

## 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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

|   |   |
|---|---|
| 慢性心不全治療剤<br>処方箋医薬品 <sup>注</sup>               | 持続性 高血圧・狭心症治療剤<br>慢性心不全治療剤<br>頻脈性心房細動治療剤<br>処方箋医薬品 <sup>注</sup> |
| 日本薬局方 カルベジロール錠<br>カルベジロール錠1.25mg「VTRS」        | 日本薬局方 カルベジロール錠<br>カルベジロール錠10mg「VTRS」                            |
| 慢性心不全治療剤<br>頻脈性心房細動治療剤<br>処方箋医薬品 <sup>注</sup> | 持続性 高血圧・狭心症治療剤<br>頻脈性心房細動治療剤<br>処方箋医薬品 <sup>注</sup>             |
| 日本薬局方 カルベジロール錠<br>カルベジロール錠2.5mg「VTRS」         | 日本薬局方 カルベジロール錠<br>カルベジロール錠20mg「VTRS」                            |
| CARVEDILOL Tablets                            |   |

|                           |  |             |                            |
|---------------------------|--|-------------|----------------------------|
| 剤形                        | フィルムコーティング錠  |             |                            |
| 製剤の規制区分                   | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  |             |                            |
| 規格・含量                     | カルベジロール錠1.25mg「VTRS」：1錠中 日局 カルベジロール 1.25mg<br>カルベジロール錠2.5mg「VTRS」：1錠中 日局 カルベジロール 2.5mg<br>カルベジロール錠10mg「VTRS」：1錠中 日局 カルベジロール 10.0mg<br>カルベジロール錠20mg「VTRS」：1錠中 日局 カルベジロール 20.0mg |             |                            |
| 一般名                       | 和名：カルベジロール（JAN）<br>洋名：Carvedilol（JAN）  |             |                            |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日 |  | 製造販売承認年月日   | 薬価基準収載年月日<br>発売年月日         |
|                           | カルベジロール錠<br>1.25mg「VTRS」   | 2016年 2月15日 | 2022年 6月 1日<br>2016年 6月17日 |
|                           | カルベジロール錠<br>2.5mg「VTRS」  |             |                            |
|                           | カルベジロール錠<br>10mg「VTRS」   | 2012年 8月15日 | 2022年 6月17日<br>2012年12月14日 |
|                           | カルベジロール錠<br>20mg「VTRS」   |             |                            |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名  | 製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社<br>販売元：ヴィアトリス製薬合同会社   |             |                            |
| 医薬情報担当者の連絡先               |  |             |                            |
| 問い合わせ窓口                   | ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部<br>フリーダイヤル 0120-419-043<br><a href="https://www.viatriis-e-channel.com/">https://www.viatriis-e-channel.com/</a>                                  |             |                            |

本IFは2024年7月改訂の電子化された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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 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。
- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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2013」（以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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があり、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、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。

(2013年4月改訂)

# 目 次

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....          | <b>1</b>  |
| 1. 開発の経緯 .....                    | 1         |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....           | 1         |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....         | <b>2</b>  |
| 1. 販売名 .....                      | 2         |
| 2. 一般名 .....                      | 2         |
| 3. 構造式又は示性式 .....                 | 2         |
| 4. 分子式及び分子量 .....                 | 2         |
| 5. 化学名（命名法） .....                 | 3         |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....           | 3         |
| 7. CAS登録番号 .....                  | 3         |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> .....      | <b>4</b>  |
| 1. 物理化学的性質 .....                  | 4         |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....        | 4         |
| 3. 有効成分の確認試験法 .....               | 4         |
| 4. 有効成分の定量法 .....                 | 4         |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....         | <b>5</b>  |
| 1. 剤形 .....                       | 5         |
| 2. 製剤の組成 .....                    | 6         |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....         | 6         |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 .....          | 7         |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 .....             | 13        |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....        | 13        |
| 7. 溶出性 .....                      | 13        |
| 8. 生物学的試験法 .....                  | 22        |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....           | 22        |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 .....            | 22        |
| 11. 力価 .....                      | 22        |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 .....           | 22        |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... | 22        |
| 14. その他 .....                     | 22        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....          | <b>23</b> |
| 1. 効能又は効果 .....                   | 23        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 .....            | 23        |
| 3. 用法及び用量 .....                   | 24        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....            | 25        |
| 5. 臨床成績 .....                     | 25        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....       | <b>31</b> |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....        | 31        |
| 2. 薬理作用 .....                     | 31        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....      | <b>33</b> |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 .....              | 33        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....              | 39        |
| 3. 吸収 .....                       | 39        |
| 4. 分布 .....                       | 40        |
| 5. 代謝 .....                       | 40        |
| 6. 排泄 .....                       | 41        |
| 7. トランスポーターに関する情報 .....           | 41        |
| 8. 透析等による除去率 .....                | 41        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....    | <b>42</b> |
| 1. 警告内容とその理由 .....                       | 42        |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                       | 42        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....              | 42        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....              | 42        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                   | 43        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....               | 44        |
| 7. 相互作用 .....                            | 46        |
| 8. 副作用 .....                             | 48        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                    | 50        |
| 10. 過量投与 .....                           | 50        |
| 11. 適用上の注意 .....                         | 50        |
| 12. その他の注意 .....                         | 50        |
| <br>                                     |           |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....             | <b>51</b> |
| 1. 薬理試験 .....                            | 51        |
| 2. 毒性試験 .....                            | 51        |
| <br>                                     |           |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....              | <b>52</b> |
| 1. 規制区分 .....                            | 52        |
| 2. 有効期間又は使用期限 .....                      | 52        |
| 3. 貯法・保存条件 .....                         | 52        |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 .....                      | 52        |
| 5. 承認条件等 .....                           | 52        |
| 6. 包装 .....                              | 53        |
| 7. 容器の材質 .....                           | 53        |
| 8. 同一成分・同効薬 .....                        | 53        |
| 9. 国際誕生年月日 .....                         | 53        |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....                | 53        |
| 11. 薬価基準収載年月日 .....                      | 53        |
| 12. 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 ..... | 54        |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....         | 54        |
| 14. 再審査期間 .....                          | 54        |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....                | 54        |
| 16. 各種コード .....                          | 54        |
| 17. 保険給付上の注意 .....                       | 54        |
| <br>                                     |           |
| <b>XI. 文献</b> .....                      | <b>55</b> |
| 1. 引用文献 .....                            | 55        |
| 2. その他の参考文献 .....                        | 56        |
| <br>                                     |           |
| <b>XII. 参考資料</b> .....                   | <b>57</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                      | 57        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                    | 57        |
| <br>                                     |           |
| <b>XIII. 備考</b> .....                    | <b>58</b> |
| その他の関連資料 .....                           | 58        |

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

カルベジロールは、 $\alpha_1$ 受容体と $\beta$ 受容体の両者を遮断する作用を有し、高血圧と狭心症の治療薬として開発された。その後、更なる開発により慢性心不全及び頻脈性心房細動への作用が確認された。主体は $\beta$ 遮断作用で降圧作用は主としてこれに基づくが、 $\beta$ 受容体を遮断することにより、内因性のカテコールアミンの $\alpha_1$ 受容体作用が強まり血管収縮が起こることがあるため、その抑制を目的に $\alpha_1$ 受容体遮断作用が付加された薬物である<sup>1)</sup>。

カルベジロール錠 1.25mg・2.5mg・10mg・20mg「ファイザー」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく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、カルベジロール錠 10mg・20mg「ファイザー」は 2012 年 8 月に、カルベジロール錠 1.25mg・2.5mg「ファイザー」は 2016 年 2 月に承認を得た製剤である。

2022 年 6 月、マイラン製薬株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をカルベジロール錠 1.25mg・2.5mg・10mg・20mg「V T R S」に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 1. $\beta$ 受容体と $\alpha_1$ 受容体の遮断作用を併せ持つ持続的な $\beta$ 遮断薬

カルベジロールは、 $\beta$ 受容体遮断作用を主体とし、 $\alpha_1$ 受容体遮断作用による血管拡張作用とともに降圧作用を示す。また、 $\beta$ 受容体遮断作用による抗狭心症作用、心拍数減少作用も有する。さらに、低用量から開始し継続投与することにより慢性心不全の進展を抑制する<sup>1)</sup>。

（規格により適応症に違いがある。「V-1. 効能又は効果」の項を参照）

#### 2. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント\*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている<sup>2)~4)</sup>。

#### 3. 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. 副作用」の項を参照）

\* 「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

---

## 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 「V T R S」

カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」

カルベジロール錠 10mg 「V T R S」

カルベジロール錠 20mg 「V T R S」

#### (2) 洋名

CARVEDILOL Tablets

#### (3) 名称の由来

有効成分であるカルベジロールに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

カルベジロール（JAN）

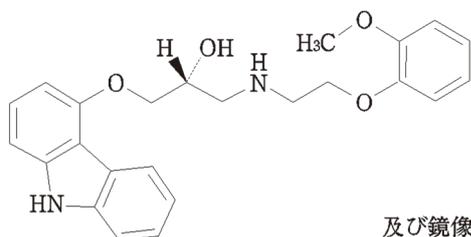
#### (2) 洋名（命名法）

Carvedilol（JAN、INN）

#### (3) ステム

血管拡張薬：-dil（-dilol）

### 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<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：406.47

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

72956-09-3

---

### 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

##### (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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：114～119℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法<sup>1)</sup>

日本薬局方「カルベジロール」の確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法<sup>1)</sup>

日本薬局方「カルベジロール」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

| 販売名                      | 外形  |   |  |             | 色調等                              |
|--------------------------|---|---|--|-------------|----------------------------------|
|                          | 上面  | 下面  | 側面   |             |                                  |
| カルベジロール錠<br>1.25mg「VTRS」 |    |    |    |             | 黄色<br>楕円形<br>割線入り<br>フィルムコーティング錠 |
|                          | 長径<br>10.1mm  | 短径<br>5.1mm   | 厚さ<br>3.2mm  | 重量<br>135mg |                                  |
| カルベジロール錠<br>2.5mg「VTRS」  |    |    |    |             | 白色<br>楕円形<br>割線入り<br>フィルムコーティング錠 |
|                          | 長径<br>10.1mm  | 短径<br>5.1mm   | 厚さ<br>3.2mm  | 重量<br>135mg |                                  |
| カルベジロール錠<br>10mg「VTRS」   |   |   |    |             | 黄色<br>フィルムコーティング錠                |
|                          | 直径<br>6.8mm   | 厚さ<br>3.7mm   | 重量<br>117mg  |             |                                  |
| カルベジロール錠<br>20mg「VTRS」   |  |  |  |             | 白色～微黄白色<br>割線入り<br>フィルムコーティング錠   |
|                          | 直径<br>8.7mm   | 厚さ<br>3.3mm   | 重量<br>182mg  |             |                                  |

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

カルベジロール錠 1.25mg「VTRS」：上面 VTRS、下面 C1.25

カルベジロール錠 2.5mg「VTRS」：上面 VTRS、下面 C2.5

カルベジロール錠 10mg「VTRS」：上面 10 CA、下面 VLE

カルベジロール錠 20mg「VTRS」：上面 20 CA、下面 VLE

#### (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

- カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」  
1錠中 日局 カルベジロール 1.25mg
- カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」  
1錠中 日局 カルベジロール 2.5mg
- カルベジロール錠 10mg 「V T R S」  
1錠中 日局 カルベジロール 10.0mg
- カルベジロール錠 20mg 「V T R S」  
1錠中 日局 カルベジロール 20.0mg

### (2) 添加物

カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」  
D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」  
D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ

カルベジロール錠 10mg 「V T R S」  
乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

カルベジロール錠 20mg 「V T R S」  
乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

### (3) その他

該当資料なし

## 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) 加速試験

##### ①カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」<sup>5)</sup>

試験条件：40±2℃、75±5%RH

包装形態：PTP包装（アルミピロー）

| 項目及び規格                       | 試験開始時         | 1ヵ月後          | 3ヵ月後          | 6ヵ月後          |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 性状（黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠） | 適合            | 適合            | 適合            | 適合            |
| 確認試験（紫外可視吸光度測定法）             | 適合            | 適合            | 適合            | 適合            |
| 製剤均一性試験*                     | 適合            | —             | —             | 適合            |
| 溶出試験**                       | 適合            | 適合            | 適合            | 適合            |
| 定量試験（95.0～105.0%）            | 97.5<br>～99.1 | 97.2<br>～98.8 | 98.2<br>～99.6 | 97.3<br>～98.8 |
| 純度試験***                      | 適合            | 適合            | 適合            | 適合            |

各ロット n=3

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

\*\*\*：各ロット n=1×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6ヵ月）の結果、カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

##### ②カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」<sup>6)</sup>

試験条件：40±2℃、75±5%RH

包装形態：PTP包装（アルミピロー）

| 項目及び規格                  | 試験開始時         | 1ヵ月後          | 3ヵ月後           | 6ヵ月後           |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| 性状（白色の割線入りのフィルムコーティング錠） | 適合            | 適合            | 適合             | 適合             |
| 確認試験（紫外可視吸光度測定法）        | 適合            | 適合            | 適合             | 適合             |
| 製剤均一性試験*                | 適合            | —             | —              | 適合             |
| 溶出試験**                  | 適合            | 適合            | 適合             | 適合             |
| 定量試験（95.0～105.0%）       | 97.9<br>～99.6 | 97.4<br>～99.9 | 98.8<br>～100.4 | 98.5<br>～100.7 |
| 純度試験***                 | 適合            | 適合            | 適合             | 適合             |

各ロット n=3

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

\*\*\*：各ロット n=1×3

包装形態：ポリエチレン製容器包装

| 項目及び規格                  | 試験開始時         | 1ヵ月後          | 3ヵ月後           | 6ヵ月後          |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| 性状（白色の割線入りのフィルムコーティング錠） | 適合            | 適合            | 適合             | 適合            |
| 確認試験（紫外可視吸光度測定法）        | 適合            | 適合            | 適合             | 適合            |
| 製剤均一性試験*                | 適合            | —             | —              | 適合            |
| 溶出試験**                  | 適合            | 適合            | 適合             | 適合            |
| 定量試験（95.0～105.0%）       | 97.9<br>～99.6 | 98.0<br>～99.9 | 99.0<br>～100.6 | 98.7<br>～99.9 |
| 純度試験***                 | 適合            | 適合            | 適合             | 適合            |

各ロット n=3

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

\*\*\*：各ロット n=1×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6ヵ月）の結果、カルベジロール錠 2.5mg「VTR S」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

③カルベジロール錠 10mg「VTR S」<sup>7)</sup>

試験条件：40±1℃、75±5%RH

包装形態：PTP 包装

| 項目及び規格             |                         | 試験開始時          | 2ヵ月後           | 4ヵ月後          | 6ヵ月後           |
|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| 性状（黄色のフィルムコーティング錠） |                         | 適合             | 適合             | 適合            | 適合             |
| 確認試験               | ライネッケ塩試液による定性反応（淡赤色の沈殿） | 適合             | 適合             | 適合            | 適合             |
|                    | 紫外可視吸光度測定法              | 適合             | 適合             | 適合            | 適合             |
| 製剤均一性試験*           |                         | 適合             | 適合             | 適合            | 適合             |
| 溶出試験**             |                         | 適合             | 適合             | 適合            | 適合             |
| 定量試験（95.0～105.0%）  |                         | 98.1<br>～100.2 | 98.4<br>～100.3 | 98.6<br>～99.7 | 97.8<br>～100.5 |
| 純度試験               |                         | 適合             | 適合             | 適合            | 適合             |

各ロット n=3

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6ヵ月）の結果、カルベジロール錠 10mg「VTR S」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

④カルベジロール錠 20mg 「V T R S」<sup>8)</sup>

試験条件：40±1℃、75±5%RH

包装形態：PTP 包装

| 項目及び規格                       |                         | 試験開始時           | 2 ヶ月後          | 4 ヶ月後          | 6 ヶ月後          |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 性状（白色～微黄白色の割線入りのフィルムコーティング錠） |                         | 適合              | 適合             | 適合             | 適合             |
| 確認試験                         | ライネッケ塩試液による定性反応（淡赤色の沈殿） | 適合              | 適合             | 適合             | 適合             |
|                              | 紫外可視吸光度測定法              | 適合              | 適合             | 適合             | 適合             |
| 製剤均一性試験*                     |                         | 適合              | 適合             | 適合             | 適合             |
| 溶出試験**                       |                         | 適合              | 適合             | 適合             | 適合             |
| 定量試験（95.0～105.0%）            |                         | 100.1<br>～101.9 | 99.4<br>～101.5 | 99.4<br>～101.0 | 97.7<br>～100.3 |
| 純度試験                         |                         | 適合              | 適合             | 適合             | 適合             |

各ロット n=3

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、カルベジロール錠 20mg 「V T R S」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態の安定性<sup>9)、10)</sup>

カルベジロール錠 1.25mg/錠 2.5mg 「V T R S」

保存条件：①温度：40℃±2℃（遮光・気密ガラス瓶）

②湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH（遮光・褐色ガラス瓶・開放）

③光：25℃/60%RH/曝光量 60 万 lux・hr（気密ガラス瓶）

測定時期：①、②開始時、1、2、3 ヶ月後

③開始時、60 万 lux・hr

試験項目：性状、含量、溶出性、硬度

試験回数：性状 1 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）、硬度 10 回

<カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」>

①温度に対する安定性試験 [40℃±2℃]

| 測定項目                  | 測定時期                     |                          |                          |                          |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                       | 開始時                      | 1 ヶ月                     | 2 ヶ月                     | 3 ヶ月                     |
| 性状                    | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%) ]  | 99.8<br>[100.0]          | 99.4<br>[99.6]           | 99.3<br>[99.5]           | 99.1<br>[99.3]           |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大(%)] | 98.2<br>[97-99]          | 98.2<br>[97-100]         | 97.7<br>[97-99]          | 97.7<br>[97-99]          |
| 硬度 (kg)               | 11.1                     | 11.2                     | 11.9                     | 11.6                     |

②湿度に対する安定性試験 [25°C±2°C/75%RH±5%RH]

| 測定項目                   | 測定時期                     |                          |                          |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | 開始時                      | 1ヵ月                      | 2ヵ月                      | 3ヵ月                      |
| 性状                     | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.8<br>[100.0]          | 100.4<br>[100.6]         | 99.6<br>[99.8]           | 100.9<br>[101.1]         |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 98.2<br>[97-99]          | 99.2<br>[98-100]         | 98.3<br>[97-99]          | 98.5<br>[97-99]          |
| 硬度 (kg)                | 11.1                     | 5.2                      | 5.6                      | 5.2                      |

③光に対する安定性試験 [25°C/60%RH]

| 測定項目                   | 測定時期                     |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | 開始時                      | 60万lux・hr                |
| 性状                     | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.8<br>[100.0]          | 97.6<br>[97.8]           |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 98.2<br>[97-99]          | 97.8<br>[97-99]          |
| 硬度 (kg)                | 11.1                     | 10.4                     |

<カルベジロール錠 2.5mg「VTR S」>

①温度に対する安定性試験 [40°C±2°C]

| 測定項目                   | 測定時期                     |                          |                          |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | 開始時                      | 1ヵ月                      | 2ヵ月                      | 3ヵ月                      |
| 性状                     | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.3<br>[100.0]          | 99.4<br>[100.1]          | 100.0<br>[100.7]         | 101.0<br>[101.7]         |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 98.7<br>[97-100]         | 96.3<br>[95-98]          | 98.7<br>[97-99]          | 97.3<br>[97-99]          |
| 硬度 (kg)                | 9.7                      | 9.6                      | 9.8                      | 9.5                      |

②湿度に対する安定性試験 [25°C±2°C/75%RH±5%RH]

| 測定項目                   | 測定時期                     |                          |                          |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | 開始時                      | 1ヵ月                      | 2ヵ月                      | 3ヵ月                      |
| 性状                     | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.3<br>[100.0]          | 101.1<br>[101.8]         | 100.9<br>[101.6]         | 99.9<br>[100.6]          |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 98.7<br>[97-100]         | 97.8<br>[97-99]          | 98.3<br>[97-100]         | 97.7<br>[96-99]          |
| 硬度 (kg)                | 9.7                      | 4.8                      | 7.1                      | 4.7                      |

③光に対する安定性試験 [25°C/60%RH]

| 測定項目                   | 測定時期                     |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | 開始時                      | 60万lux・hr                |
| 性状                     | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 | 白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.3<br>[100.0]          | 99.1<br>[99.8]           |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 98.7<br>[97-100]         | 95.8<br>[94-97]          |
| 硬度 (kg)                | 9.7                      | 9.2                      |

カルベジロール錠 10mg/錠 20mg「VTRS」

保存条件：①温度：40°C±2°C（遮光・気密ガラス瓶）

②湿度：25°C±1°C、75%RH±5%（褐色ガラス瓶・開放）

③光：温湿度なりゆき、曝光量 60 万 lux・hr（気密ガラス瓶（無色））

測定時期：①、②開始時、1、2、3 ヶ月

③開始時、60 万 Lux・hr 到達時

試験項目：性状、含量、溶出性

試験回数：性状 1 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）

<カルベジロール錠 10mg「VTRS」>

①温度に対する安定性試験 [40°C]

| 測定項目                   | 測定時期                |                     |                     |                     |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                        | 開始時                 | 1ヵ月                 | 2ヵ月                 | 3ヵ月                 |
| 性状                     | 黄色のフィルムコーティング錠      | 黄色のフィルムコーティング錠      | 黄色のフィルムコーティング錠      | 黄色のフィルムコーティング錠      |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 97.8<br>[100.0]     | 98.0<br>[100.2]     | 98.5<br>[100.7]     | 97.6<br>[99.8]      |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 93.3<br>[90.2-96.2] | 93.8<br>[92.4-95.8] | 89.9<br>[88.1-91.4] | 89.4<br>[88.1-90.1] |

②湿度に対する安定性試験 [25°C/75%RH]

| 測定項目                   | 測定時期                |                     |                     |                     |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                        | 開始時                 | 1ヵ月                 | 2ヵ月                 | 3ヵ月                 |
| 性状                     | 黄色のフィルムコーティング錠      | 黄色のフィルムコーティング錠      | 黄色のフィルムコーティング錠      | 黄色のフィルムコーティング錠      |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 97.8<br>[100.0]     | 98.5<br>[100.7]     | 98.1<br>[100.3]     | 96.6<br>[98.8]      |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 93.3<br>[90.2-96.2] | 94.2<br>[92.1-96.5] | 89.5<br>[85.8-96.5] | 88.2<br>[85.7-90.8] |

③光に対する安定性試験 [60万 lux・hr]

| 測定項目                   | 測定時期                |                     |
|------------------------|---------------------|---------------------|
|                        | 開始時                 | 60万lux・hr           |
| 性状                     | 黄色のフィルム<br>コーティング錠  | 黄色のフィルム<br>コーティング錠  |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 97.8<br>[100.0]     | 96.3<br>[98.5]      |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 93.3<br>[90.2-96.2] | 88.9<br>[85.4-90.8] |

<カルベジロール錠 20mg「VTRS」>

①温度に対する安定性試験 [40℃]

| 測定項目                   | 測定時期                            |                                 |                                 |                                 |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                        | 開始時                             | 1ヵ月                             | 2ヵ月                             | 3ヵ月                             |
| 性状                     | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.1<br>[100.0]                 | 98.0<br>[98.9]                  | 96.5<br>[97.4]                  | 96.7<br>[97.6]                  |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 92.6<br>[91.9-93.4]             | 91.6<br>[91.0-92.2]             | 91.4<br>[91.0-91.9]             | 91.6<br>[91.3-92.5]             |

②湿度に対する安定性試験 [25℃/75%RH]

| 測定項目                   | 測定時期                            |                                 |                                 |                                 |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                        | 開始時                             | 1ヵ月                             | 2ヵ月                             | 3ヵ月                             |
| 性状                     | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.1<br>[100.0]                 | 98.3<br>[99.2]                  | 97.5<br>[98.4]                  | 97.2<br>[98.1]                  |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 92.6<br>[91.9-93.4]             | 92.2<br>[91.6-93.8]             | 92.5<br>[91.0-94.1]             | 91.4<br>[90.4-92.9]             |

③光に対する安定性試験 [60万 lux・hr]

| 測定項目                   | 測定時期                            |                                 |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                        | 開始時                             | 60万lux・hr                       |
| 性状                     | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)]    | 99.1<br>[100.0]                 | 96.3<br>[97.2]                  |
| 溶出性 (%)<br>[最小-最大 (%)] | 92.6<br>[91.9-93.4]             | 90.5<br>[89.2-91.0]             |

本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

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

7. 溶出性

溶出挙動

①カルベジロール錠 1.25mg「V T R S」<sup>11)</sup>

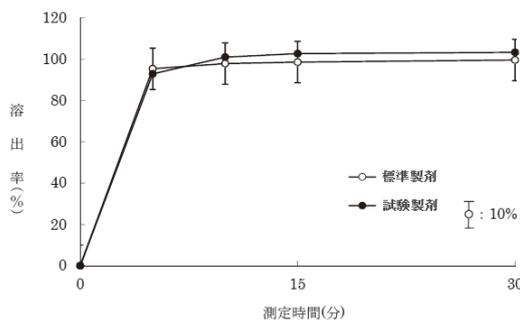
カルベジロール錠 1.25mg「V T R S」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、カルベジロール錠 2.5mg「V T R S」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

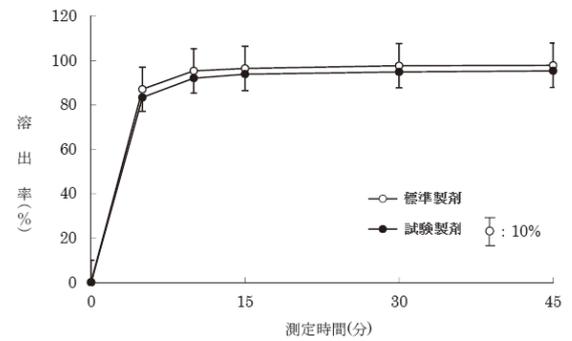
| 試験法  | 試験液                       | 試験液量  | 回転数    |
|------|---------------------------|-------|--------|
| パドル法 | pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液)      | 900mL | 50rpm  |
|      | pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) |       |        |
|      | pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液)      |       |        |
|      | 水 (日本薬局方精製水)              |       |        |
|      | pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液)      | 900mL | 100rpm |

n=12

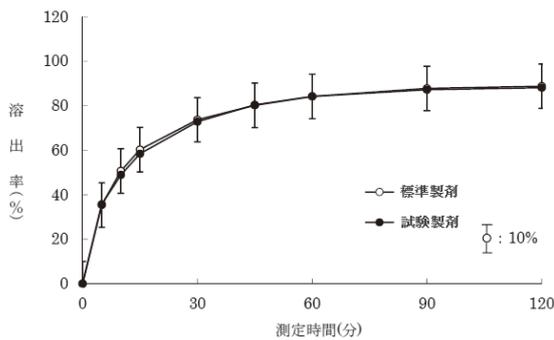
pH1.2 (50rpm)



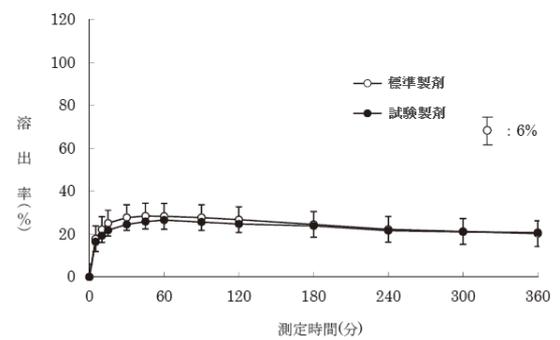
pH5.0 (50rpm)



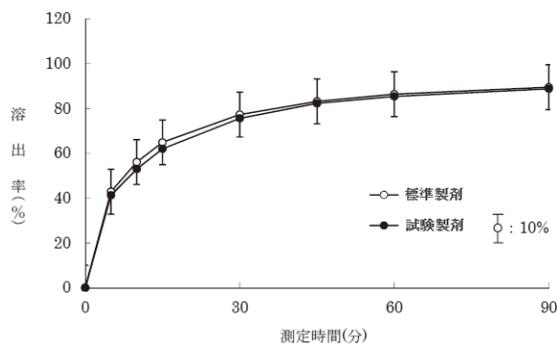
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH6.8 (100rpm)



| 試験条件            | 薬剤                       | 溶出率 (%)      |               |               |               |              |              |              |              |              |              |              |              |
|-----------------|--------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                 |                          | 5分           | 10分           | 15分           | 30分           | 45分          | 60分          | 90分          | 120分         | 180分         | 240分         | 300分         | 360分         |
| pH1.2<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>1.25mg「VTRS」 | 92.8<br>±2.6 | 100.9<br>±2.0 | 102.6<br>±0.8 | 103.2<br>±0.8 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                     | 95.3<br>±2.5 | 97.8<br>±1.1  | 98.5<br>±1.3  | 99.5<br>±1.0  | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
| pH5.0<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>1.25mg「VTRS」 | 83.4<br>±3.7 | 92.1<br>±3.3  | 93.9<br>±3.1  | 94.9<br>±3.1  | 95.4<br>±3.5 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                     | 87.1<br>±2.7 | 95.4<br>±1.5  | 96.5<br>±1.7  | 97.7<br>±1.3  | 97.9<br>±1.4 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
| pH6.8<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>1.25mg「VTRS」 | 35.7<br>±2.1 | 48.9<br>±1.2  | 58.4<br>±1.0  | 72.8<br>±1.3  | 80.4<br>±1.1 | 84.2<br>±0.9 | 87.2<br>±0.8 | 88.1<br>±0.9 | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                     | 35.4<br>±0.9 | 50.7<br>±1.5  | 60.3<br>±1.3  | 73.7<br>±1.5  | 80.2<br>±1.1 | 84.2<br>±1.3 | 87.8<br>±1.4 | 88.8<br>±1.2 | —            | —            | —            | —            |
| 水<br>50rpm      | カルベジロール錠<br>1.25mg「VTRS」 | 16.4<br>±0.9 | 19.2<br>±1.0  | 21.8<br>±0.9  | 24.5<br>±1.1  | 25.8<br>±1.0 | 26.5<br>±1.2 | 25.6<br>±1.0 | 24.7<br>±1.2 | 23.8<br>±1.4 | 21.6<br>±1.0 | 21.0<br>±0.9 | 20.7<br>±0.8 |
|                 | 標準製剤                     | 17.8<br>±1.3 | 22.1<br>±1.1  | 25.1<br>±0.9  | 27.7<br>±1.0  | 28.4<br>±1.1 | 28.3<br>±1.2 | 27.7<br>±1.1 | 26.7<br>±1.2 | 24.5<br>±1.5 | 22.2<br>±1.6 | 21.2<br>±1.5 | 20.2<br>±1.5 |
| pH6.8<br>100rpm | カルベジロール錠<br>1.25mg「VTRS」 | 41.3<br>±1.2 | 53.0<br>±1.8  | 62.0<br>±1.7  | 75.6<br>±1.5  | 82.3<br>±1.3 | 85.4<br>±1.3 | 88.8<br>±1.3 | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                     | 42.9<br>±1.7 | 56.1<br>±1.3  | 64.9<br>±1.2  | 77.3<br>±1.5  | 83.2<br>±1.3 | 86.4<br>±1.5 | 89.5<br>±1.2 | —            | —            | —            | —            | —            |

平均値±標準偏差 n=12

#### 公的溶出試験

カルベジロール錠 1.25mg「VTRS」は、日本薬局方医薬品各条に定められたカルベジロール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

| 試験液                              | 判定<br>時点 | 溶出率 (%)    |            |            |
|----------------------------------|----------|------------|------------|------------|
|                                  |          | ロットA       | ロットB       | ロットC       |
| pH4.0の0.05mol/L<br>酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 | 20分      | 94.4~100.4 | 93.6~101.5 | 95.7~101.2 |
| 判定                               |          | 適合         | 適合         | 適合         |

各ロット n=6×3

②カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」<sup>12)</sup>

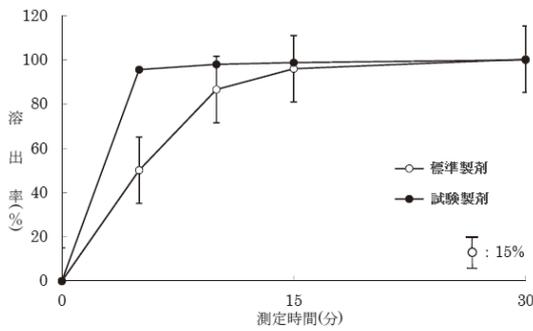
カルベジロール錠 2.5mg「V T R S」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、カルベジロール錠 2.5mg「V T R S」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

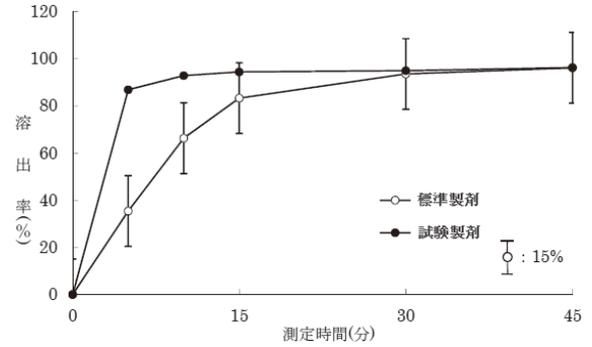
| 試験法  | 試験液  | 試験液量  | 回転数    |
|------|--|-------|--------|
| パドル法 | pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液)<br>pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)<br>pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液)<br>水 | 900mL | 50rpm  |
|      | pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液)   | 900mL | 100rpm |

n=12

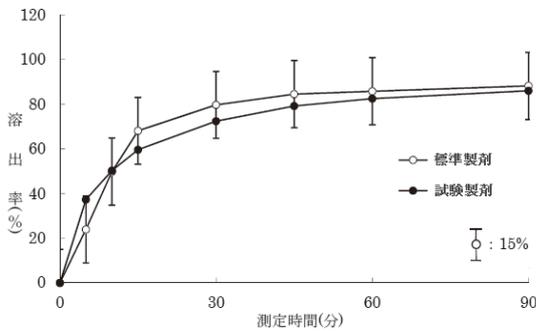
pH1.2 (50rpm)



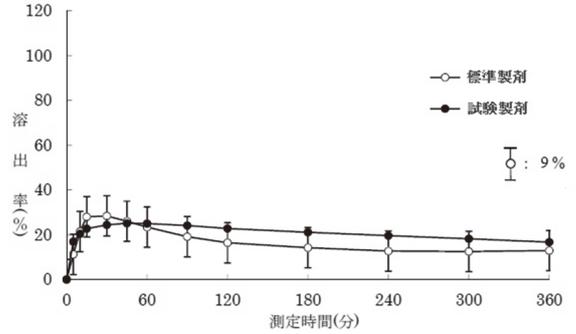
pH5.0 (50rpm)



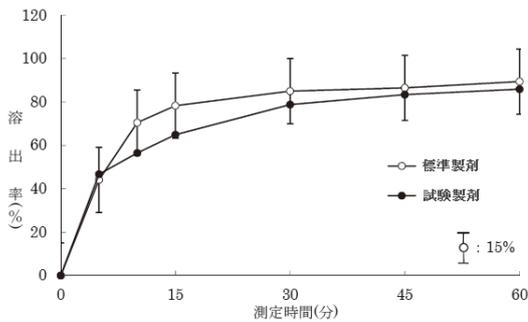
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH6.8 (100rpm)



| 試験条件            | 薬剤                         | 溶出率 (%)      |              |              |               |              |              |              |              |              |              |              |              |
|-----------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                 |                            | 5分           | 10分          | 15分          | 30分           | 45分          | 60分          | 90分          | 120分         | 180分         | 240分         | 300分         | 360分         |
| pH1.2<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>2.5mg「V T R S」 | 95.6<br>±2.7 | 98.0<br>±1.6 | 98.8<br>±1.3 | 100.0<br>±1.0 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                       | 50.1<br>±6.5 | 86.6<br>±4.4 | 96.0<br>±3.2 | 100.3<br>±1.5 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
| pH5.0<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>2.5mg「V T R S」 | 86.9<br>±4.6 | 92.9<br>±2.0 | 94.5<br>±1.2 | 95.0<br>±1.1  | 96.3<br>±2.3 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                       | 35.4<br>±7.1 | 66.3<br>±7.8 | 83.3<br>±5.6 | 93.6<br>±2.1  | 96.2<br>±1.6 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
| pH6.8<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>2.5mg「V T R S」 | 37.3<br>±2.2 | 50.3<br>±1.8 | 59.6<br>±1.9 | 72.4<br>±1.6  | 79.2<br>±1.6 | 82.5<br>±1.5 | 86.0<br>±2.0 | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                       | 23.9<br>±2.4 | 49.8<br>±3.4 | 68.1<br>±2.7 | 79.7<br>±1.6  | 84.5<br>±0.8 | 85.8<br>±1.1 | 88.2<br>±1.0 | —            | —            | —            | —            | —            |
| 水<br>50rpm      | カルベジロール錠<br>2.5mg「V T R S」 | 16.9<br>±0.8 | 20.4<br>±1.1 | 22.7<br>±1.1 | 24.4<br>±1.5  | 25.1<br>±1.5 | 25.0<br>±1.8 | 24.1<br>±1.4 | 22.8<br>±2.0 | 21.1<br>±2.2 | 19.6<br>±2.6 | 18.2<br>±2.7 | 16.7<br>±1.7 |
|                 | 標準製剤                       | 11.2<br>±1.7 | 21.4<br>±2.1 | 28.0<br>±1.1 | 28.4<br>±0.7  | 26.0<br>±0.6 | 23.4<br>±0.7 | 19.1<br>±0.5 | 16.4<br>±0.4 | 14.2<br>±0.6 | 12.7<br>±0.9 | 12.5<br>±0.7 | 12.9<br>±0.7 |
| pH6.8<br>100rpm | カルベジロール錠<br>2.5mg「V T R S」 | 46.7<br>±2.6 | 56.5<br>±1.3 | 64.9<br>±1.6 | 78.8<br>±3.3  | 83.4<br>±1.9 | 85.9<br>±1.8 | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準製剤                       | 44.1<br>±5.8 | 70.5<br>±2.3 | 78.3<br>±1.5 | 85.0<br>±1.1  | 86.5<br>±1.1 | 89.4<br>±1.0 | —            | —            | —            | —            | —            | —            |

平均値±標準偏差 n=12

#### 公的溶出試験

カルベジロール錠 2.5mg「V T R S」は、日本薬局方医薬品各条に定められたカルベジロール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

| 試験液                              | 判定<br>時点 | 溶出率 (%)    |           |           |
|----------------------------------|----------|------------|-----------|-----------|
|                                  |          | ロットA       | ロットB      | ロットC      |
| pH4.0の0.05mol/L<br>酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 | 20分      | 93.3~101.7 | 93.9~98.2 | 93.1~98.8 |
| 判定                               |          | 適合         | 適合        | 適合        |

各ロット n=6×3

③カルベジロール錠 10mg 「V T R S」<sup>13)</sup>

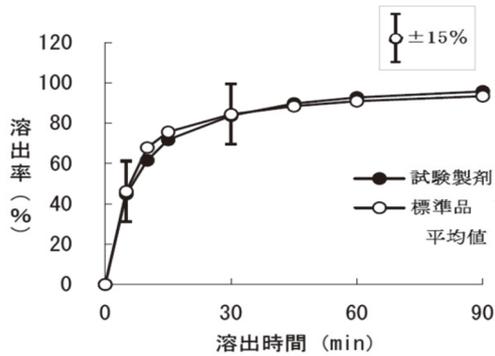
カルベジロール錠 10mg 「V T R S」と標準品の溶出試験を実施した結果、カルベジロール錠 10mg 「V T R S」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

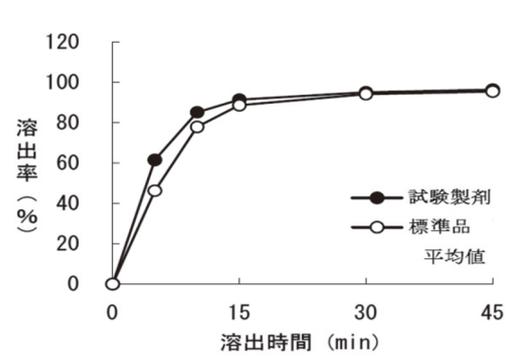
| 試験法  | 試験液  | 試験液量  | 回転数    |
|------|--|-------|--------|
| パドル法 | pH1.2 (日本薬局方崩壊試験第1液)<br>pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)<br>pH6.8 (日本薬局方崩壊試験第2液)<br>水 | 900mL | 50rpm  |
|      | pH1.2 (日本薬局方崩壊試験第1液)   | 900mL | 100rpm |

n=12

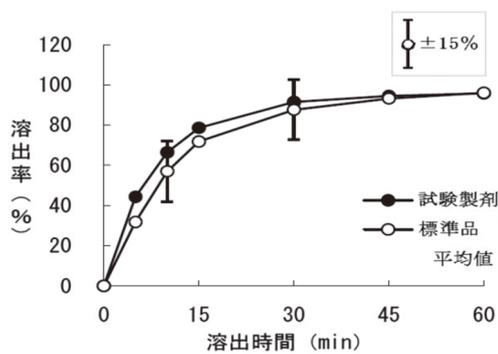
pH1.2 (50rpm)



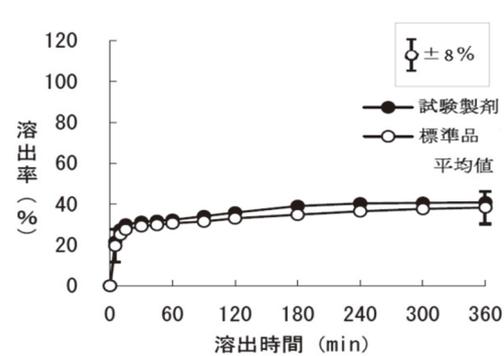
pH5.0 (50rpm)



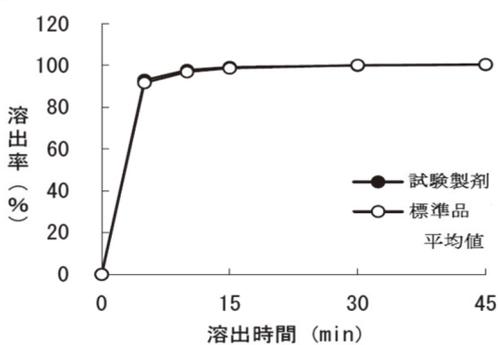
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH1.2 (100rpm)



| 試験条件            | 薬剤                        | 溶出率 (%)      |              |              |               |               |              |              |              |              |              |              |              |
|-----------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                 |                           | 5分           | 10分          | 15分          | 30分           | 45分           | 60分          | 90分          | 120分         | 180分         | 240分         | 300分         | 360分         |
| pH1.2<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>10mg「V T R S」 | 44.8<br>±4.2 | 61.6<br>±4.8 | 71.7<br>±5.5 | 83.7<br>±3.7  | 89.8<br>±4.0  | 92.8<br>±3.0 | 95.8<br>±2.6 | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準品                       | 46.2<br>±7.2 | 67.9<br>±8.4 | 75.7<br>±6.9 | 84.4<br>±5.1  | 88.4<br>±4.2  | 90.9<br>±3.8 | 93.4<br>±3.2 | —            | —            | —            | —            | —            |
| pH5.0<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>10mg「V T R S」 | 61.6<br>±5.0 | 85.2<br>±3.6 | 91.4<br>±2.3 | 95.1<br>±1.8  | 96.4<br>±1.7  | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準品                       | 46.3<br>±6.5 | 77.9<br>±8.1 | 88.7<br>±5.7 | 94.2<br>±3.1  | 95.5<br>±2.6  | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
| pH6.8<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>10mg「V T R S」 | 44.3<br>±3.4 | 66.4<br>±2.4 | 78.6<br>±1.9 | 91.4<br>±1.4  | 94.4<br>±1.3  | 95.7<br>±0.8 | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準品                       | 31.8<br>±3.6 | 57.0<br>±4.5 | 71.8<br>±4.0 | 87.6<br>±3.1  | 93.2<br>±2.7  | 96.0<br>±2.6 | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
| 水<br>50rpm      | カルベジロール錠<br>10mg「V T R S」 | 21.5<br>±2.9 | 27.5<br>±2.3 | 30.0<br>±1.8 | 31.2<br>±2.0  | 31.8<br>±1.3  | 32.2<br>±1.3 | 34.0<br>±1.2 | 35.8<br>±1.2 | 39.0<br>±1.2 | 40.3<br>±1.3 | 40.6<br>±1.3 | 40.8<br>±1.2 |
|                 | 標準品                       | 19.6<br>±2.3 | 25.1<br>±1.9 | 27.5<br>±1.6 | 29.2<br>±1.6  | 29.8<br>±1.8  | 30.6<br>±1.8 | 31.5<br>±1.7 | 33.0<br>±1.5 | 34.8<br>±1.2 | 36.5<br>±1.6 | 37.6<br>±2.1 | 38.3<br>±1.8 |
| pH1.2<br>100rpm | カルベジロール錠<br>10mg「V T R S」 | 93.0<br>±3.3 | 97.8<br>±1.0 | 99.2<br>±1.3 | 100.0<br>±1.4 | 100.4<br>±1.1 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準品                       | 91.7<br>±4.1 | 96.9<br>±2.8 | 98.7<br>±2.0 | 100.2<br>±0.7 | 100.5<br>±0.7 | —            | —            | —            | —            | —            | —            | —            |

平均値±標準偏差 n=12

#### 公的溶出試験

カルベジロール錠 10mg「V T R S」は、日本薬局方医薬品各条に定められたカルベジロール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

| 試験液                              | 判定<br>時点 | 溶出率 (%) |      |       |
|----------------------------------|----------|---------|------|-------|
|                                  |          | ロットA    | ロットB | ロットC  |
| pH4.0の0.05mol/L<br>酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 | 30分      | 96~98   | 99   | 97~99 |
| 判定                               |          | 適合      | 適合   | 適合    |

各ロット n=6

④カルベジロール錠 20mg「V T R S」<sup>14)</sup>

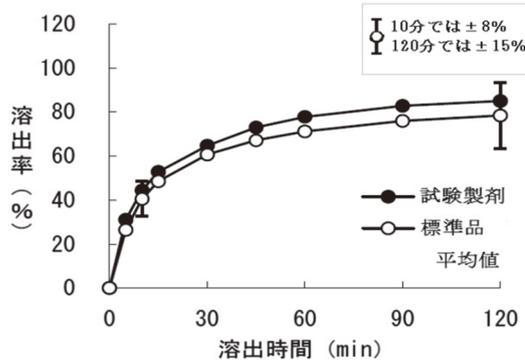
カルベジロール錠 20mg「V T R S」と標準品の溶出試験を実施した結果、カルベジロール錠 20mg「V T R S」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

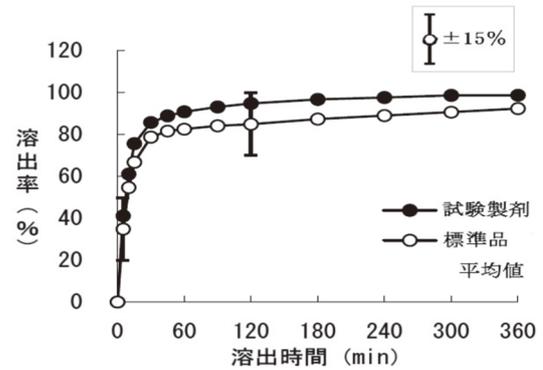
| 試験法  | 試験液  | 試験液量  | 回転数    |
|------|--|-------|--------|
| パドル法 | pH1.2 (日本薬局方崩壊試験第1液)<br>pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)<br>pH6.8 (日本薬局方崩壊試験第2液)<br>水 | 900mL | 50rpm  |
|      | pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)  | 900mL | 100rpm |

n=12

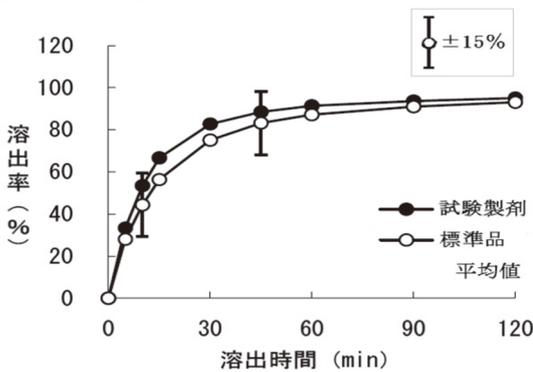
pH1.2 (50rpm)



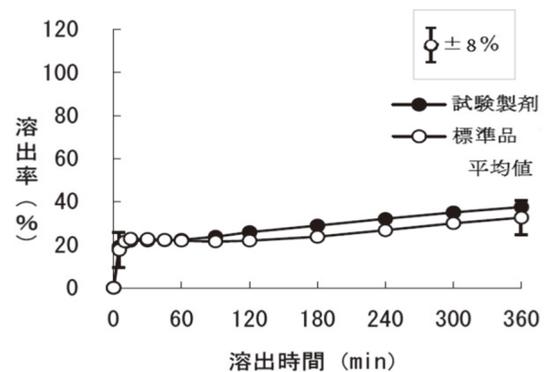
pH3.0 (50rpm)



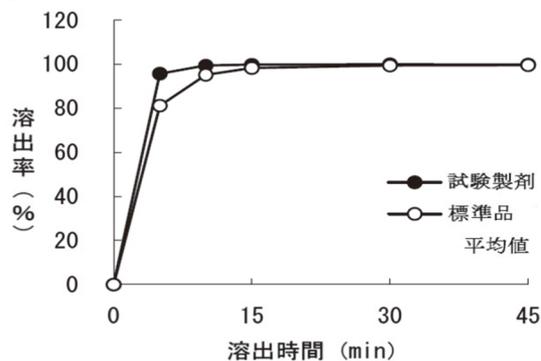
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH3.0 (100rpm)



| 試験条件            | 薬剤                        | 溶出率 (%)      |               |               |               |               |               |               |              |              |              |              |              |
|-----------------|---------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                 |                           | 5分           | 10分           | 15分           | 30分           | 45分           | 60分           | 90分           | 120分         | 180分         | 240分         | 300分         | 360分         |
| pH1.2<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>20mg「V T R S」 | 31.1<br>±7.6 | 44.4<br>±7.4  | 52.8<br>±6.5  | 64.7<br>±5.4  | 73.0<br>±4.8  | 77.8<br>±4.1  | 82.8<br>±3.1  | 85.0<br>±2.8 | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準品                       | 26.4<br>±7.0 | 40.5<br>±9.4  | 48.5<br>±10.8 | 60.7<br>±12.4 | 67.1<br>±11.9 | 71.2<br>±11.1 | 75.9<br>±10.1 | 78.4<br>±9.2 | —            | —            | —            | —            |
| pH3.0<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>20mg「V T R S」 | 41.1<br>±7.1 | 61.1<br>±6.0  | 75.6<br>±5.1  | 85.7<br>±3.5  | 88.9<br>±2.7  | 90.8<br>±2.5  | 93.1<br>±1.8  | 94.8<br>±1.3 | 96.7<br>±0.9 | 97.6<br>±1.0 | 98.6<br>±0.9 | 98.7<br>±0.7 |
|                 | 標準品                       | 34.8<br>±7.9 | 54.6<br>±11.9 | 66.7<br>±10.4 | 78.7<br>±8.2  | 81.6<br>±7.6  | 82.5<br>±7.3  | 84.1<br>±6.9  | 84.9<br>±6.4 | 87.3<br>±5.7 | 89.0<br>±5.3 | 90.6<br>±4.9 | 92.3<br>±4.1 |
| pH6.8<br>50rpm  | カルベジロール錠<br>20mg「V T R S」 | 33.3<br>±3.2 | 53.4<br>±2.1  | 66.6<br>±1.8  | 82.7<br>±1.4  | 88.4<br>±1.4  | 91.3<br>±1.1  | 93.6<br>±1.1  | 95.0<br>±1.4 | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準品                       | 28.0<br>±2.6 | 44.3<br>±3.1  | 56.3<br>±2.7  | 75.0<br>±2.1  | 83.2<br>±1.6  | 87.1<br>±1.6  | 90.9<br>±1.8  | 93.0<br>±1.7 | —            | —            | —            | —            |
| 水<br>50rpm      | カルベジロール錠<br>20mg「V T R S」 | 19.1<br>±1.1 | 21.1<br>±0.9  | 21.8<br>±1.0  | 21.9<br>±1.1  | 22.1<br>±1.1  | 22.2<br>±1.5  | 23.7<br>±1.8  | 25.8<br>±2.2 | 28.9<br>±2.2 | 32.0<br>±1.5 | 35.0<br>±1.5 | 37.5<br>±1.6 |
|                 | 標準品                       | 17.6<br>±1.6 | 21.5<br>±1.8  | 22.8<br>±2.0  | 22.6<br>±2.2  | 22.2<br>±2.2  | 21.9<br>±2.0  | 21.5<br>±1.8  | 21.9<br>±1.1 | 23.7<br>±0.9 | 26.7<br>±1.7 | 30.0<br>±1.9 | 32.6<br>±2.0 |
| pH3.0<br>100rpm | カルベジロール錠<br>20mg「V T R S」 | 95.7<br>±6.5 | 99.4<br>±1.3  | 99.8<br>±0.9  | 100.0<br>±0.9 | 99.9<br>±1.2  | —             | —             | —            | —            | —            | —            | —            |
|                 | 標準品                       | 81.2<br>±8.0 | 95.2<br>±4.7  | 98.3<br>±1.2  | 99.4<br>±0.6  | 99.6<br>±1.0  | —             | —             | —            | —            | —            | —            | —            |

平均値±標準偏差 n=12

#### 公的溶出試験

カルベジロール錠 20mg「V T R S」は、日本薬局方医薬品各条に定められたカルベジロール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

| 試験液                              | 判定<br>時点 | 溶出率 (%) |       |       |
|----------------------------------|----------|---------|-------|-------|
|                                  |          | ロットA    | ロットB  | ロットC  |
| pH4.0の0.05mol/L<br>酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 | 30分      | 95~97   | 95~98 | 95~97 |
| 判定                               |          | 適合      | 適合    | 適合    |

各ロット n=6

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<sup>15)</sup>

日本薬局方 医薬品各条「カルベジロール錠」の確認試験法による。  
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法<sup>16)</sup>

日本薬局方 医薬品各条「カルベジロール錠」の定量法による。  
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊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

#### 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<br>(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<br>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。

###### 〈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、 $\alpha$ 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に $\alpha$ 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

該当資料なし

##### (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）〉

###### ●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 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<sup>17)</sup>。

###### 〈狭心症〉

###### ●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<sup>18)</sup>。

###### ●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<sup>19)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

###### 〈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。

###### 〈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。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

●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<sup>20)</sup>。

●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<sup>21)</sup>。

●海外第Ⅲ相試験

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）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 3.2%（22/696 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<sup>22)</sup>。

| 試験      | プラセボ群<br>死亡例数/評価例数 (%) | カルベジロール群<br>死亡例数/評価例数 (%) | 相対危険度<br>(95%信頼区間) |
|---------|------------------------|---------------------------|--------------------|
| 用量探索    | 13/84 (15.5)           | 12/261 (4.6)              | 0.27 (0.12～0.60)   |
| 軽度心不全   | 5/134 (3.7)            | 2/232 (0.9)               | 0.22 (0.04～1.14)   |
| 中等度の心不全 | 11/145 (7.6)           | 6/133 (4.5)               | 0.57 (0.21～1.54)   |
| 重度の心不全  | 2/35 (5.7)             | 2/70 (2.9)                | 0.53 (0.07～3.76)   |
| 合計      | 31/398 (7.8)           | 22/696 (3.2)              | —                  |

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈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。

〈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。

### ●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）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）であった<sup>23)</sup>。

### 〈頻脈性心房細動〉

#### ●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（5mg 1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 20mg 1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）であった<sup>24)</sup>。

## 2) 安全性試験

### 〈本態性高血圧症（軽症～中等症）〉

#### ●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）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<sup>25)</sup>。

### 〈腎実質性高血圧症〉

#### ●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）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<sup>26)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

#### 〈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。

#### 〈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。

(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

該当資料なし

(7) その他

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）〉

●国内臨床試験

本態性高血圧症に対する有効率（下降以上）は、67.0%（175/261例）であった<sup>25）、27）～29）</sup>。

〈腎実質性高血圧症〉

●国内臨床試験

腎実質性高血圧症に対して、カルベジロール 5～20mg を投与したときの有効率（下降以上）は、61.9%（26/42例）であった<sup>30）</sup>。

〈狭心症〉

●国内臨床試験

狭心症に対する有効率（中等度改善以上）は、74.4%（67/90例）であった<sup>18）、31）</sup>。

#### 〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

##### ●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）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<sup>32)</sup>。

##### ●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）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<sup>33)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

#### 〈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。

#### 〈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。

---

## 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

アロチノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、アモスラロール塩酸塩、ニプラジロール、ナドロール、プロプラノロール塩酸塩、アテノロール 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

カルベジロールは、 $\beta$ 受容体遮断作用に加え、 $\alpha_1$ 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<sup>34)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 交感神経 $\beta$ 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 $\beta$ 受容体遮断作用を示した<sup>35)</sup>。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<sup>36)</sup>。

##### 2) 降圧作用

高血圧自然発症ラット<sup>34)</sup>、腎性高血圧ラット<sup>37)</sup>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<sup>28)</sup>。

##### 3) 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 $\alpha_1$ 受容体遮断作用が主に関与していると考えられている<sup>38)</sup>。健康成人においても $\alpha$ 及び $\beta$ 受容体遮断作用を示し、その作用比はおおよそ1:8であった<sup>39)</sup>。

##### 4) 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<sup>34)</sup>。本態性高血圧症患者<sup>40)</sup>では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者<sup>41)</sup>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。

##### 5) 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<sup>42)</sup>、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した<sup>37)</sup>。

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<sup>43)</sup>。

##### 6) 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<sup>44)</sup>。

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<sup>45)</sup>、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<sup>19)</sup>。

#### 7) 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 $[(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)]$ の減少を有意に抑制した<sup>46)</sup>。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<sup>47)</sup>。

#### 8) 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<sup>48)</sup>。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）<sup>49)</sup>及び生存率<sup>50)</sup>の改善を示した。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）の改善並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<sup>51)</sup>。

#### 9) その他の薬理作用

膜安定化作用が認められた。また、内因性交感神経刺激作用は認められなかった<sup>34)</sup>。

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<sup>52)</sup> (*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・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<sup>16)</sup>、<sup>53)</sup>、<sup>54)</sup>

カルベジローレル錠 2.5mg 「V T R S」 : 0.80±0.51 (hr)

カルベジローレル錠 10mg 「V T R S」 : 1.05±0.43 (hr)

カルベジローレル錠 20mg 「V T R S」 : 0.89±0.30 (hr)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健康成人男性にカルベジローレルを 10 及び 20mg (各投与量 5 例) を単回経口投与したとき、 $C_{max}$  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<sup>55)</sup>。

単回経口投与時のカルベジローレルの薬物動態パラメータ

| 投与量               | 10mg      | 20mg       |
|-------------------|-----------|------------|
| $T_{max}$ (hr)    | 0.9±0.3   | 0.9±0.1    |
| $C_{max}$ (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

##### 2) 本態性高血圧症患者 (単回投与)

本態性高血圧症患者 4 例にカルベジローレル 10mg を経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中濃度は約 25ng/mL であった<sup>27)</sup>。健康成人男性 4 例にカルベジローレル 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<sup>55)</sup>、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<sup>56)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈本態性高血圧症 (軽症～中等症)、腎実質性高血圧症)〉

カルベジローレルとして、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)〉

カルベジローレルとして、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)〉

カルベジローレルとして、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。

〈頻脈性心房細動)〉

カルベジローレルとして、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。

### 3) 狭心症患者（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  $18.8 \pm 4.1$  ng/mL であった<sup>36)</sup>。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 ( $21.8 \pm 5.6$  ng/mL) と同程度であり<sup>55)</sup>、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<sup>56)</sup>。

### 4) 慢性心不全患者（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  $C_{max}$  はそれぞれ 10.1、25.0、52.8 ng/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  $C_{max}$  が約 2 倍、AUC が約 4 倍に上昇する傾向が認められた<sup>57)</sup>。

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<br>(被験者)      | 10mg 1 日 2 回連続投与<br>(健康成人男性) | 10mg 1 日 2 回連続投与<br>(軽症～中等症慢性心不全患者) |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| $T_{max}$ (hr)    | 2.4                          | 2.6                                 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 22.9                         | 52.8                                |
| AUC (ng・hr/mL)    | 81.3                         | 297.1                               |

算術平均値

### 5) 生物学的同等性試験

#### ①カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」<sup>11)</sup>

カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」は、「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）」に基づき、カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈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。

〈頻脈性心房細動〉

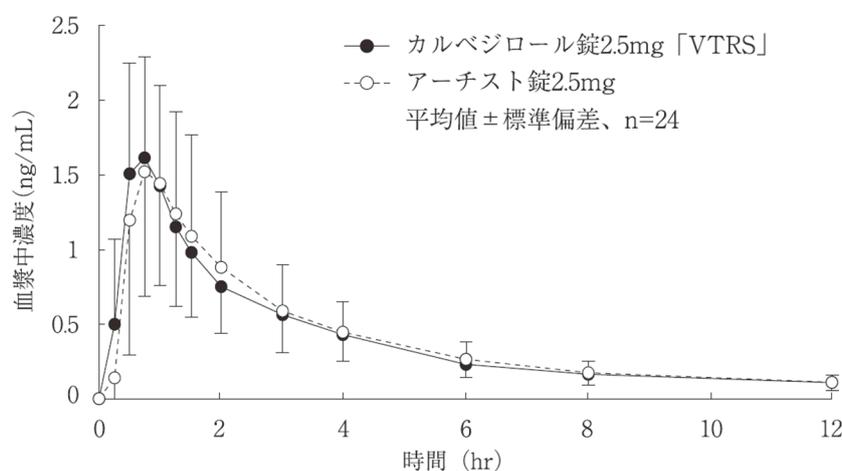
カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10mg を 1 日 1 回、20mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20mg を 1 日 1 回までとする。

②カルベジローレル錠 2.5mg 「VTRS」<sup>16)</sup>

健康成人男子にカルベジローレル錠 2.5mg 「VTRS」とアーチスト錠 2.5mg のそれぞれ1錠（カルベジローレルとして 2.5mg）を、絶食時単回経口投与して血漿中（S）-カルベジローレル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）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（クロスオーバー法）。

|                          | 投与量           | 判定パラメータ                           |                             | 参考パラメータ                        |                          |                          |                             |                     |
|--------------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
|                          |               | AUC <sub>0-12</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng・hr/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | MRT <sub>0-12</sub><br>(hr) | Ke1<br>(/hr)        |
| カルベジローレル錠2.5mg<br>「VTRS」 | 1錠<br>(2.5mg) | 4.757<br>±1.656                   | 1.836<br>±0.724             | 5.473<br>±1.900                | 0.80<br>±0.51            | 4.52<br>±1.52            | 3.30<br>±0.53               | 0.16853<br>±0.4966  |
| アーチスト錠2.5mg              | 1錠<br>(2.5mg) | 4.940<br>±2.086                   | 1.911<br>±0.857             | 5.708<br>±2.323                | 0.91<br>±0.45            | 4.61<br>±1.08            | 3.47<br>±0.51               | 0.15894<br>±0.04018 |

平均値±標準偏差 n=24



血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉

カルベジローレルとして、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〉

カルベジローレルとして、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〉

カルベジローレルとして、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。

〈頻脈性心房細動〉

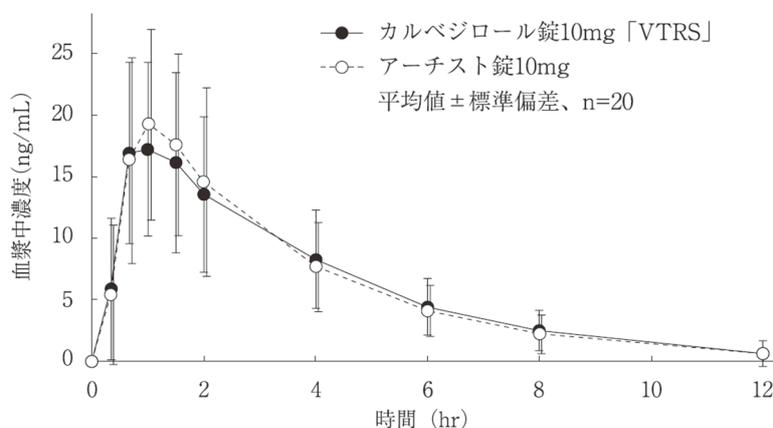
カルベジローレルとして、通常、成人1回5mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10mgを1日1回、20mgを1日1回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20mgを1日1回までとする。

③カルベジロール錠 10mg 「VTRS」<sup>53)</sup>

健康成人男子にカルベジロール錠 10mg 「VTRS」とアーチスト錠 10mg のそれぞれ 1 錠（カルベジロールとして 10mg）を、絶食時単回経口投与して血漿中カルベジロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された（クロスオーバー法）。

|                         | 投与量          | 判定パラメータ                           |                      | 参考パラメータ                        |                          |                          |                 |                     |
|-------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
|                         |              | AUC <sub>0-12</sub><br>(ng・hr/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng・hr/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | MRT<br>(hr)     | Kel<br>(/hr)        |
| カルベジロール錠 10mg<br>「VTRS」 | 1錠<br>(10mg) | 73.867<br>±32.319                 | 20.722<br>±6.793     | 79.799<br>±35.224              | 1.05<br>±0.43            | 3.058<br>±1.063          | 3.261<br>±0.579 | 0.24785<br>±0.06939 |
| アーチスト錠 10mg             | 1錠<br>(10mg) | 73.359<br>±32.386                 | 21.393<br>±8.246     | 78.958<br>±35.940              | 1.07<br>±0.48            | 3.031<br>±0.973          | 3.117<br>±0.558 | 0.25353<br>±0.08421 |

平均値±標準偏差 n=20



血漿中濃度並びに 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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈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。

〈頻脈性心房細動〉

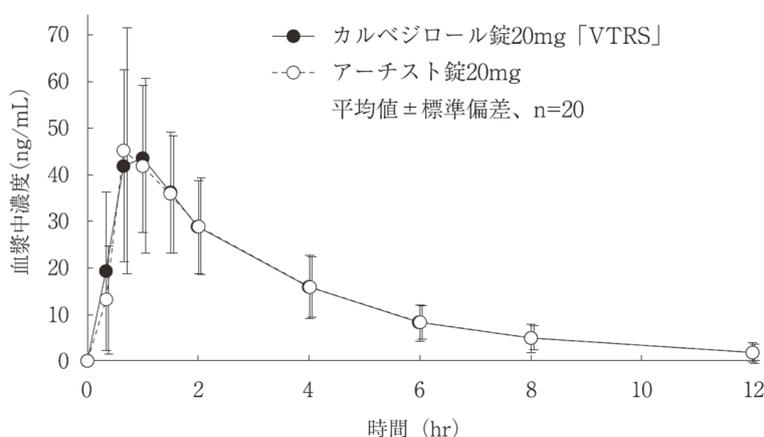
カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10mg を 1 日 1 回、20mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20mg を 1 日 1 回までとする。

④カルベジローレル錠 20mg 「VTRS」<sup>54)</sup>

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

|                         | 投与量          | 判定パラメータ                           |                      | 参考パラメータ                        |                          |                          |                 |                     |
|-------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
|                         |              | AUC <sub>0-12</sub><br>(ng・hr/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng・hr/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | MRT<br>(hr)     | kel<br>(/hr)        |
| カルベジローレル錠20mg<br>「VTRS」 | 1錠<br>(20mg) | 159.718<br>±62.413                | 47.240<br>±17.689    | 171.698<br>±70.774             | 0.89<br>±0.30            | 3.019<br>±1.071          | 3.154<br>±0.482 | 0.25789<br>±0.08672 |
| アーチスト錠20mg              | 1錠<br>(20mg) | 158.851<br>±58.663                | 51.961<br>±21.337    | 169.705<br>±64.909             | 0.93<br>±0.40            | 3.093<br>±0.806          | 3.221<br>±0.469 | 0.23782<br>±0.05896 |

平均値±標準偏差 n=20



血漿中濃度並びに 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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉

カルベジローレルとして、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〉

カルベジローレルとして、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〉

カルベジローレルとして、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。

〈頻脈性心房細動〉

カルベジローレルとして、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。

## 6) 特定の背景を有する患者

### 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 5mg 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 6mg/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 6mg/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<sup>1)、58)</sup>。（「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

### 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<sup>1)、59)</sup>。（「VIII-10. 過量投与」の項参照）

### 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<sup>60)</sup>。（「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

## (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

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

### 〈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。

### 〈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. 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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数<sup>16)、53)、54)</sup>

カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」 : 0.16853±0.4966 (/hr)

カルベジロール錠 10mg 「V T R S」 : 0.24785±0.06939 (/hr)

カルベジロール錠 20mg 「V T R S」 : 0.25789±0.08672 (/hr)

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は 94.2~96.1% (50~1,000ng/mL の濃度範囲) であった<sup>1)</sup>。

## 3. 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 (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<sup>1)、61)</sup> (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈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。

〈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。

#### 4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII-4. (5) その他の組織への移行性」の項を参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

「VIII-6. (5) 妊婦」の項を参照

(3) 乳汁への移行性

<参考>

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。

「VIII-6. (6) 授乳婦」の項を参照

(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

ラットに <sup>14</sup>C-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<sup>56)</sup>。

#### 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

カルベジロールの代謝に関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 が関与した<sup>62)</sup>。（「VIII-7. 相互作用」の項を参照）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -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<sup>1)、56)</sup> (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<sup>63)</sup>。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

#### (2) 排泄率

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -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<sup>56)</sup> (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<sup>55)</sup>。

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

本剤は血液透析により除去されにくい。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

#### 〈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。

#### 〈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。

---

## 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. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 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。

#### 〈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。高度な徐脈を来たした場合には、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]

#### (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<br>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。<br>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<br>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<br>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。<br>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<br>ジソピラミド、プロカイニアミド塩酸塩等 | 過度の心機能抑制作用があらわれることがある。<br>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。<br>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。<br>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。                           |

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
|---|---|---|
| シメチジン<br>選択的セロトニン再取り<br>込み阻害剤<br>パロキセチン塩酸塩等   | 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。  |
| ジギタリス製剤<br>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。<br>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<br>フロセミド<br>トリクロルメチアジド<br>スピロラクトン等      | 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<br>アドレナリン等                            | (1)相互の薬剤の効果が減弱する。<br>(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。<br>(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<br>インドメタシン<br>ロキソプロフェン<br>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、 $\gamma$ -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）

#### (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                    |  |                                   |
| 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

### 13. 過量投与

#### 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。

#### 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]

##### 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。

##### 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。

##### 13.2.3 気管支痙攣

$\beta_2$ 刺激薬又はアミノフィリンを静注する。

##### 13.2.4 痙攣発作

ジアゼパムを徐々に静注する。

## 11. 適用上の注意

### 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。

## 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) 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

- 製 剤：カルベジロール錠 1.25mg「VTR S」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠 2.5mg「VTR S」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠 10mg「VTR S」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠 20mg「VTR S」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
- 有効成分：日局 カルベジロール 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

- 有効期間：3年  
(「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。)

### 3. 貯法・保存条件

- 貯 法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について  
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）  
「VIII-11. 適用上の注意」の項を参照  
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について  
該当しない

### 5. 承認条件等

- 該当しない

## 6. 包装

〈カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈カルベジロール錠 10mg 「V T R S」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈カルベジロール錠 20mg 「V T R S」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

## 7. 容器の材質

カルベジロール錠 1.25mg・2.5mg 「V T R S」

PTPシート：ポリプロピレン、アルミ

カルベジロール錠 10mg・20mg 「V T R S」

PTPシート：塩化ビニル、アルミ

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：アーチスト錠 1.25mg・2.5mg・10mg・20mg（第一三共株式会社）

同効薬：アロチノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩 等

## 9. 国際誕生年月日

該当しない

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 製品名                      | 製造販売承認年月日  | 承認番号          |
|--------------------------|------------|---------------|
| カルベジロール錠1.25mg 「V T R S」 | 2016年2月15日 | 22800AMX00162 |
| カルベジロール錠2.5mg 「V T R S」  | 2016年2月15日 | 22800AMX00163 |
| カルベジロール錠10mg 「V T R S」   | 2012年8月15日 | 22400AMX01281 |
| カルベジロール錠20mg 「V T R S」   | 2012年8月15日 | 22400AMX01282 |

## 11. 薬価基準収載年月日

カルベジロール錠 1.25mg・2.5mg・10mg 「V T R S」：2022年6月1日

カルベジロール錠 20mg 「V T R S」：2022年6月17日

12. 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

先発医薬品に合わせるための「効能・効果」及び「用法・用量」の追加（一部変更承認）：

2016年1月27日 カルベジロール錠 10mg 「V T R S」

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

カルベジロール錠 20 mg 「V T R S」

頻脈性心房細動

2016年5月25日 カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」

頻脈性心房細動

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬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

| 販売名                          | HOT (9桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード               | レセプト電算コード                     |
|------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| カルベジロール錠<br>1.25mg 「V T R S」 | 124943902   | 統一名：2149032F3016<br>個別：2149032F3148 | 統一名：622725300<br>個別：622494302 |
| カルベジロール錠<br>2.5mg 「V T R S」  | 124944603   | 統一名：2149032F4012<br>個別：2149032F4144 | 統一名：622725400<br>個別：622494403 |
| カルベジロール錠<br>10mg 「V T R S」   | 122068103   | 統一名：2149032F1013<br>個別：2149032F1196 | 統一名：622725200<br>個別：622206803 |
| カルベジロール錠<br>20mg 「V T R S」   | 122069803   | 2149032F2192                        | 622206903                     |

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書. “(処) カルベジロール” 廣川書店. 2021 : C-1406-1410
- 2) 中野 泰志ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (1) -明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較-」 : 第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009 : 25
- 3) 新井 哲也ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2) -低視力状態での可視性の比較-」 : 第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009 : 29
- 4) 山本 亮ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (3) -低コントラスト状態での可視性の比較-」 : 第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009 : 33
- 5) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (カルベジロール錠 1.25mg 「VTRS」)
- 6) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (カルベジロール錠 2.5mg 「VTRS」)
- 7) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (カルベジロール錠 10mg 「VTRS」)
- 8) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (カルベジロール錠 20mg 「VTRS」)
- 9) 社内資料 : 安定性試験 (無包装状態の安定性) (カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg 「VTRS」)
- 10) 社内資料 : 安定性試験 (無包装状態の安定性) (カルベジロール錠 10mg/20mg 「VTRS」)
- 11) 社内資料 : 溶出試験 (カルベジロール錠 1.25mg 「VTRS」)
- 12) 社内資料 : 溶出試験 (カルベジロール錠 2.5mg 「VTRS」)
- 13) 社内資料 : 溶出試験 (カルベジロール錠 10mg 「VTRS」)
- 14) 社内資料 : 溶出試験 (カルベジロール錠 20mg 「VTRS」)
- 15) 第十八改正 日本薬局方解説書. “(処) カルベジロール錠” 廣川書店. 2021 : C-1410
- 16) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (カルベジロール錠 2.5mg 「VTRS」)
- 17) 五島雄一郎ほか : 臨床と研究. 1990 ; 67 (6) : 1869-1894
- 18) 加藤和三ほか : 臨床と研究. 1990 ; 67 (2) : 618-631
- 19) 加藤和三ほか : 臨床と研究. 1990 ; 67 (2) : 632-648
- 20) 慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験 (試験 No. 38) (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要ト. 1. 3. 2)
- 21) Hori M, et al. : Am Heart J. 2004 ; 147 (2) : 324-330
- 22) Packer M, et al. : N Engl J Med. 1996 ; 334 (21) : 1349-1355
- 23) Packer M, et al. : N Engl J Med. 2001 ; 344 (22) : 1651-1658
- 24) Inoue H, et al. : J Cardiol. 2017 ; 69 (1) : 293-301
- 25) 五島雄一郎ほか : 臨床と研究. 1990 ; 67 (3) : 965-984
- 26) 武田忠直ほか : 診断と治療. 1994 ; 82 (3) : 506-522
- 27) 荻原俊男ほか : 臨床と研究. 1989 ; 66 (5) : 1660-1666
- 28) 吉永馨ほか : 臨床と研究. 1989 ; 66 (11) : 3684-3692
- 29) 熊原雄一ほか : 臨床と研究. 1989 ; 66 (12) : 3968-3982
- 30) 武田忠直ほか : 臨床と研究. 1990 ; 67 (1) : 312-324
- 31) 早川弘一ほか : 診断と治療. 1990 ; 78 (7) : 1799-1815
- 32) 血行動態に及ぼす影響 (試験 No. 37) (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要ト. 1. 3. 1)
- 33) 神経体液性因子に及ぼす影響 (試験 No. 53) (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要ト. 1. 3. 3)
- 34) 効力を裏付ける試験 (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要ホ. 4)
- 35) Sponer G, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1987 ; 9 (3) : 317-327
- 36) 都築雅人ほか : 臨床薬理. 1990 ; 21 (3) : 521-534
- 37) Nakamoto H, et al. : Drugs. 1988 ; 36 (S-6) : 160-164
- 38) Seki N, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1988 ; 246 (3) : 1116-1122
- 39) Tomlinson B, et al. : Drugs. 1988 ; 36 (S-6) : 37-47

- 40) Nagakawa Y, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1990 ; 38 (Suppl 2) : S115-S119
- 41) Lahiri A, et al. : Am J Cardiol. 1987 ; 59 (8) : 769-774
- 42) Kohno M, et al. : Drugs. 1988 ; 36 (S-6) : 165-168
- 43) Tamaki T, et al. : Drugs. 1988 ; 36 (S-6) : 155-159
- 44) Kawada T, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1990 ; 16 (1) : 147-153
- 45) 岸田浩ほか : 診断と治療. 1989 ; 77 (11) : 3024-3032
- 46) 河田登美枝ほか : 心筋の構造と代謝—1989—心筋代謝研究会編. 1990 ; 12 : 401-414
- 47) Feuerstein GZ, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1992 ; 19 (S-1) : S138-S141
- 48) ラット冠動脈結紮モデル (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要ホ. 1. 3)
- 49) Dahl 食塩感受性ラットの心機能パラメータ等に及ぼす影響 (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 2)
- 50) Dahl 食塩感受性ラットの生存率に及ぼす効果 (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 1)
- 51) Mishima T, et al. : Circulation. 2000 ; 102 (18) : 534-534
- 52) Yue TL, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1992 ; 263 (1) : 92-98
- 53) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (カルベジロール錠 10mg 「V T R S」)
- 54) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (カルベジロール錠 20mg 「V T R S」)
- 55) 藤巻正慶ほか : 臨床薬理. 1990 ; 21 (2) : 415-424
- 56) 吸収、分布、代謝、排泄 (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要へ. 6)
- 57) 日本人の慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験 (試験 No. 38) (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要へ. 2. 2. 1)
- 58) Hakusui H, et al. : Drugs. 1988 ; 36 (S-6) : 144-147
- 59) 三木茂裕ほか : 日本透析療法学会雑誌. 1991 ; 24 (4) : 515-521
- 60) Neugebauer G, et al. : Drugs. 1988 ; 36 (Suppl 6) : 148-154
- 61) Möllendorff EV, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1987 ; 33 (5) : 511-513
- 62) Oldham HG, et al. : Drug Metab Dispos. 1997 ; 25 (8) : 970-977
- 63) カルベジロールのヒトにおける薬物代謝関連酵素 (アーチスト錠 : 2002. 10. 8 承認、申請資料概要へ. 4)

## 2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 藤島 一郎 監修 : 内服薬経管投与ハンドブック第3版、東京、じほう. 2015 : p41-49  
 参考文献 2) 藤島 一郎 監修 : 内服薬経管投与ハンドブック初版、東京、じほう. 2001 : p1

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における**特定の背景を有する患者に関する注意**の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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。

##### 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。

|   | 分類            |
|---|---------------|
| オーストラリアの分類<br>(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) | C (2024年6月現在) |

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類: (The Australian categorisation system for prescribing medicines 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.

## XIII. 備考

### その他の関連資料

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

本剤の粉砕後の安定性並びに簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験及び通過性試験）の報告を以下に示す。なお、本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

#### (1) 粉砕

カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg 「V T R S」

##### 【試験方法】

試料の調整方法：乳鉢により粉砕・均一とする

保存条件：25±2°C/75±5%RH（遮光・褐色ガラス瓶・開放）

測定時期： 開始時、2、4週間後

試験項目： 外観、含量

試験回数： 外観1回、含量3回

##### 【試験結果】

カルベジロール錠 1.25mg 「V T R S」

| 測定項目                | 測定時期                 |                      |                      |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                     | 開始時                  | 2週間                  | 4週間                  |
| 外観                  | 白色粉末と<br>黄色フィルム剤の混合物 | 白色粉末と<br>黄色フィルム剤の混合物 | 白色粉末と<br>黄色フィルム剤の混合物 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)] | 99.8<br>[100.0]      | 99.6<br>[99.8]       | 99.5<br>[99.7]       |

カルベジロール錠 2.5mg 「V T R S」

| 測定項目                | 測定時期                 |                      |                      |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                     | 開始時                  | 2週間                  | 4週間                  |
| 外観                  | 白色粉末と<br>白色フィルム剤の混合物 | 白色粉末と<br>白色フィルム剤の混合物 | 白色粉末と<br>白色フィルム剤の混合物 |
| 含量 (%)<br>[残存率 (%)] | 99.3<br>[100.0]      | 100.0<br>[100.7]     | 101.1<br>[101.8]     |

カルベジロール錠 10mg/20mg 「V T R S」

【試験方法】

試料の調整方法： 乳鉢を用いて粉碎する

保存条件： なりゆき温湿度、室内散乱光

保存形態： シャーレ開放

測定時期： 開始時、2 週間、4 週間

試験項目： 含量

試験回数： 含量 1 回

カルベジロール錠 10mg 「V T R S」

| 測定項目        | 測定時期    |        |        |
|-------------|---------|--------|--------|
|             | 開始時     | 2週間    | 4週間    |
| 含量 (%)      | 100.1   | 94.5   | 94.6   |
| [対開始時 (%) ] | [100.0] | [94.4] | [94.5] |

カルベジロール錠 20mg 「V T R S」

| 測定項目        | 測定時期    |        |        |
|-------------|---------|--------|--------|
|             | 開始時     | 2週間    | 4週間    |
| 含量 (%)      | 99.9    | 94.3   | 94.2   |
| [対開始時 (%) ] | [100.0] | [94.4] | [94.3] |

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg 「V T R S」

【試験方法】 「内服薬経管投与ハンドブック第3版」<sup>参考文献1)</sup> に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

1錠又は1カプセルをカテーテル用ディスペンサーに入れ、これに55℃の温湯20mLを吸い取り、ディスペンサーの先端に蓋をし、横向きに5分間放置する。5分後、ディスペンサーを手で90度の角度で15回往復横転し、「崩壊・懸濁」を観察する。

5分後に崩壊・懸濁しないものは更に5分間放置し、同様の操作を行う。それでも「崩壊・懸濁」しないものは、この方法による試料調製を中止する。

中止した薬剤は、粉碎可能な錠剤は、シート (PTP、SP) の上から乳棒で数回叩いてコーティング破壊をするか、開封可能なカプセル剤は開封してカテーテル用ディスペンサーに入れ、以下、上記と同様に操作を行う。

②通過性試験

ディスペンサー内で、崩壊懸濁試験で得られた試料溶液を経管栄養カテーテルの注入先端より約2～3mL/秒の速度で注入する。カテーテルはベッド上の患者を想定して、体内挿入端から2/3を水平にする。他端 (ディスペンサー注入先) は30cmの高さにセットする。経管栄養カテーテルのサイズは「5Fr、8Fr」を用いる。

薬剤注入後、適量の水 (約10mL) で洗浄するとき、薬剤の残存を確認する。

【試験結果】

| 剤型                       | 簡易懸濁法    |     |      |     | 通過性試験 |
|--------------------------|----------|-----|------|-----|-------|
|                          | 水 (約55℃) |     | 破壊→水 |     |       |
|                          | 5分       | 10分 | 5分   | 10分 | 通過サイズ |
| カルベジロール錠1.25mg 「V T R S」 | ○        |     |      |     | 8Fr.  |
| カルベジロール錠2.5mg 「V T R S」  | ○        |     |      |     | 8Fr.  |

○：崩壊又は懸濁した

カルベジロール錠 10mg/20mg 「V T R S」

【試験方法】 「内服薬経管投与ハンドブック初版」<sup>参考文献2)</sup> に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

- ・ディスペンサー内に薬剤を1個入れて55℃の温湯20 mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。
- ・5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ・5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊・懸濁しない場合は、この方法を中止する。
- ・中止した製品は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上記と同様の操作を行う。

②通過性試験

- ・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をサイズ8Fr. (フレンチ) の経管チューブに約2~3 mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。
- ・懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】

| 剤型                     | 簡易懸濁法    |     |      |     | 通過性試験 |
|------------------------|----------|-----|------|-----|-------|
|                        | 水 (約55℃) |     | 破壊→水 |     | 通過サイズ |
|                        | 5分       | 10分 | 5分   | 10分 |       |
| カルベジロール錠10mg 「V T R S」 | ○        | /   | /    | /   | 8Fr.  |
| カルベジロール錠20mg 「V T R S」 | ○        | /   | /    | /   | 8Fr.  |

○：完全崩壊又はディスペンサーに吸い取り可能

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部  
〒106-0001　東京都港区麻布台一丁目3番1号  
フリーダイヤル　0120-419-043

**製造販売元**

---

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社  
〒106-0001　東京都港区麻布台一丁目3番1号

**販売元**

---

ヴィアトリス製薬合同会社  
〒106-0001　東京都港区麻布台一丁目3番1号

