

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

慢性心不全治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

処方箋医薬品

**カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」**

CARVEDILOL Tablets 1.25mg

慢性心不全治療剤

頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

処方箋医薬品

**カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」**

CARVEDILOL Tablets 2.5mg

持続性 高血圧・狭心症治療剤

慢性心不全治療剤

頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

処方箋医薬品

**カルベジロール錠 10mg 「タナベ」**

CARVEDILOL Tablets 10mg

持続性 高血圧・狭心症治療剤

頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

処方箋医薬品

**カルベジロール錠 20mg 「タナベ」**

CARVEDILOL Tablets 20mg

剤形	錠 1.25mg：フィルムコーティング錠（割線入） 錠 2.5mg：フィルムコーティング錠（割線入） 錠 10mg：フィルムコーティング錠 錠 20mg：フィルムコーティング錠（割線入）				
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	錠 1.25mg：1錠中 日局カルベジロール 1.25mg 含有 錠 2.5mg：1錠中 日局カルベジロール 2.5mg 含有 錠 10mg：1錠中 日局カルベジロール 10mg 含有 錠 20mg：1錠中 日局カルベジロール 20mg 含有				
一般名	和名：カルベジロール 洋名：Carvedilol				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	剤形	製造販売承認年月日	製造販売事項 一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 1.25mg	2016年2月15日	—	2016年6月17日	2016年6月17日
	錠 2.5mg	2016年2月15日	2016年4月27日 (効能・効果、用法・用量の追加)	2016年6月17日	2016年6月17日
	錠 10mg 錠 20mg	2010年1月15日	2016年1月27日 (効能・効果、用法・用量の追加)	2011年11月28日	2011年11月28日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nipro-es-pharma.co.jp">https://www.nipro-es-pharma.co.jp</a>				

本 IF は 2021 年 9 月改訂の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。

## I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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（<https://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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. I Fとは

I F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I F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I F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。

#### [I F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。
- ②I F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「I F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。

#### [I Fの作成]

- ①I F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。

- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F 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。

#### [ I F の発行 ]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F 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

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 3
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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
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 ..... 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 9
7. 溶出性 ..... 9
8. 生物学的試験法 ..... 20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 20
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 20
11. 力価 ..... 20
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 20
14. その他 ..... 20

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 21
2. 用法及び用量 ..... 21
3. 臨床成績 ..... 22

## 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 ..... 24
2. 薬理作用 ..... 24

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 25
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 28
3. 吸収 ..... 29
4. 分布 ..... 29
5. 代謝 ..... 29
6. 排泄 ..... 30
7. トランスポーターに関する情報 ..... 30
8. 透析等による除去率 ..... 30

## 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 ..... 31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 31
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 31
6. 重要な基本的注意とその理由及び  
処置方法 ..... 32
7. 相互作用 ..... 33
8. 副作用 ..... 35
9. 高齢者への投与 ..... 38
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ..... 38
11. 小児等への投与 ..... 38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 38
13. 過量投与 ..... 39
14. 適用上の注意 ..... 39
15. その他の注意 ..... 39
16. その他 ..... 39

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 40
2. 毒性試験 ..... 40

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限	41
3. 貯法・保存条件	41
4. 薬剤取扱い上の注意点	41
5. 承認条件等	41
6. 包装	42
7. 容器の材質	42
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
11. 薬価基準収載年月日	43
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	43
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	43
14. 再審査期間	43

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44

## X I. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46

## X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	47
2. その他の関連資料	49

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

カルベジロールは、 $\alpha_1$ 受容体拮抗作用を併せもつ非選択的 $\beta$ 遮断薬である。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、内因性カテコールアミンの $\alpha$ 作用が強まり血管収縮が起こることがあるので、これを抑制するために $\alpha$ 遮断作用を付加した薬物である<sup>a)</sup>。

カルベジロール錠 10mg「タナベ」及びカルベジロール錠 20mg「タナベ」は、後発医薬品として、医薬発第 481 号（1999 年 4 月 8 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2010 年 1 月に承認を取得し、2011 年 11 月より田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が販売を開始した。その後、先発医薬品との効能又は効果等の相違を是正するため、2016 年 1 月に効能又は効果、用法及び用量の一部変更（錠 10mg：虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全、錠 10mg・錠 20mg：頻脈性心房細動）が承認された。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

カルベジロール錠 1.25mg「タナベ」及びカルベジロール錠 2.5mg「タナベ」は、後発医薬品として、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2016 年 2 月に虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全を効能又は効果として承認を取得した。その後カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」について 2016 年 4 月に効能又は効果、用法及び用量の一部変更（頻脈性心房細動）が承認され、2016 年 6 月に田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が販売を開始した。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)カルベジロール錠 1.25mg「タナベ」は、「慢性心不全\*」の効能・効果を有する。カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」は「慢性心不全\*、頻脈性心房細動」の効能・効果を有する。カルベジロール錠 10mg「タナベ」は、「本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症、慢性心不全\*、頻脈性心房細動」の効能・効果を有する。カルベジロール錠 20mg「タナベ」は、「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」の効能・効果を有する。（「V. 治療に関する項目-1」参照）

\*：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

(2)本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

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、急性腎不全、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あらわれることがある。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8」参照）

## 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 「タナベ」  
カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」  
カルベジロール錠 10mg 「タナベ」  
カルベジロール錠 20mg 「タナベ」

(2) 洋 名 : CARVEDILOL Tablets 1.25mg  
CARVEDILOL Tablets 2.5mg  
CARVEDILOL Tablets 10mg  
CARVEDILOL Tablets 20mg

(3) 名称の由来 : 一般名 + 剤形 + 含量 + 「タナベ」

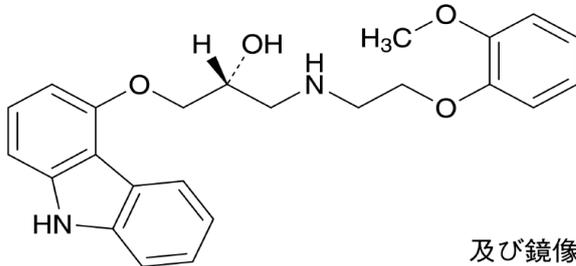
### 2. 一般名

(1) 和 名(命名法) : カルベジロール (JAN)

(2) 洋 名(命名法) : Carvedilol (JAN)

(3) ステム : -dilol : 血管拡張薬

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{24}H_{26}N_2O_4$

分子量 : 406.47

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

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である。

##### (2) 溶解性

酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (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°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa: 7.8 (第二アミノ基、滴定法)<sup>b)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度: 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

日局「カルベジロール」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

#### 4. 有効成分の定量法

日局「カルベジロール」の定量法による。

電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

	性状・剤形	外形	規格
錠 1.25mg	黄色・楕円形・フィルムコーティング錠 (割線入)	   	長径 : 10.1mm 短径 : 5.1mm 厚さ : 3.2mm 重量 : 135mg
錠 2.5mg	白色・楕円形・フィルムコーティング錠 (割線入)	   	長径 : 10.1mm 短径 : 5.1mm 厚さ : 3.2mm 重量 : 135mg
錠 10mg	黄色・フィルムコーティング錠	  	直径 : 6.8mm 厚さ : 3.6mm 重量 : 117mg
錠 20mg	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠 (割線入)	  	直径 : 8.7mm 厚さ : 3.3mm 重量 : 182mg

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠 1.25mg : TG020

錠 2.5mg : TG021

錠 10mg : TG022

錠 20mg : TG023

#### (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

錠 1.25mg : 日局 カルベジロール 1.25mg 含有

錠 2.5mg : 日局 カルベジロール 2.5mg 含有

錠 10mg : 日局 カルベジロール 10mg 含有

錠 20mg : 日局 カルベジロール 20mg 含有

## (2) 添加物

	添加物
錠 1.25mg	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
錠 2.5mg	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
錠 10mg	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
錠 20mg	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

該当しない

## 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<sup>1)</sup>

1) カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」、カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」

PTP をアルミニウム袋に入れた包装品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」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。

PTP をアルミニウム袋に入れた包装品及びポリエチレン容器を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」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。

<カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」>

試験の種類	保存条件	保存状態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出性、含量

<カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」>

試験の種類	保存条件	保存状態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン 容器	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出性、含量

2) カルベジロール錠 10mg 「タナベ」、カルベジロール錠 20mg 「タナベ」

PTP 包装を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、カルベジロール錠 10mg 「タナベ」及びカルベジロール錠 20mg 「タナベ」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。

<カルベジロール錠 10mg 「タナベ」>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、含量

<カルベジロール錠 20mg 「タナベ」>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、含量

(2) 無包装状態での安定性<sup>2)</sup>

カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」、カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」、カルベジロール錠 10mg 「タナベ」及びカルベジロール錠 20mg 「タナベ」の無包装状態について、温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下のとおりであった。

<カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」>

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし (◎)
湿度*1	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	変化あり (○) 注1)
光*1	白色蛍光灯 (2,000 lx)	ガラス瓶 (密栓)	10 万 lx・h	変化なし (◎)
			20 万 lx・h	変化なし (◎)
			60 万 lx・h	変化あり (△) 注2)

注 1) 硬度で 30%以上の低下がみられたが、実用上問題となる変化ではなかった (≧3kgf/30N)。  
注 2) 純度試験において類縁物質量が規格値を上回った。

<カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」>

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし (◎)
湿度*1	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	変化あり (○) 注1)
光*1	白色蛍光灯 (2,000 lx)	ガラス瓶 (密栓)	10 万 lx・h	変化なし (◎)
			20 万 lx・h	変化なし (◎)
			60 万 lx・h	変化あり (△) 注2)

注 1) 硬度で 30%以上の低下がみられたが、実用上問題となる変化ではなかった (≧3kgf/30N)。  
注 2) 純度試験において類縁物質量が規格値を上回った。

<カルベジロール錠 10mg 「タナベ」>

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし (◎)
湿度*1	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化あり (○) 注1)
光*1	白色蛍光灯 (1,500 lx)	ガラス瓶 (密栓)	10 万 lx・h#	変化なし (◎)
			20 万 lx・h#	変化なし (◎)
			60 万 lx・h	変化あり (△) 注2)

注 1) 硬度で 30%以上の低下がみられたが、実用上問題となる変化ではなかった (≧3kgf/30N)。  
注 2) 純度試験において類縁物質量が規格値を上回った。

# 試験項目は純度試験のみ (◎：規格内)

<カルベジロール錠 20mg 「タナベ」>

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし (◎)
湿度*1	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化あり (○) 注1)
光*1	白色蛍光灯 (1,500 lx)	ガラス瓶 (密栓)	10 万 lx・h#	変化なし (◎)
			20 万 lx・h#	変化なし (◎)
			60 万 lx・h	変化あり (△) 注2)

注 1) 硬度で 30%以上の低下がみられたが、実用上問題となる変化ではなかった (≧3kgf/30N)。

注 2) 純度試験において類縁物質量が規格値を上回った。

# 試験項目は純度試験のみ (◎：規格内)

\*1. 試験項目：性状、硬度、純度試験、溶出試験、含量

\*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について (答申)」

(平成 11 年 8 月 20 日 (社) 日本病院薬剤師会) の評価分類 (下記) に準じた。

◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内)

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化 (退色等) を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf (19.6N) 以上)

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf (19.6N) 未満。溶出性：規格値外。)

## 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)

該当資料なし

## 7. 溶出性

日本薬局方「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<sup>3)</sup>。すなわち、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL を用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

〈参考〉

溶出挙動の類似性<sup>4)</sup>

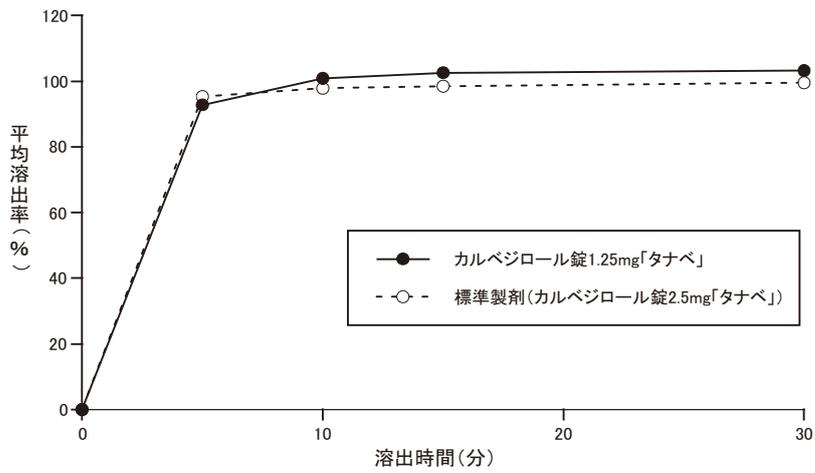
<カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」>

カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」について、その処方を「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」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)

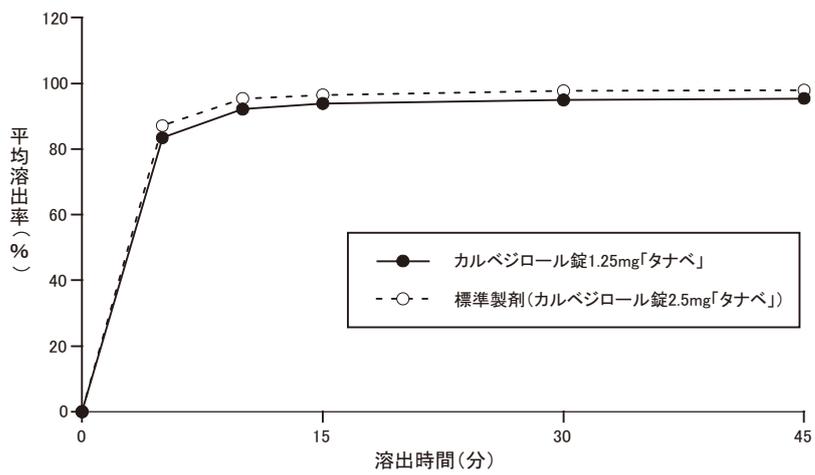
「第3章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているカルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」の処方と比較したところ、B水準であった。カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」を標準製剤として、「第3章. 2. 要求される試験 B水準」に従い4液性で溶出挙動の同等性を評価した。その結果、カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

検体	カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」 (Lot No. ZGCC) 標準製剤：カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」 (Lot No. ZGDB)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) ／回転数	①pH1.2 (900mL) /50rpm ②pH5.0 (900mL) /50rpm ③pH6.8 (900mL) /50rpm ④水 (900mL) /50rpm ⑤pH6.8 (900mL) /100rpm
判定結果	平均溶出率 ①②：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。 ③⑤：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点(5分及び60分)において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 ④：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点(5分)、及び規定された試験時間(60分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 個々の溶出率 ①②⑤：15分における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。 ③：15分における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。 ④：15分における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

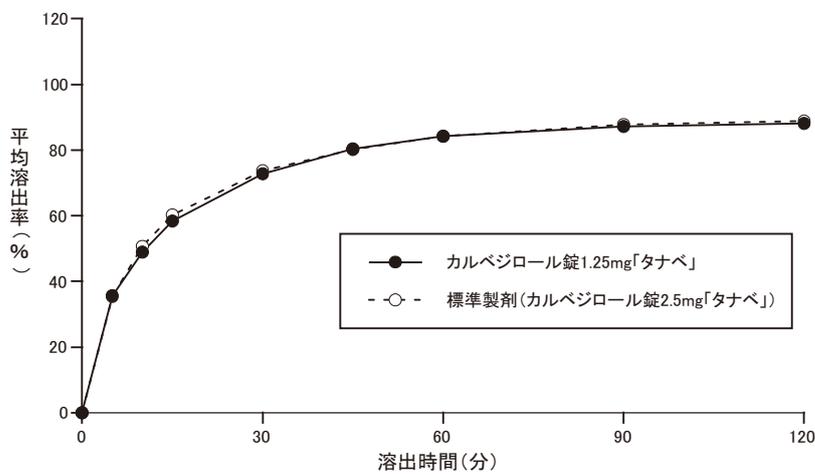
①試験液：pH1.2（900mL） 回転数：50rpm



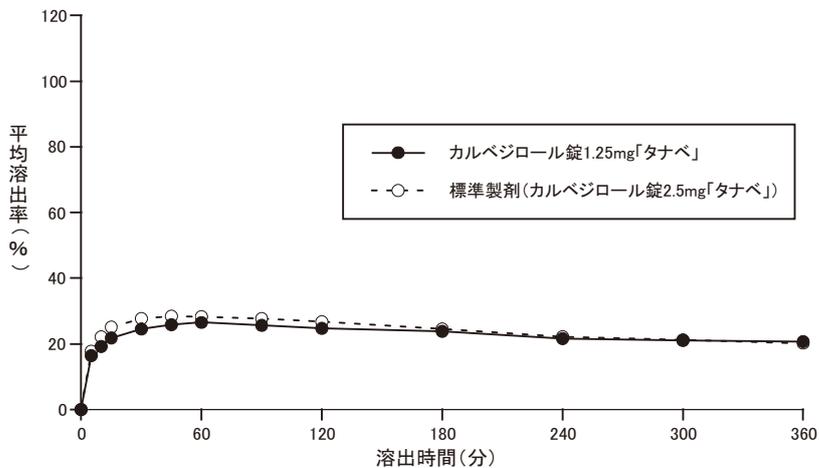
②試験液：pH5.0（900mL） 回転数：50rpm



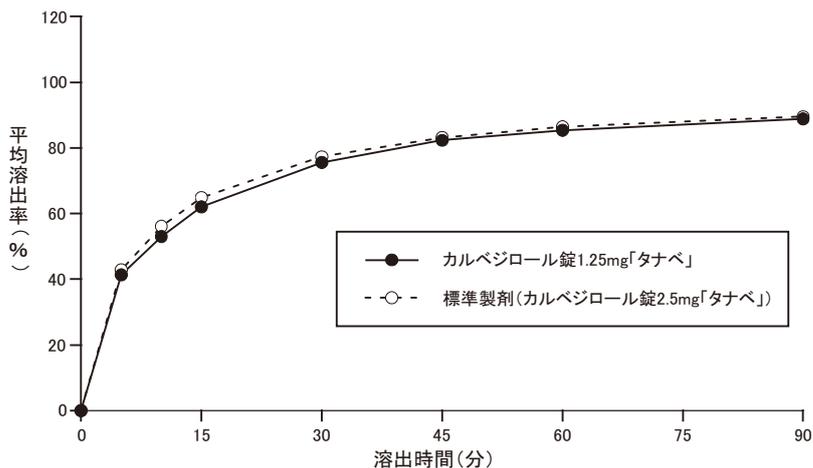
③試験液：pH6.8（900mL） 回転数：50rpm



④試験液：水（900mL） 回転数：50rpm



⑤試験液：pH6.8（900mL） 回転数：100rpm



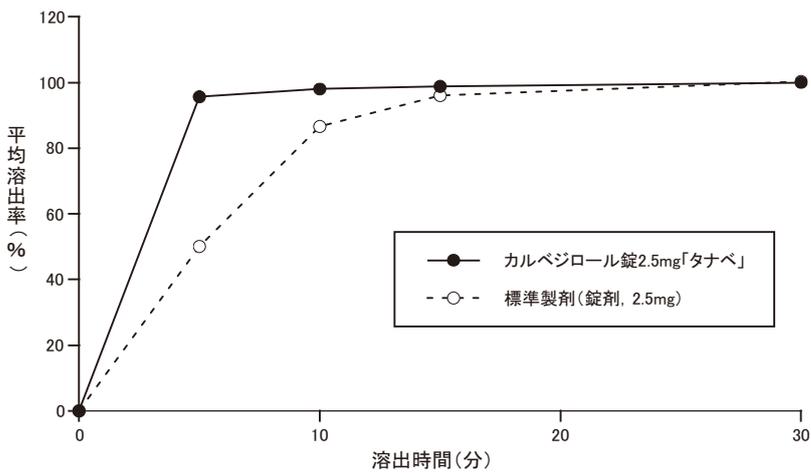
<カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」 >

下記の5条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定された。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)

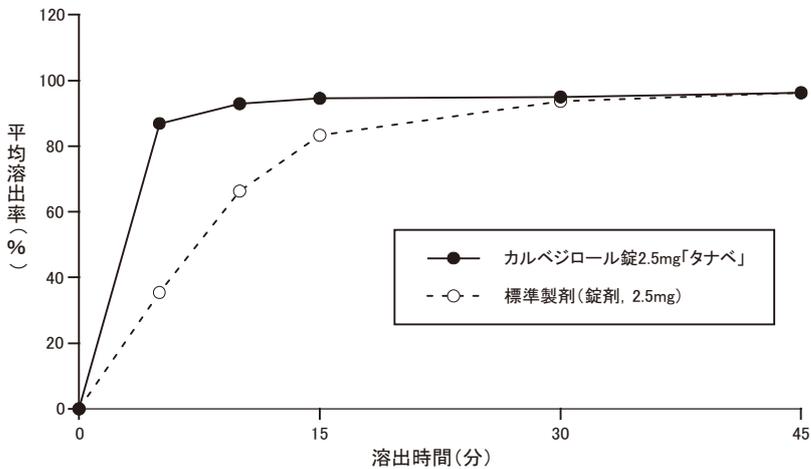
検体	カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」 (Lot No. ZGDC) 標準製剤 (錠剤、2.5mg)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) ／回転数	①pH1.2 (900mL) /50rpm ②pH5.0 (900mL) /50rpm ③pH6.8 (900mL) /50rpm ④水 (900mL) /50rpm ⑤pH6.8 (900mL) /100rpm

判定結果	<p>①：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>②：標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な1時点(15分)において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率<math>\pm 15\%</math>の範囲にあった。</p> <p>③：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点(10分及び45分)において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率<math>\pm 15\%</math>の範囲にあった。</p> <p>④：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点(5分)、及び規定された試験時間(30分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率<math>\pm 9\%</math>の範囲にあった。</p> <p>⑤：標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点(10分及び15分)において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率<math>\pm 15\%</math>の範囲にあった。</p>
------	--

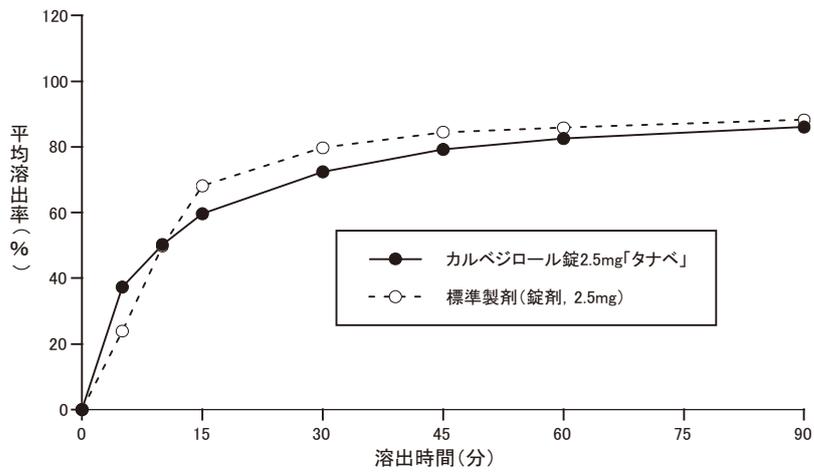
①試験液：pH1.2 (900mL) 回転数：50rpm



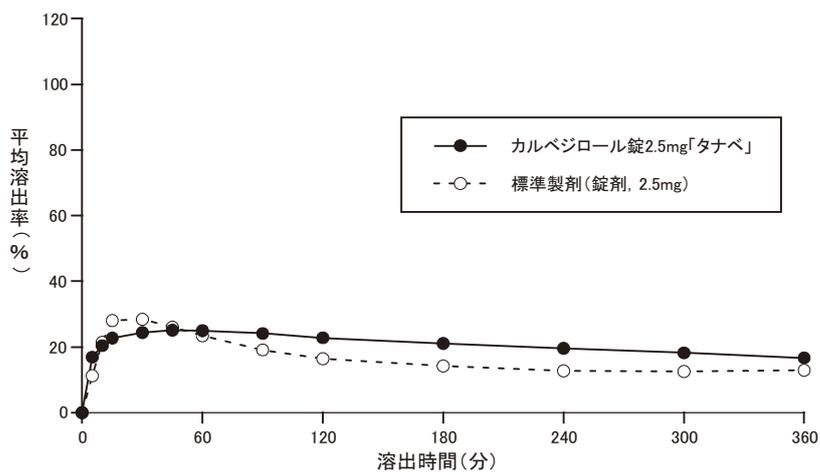
②試験液：pH5.0 (900mL) 回転数：50rpm



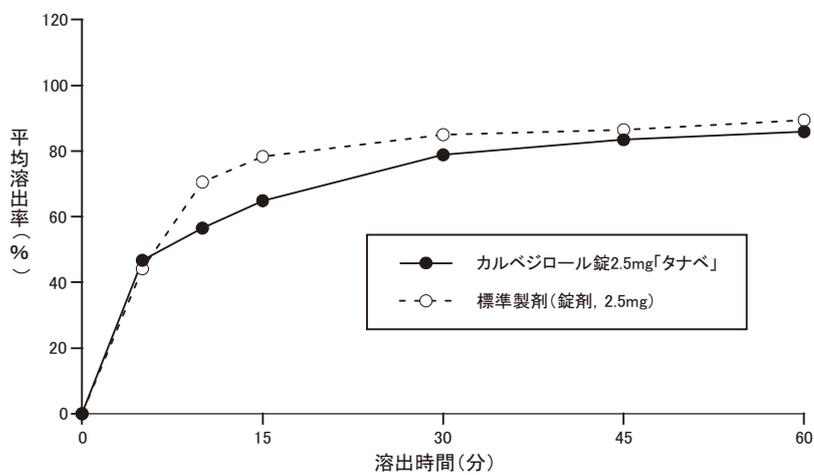
③試験液：pH6.8 (900mL) 回転数：50rpm



④試験液：水 (900mL) 回転数：50rpm



⑤試験液：pH6.8 (900mL) 回転数：100rpm

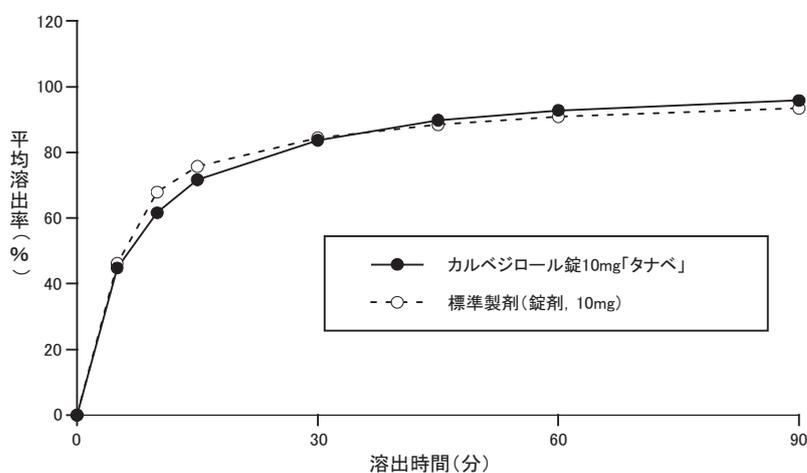


<カルベジロール錠 10mg 「タナベ」 >

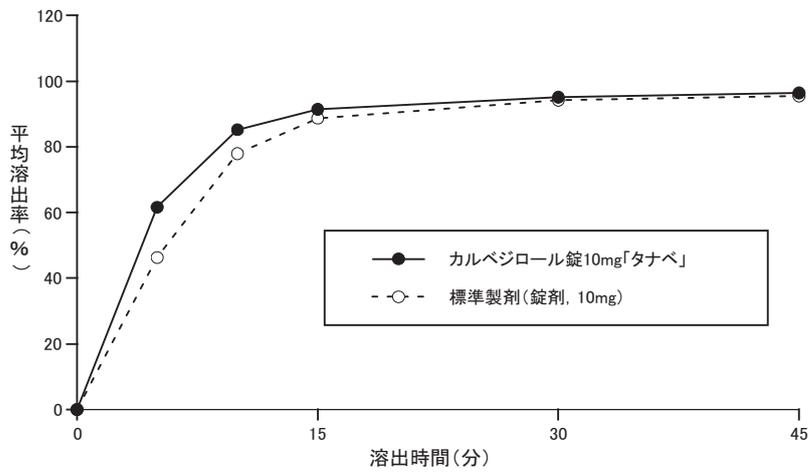
下記の5条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、カルベジロール錠 10mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる）。

検体	カルベジロール錠 10mg 「タナベ」 (Lot No. 0GCA-10) 標準製剤（錠剤、10mg）
試験法	パドル法
試験液（試験液量） ／回転数	①pH1.2（900mL）／50rpm ②pH5.0（900mL）／50rpm ③pH6.8（900mL）／50rpm ④水（900mL）／50rpm ⑤pH1.2（900mL）／100rpm
判定結果	①：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点（5分及び30分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ②⑤：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。 ③：標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点（10分及び30分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ④：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点（5分）、及び規定された試験時間（360分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

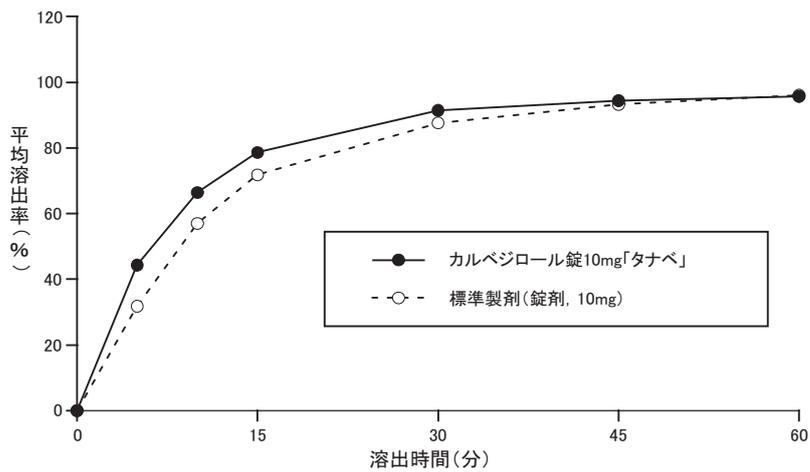
①試験液：pH1.2（900mL） 回転数：50rpm



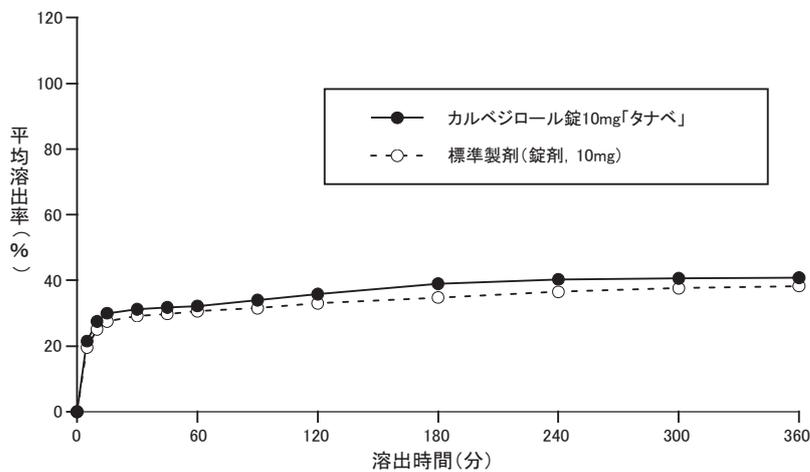
②試験液：pH3.0 (900mL) 回転数 50rpm



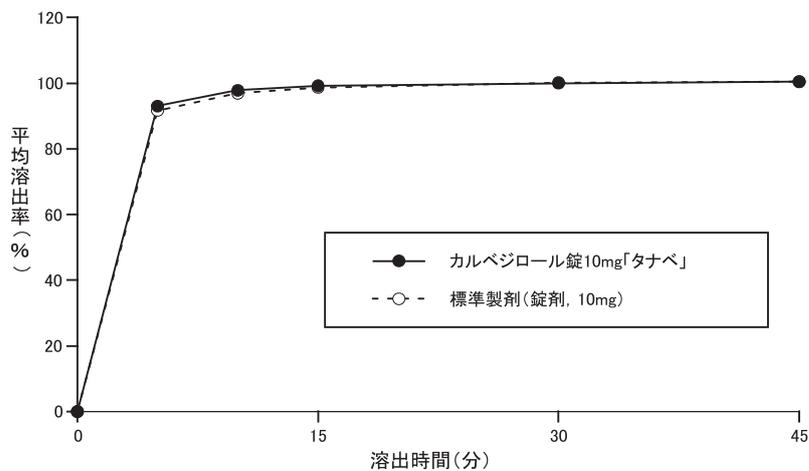
③試験液：pH6.8 (900mL) 回転数：50rpm



④試験液：水 (900mL) 回転数：50rpm



⑤試験液：pH1.2（900mL） 回転数：100rpm



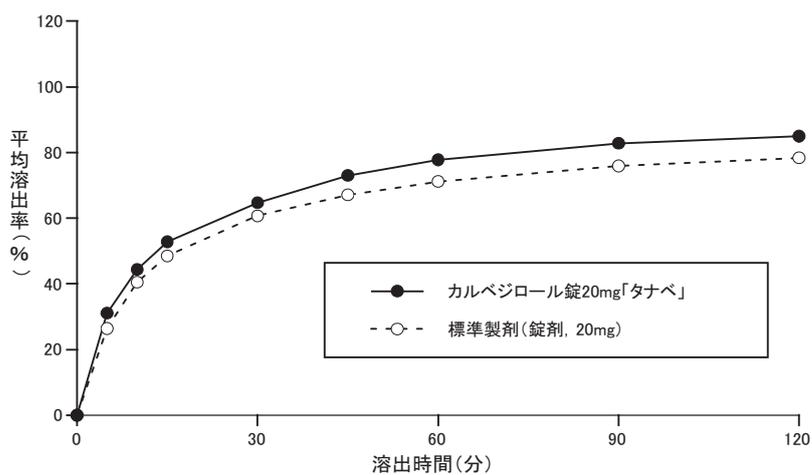
<カルベジロール錠 20mg 「タナベ」 >

下記の5条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、カルベジロール錠 20mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる）。

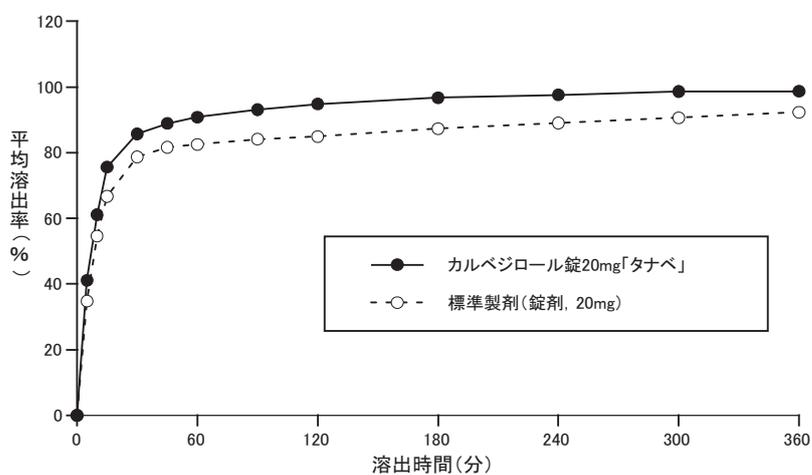
検体	カルベジロール錠 20mg 「タナベ」 (Lot No. OGCA-20) 標準製剤（錠剤、20mg）
試験法	パドル法
試験液（試験液量） ／回転数	①pH1.2（900mL）／50rpm ②pH3.0（900mL）／50rpm ③pH6.8（900mL）／50rpm ④水（900mL）／50rpm ⑤pH3.0（900mL）／100rpm
判定結果	①：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点（10分）、及び規定された試験時間（120分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。 ②：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点（5分及び120分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ③：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点（10分及び45分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

判定結果	<p>④：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点（5分）、及び規定された試験時間（360分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。</p> <p>⑤：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。</p>
------	--

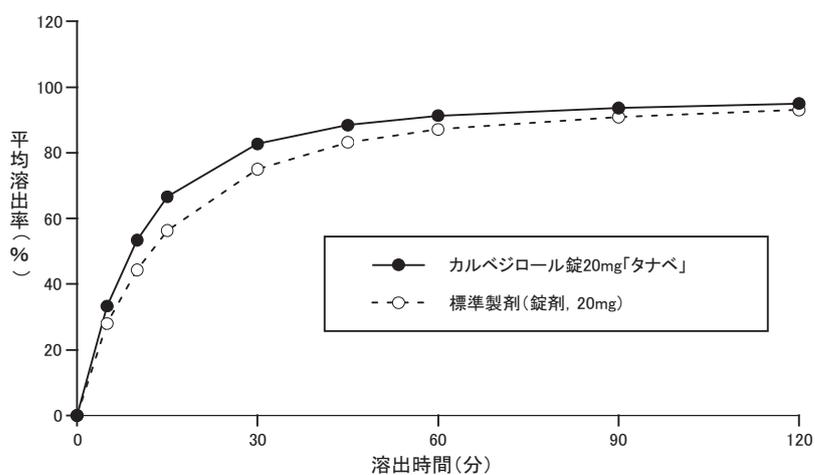
①試験液：pH1.2（900mL） 回転数：50rpm



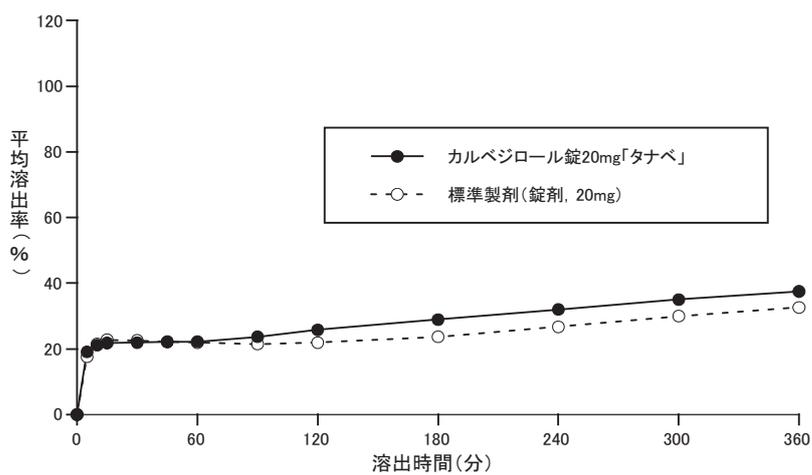
②試験液：pH3.0（900mL） 回転数 50rpm



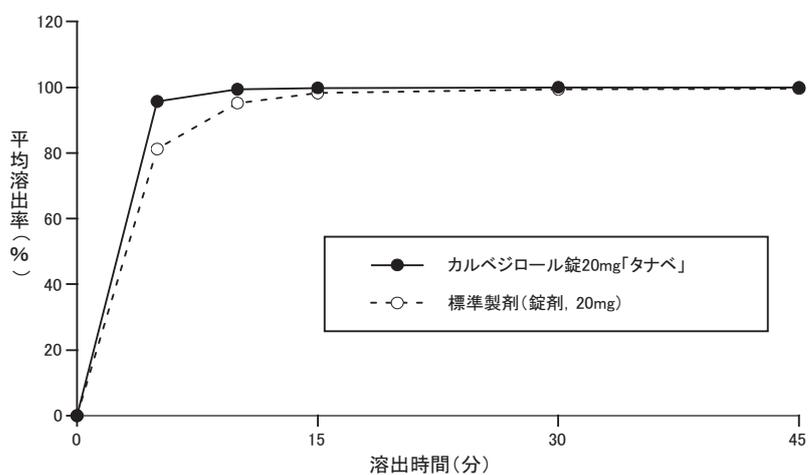
③試験液：pH6.8 (900mL) 回転数：50rpm



④試験液：水 (900mL) 回転数：50rpm



⑤試験液：pH3.0 (900mL) 回転数：100rpm



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

日局「カルベジロール錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「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

内標準溶液：パラオキシ安息香酸イソアミルの移動相溶液（1→70）

検出器：紫外吸光度計（測定波長：240nm）

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

○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

〈参考〉

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

○：効能あり      —：効能なし

### 2. 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。

#### <用法・用量に関する使用上の注意>

1. 褐色細胞腫の患者では、単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 $\alpha$ 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. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症又は頻脈性心房細動の患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。
3. 慢性心不全の場合
  - (1)慢性心不全患者に投与する場合には、必ず1回1.25mg又はさらに低用量の、1日2回投与から開始し、忍容性及び治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を設定すること。
  - (2)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こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。
  - (3)本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来した場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。
  - (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。
  - (5)2週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。
4. 頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症又は狭心症の患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法・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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

---

## 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、アテノロール等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

交感神経 $\alpha$ 及び $\beta$ 受容体に拮抗作用を示す薬物であるが、主体は $\beta$ 遮断作用で、降圧作用も主としてこれに基づく（プロプラノロール）。 $\beta$ 遮断薬投与により内因性カテコールアミンの $\alpha$ 作用が強まり血管収縮が起こることがあるので、これを抑制するために $\alpha$ 遮断作用を付加した薬物である<sup>a)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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

健康成人男子に、カルベジローラ錠 2.5mg 「タナベ」 1 錠、カルベジローラ錠 10mg 「タナベ」 1 錠又はカルベジローラ錠 20mg 「タナベ」 1 錠を絶食単回経口投与した場合の Tmax は、それぞれ 0.80±0.51 時間 (Mean±S.D., n=24)、1.05±0.43 時間 (Mean±S.D., n=20)、0.89±0.30 時間 (Mean±S.D., n=20) であった<sup>5)</sup>。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験<sup>5)</sup>

##### 1) カルベジローラ錠 1.25mg 「タナベ」

カルベジローラ錠 1.25mg 「タナベ」について、その処方を「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」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているカルベジローラ錠 2.5mg 「タナベ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して、カルベジローラ錠 2.5mg 「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、カルベジローラ錠 1.25mg 「タナベ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。(「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性」の項参照)

##### 2) カルベジローラ錠 2.5mg 「タナベ」

カルベジローラ錠 2.5mg 「タナベ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤と標準製剤をそれぞれ 1 錠 (カルベジローラとして 2.5mg)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：7 日間)により健康成人男子 (12 名/群、計 24 名)に 10 時間以上絶食後、150mL の水とともに単回経口投与して、血漿中(S) - カルベジローラ (未変化体)濃度を測定した。

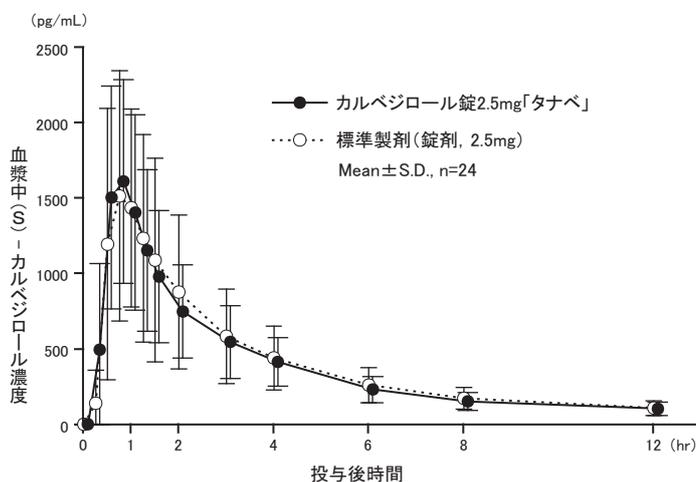
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の Cmax 及び AUC<sub>0-12</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log (0.8501) ~log (1.1167) 及び log (0.9184) ~log (1.0758) であり、いずれもガイドラインの基準である log (0.8) ~log (1.25) の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」 の薬物動態パラメータ>

	カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」	標準製剤 (錠剤、2.5mg)
Cmax (ng/mL)	1.836±0.724	1.911±0.857
AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	4.757±1.656	4.940±2.086
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	5.473±1.900	5.708±2.323
Tmax (hr)	0.80±0.51	0.91±0.45
MRT <sub>0-12</sub> (hr)	3.30±0.53	3.47±0.51
kel (hr <sup>-1</sup> )	0.16853±0.04966	0.15894±0.04018
t <sub>1/2</sub> (hr)	4.52±1.52	4.61±1.08

(Mean±S. D., n=24)



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

3)カルベジロール錠 10mg 「タナベ」

カルベジロール錠 10mg 「タナベ」 (試験製剤) について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正) に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤と標準製剤をそれぞれ 1 錠 (カルベジロールとして 10mg)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：6 日間) により健康成人男子 (10 名/群、計 20 名) に 12 時間以上絶食後、150mL の水とともに単回経口投与して、血漿中カルベジロール (未変化体) 濃度を測定した。

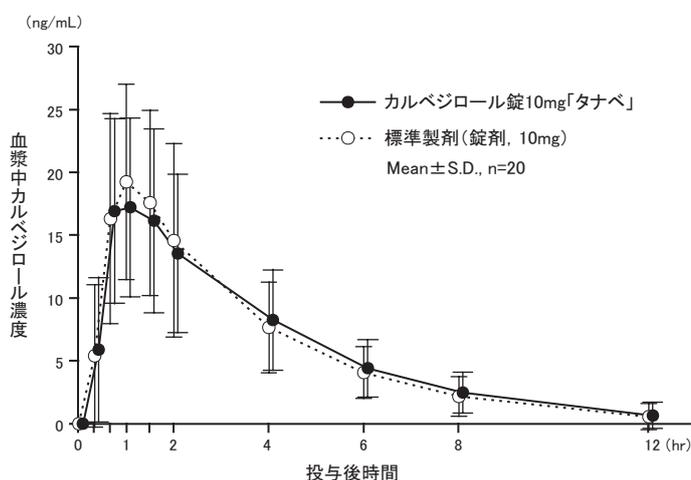
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の Cmax 及び AUC<sub>0-12</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log (0.8882) ~log (1.0950) 及び log (0.9386) ~log (1.0732) であり、いずれもガイドラインの基準である log (0.8) ~log (1.25) の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<カルベジロール錠 10mg 「タナベ」 の薬物動態パラメータ>

	カルベジロール錠 10mg 「タナベ」	標準製剤 (錠剤、10mg)
Cmax (ng/mL)	20.722±6.793	21.393±8.246
AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	73.867±32.319	73.359±32.386
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	79.799±35.224	78.958±35.940
Tmax (hr)	1.05±0.43	1.07±0.48
MRT (hr)	3.261±0.579	3.117±0.558
kel (hr <sup>-1</sup> )	0.24785±0.06939	0.25353±0.08421
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.058±1.063	3.031±0.973

(Mean±S.D., n=20)



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

4) カルベジロール錠 20mg 「タナベ」

カルベジロール錠 20mg 「タナベ」 (試験製剤) について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正) に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤と標準製剤をそれぞれ 1 錠 (カルベジロールとして 20mg)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：6 日間) により健康成人男子 (10 名/群、計 20 名) に 12 時間以上絶食後、150mL の水とともに単回経口投与して、血漿中カルベジロール (未変化体) 濃度を測定した。

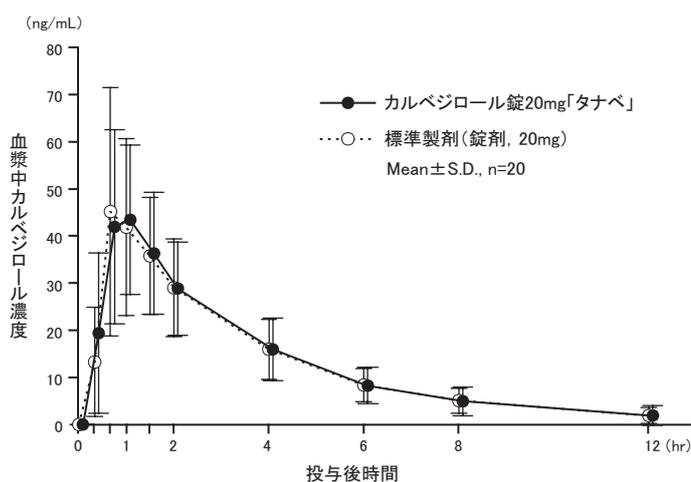
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の Cmax 及び AUC<sub>0-12</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log (0.8418) ~log (1.0405) 及び log (0.9343) ~log (1.0961) であり、いずれもガイドラインの基準である log (0.8) ~log (1.25) の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<カルベジロール錠 20mg「タナベ」の薬物動態パラメータ>

	カルベジロール錠 20mg「タナベ」	標準製剤 (錠剤、20mg)
Cmax (ng/mL)	47.240±17.689	51.961±21.337
AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	159.718±62.413	158.851±58.663
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	171.698±70.774	169.705±64.909
Tmax (hr)	0.89±0.30	0.93±0.40
MRT (hr)	3.154±0.482	3.221±0.469
kel (hr <sup>-1</sup> )	0.25789±0.08672	0.23782±0.05896
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.019±1.071	3.093±0.806

(Mean±S.D., n=20)



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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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

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

健康成人男子に、カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」 1 錠、カルベジロール錠 10mg 「タナベ」 1 錠又はカルベジロール錠 20mg 「タナベ」 1 錠を絶食単回経口投与した場合の消失速度定数は、それぞれ  $0.16853 \pm 0.04966 \text{hr}^{-1}$  (Mean  $\pm$  S. D., n=24)、 $0.24785 \pm 0.06939 \text{hr}^{-1}$  (Mean  $\pm$  S. D., n=20)、 $0.25789 \pm 0.08672 \text{hr}^{-1}$  (Mean  $\pm$  S. D., n=20) であった<sup>5)</sup>。

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉動物でのデータ

ラットで乳汁中に移行することが報告されている。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目-10」より)

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

〈参考〉

本剤は血液透析により除去されにくい。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-13」より)

---

## 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

#### 【警告】

慢性心不全患者に使用する場合には、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（原則禁忌を含む）

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (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) 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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (5) 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要がある心不全患者〔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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (8) 未治療の褐色細胞腫の患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (10) 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使用上の注意とその理由

該当しない（現時点では定められていない）

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照のこと。

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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〔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ので血糖値に注意すること。〕
- (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。〕
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するので、投与量を減るか投与間隔をあけて使用すること。また、肝機能が悪化するおそれがある。〕

- (4) 重篤な腎機能障害のある患者〔血中濃度の上昇が報告されている。また、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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 徐脈のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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（本項の（2）参照）。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。
- (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。
- (3) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
- (4) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある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。
- (5) めまい・ふらつきがあらわれることがあるため、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。
- (6) 心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全を悪化させる可能性があるため、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。
- (7) **慢性心不全の場合**
  - 1) 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ため、本剤の**投与初期及び増量時は入院下で行うこと**。
  - 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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない（現時点では定められていない）

### (2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。
血糖降下薬	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性 $\beta$ 遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	相互に作用が増強され、心不全や低血圧を引き起こすことがある。	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
クロニジン塩酸塩	クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。 クロニジン塩酸塩から本剤へ変更する場合、クロニジン塩酸塩を中止した数日後から本剤を投与する。また、本剤中止後数日間はクロニジン塩酸塩を中止しない。	クロニジン塩酸塩中止により末梢でのノルアドレナリン遊離が増加するが、 $\beta$ 遮断薬併用の場合、ノルアドレナリンの作用のうち、 $\alpha$ 刺激作用が優位になり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている。
クラス I 抗不整脈薬 ジソピラミド、 プロカインアミド塩酸塩等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。用量を調節する。	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン塩酸塩	心刺激伝導抑制障害（徐脈、心停止等）があらわれるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する。	アミオダロン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。用量を調節する。	機序不明。
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	リファンピシンにより、薬物代謝酵素 P450（主に CYP3A4）が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている。
シメチジン	本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤により、薬物代謝酵素 P450 が阻害され、本剤の代謝が抑制される結果、血中濃度が上昇すると考えられている。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 パロキセチン塩酸塩等		
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	心刺激伝導抑制障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し、中毒症状が発現する可能性もある。用量を調節する。	相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。また、ジギタリスの生物学的利用率が上昇し、血中濃度が上昇すると考えられている。
利尿降圧剤	降圧作用が増強することがある。併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	血圧上昇があらわれることがある。	本剤の $\beta$ 遮断作用により、 $\alpha$ 刺激作用が優位にな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
非ステロイド性消炎鎮痛剤	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

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

1) 下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行い、このような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。

①高度な徐脈

②ショック

③完全房室ブロック

④心不全

⑤心停止

2) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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し、適切な処置を行うこと。

3) 急性腎不全：急性腎不全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し、適切な処置を行うこと。

4) 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)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。

5) アナフィラキシー：アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症	発疹、掻痒感等
循環器	徐脈、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、顔面潮紅、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	悪心、胃部不快感、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹痛
代謝	血糖値上昇、尿酸上昇、CK (CPK) 上昇、総コレステロール上昇、A1-P 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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等
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	浮腫、脱力感、倦怠感、勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渇

2) 慢性心不全

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症	掻痒感、発疹等
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、心胸比増大、狭心症、顔面潮紅
呼吸器	喘息様症状、呼吸困難、息切れ、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

種類 \ 頻度	頻度不明
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 (CPK) 上昇、糖尿病悪化、A1-P 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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等
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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌** (次の患者には投与しないこと) <抜粋>

(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**副作用** <抜粋>

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

1) 下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査 (脈拍、血圧、心電図、X線等) を定期的に行い、このような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。

② ショック

5) アナフィラキシー: アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感等

2) 慢性心不全

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症	痒痒感、発疹等

9. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、重篤な肝機能障害患者で血中濃度の上昇が認められている。高齢者では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）ことから、高齢者に使用する場合は低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。

特に高齢の重症慢性心不全患者では、本剤の副作用が生じやすいので注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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、臨床用量の約 900 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。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（低出生体重児、新生児には使用経験がない。乳児、幼児及び小児には使用経験が少ない）。重症心不全を有する幼児及び小児において、本剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例も報告されている。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

**症状：**

過量投与により、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。

**処置：**

過量投与の場合は、本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、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。

- (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。
- (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。
- (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。
- (4) 痙攣発作：ジアゼパムを徐々に静注する。

### 14. 適用上の注意

**薬剤交付時：**

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

### 15. その他の注意

該当しない（現時点では定められていない）

### 16. その他

該当しない

---

## 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  
〈参考〉  
ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約 900 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。（「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-10」より）
- (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

(1) 製剤：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) 有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

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) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6. 重要な基本的事項とその理由及び処置方法(2)及び(5)、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与並びに 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意すること。

販売名	錠剤の色調	PTP シートの印字の色調
カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」	黄色	淡青色
カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」	白色	帯赤紫色
カルベジロール錠 10mg 「タナベ」	黄色	青色
カルベジロール錠 20mg 「タナベ」	白色～微黄白色	緑色

### 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）

カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）

100錠（バラ）

カルベジロール錠 10mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）

500錠（10錠×50）

カルベジロール錠 20mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）

## 7. 容器の材質

カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」

PTP包装：PTP（ポリプロピレン、アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」

PTP包装：PTP（ポリプロピレン、アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ＋紙箱

カルベジロール錠 10mg 「タナベ」、20mg 「タナベ」

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）＋紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

アーチスト錠 1.25mg・錠 2.5mg・錠 10mg・錠 20mg（第一三共）

同効薬：

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、アテノロール等

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」	2016年2月15日	22800AMX00333000
カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」	2016年2月15日	22800AMX00334000
カルベジロール錠 10mg 「タナベ」	2010年1月15日	22200AMX00034000
カルベジロール錠 20mg 「タナベ」	2010年1月15日	22200AMX00035000

#### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」	2016年6月17日
カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」	2016年6月17日
カルベジロール錠 10mg 「タナベ」	2011年11月28日
カルベジロール錠 20mg 「タナベ」	2011年11月28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

一部変更承認年月日：2016年1月27日

内容：

カルベジロール錠 10mg 「タナベ」

効能・効果を追加

「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」を追加

用法・用量を追加

上記効能・効果の追加に伴い、関連の用法・用量を追加

カルベジロール錠 20mg 「タナベ」

効能・効果を追加

「頻脈性心房細動」を追加

用法・用量を追加

上記効能・効果の追加に伴い、関連の用法・用量を追加

一部変更承認年月日：2016年4月27日

内容：

カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」

効能・効果を追加

「頻脈性心房細動」を追加

用法・用量を追加

上記効能・効果の追加に伴い、関連の用法・用量を追加

#### 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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算コード (統一名レセプトコード)
カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」	125042801	2149032F3016 (2149032F3075)	622504201 (622725300)
カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」	125043501	2149032F4012 (2149032F4071)	622504301 (622725400)
カルベジロール錠 10mg 「タナベ」	120955601	2149032F1013 (2149032F1102)	622095501 (622725200)
カルベジロール錠 20mg 「タナベ」	120956301	2149032F2109	622095601

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) カルベジロール錠の安定性に関する資料 (社内資料)
- 2) カルベジロール錠の無包装状態での安定性に関する資料 (社内資料)
- 3) カルベジロール錠の溶出性に関する資料 (社内資料)
- 4) カルベジロール錠の溶出挙動に関する資料 (社内資料)
- 5) カルベジロール錠の生物学的同等性に関する資料 (社内資料)
- 6) カルベジロール錠の粉砕品の安定性に関する資料 (社内資料)
- 7) カルベジロール錠の簡易懸濁法に関する資料 (社内資料)

### 2. その他の参考文献

- a) 第十六改正日本薬局方解説書、廣川書店 2011 ; C-1156-1160
- b) 日本公定書協会 編：医療用医薬品品質情報集 (オレンジブック)、薬事日報社 2005 ; 22 : 178-178

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）。

〈参考〉

カルベジロール（Carvedilol）として、米国\*1、英国\*2等で発売されている（2017年7月現在）。

\*1. DailyMed < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm> >

\*2. eMC < <http://www.medicines.org.uk/emc/> >

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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、臨床用量の約900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。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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
オーストラリア分類	C（2021年4月）*

\*Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) < <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm> >

オーストラリアの分類：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. Accompanying texts should be consulted for further details.

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

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

(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)

##### (1) 粉砕

粉砕の安定性<sup>6)</sup>

1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開栓）
2. 保存条件：25℃/75%RH
3. 保存期間：1 ヶ月
4. 試験結果：下表

カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」 (Lot No. : 1512B) /粉砕品

試験項目	規格	イニシャル	1 ヶ月
性状	—	白色粉末と黄色フィルム剤の混合物	変化なし
純度試験*1	RRT1.7~1.9 : 0.3%以下	N. D.	N. D.
	RRT2.0~3.1 : 1.6%以下	< 0.03%	< 0.03%
	その他ピークの最大 : 0.2%以下	< 0.03%	< 0.03%
	合計 : 2.2%以下	—	—
含量*2	95.0-105.0%	99.8% (100.0%)	100.5% (100.7%)

N. D. : 検出せず

\*1. RRT : Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

\*2. 吸湿量補正後の繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」 (Lot No. : 1512B) /粉砕品

試験項目	規格	イニシャル	1 ヶ月	
性状	—	白色粉末と白色フィルム剤の混合物	変化なし	
純度試験*1	RRT1.7~1.9 : 0.3%以下	N. D.	N. D.	
	RRT2.0~3.1 : 1.6%以下	< 0.03%	< 0.03%	
	その他ピークの最大 : 0.2%以下	< 0.03%	< 0.03%	
	合計 : 2.2%以下	—	—	
含量*2	95.0-105.0%	99.3% (100.0%)	101.4% (102.1%)	

N. D. : 検出せず

\*1. RRT : Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

\*2. 吸湿量補正後の繰り返し 3 回の平均値 (開始時を 100%として換算した数値)

カルベジロール錠 10mg 「タナベ」 (Lot No. : UADR) /粉砕品

試験項目	規格	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月
性状	—	白色の粉末	変化なし	変化なし
含量*	95.0-105.0%	99.7% (100.0%)	101.5% (101.8%)	101.8% (102.1%)

\*吸湿量補正後の繰り返し 3 回の平均値 (開始時を 100%として換算した数値)

カルベジロール錠 20mg 「タナベ」 (Lot No. : TID0) /粉砕品

試験項目	規格	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月
性状	—	白色の粉末	変化なし	変化なし
含量*	95.0-105.0%	100.9% (100.0%)	102.1% (101.2%)	101.4% (101.5%)

\*吸湿量補正後の繰り返し 3 回の平均値 (開始時を 100%として換算した数値)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>7)</sup>

簡易懸濁試験の操作法

- ① シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に試験製剤を入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置する。

- ②5分後にシリンジを手で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、更に5分間放置後、同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。
- ③中止した製品のうち、粉砕可能な錠剤はコーティング破壊〔シート（薬包紙又は分包紙）の上から錠剤を乳棒で数回叩く〕、カプセル剤は開封をしてから、同様の操作を行い、懸濁状況を観察する。
- ④得られた懸濁液を経管栄養チューブ（サイズ8Fr.）の注入端より、約2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察する。
- ⑤注入後に適量の水でフラッシングするとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

製品名(被験製剤)	性状	簡易懸濁法					
		適否	最小通過 経管サイズ	水(約55℃)		破壊⇒水	
				5分	10分	5分	10分
カルベジロール錠 1.25mg「タナベ」	フィルム コート錠	適1	8Fr.	○	NE	NE	NE
カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」	フィルム コート錠	適1	8Fr.	○	NE	NE	NE
カルベジロール錠 10mg「タナベ」	フィルム コート錠	適1	8Fr.	○	NE	NE	NE
カルベジロール錠 20mg「タナベ」	フィルム コート錠	適1	8Fr.	○	NE	NE	NE

○：崩壊・懸濁 ×：崩壊・懸濁せず NE：実施せず（Not Examined） ND：データ無し（No Data）

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過した

適2：錠剤のコーティングを破壊/カプセルを開封すれば10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過した

不適：簡易懸濁法に適さない

注) 錠10mg/錠20mgは添加物にマクロゴール6000を含むため、56℃以上で凝固する可能性があり、本法を利用する場合はやや低めの温湯を使用することが望ましい。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

ニプロESファーマ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号