

## 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

慢性心不全治療剤 日本薬局方 カルベジロール錠 カルベジロール錠1.25mg「TCK」	持続性 高血圧・狭心症治療剤 慢性心不全治療剤 頻脈性心房細動治療剤 日本薬局方 カルベジロール錠 カルベジロール錠10mg「TCK」
慢性心不全治療剤 頻脈性心房細動治療剤 日本薬局方 カルベジロール錠 カルベジロール錠2.5mg「TCK」	持続性 高血圧・狭心症治療剤 頻脈性心房細動治療剤 日本薬局方 カルベジロール錠 カルベジロール錠20mg「TCK」
CARVEDILOL	

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠 錠1.25mg、錠2.5mg及び錠20mgは割線入りフィルムコーティング錠)				
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)				
規格・含量	錠1.25mg: 1錠中にカルベジロール(日局)を1.25mg含有する。 錠2.5mg: 1錠中にカルベジロール(日局)を2.5mg含有する。 錠10mg: 1錠中にカルベジロール(日局)を10mg含有する。 錠20mg: 1錠中にカルベジロール(日局)を20mg含有する。				
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		錠1.25mg	錠2.5mg	錠10mg	錠20mg
	製造販売承認年月日	2016年 2月15日		2015年 2月12日 (販売名変更による)	
	薬価基準収載年月日	2016年 6月17日		2015年 6月19日 (販売名変更による)	
発売年月日	2016年 6月17日		2005年 7月 8日		
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 辰巳化学株式会社				
医薬情報担当者の 連絡先					
問い合わせ窓口	辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部 TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.tatsumi-kagaku.com">https://www.tatsumi-kagaku.com</a>				

本IFは2023年5月改訂(第13版)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（<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-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か審査・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、添付文書で赤字・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。
- ②I 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もあり、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	1. 警告内容とその理由.....	32
1. 開発の経緯.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	32
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	32
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	32
1. 販売名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	32
2. 一般名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	33
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 相互作用.....	33
4. 分子式及び分子量.....	2	8. 副作用.....	35
5. 化学名（命名法）.....	2	9. 高齢者への投与.....	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	37
7. CAS登録番号.....	2	11. 小児等への投与.....	37
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	37
1. 物理化学的性質.....	3	13. 過量投与.....	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性... ..	3	14. 適用上の注意.....	37
3. 有効成分の確認試験法.....	3	15. その他の注意.....	37
4. 有効成分の定量法.....	3	16. その他.....	37
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	38
1. 剤形.....	4	1. 薬理試験.....	38
2. 製剤の組成.....	4	2. 毒性試験.....	38
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	39
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	1. 規制区分.....	39
5. 調製法及び溶解後の安全性.....	13	2. 有効期間又は使用期限.....	39
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	13	3. 貯法・保存条件.....	39
7. 溶出性.....	14	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	39
8. 生物学的試験法.....	20	5. 承認条件等.....	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	20	6. 包装.....	39
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	20	7. 容器の材質.....	39
11. 力価.....	20	8. 同一成分・同効薬.....	40
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	20	9. 国際誕生年月日.....	40
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	40
14. その他.....	20	11. 薬価基準収載年月日.....	40
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	21	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.....	40
1. 効能又は効果.....	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	41
2. 用法及び用量.....	21	14. 再審査期間.....	41
3. 臨床成績.....	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	41
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	23	16. 各種コード.....	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	23	17. 保険給付上の注意.....	41
2. 薬理作用.....	23	<b>X I. 文献</b> .....	42
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	24	1. 引用文献.....	42
1. 血中濃度の推移・測定法.....	24	2. その他の参考文献.....	42
2. 薬物速度論的パラメータ.....	30	<b>X II. 参考資料</b> .....	42
3. 吸収.....	31	1. 主な外国での発売状況.....	42
4. 分布.....	31	2. 海外における臨床支援情報.....	42
5. 代謝.....	31	<b>X III. 備考</b> .....	43
6. 排泄.....	31		
7. トランスポーターに関する情報.....	31		
8. 透析等による除去率.....	31		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	32		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

カルベジロールは、 $\alpha$ 受容体遮断作用を併有する $\beta$ 受容体遮断薬であり、本邦では1993年に上市されている。

カルベジロール錠10「タツミ」及びカルベジロール錠20「タツミ」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2005年2月に承認を得て、2005年7月発売に至った。

2015年2月に医療事故防止のためそれぞれカルベジロール錠10mg「TCK」及びカルベジロール錠20mg「TCK」と販売名変更を経て現在に至っている。

また、カルベジロール錠1.25mg「TCK」及びカルベジロール錠2.5mg「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号（2005年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月に承認を得て、2016年6月発売に至った。

2016年4月に追加効能として「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）及び「頻脈性心房細動」（錠2.5mg、錠10mg、錠20mg）が承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○カルベジロール錠1.25mg「TCK」、同錠2.5mg「TCK」、同錠10mg「TCK」及び同錠20mg「TCK」はそれぞれカルベジロールを有効成分とし、「本態性高血圧症（軽症～中等症）」（錠10mg、錠20mg）、「腎実質性高血圧症」（錠10mg、錠20mg）、「狭心症」（錠10mg、錠20mg）、「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」（錠1.25mg、錠2.5mg、錠10mg）、「頻脈性心房細動」（錠2.5mg、錠10mg、錠20mg）に効能を有する黄色楕円形の割線入りフィルムコーティング錠、白色楕円形の割線入りフィルムコーティング錠、黄色フィルムコーティング錠及び白色～微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

○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。

## II. 名称に関する項目

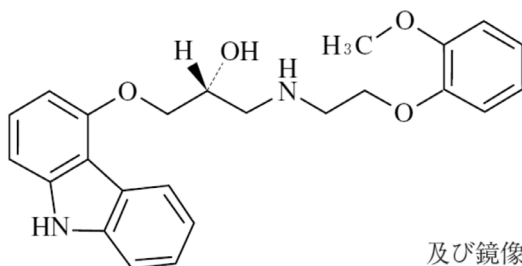
### 1. 販売名

- (1) 和名 : カルベジロール錠1.25mg 「TCK」  
カルベジロール錠2.5mg 「TCK」  
カルベジロール錠10mg 「TCK」  
カルベジロール錠20mg 「TCK」
- (2) 洋名 : CARVEDILOL Tablets 1.25mg 「TCK」  
CARVEDILOL Tablets 2.5mg 「TCK」  
CARVEDILOL Tablets 10mg 「TCK」  
CARVEDILOL Tablets 20mg 「TCK」
- (3) 名称の由来 : 一般名+剤形+含量+ 「TCK」

### 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 : 血管拡張剤 : -dilol

### 3. 構造式又は示性式



### 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 (IUPAC)

### 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:406.47℃

##### (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

日局「カルベジロール」の確認試験法による。






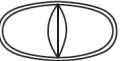






#### 4. 有効成分の定量法

日局「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

	外形			色調 剤形	識別コード
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)		
カルベジロール錠1.25mg「TCK」	 10.1×5.1	 3.2	 135	黄色・楕円形 フィルム コーティング錠 (割線入り)	TU-CR 1.25
カルベジロール錠2.5mg「TCK」	 10.1×5.1	 3.2	 135	白色・楕円形 フィルム コーティング錠 (割線入り)	TU-CR 2.5
カルベジロール錠10mg「TCK」	 6.8	 3.6	 117	黄色 フィルム コーティング錠	Tu-CR 10
カルベジロール錠20mg「TCK」	 8.7	 3.3	 182	白色～微黄白色 フィルム コーティング錠 (割線入り)	Tu-CR 20

#### (2) 製剤の物性

#### (3) 識別コード

	本体	包装材料
カルベジロール錠1.25mg「TCK」	TU-CR 1.25	TU CR-1.25
カルベジロール錠2.5mg「TCK」	TU-CR 2.5	TU CR-2.5
カルベジロール錠10mg「TCK」	Tu-CR 10	Tu CR-10
カルベジロール錠20mg「TCK」	Tu-CR 20	Tu CR-20

#### (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「TCK」  
1錠中にカルベジロール(日局)を1.25mg含有する。
- カルベジロール錠2.5mg「TCK」  
1錠中にカルベジロール(日局)を2.5mg含有する。
- カルベジロール錠10mg「TCK」  
1錠中にカルベジロール(日局)を10mg含有する。
- カルベジロール錠20mg「TCK」  
1錠中にカルベジロール(日局)を20mg含有する。



## (2) 添加物

### ●カルベジロール錠1.25mg「TCK」

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、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「TCK」

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、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「TCK」

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、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、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

### ●カルベジロール錠20mg「TCK」

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、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、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

<加速試験><sup>1)</sup>

### ●カルベジロール錠1.25mg「TCK」

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「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装(PTP+アルミ袋)

	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	黄色の楕円形をした 割線入りフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	適	適	適	適
純度試験	(2)	適	適	適	適
製剤 均一性	日局一般試験法 含量均一性試験	適			適
溶出試験	日局医薬品各条 溶出試験	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0~105.0% を含む	98.4 98.4 98.3	98.2 97.9 98.2	98.8 98.6 98.8	98.3 97.8 98.3

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 紫外可視吸収スペクトル：波長222~226nm、241~245nm、284~288nm、317~321nm及び330~334nmに吸収の極大を示す。
- (2) 試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間1.7~1.9及び2.0~3.1のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の3/10及び1.6倍より大きくなく、試料溶液のカルベジロール及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の1/5より大きくない。また、試料溶液のカルベジロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の2.2倍より大きくない。

●カルベジロール錠2.5mg「TCK」

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「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
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	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	適	適	適	適
純度試験	(2)	適	適	適	適
製剤 均一性	日局一般試験法 含量均一性試験	適	/	/	適
溶出試験	日局医薬品各条 溶出試験	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0～105.0% を含む	98.6 98.9 99.2	98.3 98.6 99.6	99.7 99.2 99.6	99.6 100.0 99.7

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 紫外可視吸収スペクトル：波長222～226nm、241～245nm、284～288nm、317～321nm及び330～334nmに吸収の極大を示す。
- (2) 試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間1.7～1.9及び2.0～3.1のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の3/10及び1.6倍より大きくなく、試料溶液のカルベジロール及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の1/5より大きくない。また、試料溶液のカルベジロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の2.2倍より大きくない。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、ポリエチレン容器包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
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	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	適	適	適	適
純度試験	(2)	適	適	適	適
製剤 均一性	日局一般試験法 含量均一性試験	適	/	/	適
溶出試験	日局医薬品各条 溶出試験	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0～105.0% を含む	98.6 98.9 99.2	98.4 99.7 99.3	99.8 99.5 100.0	99.4 99.3 99.3

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 紫外可視吸収スペクトル：波長222～226nm、241～245nm、284～288nm、317～321nm及び330～334nmに吸収の極大を示す。
- (2) 試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間1.7～1.9及び2.0～3.1のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の3/10及び1.6倍より大きくなく、試料溶液のカルベジロール及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の1/5より大きくない。また、試料溶液のカルベジロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の2.2倍より大きくない。

●カルベジロール錠10mg「TCK」

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「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
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	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)、(2)	適	適	適	適
純度試験	(3)				
溶出試験	局外規溶出試験	適			適
定量 (%)	表示量の95~105%を含む	99.8 99.9 100.8	99.7 100.8 99.5	100.5 99.9 100.4	100.1 100.2 99.7

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 沈殿反応：淡赤色の沈殿を生じる
- (2) 吸収スペクトル：波長222~226nm、241~245nm、284~288nm、317~321nm及び330~334nmに吸収の極大を、波長227~231nmに吸収の極小を示す
- (3) 標準溶液のカルベジロールに対する相対保持時間が1.7~1.9の試料溶液から得られたピーク面積、2.0~2.4及び2.5~3.1の試料溶液から得られたピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.1倍、0.4倍より大きくない(0.1%、0.4%以下)。また、その他の試料溶液から得たカルベジロール及び溶媒以外の各々のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.1倍より大きくなく(0.1%以下)、かつ試料溶液のカルベジロール及び溶媒以外のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.6倍より大きくない(0.6%以下)

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、ポリエチレン容器包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
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	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)、(2)	適	適	適	適
純度試験	(3)	適			適
溶出試験	局外規溶出試験	適			適
定量 (%)	表示量の95~105%を含む	99.8 99.9 100.8	100.3 100.0 100.3	100.3 100.2 100.2	99.5 100.1 99.6

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 沈殿反応：淡赤色の沈殿を生じる
- (2) 吸収スペクトル：波長222~226nm、241~245nm、284~288nm、317~321nm及び330~334nmに吸収の極大を、波長227~231nmに吸収の極小を示す
- (3) 標準溶液のカルベジロールに対する相対保持時間が1.7~1.9の試料溶液から得られたピーク面積、2.0~2.4及び2.5~3.1の試料溶液から得られたピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.1倍、0.4倍より大きくない(0.1%、0.4%以下)。また、その他の試料溶液から得たカルベジロール及び溶媒以外の各々のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.1倍より大きくなく(0.1%以下)、かつ試料溶液のカルベジロール及び溶媒以外のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.6倍より大きくない(0.6%以下)

●カルベジロール錠20mg「TCK」

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、カルベジロール錠20mg「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠（割線入り）	白色のフィルムコーティング錠（割線入り）	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)、(2)	適	適	適	適
純度試験	(3)	適			適
溶出試験	局外規溶出試験	適			適
定量 (%)	表示量の	100.2	100.4	100.1	98.9
	95～105%	100.1	100.4	100.0	99.9
	を含む	100.1	100.5	100.4	100.1

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 沈殿反応：淡赤色の沈殿を生じる
- (2) 吸収スペクトル：波長222～226nm、241～245nm、284～288nm、317～321nm及び330～334nmに吸収の極大を、波長227～231nmに吸収の極小を示す
- (3) 標準溶液のカルベジロールに対する相対保持時間が1.7～1.9の試料溶液から得られたピーク面積、2.0～2.4及び2.5～3.1の試料溶液から得られたピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.1倍、0.4倍より大きくない(0.1%、0.4%以下)。また、その他の試料溶液から得たカルベジロール及び溶媒以外の各々のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.1倍より大きくなく(0.1%以下)、かつ試料溶液のカルベジロール及び溶媒以外のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の0.6倍より大きくない(0.6%以下)

<無包装状態での安定性試験>

●カルベジロール錠1.25mg「TCK」

カルベジロール錠1.25mg「TCK」について、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

保存条件	試験項目	規格	結果			
			開始時	1箇月	2箇月	3箇月
温度 40±2℃ 遮光 気密容器	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	変化なし	変化なし	変化なし
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	11.1	11.2	11.9	11.6
	純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1. 7~1.9 (<0.3%)	ND	ND	ND	ND
		RRT2. 0~3.1 (<1.6%)	0.01	0.01	0.01	0.01
		他最大 (<0.2%)	0.01	0.02	0.02	0.02
		カルベジロール以外の合計 (<2.2%)	0.00	0.00	0.00	0.00
	溶出性*2 (%)	20分間、75%以上 (最小値~最大値)	97~99	97~100	97~99	97~99
定量*3 (%)	95.0%~105.0%	99.8	99.4	99.3	99.1	
湿度 25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	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	変化なし	変化なし	変化なし
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	11.1	5.2	5.6	5.2
	純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1. 7~1.9 (<0.3%)	ND	ND	ND	ND
		RRT2. 0~3.1 (<1.6%)	0.01	ND	0.01	0.01
		他最大 (<0.2%)	0.01	0.02	0.02	0.02
		カルベジロール以外の合計 (<2.2%)	0.00	0.00	0.00	0.00
	溶出性*2 (%)	20分間、75%以上 (最小値~最大値)	97~99	98~100	97~99	97~99
定量*3 (%)	95.0%~105.0%	99.8	100.4	99.6	100.9	

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	60万lx・hr	
光 25℃ 1000lx/hr 気密容器	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	変化なし	
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	11.1	10.4	
	純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1.7~1.9 ( $<0.3\%$ )	ND	ND	
		RRT2.0~3.1 ( $<1.6\%$ )	0.01	0.01	
		他最大 ( $<0.2\%$ )	0.01	0.06	
		カルベジロール以外の 合計 ( $<2.2\%$ )	0.00	0.16	
	溶出性*2 (%)	20分間、75%以上 (最小値~最大値)	97~99	97~99	
定量*3 (%)	95.0%~105.0%	99.8	97.6		

ND：検出せず

\*1 n=10の平均値

\*2 n=6

\*3 n=3の平均値

●カルベジロール錠2.5mg「TCK」

カルベジロール錠2.5mg「TCK」について、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

保存条件	試験項目	規格	結果			
			開始時	1箇月	2箇月	3箇月
温度 40±2℃ 遮光 気密容器	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	変化なし	変化なし	変化なし
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	9.7	9.6	9.8	9.5
	純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1.7~1.9 ( $<0.3\%$ )	ND	ND	ND	ND
		RRT2.0~3.1 ( $<1.6\%$ )	0.01	ND	ND	0.01
		他最大 ( $<0.2\%$ )	0.00	ND	0.00	0.01
		カルベジロール以外の 合計 ( $<2.2\%$ )	0.00	ND	0.00	0.00
	溶出性*2 (%)	20分間、75%以上 (最小値~最大値)	97~100	95~98	97~99	97~99
定量*3 (%)	95.0%~105.0%	99.3	99.4	100.0	101.0	

保存条件		試験項目	規格	結果			
				開始時	1箇月	2箇月	3箇月
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	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	白色の楕円形をし た割線入りフィル ムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	9.7	4.8	7.1	4.7
		純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1. 7~1.9 (<0.3%)	ND	ND	ND	ND
			RRT2. 0~3.1 (<1.6%)	0.01	ND	ND	0.01
			他最大 (<0.2%)	0.00	ND	0.00	0.01
			カルベジロール以外の 合計 (<2.2%)	0.00	ND	0.00	0.00
		溶出性*2 (%)	20分間、75%以上 (最小値~最大値)	97~100	97~99	97~100	96~99
定量*3 (%)	95.0%~105.0%	99.3	101.1	100.9	99.9		

保存条件		試験項目	規格	結果	
				開始時	60万lx・hr
光	25℃ 1000lx/hr 気密容器	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	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	9.7	9.2
		純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1. 7~1.9 (<0.3%)	ND	0.00
			RRT2. 0~3.1 (<1.6%)	0.01	0.03
			他最大 (<0.2%)	0.00	0.12
			カルベジロール以外の 合計 (<2.2%)	0.00	0.28
		溶出性*2 (%)	20分間、75%以上 (最小値~最大値)	97~100	94~97
定量*3 (%)	95.0%~105.0%	99.3	99.1		

ND：検出せず

\*1 n=10の平均値

\*2 n=6

\*3 n=3の平均値

●カルベジロール錠10mg「TCK」

<無包装状態での安定性試験>

カルベジロール錠10mg「TCK」について、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

保存条件	試験項目	規格	結果			
			開始時	1箇月	2箇月	3箇月
温度 40±2℃ 遮光 気密容器	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	変化なし	変化なし	変化なし
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	9.3	6.2	6.2	6.4
	溶出性*2 (%)	30分間、70%以上 (最小値~最大値)	90.2~96.2	92.4~95.8	88.1~91.4	88.1~90.1
	定量*3 (%)	95.0%~105.0%	97.8	98.0	98.5	97.6
湿度 25±1℃ 75±5%RH 遮光 開放	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	変化なし	変化なし	変化なし
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	9.3	4.7	4.4	4.9
	溶出性*2 (%)	30分間、70%以上 (最小値~最大値)	90.2~96.2	92.1~96.5	85.8~92.5	85.7~90.8
	定量*3 (%)	95.0%~105.0%	97.8	98.5	98.1	96.6

保存条件	試験項目	規格	結果	
			開始時	60万lx・hr
光 温度 なりゆき 1000lx/hr 気密容器	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	変化なし
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	9.3	5.8
	溶出性*2 (%)	30分間、70%以上 (最小値~最大値)	90.2~96.2	85.4~90.8
	定量*3 (%)	95.0%~105.0%	97.8	96.3

\*1 n=10の平均値

\*2 n=6

\*3 n=3の平均値

●カルベジロール錠20mg「TCK」

<無包装状態での安定性試験>

カルベジロール錠20mg「TCK」について、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

保存条件	試験項目	規格	結果			
			開始時	1箇月	2箇月	3箇月
温度 40±2℃ 遮光 気密容器	性状	白色~微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色~微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
	硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	8.5	7.4	7.6	7.2
	溶出性*2 (%)	30分間、80%以上 (最小値~最大値)	91.9~93.4	91.0~92.2	91.0~91.9	91.3~92.5
	定量*3 (%)	95.0%~105.0%	99.1	98.0	96.5	96.7



保存条件		試験項目	規格	結果			
				開始時	1箇月	2箇月	3箇月
湿度	25±1℃ 75±5%RH 遮光 開放	性状	白色～微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	8.5	5.0	4.6	4.9
		溶出性*2 (%)	30分間、80%以上 (最小値～最大値)	91.9～93.4	91.6～93.8	91.0～94.1	90.4～92.9
		定量*3 (%)	95.0%～105.0%	99.1	98.3	97.5	97.2

保存条件		試験項目	規格	結果	
				開始時	60万lx・hr
光	温度 なりゆき 1000lx/hr 気密容器	性状	白色～微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg以上 (参考)	8.5	7.5
		溶出性*2 (%)	30分間、80%以上 (最小値～最大値)	91.9～93.4	89.2～91.0
		定量*3 (%)	95.0%～105.0%	99.1	96.3

\*1 n=10の平均値

\*2 n=6

\*3 n=3の平均値

## 5. 調製法及び溶解後の安全性

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<sup>2)</sup>

### 【溶出挙動における類似性】

#### ●カルベジロール錠1.25mg「TCK」

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### ●カルベジロール錠2.5mg「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法

#### 試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH5.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm(pH6.8)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

#### 判定基準

##### pH1.2

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

##### pH5.0

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な時点(15分<sup>注1)</sup>)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

##### pH6.8

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(10分及び45分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

##### 水

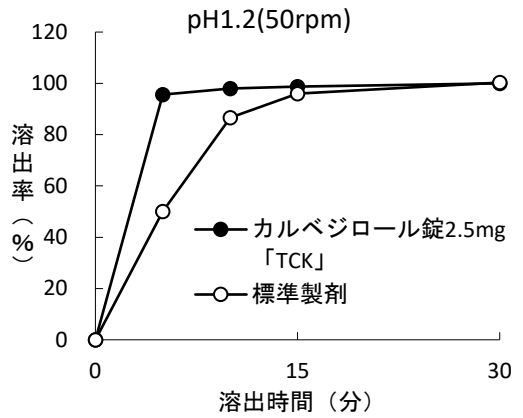
標準製剤が規定された試験時間(30分<sup>注2)</sup>)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点(5分)、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

##### pH6.8(100rpm)

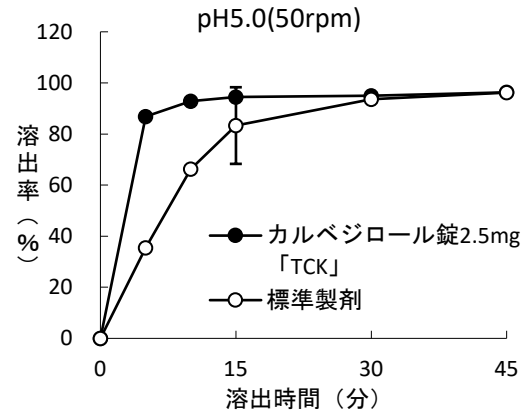
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点(10分及び30分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

注1) 比較時点が15分未満となるため、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従って比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。

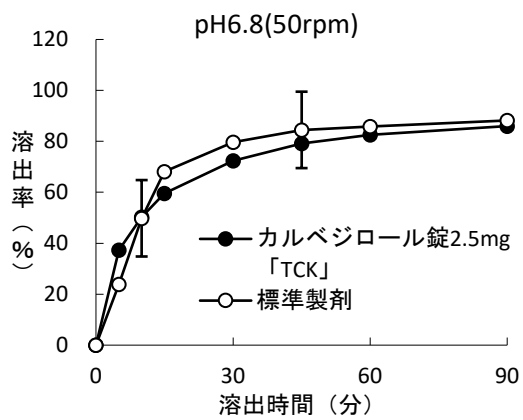
注2) 溶出した測定対象成分が分解、反応、析出などによって見かけ上減少したため、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関するQ&Aに従い、極大となる溶出率を示す時間を規定時間とした。



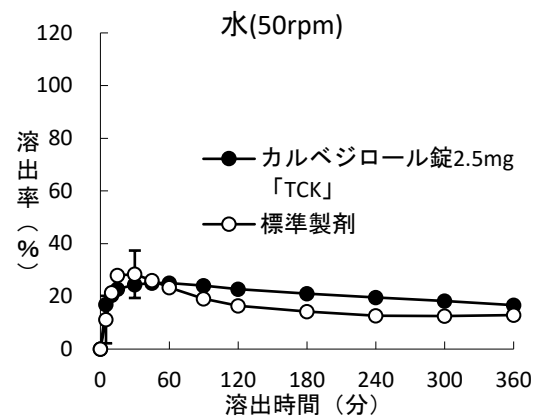
n = 12



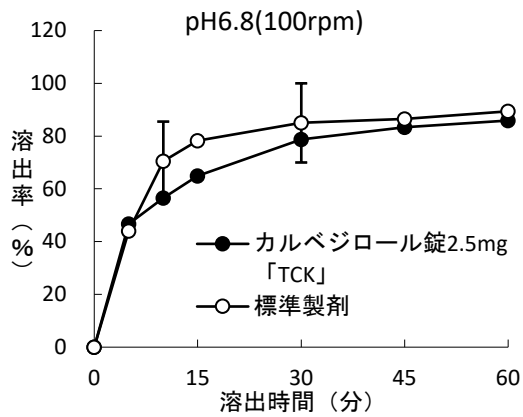
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

○ pH5. 0、pH6. 8(50rpm、100rpm):  
標準製剤の平均溶出率±15%  
● 水: 標準製剤の平均溶出率±9%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、2.5mg)	カルベジローレル錠 2.5mg「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	96.0	98.8	範囲内
		pH5.0	15分	83.3	94.5	範囲内
		pH6.8	10分	49.8	50.3	範囲内
			45分	84.5	79.2	範囲内
	水	5分	11.2	16.9	範囲内	
		30分	28.4	24.4	範囲内	
	100rpm	pH6.8	10分	70.5	56.5	範囲内
			30分	85.0	78.8	範囲内

(n=12)

●カルベジローレル錠10mg「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2001年5月31日付 医薬審発第786号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験第1液

pH5.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm(pH1.2)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

pH1.2(50rpm)

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%の範囲にある。

pH5.0、pH1.2(100rpm)

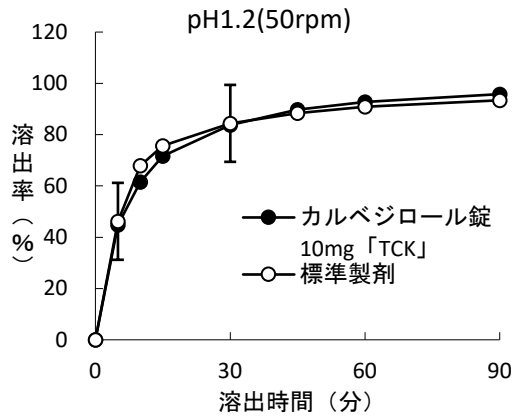
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH6.8

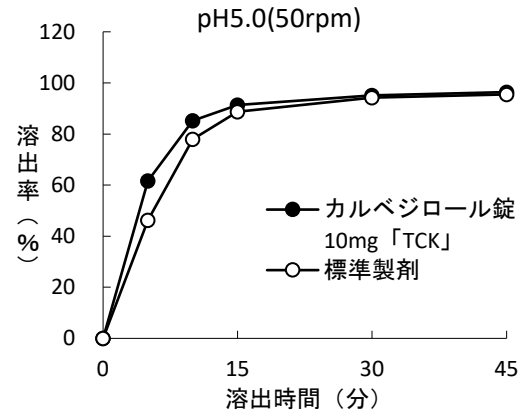
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点(10分及び30分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

水

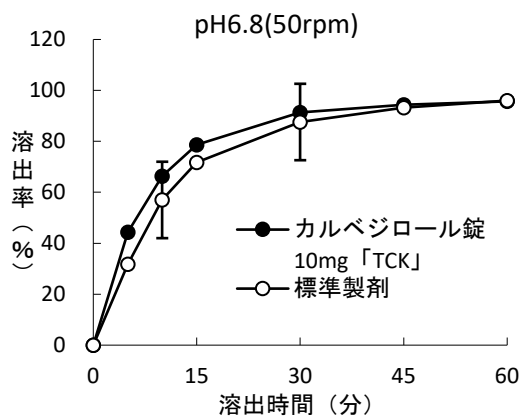
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点(5分)、及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。



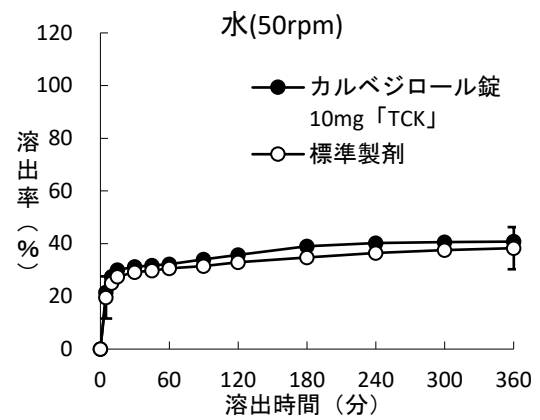
n = 12



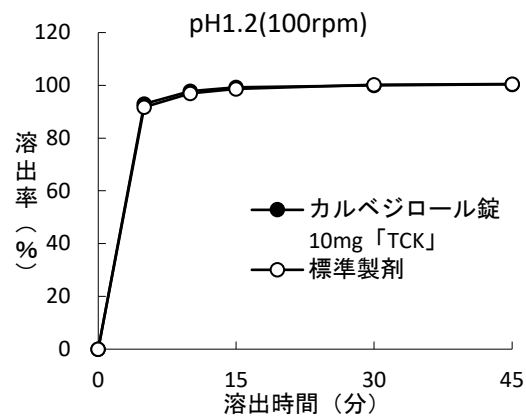
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12



pH1. 2 (50rpm)、pH6. 8: 標準製剤の平均溶出率±15%  
水: 標準製剤の平均溶出率±8%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、10mg)	カルベジローラ錠 10mg「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	5分	46.2	44.8	範囲内
			30分	84.4	83.7	範囲内
		pH5.0	15分	88.7	91.4	範囲内
			pH6.8	10分	57.0	66.4
		30分		87.6	91.4	範囲内
		水	5分	19.6	21.5	範囲内
	360分		38.3	40.8	範囲内	
	100rpm	pH1.2	15分	98.7	99.2	範囲内

(n=12)

●カルベジローラ錠20mg「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2001年5月31日付 医薬審発第786号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験第1液

pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm(pH3.0)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

pH1.2

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%及び±15%の範囲にある。

pH3.0(50rpm)

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%の範囲にある。

pH6.8

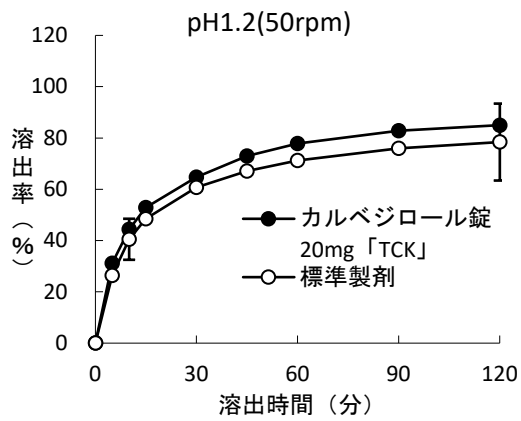
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点(10分及び45分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

水

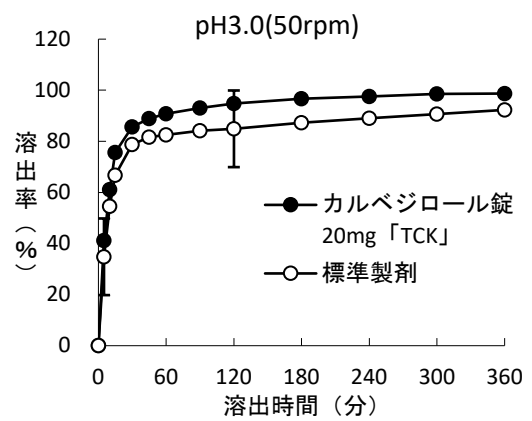
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点(5分)、及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。

pH3.0(100rpm)

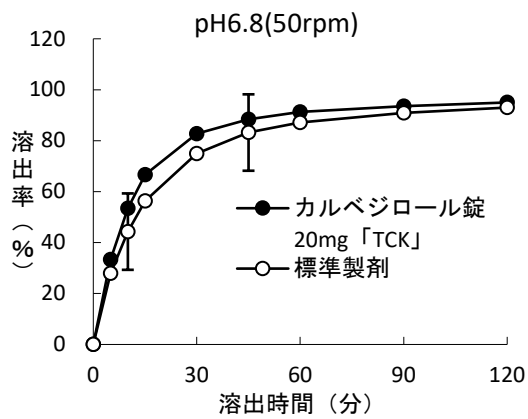
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。



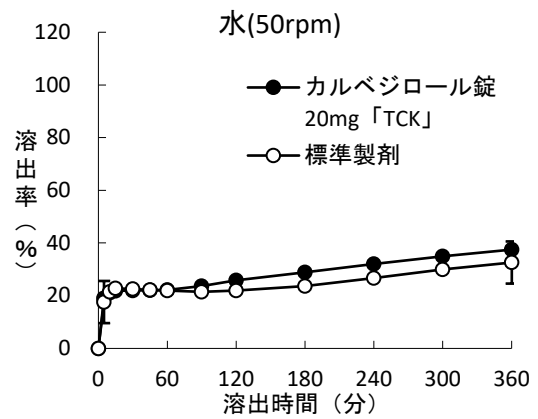
n = 12



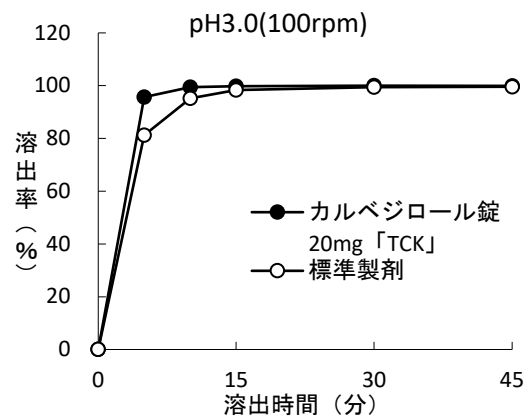
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

pH1.2(120分)、pH3.0(50rpm)、pH6.8: 標準製剤の平均溶出率±15%  

 pH1.2(10分)、水: 標準製剤の平均溶出率±8%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、20mg)	カルベジロール錠 20mg「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	10分	40.5	44.4	範囲内
			120分	78.4	85.0	範囲内
		pH3.0	5分	34.8	41.1	範囲内
			120分	84.9	94.8	範囲内
		pH6.8	10分	44.3	53.4	範囲内
			45分	83.2	88.4	範囲内
	水	5分	17.6	19.1	範囲内	
		360分	32.6	37.5	範囲内	
	100rpm	pH3.0	15分	98.3	99.8	範囲内

(n=12)

**【公的溶出規格への適合】**

カルベジロール錠1.25mg「TCK」、カルベジロール錠2.5mg「TCK」、カルベジロール錠10mg「TCK」及びカルベジロール錠20mg「TCK」は、日本薬局方医薬品各条に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

**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」の確認試験法による。

**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。

**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。

#### [用法及び用量に関連する使用上の注意]

1. 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、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。
  - (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、【用法及び用量】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

該当しない

#### (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、アモスラロール塩酸塩、アテノロールなど

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>3)</sup>

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。 $\beta$ 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。

#### (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<sup>4)</sup>

	Tmax(hr)	
カルベジロール錠2.5mg「TCK」	0.80±0.51	(Mean±S. D. ,n=24)
カルベジロール錠10mg「TCK」	1.05±0.43	(Mean±S. D. ,n=20)
カルベジロール錠20mg「TCK」	0.89±0.30	(Mean±S. D. ,n=20)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

##### 【生物学的同等性試験】

##### ●カルベジロール錠2.5mg「TCK」

カルベジロール製剤であるカルベジロール錠2.5mg「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はカルベジロール錠2.5mg「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の(S)-カルベジロール濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

##### ・治験デザイン

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 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は7日間とする。

##### ・投与条件

被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にカルベジロールを2.5mg含有するカルベジロール錠2.5mg「TCK」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは絶食とする。

##### ・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8及び12時間後の13時点とする。採血量は1回につき10mLとする。

##### ・分析法：LC/MS/MS法

#### <薬物動態パラメータ>

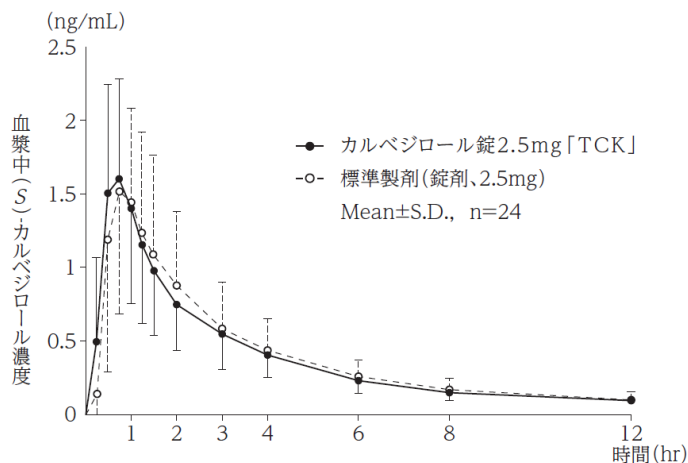
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→12hr</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルベジロール錠 2.5mg「TCK」	4.76±1.66	1.84±0.72	0.80±0.51	4.52±1.52
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	4.94±2.09	1.91±0.86	0.91±0.45	4.61±1.08

(Mean±S. D. ,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

表 カルベジロール錠2.5mg「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC <sub>0→12hr</sub>	$\log(0.92) \sim \log(1.08)$
Cmax	$\log(0.85) \sim \log(1.12)$



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。

#### ●カルベジロール錠10mg「TCK」

カルベジロール製剤であるカルベジロール錠10mg「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はカルベジロール錠10mg「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のカルベジロール濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

##### ・治験デザイン

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：2001年5月31日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期間の休薬期間は6日間とする。

##### ・投与条件

被験者に対して12時間の絶食下において、1錠中にカルベジロールを10mg含有するカルベジロール錠10mg「TCK」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは、絶食とする。

##### ・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、20分、40分、1、1.5、2、4、6、8及び12時間後の10時点とする。採血量は1回につき10mLとする。

##### ・分析法：HPLC法

<薬物動態パラメータ>

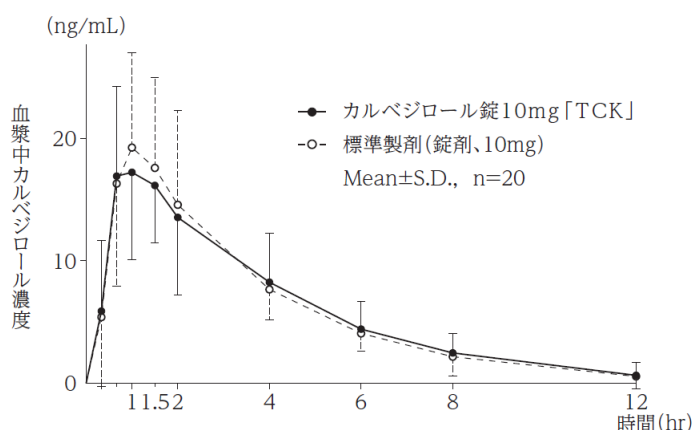
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→12hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルベジロール錠 10mg 「TCK」	73.87±32.32	20.72±6.79	1.05±0.43	3.06±1.06
標準製剤 (錠剤、10mg)	73.36±32.39	21.39±8.25	1.07±0.48	3.03±0.97

(Mean±S. D., n=20)

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) 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。

表 カルベジロール錠10mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC <sub>0→12hr</sub>	log(0.94)~log(1.07)
Cmax	log(0.89)~log(1.10)



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。

●カルベジロール錠20mg 「TCK」

カルベジロール製剤であるカルベジロール錠20mg「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はカルベジロール錠20mg「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のカルベジロール濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

・治験デザイン

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：2001年5月31日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期間の休薬期間は6日間とする。

・投与条件

被験者に対して12時間の絶食下において、1錠中にカルベジロールを20mg含有するカルベジロール錠20mg「TCK」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは、絶食とする。

- ・採血時点  
第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、20分、40分、1、1.5、2、4、6、8及び12時間後の10時点とする。採血量は1回につき10mLとする。
- ・分析法：HPLC法

<薬物動態パラメータ>

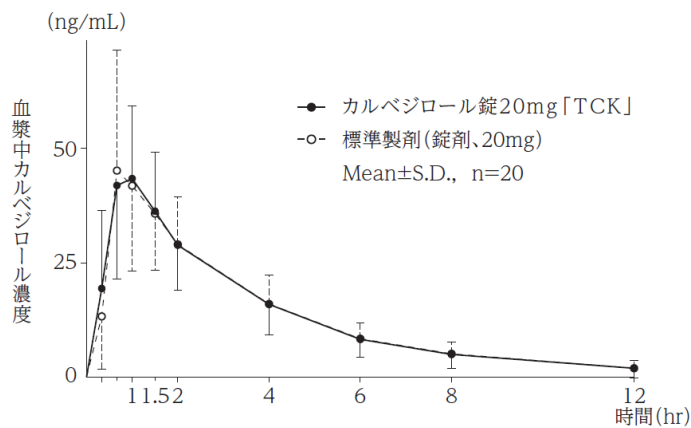
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→12hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルベジロール錠 20mg 「TCK」	159.72±62.41	47.24±17.69	0.89±0.30	3.02±1.07
標準製剤 (錠剤、20mg)	158.85±58.66	51.96±21.34	0.93±0.40	3.09±0.81

(Mean±S. D. ,n=20)

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) 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。

表 カルベジロール錠20mg 「TCK」 と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC <sub>0→12hr</sub>	log(0.93)~log(1.10)
Cmax	log(0.84)~log(1.04)



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。

●カルベジロール錠1.25mg「TCK」

カルベジロール錠1.25mg「TCK」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（2012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「TCK」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。

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C±0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH5.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm(pH6.8)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

平均溶出率

pH1.2、pH5.0

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH6.8 (50rpm、100rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（5分及び60分）

において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

水

標準製剤が規定された試験時間（45分<sup>注）</sup>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%の範囲にある。

注) 溶出した測定対象成分が分解、反応、析出などによって見かけ上減少したため、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関するQ&Aに従い、極大となる溶出率を示す時間を規定時間とした。

個々の溶出率

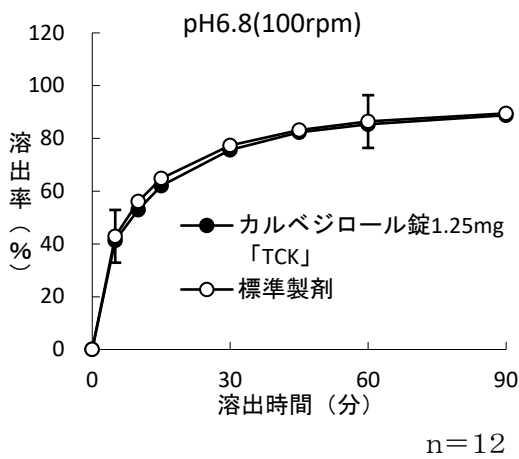
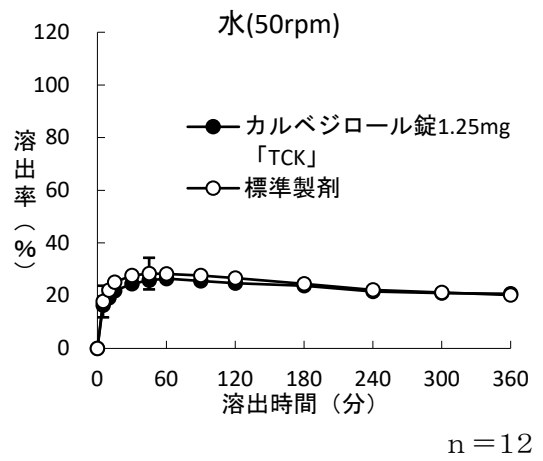
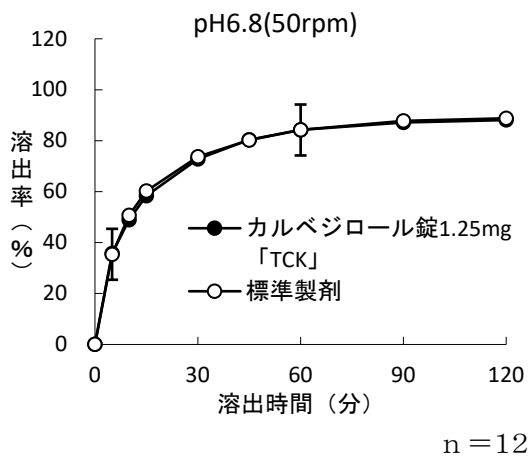
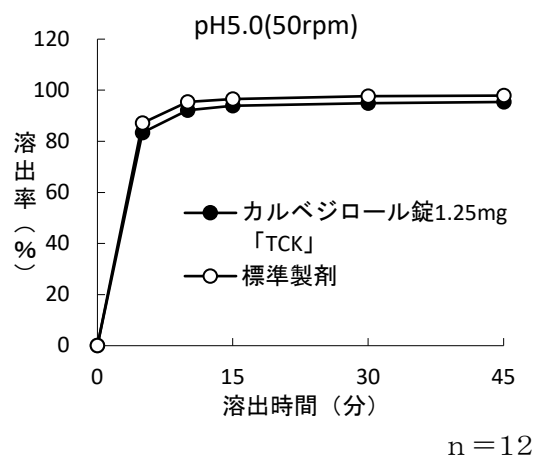
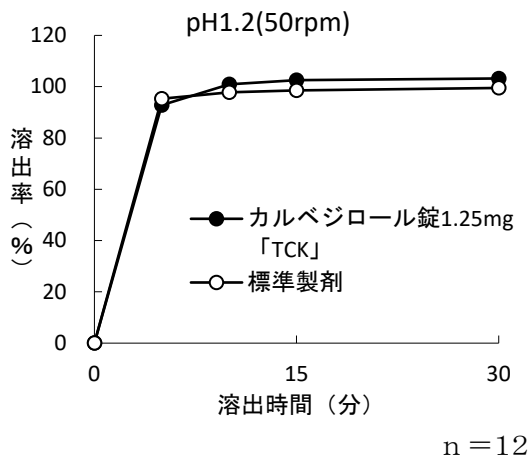
pH1.2、pH5.0、pH6.8 (50rpm、100rpm)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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い。

水

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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い。





○  
┌  
└

pH6.8(50rpm, 100rpm) :  
標準製剤の平均溶出率±10%  
水: 標準製剤の平均溶出率±6%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 <sup>注)</sup>	カルベジローレル錠 1.25mg「TCK」	結果
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	98.5	102.6	範囲内
		pH5.0	15分	96.5	93.9	範囲内
		pH6.8	5分	35.4	35.7	範囲内
			60分	84.2	84.2	範囲内
		水	5分	17.8	16.4	範囲内
			45分	28.4	25.8	範囲内
	100rpm	pH6.8	5分	42.9	41.3	範囲内
			60分	86.4	85.4	範囲内

(n=12)

注) 標準製剤としてカルベジローレル錠2.5mg「TCK」を使用

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の 平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±15%を 超える個数	±25%を 超える個数	
50rpm	pH1.2	15分	102.6	101.4～103.7	0	0	適合
	pH5.0	15分	93.9	89.8～98.1	0	0	適合
	pH6.8	60分	84.2	83.0～85.9	0	0	適合
100rpm	pH6.8	60分	85.4	83.4～87.1	0	0	適合

(n=12)

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の 平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±9%を 超える個数	±15%を 超える個数	
50rpm	水	45分	25.8	24.1～27.5	0	0	適合

(n=12)

**(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」の項を参照すること。

**(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**

該当資料なし

**(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
  - (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

## 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又はパラガングリオーマの患者（〔用法及び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

### 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」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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、投与量を減ず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〔血圧を更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ので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。
- (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ので、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

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。 用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。
血糖降下薬	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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	(1) 相互の薬剤の効果が減弱する。 (2) 血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	(1) 本剤の $\beta$ 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 $\beta$ 刺激作用により本剤の $\beta$ 遮断作用が抑制される。 (2) 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

#### (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。

- 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

	頻 度 不 明
過 敏 症	発疹、痒痒感等
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、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

頻度不明	
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

頻度不明	
過敏症	痒痒感、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
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、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 (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

1. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重大な副作用  
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。  
過敏症: 発疹、痒痒感等



## 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、更には穿孔をお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

## 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

(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「TCK」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠2.5mg「TCK」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠10mg「TCK」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠20mg「TCK」 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：カルベジロール 処方箋医薬品

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外装に表示（3年）

### 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

該当資料なし

#### (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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。  
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「TCK」  
PTP包装：100錠
- カルベジロール錠2.5mg「TCK」  
PTP包装：100錠  
バラ包装：500錠
- カルベジロール錠10mg「TCK」  
PTP包装：100錠、500錠  
バラ包装：500錠
- カルベジロール錠20mg「TCK」  
PTP包装：100錠

### 7. 容器の材質

- カルベジロール錠1.25mg「TCK」  
PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
- カルベジロール錠2.5mg「TCK」  
PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔  
バラ包装：ポリエチレン容器
- カルベジロール錠10mg「TCK」  
PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔  
バラ包装：ポリエチレン容器

- カルベジロール錠20mg「TCK」  
PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

#### 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  
同効薬：アロチノロール塩酸塩、アモスラロール塩酸塩、アテノロールなど

#### 9. 国際誕生年月日

#### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- カルベジロール錠1.25mg「TCK」  
製造販売承認年月日：2016年2月15日  
承認番号：22800AMX00314000
- カルベジロール錠2.5mg「TCK」  
製造販売承認年月日：2016年2月15日  
承認番号：22800AMX00315000
- カルベジロール錠10mg「TCK」  
製造販売承認年月日：2015年2月12日  
承認番号：22700AMX00299000  
(2005年2月21日 -旧販売名- カルベジロール錠10「タツミ」)
- カルベジロール錠20mg「TCK」  
製造販売承認年月日：2015年2月12日  
承認番号：22700AMX00300000  
(2005年2月21日 -旧販売名- カルベジロール錠20「タツミ」)

#### 11. 薬価基準収載年月日

- カルベジロール錠1.25mg「TCK」  
2016年6月17日
- カルベジロール錠2.5mg「TCK」  
2016年6月17日
- カルベジロール錠10mg「TCK」  
2015年6月19日  
(2005年7月8日 -旧販売名- カルベジロール錠10「タツミ」)
- カルベジロール錠20mg「TCK」  
2015年6月19日  
(2005年7月8日 -旧販売名- カルベジロール錠20「タツミ」)

#### 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

- カルベジロール錠1.25mg「TCK」  
該当しない
- カルベジロール錠2.5mg「TCK」  
2016年4月27日  
「頻脈性心房細動」の効能・効果並びに用法・用量を追加
- カルベジロール錠10mg「TCK」  
2016年4月6日  
「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」及び「頻脈性心房細動」の効能・効果並びに用法・用量を追加
- カルベジロール錠20mg「TCK」  
2016年4月6日  
「頻脈性心房細動」の効能・効果並びに用法・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番号	厚生労働省薬価基準 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1.25mg 「TCK」	124814201	2149032F3059	622481401
カルベジロール錠2.5mg 「TCK」	124815901	2149032F4055	622481501
カルベジロール錠10mg 「TCK」	116819801	2149032F1145	621681901
カルベジロール錠20mg 「TCK」	116820401	2149032F2150	621682001

**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) 辰巳化学株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十六改正 日本薬局方解説書
- 4) 辰巳化学株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II . 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

### **2. 海外における臨床支援情報**

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

#### (1) 粉砕

##### 粉砕時の安定性試験結果

##### ●カルベジロール錠1.25mg「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	2週間	4週間
25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	性状	(参考)	白色粉末と黄色フィルム剤の混合物	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1.7~1.9 (<0.3%)	ND	ND	ND
		RRT2.0~3.1 (<1.6%)	0.01	0.01	ND
		他最大 (<0.2%)	0.01	0.02	0.02
		カルベジロール以外の 合計 (<2.2%)	0.00	0.00	0.00
定量*1 (%)	95.0%~105.0%	99.8	99.6	99.5	

ND：検出せず

\*1 n=3の平均値

##### ●カルベジロール錠2.5mg「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	2週間	4週間
25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	性状	(参考)	白色粉末と白色フィルム剤の混合物	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質) (%)	RRT1.7~1.9 (<0.3%)	ND	ND	ND
		RRT2.0~3.1 (<1.6%)	0.01	0.01	ND
		他最大 (<0.2%)	0.00	0.01	ND
		カルベジロール以外の 合計 (<2.2%)	0.00	0.00	ND
定量*1 (%)	95.0%~105.0%	99.3	100.0	101.1	

ND：検出せず

\*1 n=3の平均値

##### ●カルベジロール錠10mg「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	2週間	4週間
室内散乱光 シャーレ開放	定量 (%)	95%~105%	100.1	94.5	94.6

●カルベジロール錠20mg「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	2週間	4週間
室内散乱光 シャーレ開放	定量 (%)	95%~105%	99.9	94.3	94.2

**(2) 崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性**

「内服薬 経管投与ハンドブック 第二版（監修：藤島一郎、執筆：倉田なおみ）、じほう」を参考に、製剤の崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性の試験を行った。

**試験方法**

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして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、更に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、破壊（乳棒で数回叩く）後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管チューブの注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入して経管チューブ内を洗うとき、経管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。

**判定方法**

水（約55℃）

製剤を55℃の温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

破壊→水

製剤を破壊した後に、55℃の温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

○：経管チューブを通過

△：時間をかければ崩壊しそうな状況、または経管チューブを閉塞する危険性がある

×：通過困難



**結果**

●カルベジロール錠1.25mg「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約55℃)		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	○			

●カルベジロール錠2.5mg「TCK」

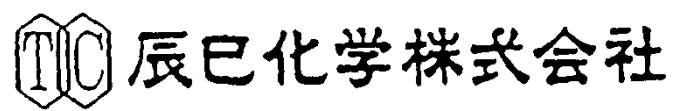
経管チューブサイズ	水 (約55℃)		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	○			

●カルベジロール錠10mg「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約55℃)		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	○			

●カルベジロール錠20mg「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約55℃)		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	○			



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地  
電話 (076) 247-1231 代表