9月2日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

カルベジロール錠1.25mg「サワイ」

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」

カルベジロール錠10mg「サワイ」

カルベジロール錠20mg「サワイ」

2) 洋名

CARVEDILOL Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

カルベジロール(JAN)

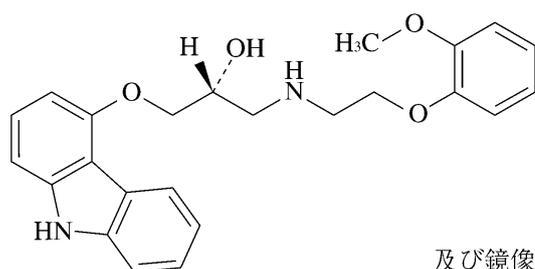
2) 洋名(命名法)

Carvedilol(JAN、INN)

3) ステム(stem)

-dilol : vasodilators

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{24}H_{26}N_2O_4$

分子量 : 406.47

5. 化学名(命名法)又は本質

(2*RS*)-1-(9*H*-Carbazol-4-yloxy)-3-{[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino}propan-2-ol (IUPAC)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- 2) 溶解性
 酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
 溶解度(37℃)²⁾: pH1.2: $344 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ 以上、pH4.0: $6.4 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ 、pH6.8: $25.9 \mu\text{g/mL}$ 、
 水: $22.4 \mu\text{g/mL}$
- 3) 吸湿性
 乾燥減量: 0.5%以下(1g、105℃、2時間)
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
 融点: 114～119℃
- 5) 酸塩基解離定数
 $\text{pKa}=7.8$ (25℃、第二アミノ基、滴定法)²⁾
- 6) 分配係数
 該当資料なし
- 7) その他の主な示性値
 メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。
2. 有効成分の各種条件下における安定性
 貯法 気密容器
3. 有効成分の確認試験法、定量法
- <確認試験法>
 日局「カルベジロール」の確認試験に準ずる。
 1) 紫外可視吸光度測定法
 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- <定量法>
 日局「カルベジロール」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

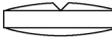
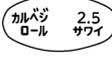
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

割線入りフィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
カルベジロール錠1.25mg「サワイ」	 10.1×5.1	 約125	 3.1	黄色
カルベジロール錠2.5mg「サワイ」	 10.1×5.1	 約125	 3.1	白色～微黄白色
カルベジロール錠10mg「サワイ」	 7.1	 約135	 3.4	黄色
カルベジロール錠20mg「サワイ」	 8.1	 約167	 3.3	白色～微黄白色

3) 識別コード

- カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：カルベジロール 1.25 サワイ
- カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：カルベジロール 2.5 サワイ
- カルベジロール錠10mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：カルベジロール 10 サワイ
- カルベジロール錠20mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：カルベジロール 20 サワイ

4) 製剤の物性

●カルベジロール錠1.25mg/錠2.5mg「サワイ」

製剤均一性：日局カルベジロール錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局カルベジロール錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

(pH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、20分：75%以上)

●カルベジロール錠10mg/錠20mg「サワイ」

製剤均一性：日局カルベジロール錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局カルベジロール錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

(pH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、30分：80%以上)

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	カルベジロール 錠1.25mg 「サワイ」	カルベジロール 錠2.5mg 「サワイ」	カルベジロール 錠10mg 「サワイ」	カルベジロール 錠20mg 「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局カルベジロール			
	1.25mg	2.5mg	10mg	20mg
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、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、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール		カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、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、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000	
	三二酸化鉄	—	三二酸化鉄	—

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

●カルベジロール錠1.25mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)³⁾

カルベジロール錠1.25mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.1	97.1

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁴⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
198TF1902	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	120万lx・hr、開放

結果

試験実施：2017年2月

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度* (N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル		(a)	131	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)		変化なし	変化なし 138	変化なし	変化なし	変化なし 98.5
湿度	1ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 69	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 69	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし 92	変化なし	変化なし	変化なし 100.2
光(120万lx・hr)		変化なし	変化なし 94	変化なし	変化なし	変化なし 99.2

*：本製剤の未設定規格のため参考値
 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)
 (a)：黄色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁵⁾

カルベジロール錠1.25mg「サワイ」のPTP包装品(ピロー包装なし)について、下記条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	室温(25°C60%RH 6ヵ月)
性状	黄色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし
硬度(kg)	13.4	10.8
純度試験	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	102.8

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

4) 分割後の安定性試験⁶⁾

カルベジロール錠1.25mg「サワイ」を割線で二分割後、下記条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化が観察された。

保存条件	イニシャル	室温 (25°C60%RH 4週間)	光 (総照射量60万lx・hr)
性状	表面	黄色	変化なし
	分割面	白色	変化なし
定量試験※	100.0	98.4	97.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

●カルベジロール錠2.5mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁷⁾

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.7	99.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁷⁾

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.7	100.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁸⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
199TF1404	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	120万lx・hr、開放

結果

試験実施：2017年2月

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度* (N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル		(a)	145	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)		変化なし	変化なし 156	変化なし	変化なし	変化なし 101.1
湿度	1ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 75	変化なし	変化なし	変化なし 98.3
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 77	変化なし	変化なし	変化なし 101.1
室温	1ヵ月	変化なし	変化なし 104	変化なし	変化なし	変化なし 99.5
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 97	変化なし	変化なし	変化なし 102.3
光(120万lx・hr)		変化なし	変化あり (規格内) 101	変化なし	変化なし	変化なし 99.1

*：本製剤の未設定規格のため参考値

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁹⁾

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」のPTP包装品(ピロー包装なし)について、下記条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	室温(25°C60%RH6ヵ月)
性状	白色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし
硬度(kg)	14.8	11.4
純度試験	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	98.6

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5) 分割後の安定性試験¹⁰⁾

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」を割線で二分割後、下記条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化が観察された。

IV. 製剤に関する項目

保存条件		イニシャル	室温 (25°C60%RH 4 週間)	光 (総照射量60万lx・hr)
性状	表面	白色	変化なし	変化なし
	分割面	白色	変化なし	淡黄白色に変化
定量試験*		100.0	98.1	97.1
含量均一性試験 (参考)		問題なし		

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●カルベジロール錠10mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)¹¹⁾

カルベジロール錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したのについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヵ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験*	98.3	97.5

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)¹¹⁾

カルベジロール錠10mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したのについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヵ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験*	98.3	97.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験¹²⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
420802	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向及び平行方向になるように錠剤を置いて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度				純度 試験 (類縁物質)	溶出 試験	定量 試験*
			垂直方向		平行方向				
			N	kgf	N	kgf			
イニシャル		(a)	66.6	6.8	70.6	7.2	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)		変化なし	変化なし 62.0	変化なし 6.3	変化なし 70.6	変化なし 7.2	変化なし	変化なし	変化なし 101.4
湿度	1ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 33.0	変化あり (規格内) 3.4	変化あり (規格内) 35.8	変化あり (規格内) 3.7	変化なし	変化なし	変化なし 102.5
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 35.2	変化あり (規格内) 3.6	変化あり (規格内) 35.6	変化あり (規格内) 3.6	変化なし	変化なし	変化なし 101.6
室温	1ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 45.8	変化あり (規格内) 4.7	変化なし 54.6	変化なし 5.6	変化なし	変化なし	変化なし 100.0
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 45.6	変化あり (規格内) 4.7	変化なし 51.2	変化なし 5.2	変化なし	変化なし	変化なし 101.2
光	総照度 60万lx・hr	変化なし	変化あり (規格内) 45.2	変化あり (規格内) 4.6	変化あり (規格内) 46.4	変化あり (規格内) 4.7	変化なし	変化なし	変化なし 101.0
	総照度 120万lx・hr	変化なし	変化あり (規格内) 43.2	変化あり (規格内) 4.4	変化あり (規格内) 49.0	変化あり (規格内) 5.0	変化なし	変化なし	変化なし 101.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：黄色の割線入りフィルムコーティング錠

4) 分割後の安定性試験¹³⁾

カルベジロール錠10mg「サワイ」を割線で二分割後、以下の保存条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件		イニシャル	室温 (25°C60%RH90日)	光 (総照射量60万lx・hr)
性状	表面	黄色	変化なし	変化なし
	分割面	白色	変化なし	変化なし
純度試験		問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験		問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※		100.0	100.1	99.5
含量均一性試験 (参考)		問題なし	/	

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

●カルベジロール錠20mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)¹⁴⁾

カルベジロール錠20mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.4	97.9

※：表示量に対する含有率(%)

2) PTP包装品の安定性(長期保存試験)¹⁴⁾

カルベジロール錠20mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色～微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.6	98.4

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験¹⁵⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
520703	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向及び平行方向になるように錠剤を置いて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度				純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
			垂直方向		平行方向				
			N	kgf	N	kgf			
イニシャル		(a)	70.0	7.1	68.0	6.9	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)		変化なし	変化なし 70.8	変化なし 7.2	変化なし 73.2	変化なし 7.5	変化なし	変化なし	変化なし 100.7
湿度	1ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 47.0	変化あり (規格内) 4.8	変化なし 52.2	変化なし 5.3	変化なし	変化なし	変化なし 104.1
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 45.4	変化あり (規格内) 4.6	変化あり (規格内) 47.8	変化あり (規格内) 4.9	変化なし	変化なし	変化なし 103.2
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし 54.4	変化なし 5.5	変化なし 61.2	変化なし 6.2	変化なし	変化なし	変化なし 102.2
光(総照度 120万lx・hr)		変化なし	変化なし 49.4	変化なし 5.0	変化なし 55.8	変化なし 5.7	変化なし	変化なし	変化なし 101.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の割線入りフィルムコーティング錠

4) 分割後の安定性試験¹⁶⁾

目的

本製剤の分割後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

割線に沿って二分割*した本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

*：分割操作は「分割カッター CHOPPER」を使用

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
520703	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状 [†] ・純度試験(類縁物質)・定量試験・含量均一性試験	1回

†：分割面は未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間		性状		純度試験 (類縁物質)	定量試験*	含量均一性 試験
		表面	分割面			
イニシャル		白色	白色	適合	100.0	適合
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.6	—
光	総照度 60万lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 102.4	—
	総照度 120万lx・hr	変化なし	微黄白色に 変化	変化なし	変化なし 103.1	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

—：実施無し

IV. 製剤に関する項目

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf (19.6N) 以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf (19.6N) 未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

7. 調製法及び溶解後の安定性
 該当しない
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)
 該当資料なし

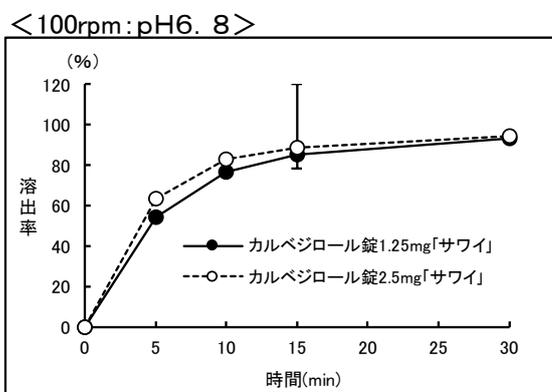
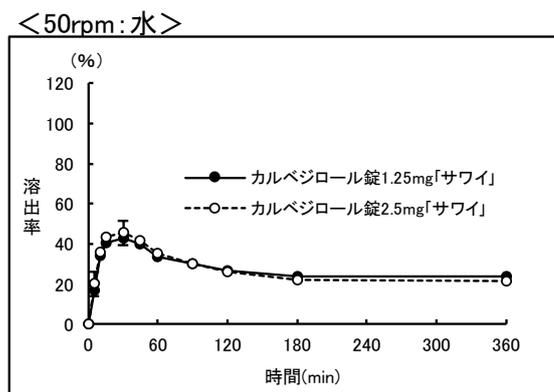
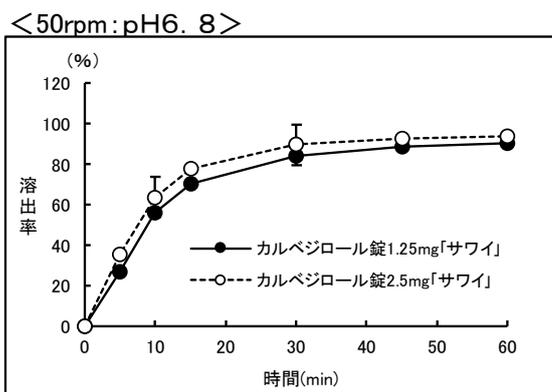
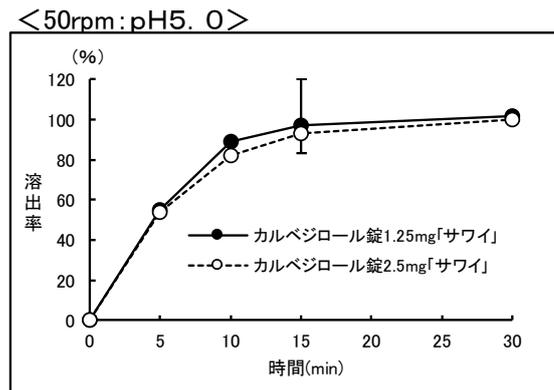
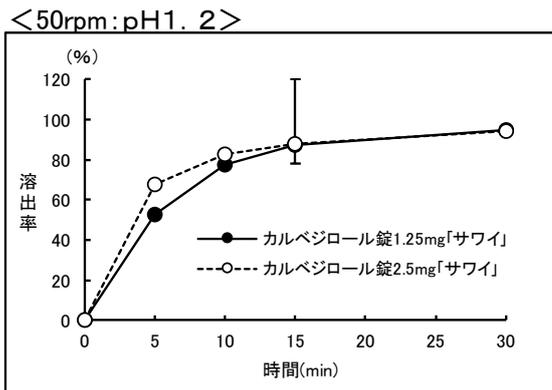
9. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●カルベジロール錠1.25mg「サワイ」¹⁷⁾

通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm(pH6.8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	カルベジロール錠1.25mg「サワイ」	
標準製剤	カルベジロール錠2.5mg「サワイ」	
結果及び考察	<p><50rpm：pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm：pH5.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm：pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm：水> 標準製剤が極大を示した試験時間(30分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び極大を示した試験時間(30分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm：pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>	

IV. 製剤に関する項目



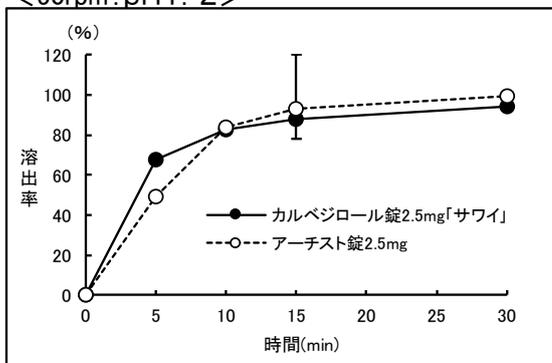
(I : 判定基準の適合範囲)

●カルベジロール錠2.5mg「サワイ」¹⁸⁾

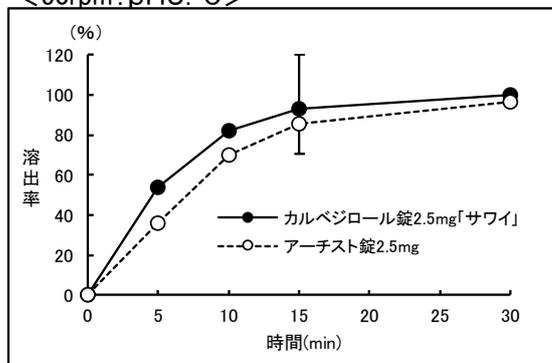
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	カルベジロール錠 2.5mg「サワイ」	
標準製剤	アーチスト錠 2.5mg	

結果及び考察	<p><50rpm : pH1. 2> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH5. 0> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH6. 8> 標準製剤の平均溶出率が 60%(10 分)及び 85%(30 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が極大を示した試験時間(30 分)における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点(5 分)及び極大を示した試験時間(30 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>
--------	---

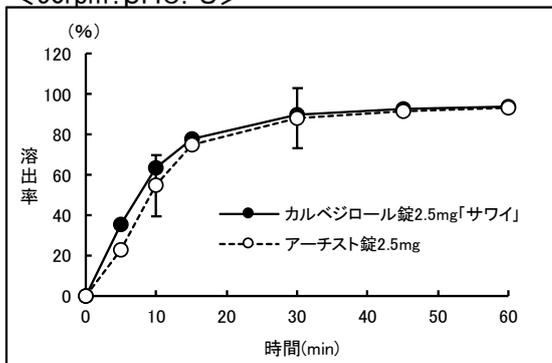
<50rpm : pH1. 2>



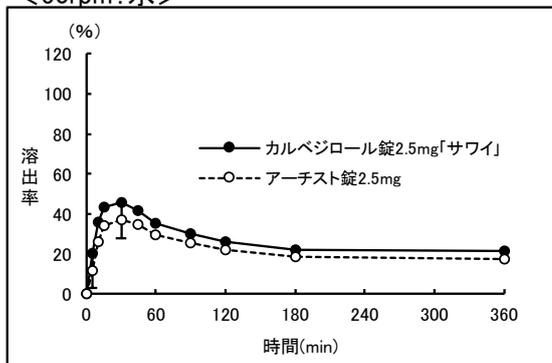
<50rpm : pH5. 0>



<50rpm : pH6. 8>



<50rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

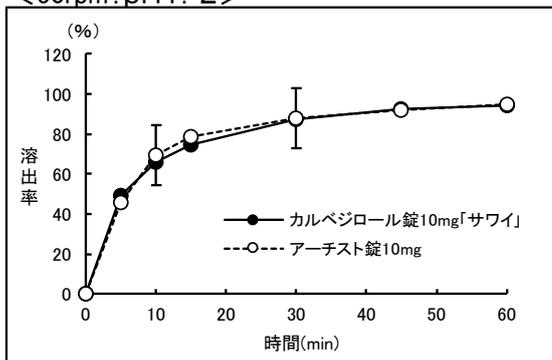
●カルベジロール錠10mg「サワイ」¹⁹⁾

品質再評価結果通知日	2005年1月20日	オレンジブック収載	No. 22
通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」:平成16年4月12日 薬食審査発第0412007号		
試験条件	パドル法	50rpm(pH1. 2、4. 0、6. 8、水)	
試験回数	6 ベッセル		
試験製剤	カルベジロール錠 10mg「サワイ」		
標準製剤	アーチスト錠 10mg		

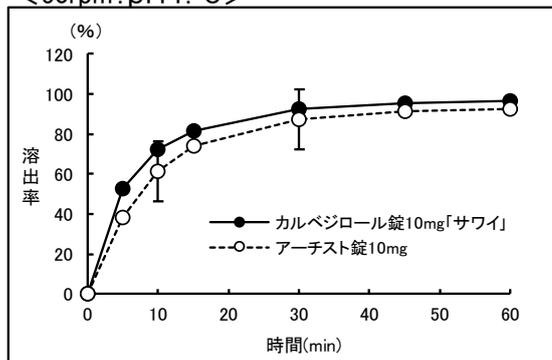
IV. 製剤に関する項目

結果及び考察	<p><50rpm : pH1. 2> 標準製剤の平均溶出率が 60% (10 分) 及び 85% (30 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH4. 0> 標準製剤の平均溶出率が 60% (10 分) 及び 85% (30 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6. 8> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5 分) 及び 85% (45 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間 (360 分) における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分) 及び規定された時間 (360 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。</p>
--------	---

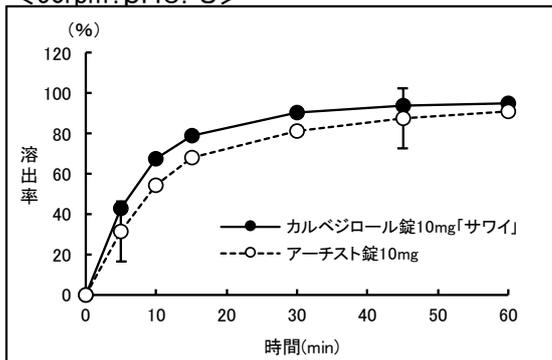
<50rpm : pH1. 2>



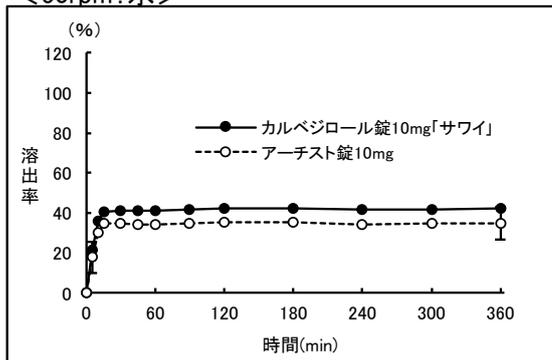
<50rpm : pH4. 0>



<50rpm : pH6. 8>



<50rpm : 水>



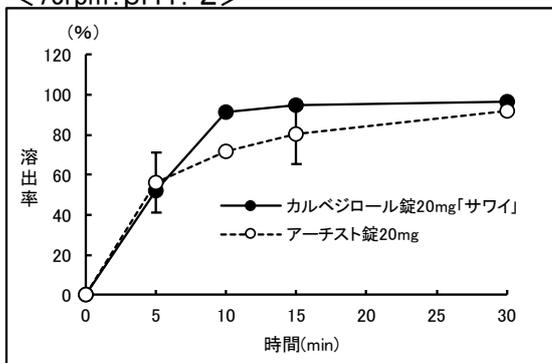
([] : 判定基準の適合範囲)

●カルベジロール錠20mg「サワイ」²⁰⁾

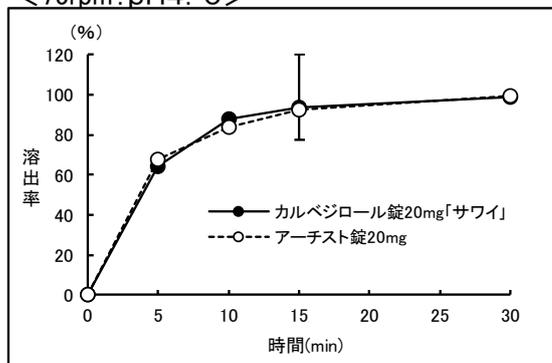
品質再評価結果通知日	2005年1月20日	オレンジブック収載	No. 22
通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」: 平成16年4月12日 薬食審査発第0412007号		
試験条件	パドル法	75rpm (pH1.2, 4.0, 6.8, 水)	
試験回数	6 ベッセル		
試験製剤	カルベジロール錠 20mg「サワイ」		

標準製剤	アーチスト錠 20mg
結果及び考察	<p><75rpm : pH1.2>標準製剤の平均溶出率が 60% (5分) 及び 85% (15分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><75rpm : pH4.0>両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><75rpm : pH6.8>標準製剤の平均溶出率が 40% (5分) 及び 85% (120分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><75rpm : 水>標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。</p>

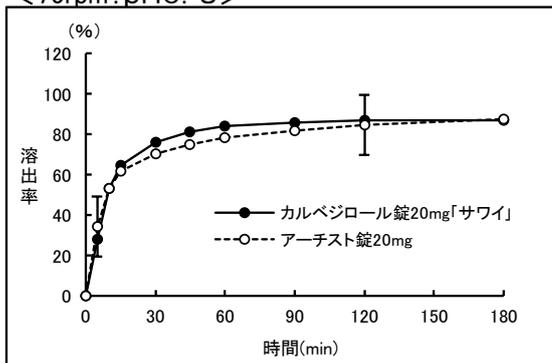
<75rpm : pH1.2>



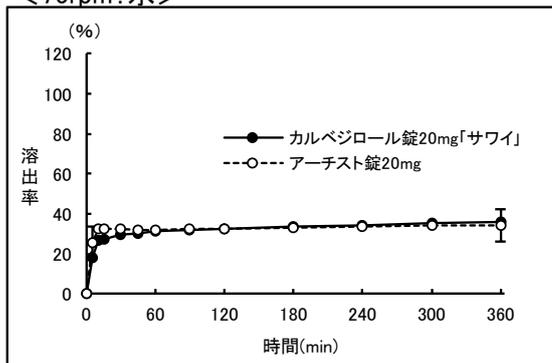
<75rpm : pH4.0>



<75rpm : pH6.8>



<75rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2) 包装

22. 包装

〈カルベジロール錠1.25mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

〈カルベジロール錠2.5mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

バラ[乾燥剤入り]：200錠

〈カルベジロール錠10mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：500錠

〈カルベジロール錠20mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●カルベジロール錠1.25mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

●カルベジロール錠2.5mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

●カルベジロール錠10mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

バラ：ポリエチレン袋

●カルベジロール錠20mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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
- 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
- 頻脈性心房細動

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 〈参考〉

効能又は効果	錠1.25mg	錠2.5mg	錠10mg	錠20mg
本態性高血圧症 (軽症～中等症)	—	—	○	○
腎実質性高血圧症	—	—	○	○
狭心症	—	—	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症 に基づく慢性心不全	○	○	○	—
頻脈性心房細動	—	○	○	○

○：効能あり —：効能なし

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

5.2 左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症〉

カルベジロールとして、通常、成人1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈狭心症〉

カルベジロールとして、通常、成人1回20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

カルベジロールとして、通常、成人1回1.25mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通常、維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

V. 治療に関する項目

〈頻脈性心房細動〉

カルベジロールとして、通常、成人1回5mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10mgを1日1回、20mgを1日1回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20mgを1日1回までとする。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、 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。[2.8、9.1.8参照]

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症〉

7.2 頻脈性心房細動を合併する患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法及び用量は1日1回5mg投与から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動〉

7.3 慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に従うこと。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

7.4 本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として段階的に半量ずつ、2.5mg又は1.25mg、1日2回まで1～2週間かけて減量し中止すること。

7.5 2週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、用法及び用量に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

17.1.8 国内臨床試験(慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験)

軽症～中等症の慢性心不全患者10例を対象とし、カルベジロール20mg/日(1日2回)を12～16週間投与した。全般改善率(中等度改善以上)は、33.3%(3/9例)であった。副作用発現率は40.0%(4/10例)であり、主なものはめまい及び動悸が各20.0%(2/10例)であった²¹⁾。

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽・中等度本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール5～20mg^{注1)}を114例に、ラベタロール150～450mgを115例に12週間経口投与した。著明下降あるいは下降の降圧効果(下降以上)を示したのは、カルベジロール群で52.3%(56/107例)、ラベタロール群で62.5%(70/112例)であった。また、12週間投与された完了例において、投与終了時の平均血圧降下度が13mmHg以上の下降症例はそれぞれ、63.3%(50/79例)、66.3%(53/80例)であった。副作用発現率はカルベジロール群で8.4%(9/107例、11件)であり、主なものは徐脈、ふらつきが各2件であった²²⁾。

〈狭心症〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験(用量設定試験)

狭心症患者75例を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロールの3用量(5、10、20mg^{注3)})を2週間経口投与した。全般改善度において、著明改善を示したのは5mg群で0%(0/21例)、10mg群で4.5%(1/22例)、20mg群で23.8%(5/21例)であり、用量依存性が認められた。副作用は5mg群、20mg群に各1例、10mg群に2例発現した²³⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール20mgを56例に、アテノロール50mgを56例に4週間経口投与した。全般改善度において、著明改善を示したのはカルベジロール群で21.7%(10/46例)、アテノロール群で13.3%(6/45例)であり、中等度改善以上はそれぞれ、73.9%(34/46例)、55.6%(25/45例)であった。副作用発現率はカルベジロール群で3.7%(2/54例、5件)であり、頭痛及び耳鳴が各2件、脱力感が1件認められた²⁴⁾。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール20mgを27例に、アテノロール50mgを26例に2週間経口投与した。運動耐容能を主指標とした全般改善度において、著明改善を示したのはカルベジロール群で17.4%(4/23例)、アテノロール群で12.5%(3/24例)であり、中等度改善以上はそれぞれ、60.9%(14/23例)、62.5%(15/24例)であった。副作用発現率はカルベジロール群で12.0%(3/25例、4件)であり、眠気、頭のふらつき、手足のしびれ、胃部不快感が各1件認められた²⁵⁾。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

17.1.10 国内第Ⅱ相試験

軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、プラセボ群(49例)、カルベジロール5mg/日(1日2回)群(47例)、カルベジロール20mg/日(1日2回)群(78例)の3群に、24～48週間投与した。左室駆出率の用量依存的($P=0.018$)な改善(観察期からの変化:プラセボ群+6.6%(37例)、5mg/日群+8.7%(40例)、20mg/日群+13.2%(66例))、並びに心血管系の理由による入院率の用量依存的($P<0.001$)な低下(入院率:プラセボ群24.5%(12/49例)、5mg/日群4.3%(2/47例)、20mg/日群3.9%(3/77例))が認められた。全般改善率(中等度改善以上)はプラセボ群36.7%(18/49例)、5mg/日群44.7%(21/47例)、20mg/日群59.7%(46/77例)であり、用量依存性($P=0.010$)が認められた。副作用発現率は5mg/日群で36.2%(17/47例)、20mg/日群で46.8%(36/77例)であった。主なものは、5mg/日群では突然死が4.3%(2/47例)、20mg/日群では心不全が11.7%(9/77例)であった^{26～28)}。

V. 治療に関する項目

17.1.11 海外第Ⅲ相試験

軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした4つのプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、カルベジロール12.5～100mg/日(1日2回)^{注5)}を24～48週間投与した結果、全死亡率はプラセボ群で7.8%(31/398例)、カルベジロール群で3.0%(21/696例)であり、カルベジロール投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた($P < 0.001$)。各試験の死亡率は次のとおりであった^{29,30)}。

試験	プラセボ群 死亡例数/ 評価例数(%)	カルベジロール群 死亡例数/ 評価例数(%)	相対危険度 (95%信頼区間)	P値 ^{注4)}
220	13/84(15.5)	11/261(4.2)	0.25(0.11～0.55)	$P < 0.001$
221	11/145(7.6)	6/133(4.5)	0.57(0.21～1.54)	$P = 0.261$
239	2/35(5.7)	2/70(2.9)	0.54(0.08～3.85)	$P = 0.533$
240	5/134(3.7)	2/232(0.9)	0.22(0.04～1.14)	$P = 0.048$
合計	31/398(7.8)	21/696(3.0)	0.33(0.19～0.59)	$P < 0.001$

17.1.12 海外第Ⅲ相試験(重症)

重症の慢性心不全2,289例を対象としたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、カルベジロール6.25～50mg/日(1日2回)^{注5)}を投与した。死亡率はプラセボ群で16.8%(190/1,133例)、カルベジロール群で11.2%(130/1,156例)であり、カルベジロール投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた($P = 0.00013$)。カルベジロール群における副作用発現率は44.1%(510/1,156例)であり、主なものは無力症5.5%(64/1,156例)等の一般的全身症状、低血圧9.3%(107/1,156例)、徐脈8.3%(96/1,156例)、うっ血性心不全4.2%(49/1,156例)、失神3.7%(43/1,156例)等の循環器症状、めまい16.4%(190/1,156例)、頭痛2.1%(24/1,156例)等の精神神経系症状、呼吸困難3.6%(42/1,156例)等の呼吸器症状等であった^{31,32)}。

〈頻脈性心房細動〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

持続性又は永続性心房細動に対する心拍数減少効果を、ホルター心電図の24時間平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において5mg固定群、10mg漸増群又は20mg漸増群で比較した(5mg1日1回投与から開始し、2週ごとに増量の要否を判断し、5mg維持、あるいは10mg又は20mg1日1回投与まで段階的に増量し6週まで投与)。

5mg/日投与(2週時)により投与前値からの有意な心拍数減少が認められた[6.6拍/分(算術平均値)、t検定: $P < 0.0001$]。4週時には5mg固定群(5mg/日)で6.3拍/分(最小二乗平均値、以下同様)、漸増群(5～10mg/日投与)で8.6拍/分の心拍数減少が、6週時には5mg固定群で7.7拍/分、20mg漸増群(5～20mg/日投与)で10.7拍/分の心拍数減少が認められ、漸増時の心拍数減少効果がより大きかった。また、6週時には用量依存的な心拍数減少効果の増大傾向(5mg固定群で7.6拍/分、10mg漸増群で8.9拍/分、20mg漸増群で10.6拍/分)がみられた。副作用発現率は7.9%(10/127例)で、主なものは慢性心不全1.6%(2/127例)、LDH上昇1.6%(2/127例)、 γ -GTP上昇1.6%(2/127例)であった^{33,34)}。

注1)本剤の本態性高血圧症に対する承認用量は10～20mgである。

注3)本剤の狭心症に対する承認用量は20mgである。

注4)log-rank検定

注5)本剤の慢性心不全に対する承認用量は、1回1.25mg、1日2回投与から開始し、維持量として1回2.5～10mgの1日2回投与である。

(2) 安全性試験

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)〉

17.1.2 国内臨床試験(長期)

本態性高血圧症患者94例に対して、カルベジロール単独(5～20mg^{注1)})又は利尿薬との併用で1年以上投与したとき、著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは66.3%(59/89例)であった。副作用発現率は11.7%(11/94例、16件)であり、主なものは徐脈3件、めまい、全身倦怠感が各2件であった³⁵⁾。

〈腎実質性高血圧症〉

17.1.3 国内臨床試験(長期)

腎実質性高血圧症19例に対して、カルベジロール単独(5～20mg^{注2)})又は利尿薬との併用で1年以上投与したとき、著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは66.7%(12/18例)であった。単独群では副作用は認められず、併用群で1例にふらつきが発現した³⁶⁾。

注1)本剤の本態性高血圧症に対する承認用量は10～20mgである。

注2)本剤の腎実質性高血圧症に対する承認用量は10～20mgである。

5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

7) その他

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

17.1.7 国内臨床試験(血行動態に及ぼす影響)

軽症～中等症の慢性心不全患者28例を対象とし、カルベジロール10～30mg/日(1日2回)^{注5)}を26～52週間投与した。全般改善率(中等度改善以上)は、37.5%(9/24例)であった。副作用発現率は51.9%(14/27例)であり、主なものは立ちくらみが14.8%(4/27例)、めまいが11.1%(3/27例)であった³⁷⁾。

17.1.9 国内臨床試験(神経体液性因子に及ぼす影響)

軽症～中等症の慢性心不全患者11例を対象とし、カルベジロール5～30mg/日(1日2回)^{注5)}を48～52週間投与した。全般改善率(中等度改善以上)は、0%(0/10例)であった。副作用発現率は54.5%(6/11例)であり、心不全が45.5%(5/11例)、血圧低下が9.1%(1/11例)であった³⁸⁾。

注5)本剤の慢性心不全に対する承認用量は、1回1.25mg、1日2回投与から開始し、維持量として1回2.5～10mgの1日2回投与である。

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

α β 受容体遮断作用：ラベタロール塩酸塩、アモスラロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩³⁹⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

カルベジロールは、 β 受容体遮断作用に加え、 α_1 受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる¹⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 交感神経 β 受容体遮断作用

無麻酔犬におけるイソプレナリン頻脈に対して持続的な非選択的 β 受容体遮断作用を示した⁴⁰⁾。また、狭心症患者で運動負荷時の心拍数増加を単回投与後24時間においても抑制した⁴¹⁾。

18.3 降圧作用

高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット⁴²⁾において速やかで持続的な降圧作用を示した。本態性高血圧症患者に1日1回投与した場合、血圧日内変動に影響を与えず、24時間にわたって安定した降圧作用を示した⁴³⁾。

18.4 血管拡張作用

各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序には α_1 受容体遮断作用が主に関与していると考えられている^{44, 45)}。健康成人においても α 及び β 受容体遮断作用を示し、その作用比はおよそ1 : 8であった⁴⁶⁾。

18.5 血行動態改善作用

脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した⁴⁷⁾。

本態性高血圧症患者では⁴⁸⁾、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者⁴⁹⁾では、左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた。

18.6 腎機能への影響

腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し⁵⁰⁾、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した⁴²⁾。

麻酔犬を用いた実験により、腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加し、糸球体濾過量を維持することが明らかにされた⁵¹⁾。

18.7 抗狭心症作用

イヌでイソプレナリン負荷による心拍数の増加を抑制し、心筋酸素消費量を減少させた⁵²⁾。また、狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少及びST下降、特に無症候性ST下降の抑制を示し⁵³⁾、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及びST変化の抑制が認められた。

18.8 虚血心筋保護作用

ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ[(ATP+1/2 ADP)/(ATP+ADP+AMP)]の減少を有意に抑制した⁵⁴⁾。また、ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズをプロプラノロールに比し有意に減少した⁵⁵⁾。

18.9 抗心不全作用

冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、カルベジロール投与群(結紮の翌日より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室駆出率、左室拡張末期圧)の改善を示した⁵⁶⁾。Dahl食塩感受性ラットにおいて、カルベジロール投与群(心不全発症前より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室拡張末期圧)及び生存率の改善を示した⁵⁷⁾。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、カルベジロール投与群は無投与群に比べ左室機能(左室駆出率)の改善ならびに左室リモデリングの進展抑制(左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積の縮小)を示した⁵⁸⁾。

18.10 その他の薬理作用

ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、ラットにおいて内因性交感神経刺激作用は認められなかった⁴⁰⁾。

さらにラット脳ホモジネートにおいて脂質過酸化抑制作用が認められた⁵⁹⁾ (*in vitro*)。

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

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にカルベジロールを10及び20mg(各投与量5例)を単回経口投与したとき、Cmaxはそれぞれ22.6±4.7、53.1±14.7ng/mLであり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった⁶⁰⁾。

単回経口投与時のカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量	10mg	20mg
Tmax (hr)	0.9±0.3	0.9±0.1
Cmax (ng/mL)	22.6±4.7	53.1±14.7
t _{1/2} (hr)	4.26±1.43	8.03±1.92
AUC (ng・hr/mL)	59.9±12.7	232.5±68.1

算術平均値±標準誤差

16.1.2 本態性高血圧症患者

(1) 単回投与

本態性高血圧症患者4例にカルベジロール10mgを食後経口投与したとき、投与2時間後の血漿中濃度は25.1ng/mLであった。健康成人男性4例にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた^{60~62)}。

16.1.3 狭心症患者

(1) 単回投与

狭心症患者15例にカルベジロール10mgを食後経口投与したとき、投与2時間後の血漿中濃度は18.8±4.1ng/mLであった。健康成人男性4例にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人男性と類似していた^{41, 60)}。

16.1.4 慢性心不全患者

(1) 反復投与

軽症～中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを1回2.5、5、10mg(各投与量9例)、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後のCmaxはそれぞれ10.1、25.0、52.8ng/mLであり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、1回10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後の薬物動態パラメータは次のとおりであり、健康成人男性7例に比して慢性心不全ではCmaxが約2倍、AUCが約4倍に上昇する傾向が認められた^{62, 63)}。

慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量 (被験者)	10mg 1日2回連続投与 (健康成人男性)	10mg 1日2回連続投与 (軽症～中等症慢性心不全患者)
Tmax (hr)	2.4	2.6
Cmax (ng/mL)	22.9	52.8
t _{1/2} (hr)	3.25	4.36
AUC (ng・hr/mL)	81.3	297.1

算術平均値

<生物学的同等性試験>

●カルベジロール錠1.25mg「サワイ」¹⁷⁾

16.8 その他 <カルベジロール錠1.25mg「サワイ」> カルベジロール錠1.25mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、カルベジロール錠2.5mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

IV. -9. 参照

●カルベジロール錠2.5mg「サワイ」⁶⁴⁾

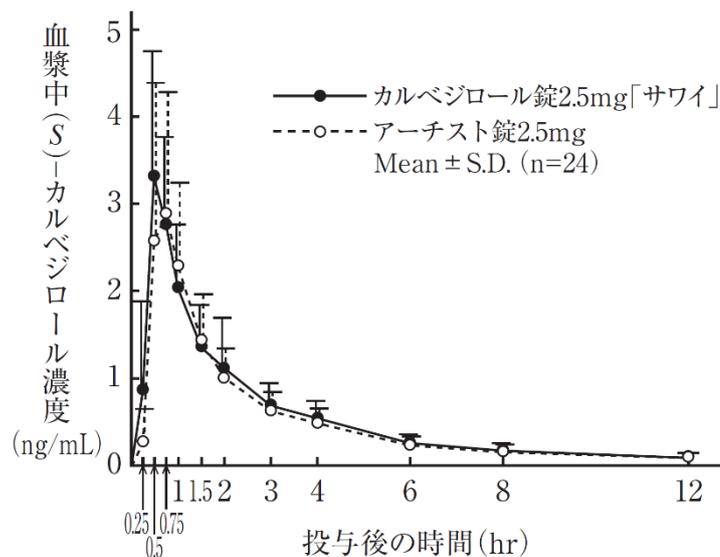
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12hr
休薬期間	3日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
標準製剤	アーチスト錠2.5mg

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」とアーチスト錠2.5mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(カルベジロールとして2.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中(S)-カルベジロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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 _{0-12hr} (ng・hr/mL)
カルベジロール錠2.5mg「サワイ」	3.62±1.18	0.7±0.4	4.3±1.0	6.88±1.95
アーチスト錠2.5mg	3.44±1.39	0.7±0.3	4.6±1.6	6.37±2.10

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-12hr}	log(1.10)	log(1.04)~log(1.16)
C _{max}	log(1.07)	log(0.94)~log(1.22)

VII. 薬物動態に関する項目

血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax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。

●カルベジロール錠10mg「サワイ」⁶⁵⁾

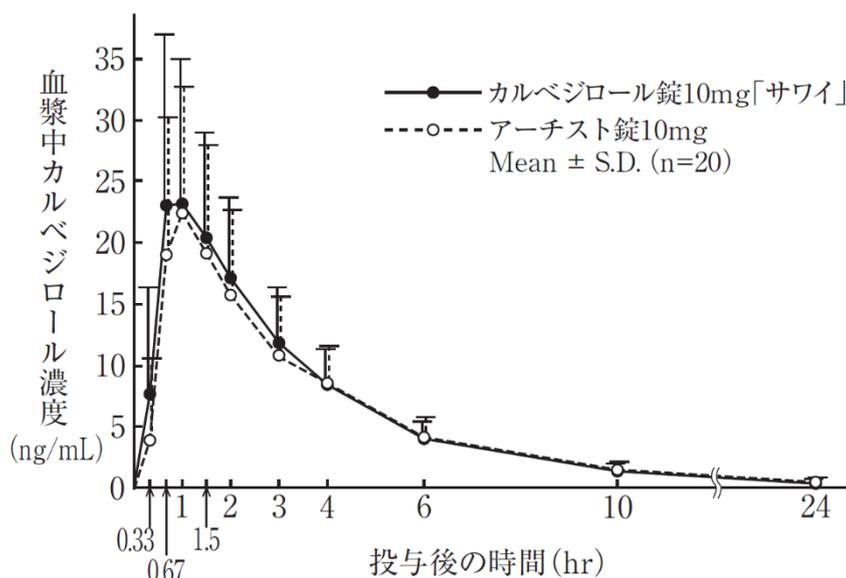
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、6、10、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー
試験製剤	カルベジロール錠10mg「サワイ」
標準製剤	アーチスト錠10mg

カルベジロール錠10mg「サワイ」とアーチスト錠10mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(カルベジロールとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中カルベジロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUCtは $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、また、Cmaxは対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が同等であることから、両製剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
カルベジロール錠10mg 「サワイ」	27.5±13.0	1.0±0.4	5.1±2.8	94.8±33.2
アーチスト錠10mg	24.6±10.1	1.1±0.7	6.0±2.7	91.9±31.9

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-24hr}	$\log(1.02)$	$\log(0.94) \sim \log(1.11)$
Cmax	$\log(1.08)$	$\log(0.92) \sim \log(1.28)$

血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax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。

●カルベジローレル錠20mg「サワイ」⁶⁶⁾

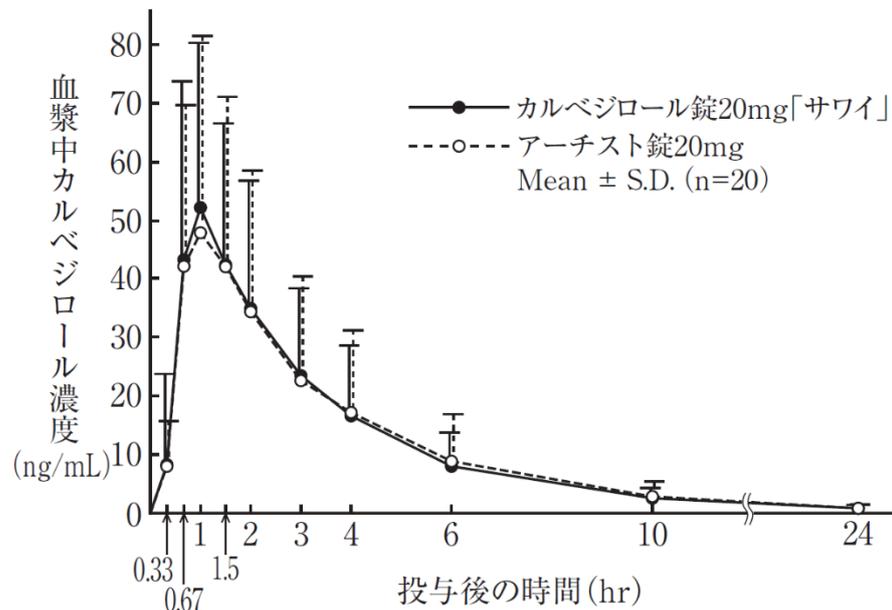
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、6、10、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー
試験製剤	カルベジローレル錠20mg「サワイ」
標準製剤	アーチスト錠20mg

カルベジローレル錠20mg「サワイ」とアーチスト錠20mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(カルベジローレルとして20mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中カルベジローレル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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 _{0-24hr} (ng・hr/mL)
カルベジローレル錠20mg 「サワイ」	55.6±28.6	1.0±0.5	5.0±2.0	188.4±113.4
アーチスト錠20mg	54.7±32.1	1.0±0.4	4.5±2.0	190.1±136.6

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-24hr}	log(0.97)～log(1.14)
C _{max}	log(0.92)～log(1.19)

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

●カルベジロール錠2.5mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(カルベジロールとして2.5mg)空腹時単回経口投与した場合の(S)-カルベジロールの消失速度定数⁶⁴⁾

0.170±0.042hr⁻¹

●カルベジロール錠10mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(カルベジロールとして10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数⁶⁵⁾

0.188±0.108hr⁻¹

●カルベジロール錠20mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(カルベジロールとして20mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数⁶⁶⁾

0.169±0.090hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

健康成人男性20例(19~45歳)にカルベジロール12.5mg静脈内投与^{注)}(1時間注入)、25及び50mgの経口投与(カプセル)を1~2週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は22~24%であった⁶⁷⁾(外国人データ)。

注)本剤の承認された投与経路は、経口投与である。

5. 分布

1) 血液—脳関門通過性

VII. -5. -5) 参照

2) 血液—胎盤関門通過性

VIII. -6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 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

16.3 分布

16.3.1 組織分布

ラットに¹⁴C-カルベジロール10mg/kgを単回経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度に達した。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった⁶⁸⁾。

6) 血漿蛋白結合率

16.3.2 蛋白結合率

ヒト血清蛋白に対する結合性を50～1,000ng/mLの濃度範囲で検討したところ、94.2～96.1%の結合率であった⁶²⁾。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

16.4.1 血漿及び尿中代謝物

健康成人男性3例に¹⁴C-カルベジロール50mgを経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体[血漿中存在率22%(投与後1.5時間)、尿中存在率32.4%(投与後12時間までの蓄積尿)]であった(外国人データ)。カルベジロールの主要な消失経路は代謝である⁶⁹⁾。

2) 代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

16.4.2 薬物の肝酸化型代謝に關与するチトクロームP450分子種

カルベジロールの代謝に關与するチトクロームP450の主な分子種はCYP2D6及びCYP2C9であり、次いでCYP3A4、CYP1A2、CYP2E1が關与した⁷⁰⁾。[10. 参照]

3) 初回通過効果の有無及びその割合

VII. -4. 参照

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人男性 3 例に¹⁴C-カルベジロール50mgを経口投与した場合、放射能排泄率は投与168時間では尿中に15.9%、糞中に59.5%であった⁷¹⁾(外国人データ)。

健康成人男性 5 例にカルベジロール20mgを単回経口投与した場合、投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約0.2%、糞中未変化体排泄率は約22.7%であった⁶⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

Ⅶ. -10. 参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎実質性高血圧患者 9 例にカルベジロール 5 mg を単回及び連続経口投与したとき、血清クレアチニン値が 6 mg/dL 以下の腎機能障害患者では、C_{max}の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが、血清クレアチニン値が 6 mg/dL 以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べC_{max}が上昇する傾向が認められた⁷²⁾。
[9.2.1参照]

16.6.2 透析患者

透析患者 6 例にカルベジロール10mgを透析直前に単回経口投与し、投与 5 時間まで透析を実施したときの血漿中未変化体濃度推移は、健康成人に比してT_{max}がやや遅延したが、C_{max}には差がなかった⁷³⁾。[13.2参照]

16.6.3 肝機能障害患者

肝硬変患者 6 例にカルベジロール25mgを空腹時単回経口投与したとき、全身クリアランスが健康成人の64%に低下し、C_{max}は4.4倍に上昇した⁷⁴⁾。[9.3.1参照]

11. その他

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

1. 警告

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。]
- 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[心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。]
- 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[症状が悪化するおそれがある。][9.1.5参照]
- 2.4 心原性ショックの患者[循環不全症が悪化するおそれがある。]
- 2.5 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 2.6 非代償性の心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 2.7 肺高血圧による右心不全のある患者[心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。]
- 2.8 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者[7.1、9.1.8参照]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 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。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。[8.2、11.1.1参照]
- 8.2 狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるため、中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること(特に高齢者)。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。[8.1、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 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(特に投与初期や増量時)には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

- 8.5 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。
- 8.6 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起りやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。
- 8.7 心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来した場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態、栄養状態が不良の患者
血糖値に注意すること。低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすい。
- 9.1.2 糖尿病を合併した慢性心不全患者
血糖値が変動するおそれがある。
- 9.1.3 心不全を合併した頻脈性心房細動患者
臨床症状に注意し、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を行う等、観察を十分に行うこと。心不全を悪化させる可能性がある。
- 9.1.4 房室ブロック(I度)のある患者
房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.5 徐脈のある患者(高度の徐脈(著しい洞性徐脈)のある患者を除く)
症状が悪化するおそれがある。[2.3参照]
- 9.1.6 末梢循環障害のある患者(レイノー症候群、間欠性跛行症等)
末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.7 過度に血圧の低い患者
血圧をさらに低下させるおそれがある。
- 9.1.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ患者
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。[2.8、7.1参照]
- 9.1.9 甲状腺中毒症患者
本剤の中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し、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。

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害(血清クレアチニン値6mg/dL以上)のある患者

血中濃度の上昇傾向が報告されている。特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。[16.6.1参照]

3) 肝機能障害患者

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

投与量を減量するか投与間隔をあけて使用すること。本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、肝硬変患者において血中濃度の上昇が報告されている。肝機能が悪化するおそれがある。[16. 6. 3参照]

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、体表面積換算で臨床用量の約150倍(300mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(13肋骨の短小)の増加が報告されている。

6) 授乳婦

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)で乳汁中に移行することが報告されている。

7) 小児等

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。

9.7.1 重症心不全の幼児及び小児の患者

重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。

8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましい。肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり、また過度な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)。[8. 2参照]

9.8.1 重症慢性心不全患者

本剤の副作用が生じやすい。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にCYP2D6、CYP2C9及びCYP3A4で代謝される。[16. 4. 2参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	心不全や低血圧を引き起こすことがある。	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
クロニジン塩酸塩	クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。 クロニジン塩酸塩から本剤へ変更する場合、クロニジン塩酸塩を中止した数日後から本剤を投与する。また、本剤中止後数日間はクロニジン塩酸塩を中止しない。	クロニジン塩酸塩中止により末梢でのノルアドレナリン遊離が増加するが、β遮断薬併用の場合、ノルアドレナリンの作用のうち、α刺激作用が優位になり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている。
クラスI抗不整脈薬 ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。用量を調節する。	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。
アミオダロン塩酸塩	心刺激伝導抑制障害(徐脈、心停止等)があらわれるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する。	アミオダロン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。用量を調節する。	機序不明
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	リファンピシンにより、薬物代謝酵素P450(主にCYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている。
シメチジン	本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤により、薬物代謝酵素P450が阻害され、本剤の代謝が抑制される結果、血中濃度が上昇すると考えられている。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 パロキセチン塩酸塩等		

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	心刺激伝導抑制障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し、中毒症状が発現する可能性もある。用量を調節する。	相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。また、ジギタリスの生物学的利用率が上昇し、血中濃度が上昇すると考えられている。
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド スピロノラクトン等	降圧作用が増強することがある。併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する。 (2)血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	(1)本剤のβ遮断作用により、アドレナリンの作用が抑制される。また、アドレナリンのβ刺激作用により本剤のβ遮断作用が抑制される。 (2)本剤のβ遮断作用により、α刺激作用が優位になると考えられている。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン ロキソプロフェン アスピリン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、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。

8. 副作用

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。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高度な徐脈(頻度不明)、ショック(頻度不明)、完全房室ブロック(頻度不明)、心不全(頻度不明)、心停止(頻度不明)

重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

11.1.3 急性腎障害(頻度不明)

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.5 アナフィラキシー(頻度不明)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
〈本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動)			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感		
循環器	徐脈、顔面潮紅		低血圧、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、脚ブロック、血圧上昇、心胸比増大、四肢冷感、房室ブロック、狭心症
呼吸器		喘息様症状	咳嗽、呼吸困難、息切れ、鼻閉
精神神経系	めまい、眠気、頭痛		失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚(四肢のしびれ感等)、幻覚
消化器	胃部不快感、嘔吐	悪心	便秘、下痢、食欲不振、腹痛
代謝	CK上昇		血糖値上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、LDH上昇、低血糖、尿糖、トリグリセリド上昇、カリウム上昇、糖尿病悪化、カリウム低下、ナトリウム低下
肝臓	AST上昇、ALT上昇		
腎臓・泌尿器			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、尿失禁、頻尿、蛋白尿
血液			貧血、白血球減少、血小板減少
眼			霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感		浮腫、脱力感、勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渇
〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉			
	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒感	
循環器		徐脈、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、房室ブロック、脚ブロック、低血圧、血圧上昇、四肢冷感、顔面潮紅	心胸比増大、狭心症
呼吸器		呼吸困難、息切れ	喘息様症状、咳嗽、鼻閉
精神神経系	めまい	不眠、頭痛	眠気、注意力低下、失神、抑うつ、異常感覚(四肢のしびれ感等)、幻覚
消化器		悪心、胃部不快感、便秘、下痢、食欲不振	腹痛、嘔吐
代謝	血糖値上昇、尿糖、LDH上昇、総コレステロール上昇、CK上昇	糖尿病悪化、ALP上昇、尿酸上昇、カリウム上昇、ナトリウム低下、カリウム低下	低血糖、トリグリセリド上昇
肝臓	AST上昇、ALT上昇		

	5%以上	5%未満	頻度不明
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)	蛋白尿	尿失禁、頻尿
血液		貧血、血小板減少、白血球減少	
眼			霧視、涙液分泌減少
その他		浮腫、倦怠感、疲労感、胸痛	耳鳴、脱力感、勃起不全、疼痛、発汗、口渇

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 設定されていない

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状 重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止に至るおそれがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、全身の痙攣発作をきたすおそれがある。</p> <p>13.2 処置 本剤を中止し、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい。 [16.6.2参照]</p> <p>13.2.1 過度の徐脈 アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用する。</p> <p>13.2.2 心不全、低血圧 強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。</p> <p>13.2.3 気管支痙攣 β₂刺激薬又はアミノフィリンを静注する。</p> <p>13.2.4 痙攣発作 ジアゼパムを徐々に静注する。</p>
--

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>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。</p>
--

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報
 設定されていない

2) 非臨床試験に基づく情報
 設定されていない

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) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) 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
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. -6. -5) 参照
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アーチスト錠1.25mg/錠2.5mg/錠10mg/錠20mg

同効薬： α β 受容体遮断作用

ラベタロール塩酸塩、アモスラロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩³⁹⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

●カルベジロール錠1.25mg/錠2.5mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
カルベジロール錠 1.25mg「サワイ」	2014年2月14日	22600AMX00242000	2014年6月20日	2014年6月20日
カルベジロール錠 2.5mg「サワイ」	2014年2月14日	22600AMX00243000	2014年6月20日	2014年6月20日

X. 管理的事項に関する項目

●カルベジロール錠10mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 アーチワン錠10	2002年3月11日	21400AMZ00234000	2002年7月5日	2002年7月5日
販売名変更 カルベジロール錠 10mg「サワイ」	2011年2月15日	22300AMX00471000	2011年11月28日	

●カルベジロール錠20mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 アーチワン錠20	2002年3月11日	21400AMZ00235000	2002年7月5日	2002年7月5日
販売名変更 カルベジロール錠 20mg「サワイ」	2011年2月15日	22300AMX00472000	2011年11月28日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

●カルベジロール錠10mg「サワイ」

承認年月日：2013年12月24日

効能又は効果内容：「虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能又は効果を追加した。

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

●カルベジロール錠2.5mg/錠10mg/錠20mg「サワイ」

承認年月日：2015年12月22日

効能又は効果内容：「頻脈性心房細動」の効能又は効果を追加した。

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
カルベジロール錠 1.25mg「サワイ」	2149032F3016	2149032F3032	123555501	622355501
カルベジロール錠 2.5mg「サワイ」	2149032F4012	2149032F4039	123556201	622355601
カルベジロール錠 10mg「サワイ」	2149032F1013	2149032F1099	114701801	621470101
カルベジロール錠 20mg「サワイ」	2149032F2095	2149032F2095	114703201	621470301

14. 保険給付上の注意

- カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
特になし
- カルベジロール錠2.5mg/錠10mg/錠20mg「サワイ」
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献
- 1)作用機序(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.2.2, ホ.4)
- 2)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No.22, 薬事日報社, 2005, p.178.
- 3)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
- 4)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
- 5)沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
- 6)沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
- 7)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 8)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 9)沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 10)沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 11)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] カルベジロール錠10mg「サワイ」
- 12)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] カルベジロール錠10mg「サワイ」
- 13)沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] カルベジロール錠10mg「サワイ」
- 14)沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] カルベジロール錠20mg「サワイ」
- 15)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] カルベジロール錠20mg「サワイ」
- 16)沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] カルベジロール錠20mg「サワイ」
- 17)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
- 18)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 19)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] カルベジロール錠10mg「サワイ」
- 20)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] カルベジロール錠20mg「サワイ」
- 21)国内臨床試験(慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.3.2)
- 22)五島雄一郎他：臨床と研究, 1990 ; 67(6) : 1869-1894
- 23)加藤和三他：臨床と研究, 1990 ; 67(3) : 985-995
- 24)加藤和三他：臨床と研究, 1990 ; 67(2) : 618-631
- 25)加藤和三他：臨床と研究, 1990 ; 67(2) : 632-648
- 26)Hori, M. et al. : Am. Heart J., 2004 ; 147(2) : 324-330
- 27)国内第Ⅱ相試験①(虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.2)
- 28)国内第Ⅱ相試験②(虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、審査報告書)
- 29)Packer, M. et al. : N. Engl. J. Med., 1996 ; 334(21) : 1349-1355
- 30)海外第Ⅲ相試験(虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.2.3.1.1)
- 31)Packer, M. et al. : N. Engl. J. Med., 2001 ; 334(22) : 1651-1658
- 32)海外第Ⅲ相試験(重症)(虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.2.4.1, ト.2.3.2.2)

- 33) Inoue, H. et al. : J. Cardiol., 2017 ; 69(1) : 293-301
- 34) 国内第Ⅲ相試験(頻脈性心房細動)(アーチスト錠 : 2015年8月24日承認、審査報告書)
- 35) 五島雄一郎他 : 臨床と研究, 1990 ; 67(3) : 965-984
- 36) 武田忠直他 : 臨床と研究, 1994 ; 82(3) : 506-522
- 37) 国内臨床試験(血行動態に及ぼす影響)(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.3.1)
- 38) 国内臨床試験(神経体液性因子に及ぼす影響)(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.3.3)
- 39) 薬剤分類情報閲覧システム < <https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/> > (2024/9/2 アクセス)
- 40) Sponer, G. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987 ; 9(3) : 317-327
- 41) 都築雅人他 : 臨床薬理, 1990 ; 21(3) : 521-534
- 42) Nakamoto, H. et al. : Drugs, 1988 ; 36(S-6) : 160-164
- 43) 吉永馨他 : 臨床と研究, 1989 ; 66(11) : 3684-3692
- 44) Seki, N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988 ; 246(3) : 1116-1122
- 45) 血管拡張作用(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.4)
- 46) Tomlinson, B. et al. : Drugs, 1988 ; 36(S-6) : 37-47
- 47) 血行動態改善作用(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.4)
- 48) Nagakawa, Y. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1990 ; 38(Suppl 2) : S115-S119
- 49) Lahiri, A. et al. : Am. J. Cardiol., 1987 ; 59(8) : 769-774
- 50) Kohno, M. et al. : Drugs, 1988 ; 36(S-6) : 165-168
- 51) Tamaki, T. et al. : Drugs, 1988 ; 36(S-6) : 155-159
- 52) Kawada, T. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1990 ; 16(1) : 147-153
- 53) 岸田浩他 : 診断と治療, 1989 ; 77(11) : 3024-3032
- 54) 河田登美枝他 : 心筋の構造と代謝-1989-心筋代謝研究会編, 1990 ; 12 : 401-414
- 55) Feuerstein, G. Z. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1992 ; 19(S-1) : S138-S141
- 56) 抗不整脈作用①(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.1.3)
- 57) 抗不整脈作用②(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.1.1)
- 58) Mishima, T. et al. : Circulation, 2000 ; 102(18) : 534
- 59) Yue, T. L. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992 ; 263(1) : 92-98
- 60) 藤巻正慶他 : 臨床薬理, 1990 ; 21(2) : 415-424
- 61) 荻原俊男他 : 臨床と研究, 1989 ; 66(5) : 1660-1666
- 62) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021 ; C-1406-1410
- 63) 慢性心不全患者(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.2.1)
- 64) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 65) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] カルベジロール錠10mg「サワイ」
- 66) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] カルベジロール錠20mg「サワイ」
- 67) Möllendorff, E. V. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1987 ; 33(5) : 511-513
- 68) 組織分布(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.6)
- 69) 血漿及び尿中代謝物(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.4, へ.2.6)
- 70) Oldham, H. G. et al. : Drug Metab. Dispos., 1997 ; 25(8) : 970-977
- 71) 排泄(アーチスト錠 : 2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.6)
- 72) Hakusui, H. et al. : Drugs, 1988 ; 36(S-6) : 144-147
- 73) 三木茂裕他 : 日本透析医学会雑誌, 1991 ; 24(4) : 515-521

X I. 文献

- 74) Neugebauer, G. et al. : Drugs, 1988 ; 36(Suppl 6) : 148-154
- 75) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
- 76) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 77) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] カルベジロール錠10mg「サワイ」
- 78) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] カルベジロール錠20mg「サワイ」
- 79) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] カルベジロール錠1.25mg「サワイ」
- 80) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] カルベジロール錠2.5mg「サワイ」
- 81) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] カルベジロール錠10mg「サワイ」
- 82) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] カルベジロール錠20mg「サワイ」

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009,p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

<粉砕後の安定性試験>

●カルベジロール錠1.25mg「サワイ」⁷⁵⁾

カルベジロール錠1.25mg「サワイ」を粉砕後、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、90日)	透明瓶密栓 (室温、90日)	褐色瓶密栓 (室温、90日)
性状	黄色のフィルム片を含む白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	100.3	101.2	99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●カルベジロール錠2.5mg「サワイ」⁷⁶⁾

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」を粉砕後、下記条件下で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放(室温)	
		30日	90日
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	99.9	97.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●カルベジロール錠10mg「サワイ」⁷⁷⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

粉砕後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
	420802	室温
光		25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目		性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験※
保存条件・期間				
イニシャル		(a)	適合	100.0
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし 100.3
光	総照度 10万lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし 100.9
	総照度 30万lx・hr	変化なし [†] (b)	変化なし	変化なし 100.2
	総照度 60万lx・hr	変化なし [†] (b)	変化なし	変化なし 100.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：微黄色の粉末を含む白色の粉末

(b)：微黄色の粉末を含む黄色みを帯びた白色の粉末

†：外観上の変化をほとんど認めなかったため、変化なしとした

●カルベジロール錠20mg「サワイ」⁷⁸⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

粉砕後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
520703	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験※
イニシャル		(a)	適合	100.0
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし 100.3
光	総照度 10万lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし 100.9
	総照度 30万lx・hr	変化なし [†] (b)	変化なし	変化なし 101.1
	総照度 60万lx・hr	変化なし [†] (b)	変化なし	変化なし 101.3

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の粉末

(b)：黄色みを帯びた白色の粉末

†：外観上の変化をほとんど認めなかったため、変化なしとした

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験>

●カルベジロール錠1.25mg「サワイ」⁷⁹⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

●カルベジロール錠 2.5mg「サワイ」⁸⁰⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

●カルベジロール錠10mg「サワイ」⁸¹⁾

試験方法

1. カルベジロール錠10mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して数回転倒混和し、放置した。
2. その後シリンジを再度数回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は崩壊し、約5分で懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

●カルベジロール錠20mg「サワイ」⁸²⁾

試験方法

1. カルベジロール錠20mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して放置した。
2. その後シリンジを再度数回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は崩壊し、約4分で懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

2. その他の関連資料

患者向け資料

●カルベジロール錠1.25mg/錠2.5mg/錠10mg/錠20mg「サワイ」

- ・自動車運転等はないでください・お知らせ指導箋

●カルベジロール錠1.25mg/錠2.5mg/錠10mg「サワイ」

- ・慢性心不全手帳

●カルベジロール錠10mg/錠20mg「サワイ」

- ・サワイの降圧薬を服用される方へ 血圧手帳【数値式】
- ・気をつけよう！血圧と生活習慣

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

