

# 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「Me」**

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「Me」**

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「Me」**

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「Me」**

**CARVEDILOL Tablets 1.25mg・2.5mg・10mg・20mg「Me」**

剤	形	錠剤（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 1.25 mg 「Me」 : 1 錠中に日局カルベジロール 1.25 mg 含有 錠 2.5 mg 「Me」 : 1 錠中に日局カルベジロール 2.5 mg 含有 錠 10 mg 「Me」 : 1 錠中に日局カルベジロール 10.0 mg 含有 錠 20 mg 「Me」 : 1 錠中に日局カルベジロール 20.0 mg 含有			
一般名	和名：カルベジロール（JAN） 洋名：Carvedilol（JAN、INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載	発売年月日
	錠 1.25mg 「Me」	2018年2月15日	薬価基準収載	2018年6月15日
	錠 2.5mg 「Me」			
	錠 10mg 「Me」			
錠 20mg 「Me」				
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元 : <b>Meファルマ株式会社</b> 製造販売元 : <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 （Me ファルマ株式会社専用ダイヤル） TEL : (0120) 261-158、FAX : (03) 3272-2438 受付時間 9 時～17 時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/me-pharma/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/me-pharma/medical/</a>			

本 IF は 2023 年 5 月改訂(第 3 版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、IF 記載要領の一部改訂を行 IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

## 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 ..... 2
  - (1) 和名 ..... 2
  - (2) 洋名 ..... 2
  - (3) 名称の由来 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
  - (1) 和名 (命名法) ..... 2
  - (2) 洋名 (命名法) ..... 2
  - (3) ステム ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名 (命名法) ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
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
  - (1) 外観・性状 ..... 4
  - (2) 溶解性 ..... 4
  - (3) 吸湿性 ..... 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 ..... 4
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 4
  - (6) 分配係数 ..... 4
  - (7) その他の主な示性値 ..... 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
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状 ..... 5
  - (2) 製剤の物性 ..... 5
  - (3) 識別コード ..... 5
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 5
  - (2) 添加物 ..... 6
  - (3) その他 ..... 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 11
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) .. 11
7. 溶出性 ..... 11
8. 生物学的試験法 ..... 21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 21
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 21

11. 力価 ..... 21
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 21
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 21
14. その他 ..... 21

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 22
2. 用法及び用量 ..... 22
3. 臨床成績 ..... 23
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 23
  - (2) 臨床効果 ..... 23
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 23
  - (4) 探索的試験 ..... 23
  - (5) 検証的試験 ..... 23
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 ..... 23
    - 2) 比較試験 ..... 23
    - 3) 安全性試験 ..... 23
    - 4) 患者・病態別試験 ..... 24
  - (6) 治療的使用 ..... 24
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 ..... 24
    - 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 ..... 24

## 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 ..... 25
2. 薬理作用 ..... 25
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 25
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 25
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 25

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 26
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 26
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 26
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 26
  - (4) 中毒域 ..... 28
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 28
  - (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 ..... 28
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 28
  - (1) 解析方法 ..... 28
  - (2) 吸収速度定数 ..... 28
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 29
  - (4) 消失速度定数 ..... 29
  - (5) クリアランス ..... 29
  - (6) 分布容積 ..... 29
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 29
3. 吸収 ..... 29
4. 分布 ..... 29
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 29
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 29

(3) 乳汁への移行性	29
(4) 髄液への移行性	29
(5) その他の組織への移行性	29
5. 代謝	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	29
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分 子種	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	30
(1) 排泄部位及び経路	30
(2) 排泄率	30
(3) 排泄速度	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
<b>Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
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	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	32
8. 副作用	34
(1) 副作用の概要	34
(2) 重大な副作用と初期症状	34
(3) その他の副作用	34
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	35
(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	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験 法	35
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36
11. 小児等への投与	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
13. 過量投与	36
14. 適用上の注意	37
15. その他の注意	37
16. その他	37

<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	38
(1) 薬効薬理試験	38
(2) 副次的薬理試験	38
(3) 安全性薬理試験	38
(4) その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 生殖発生毒性試験	38
(4) その他の特殊毒性	38
<b>Ⅹ. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	39
(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)	39
(3) 調剤時の留意点について	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41
<b>Ⅺ. 文献</b>	
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42
<b>Ⅻ. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
<b>Ⅻ. 備考</b>	
その他の関連資料	46

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

カルベジロールは交感神経 $\alpha$ 及び $\beta$ 受容体拮抗薬であり、主に $\beta$ 遮断作用により血圧を下げる。 $\beta$ 遮断薬の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 $\alpha$ 遮断作用を付加している<sup>1)</sup>。

カルベジロール錠 1.25 mg「Me」とカルベジロール錠 2.5 mg「Me」及びカルベジロール錠 10 mg「Me」とカルベジロール錠 20 mg「Me」は、それぞれ薬食審査発第 0229 号（平成 24 年 2 月 29 日付）及び医薬審発第 786 号（平成 13 年 5 月 31 日付）に基づき、Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として申請し、2018 年 2 月に製造販売承認を取得、2018 年 6 月に発売した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 下記の適応症を有する。

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

(2) 副作用

重大な副作用（頻度不明）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」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 1.25 mg 「Me」  
カルベジロール錠 2.5 mg 「Me」  
カルベジロール錠 10 mg 「Me」  
カルベジロール錠 20 mg 「Me」

#### (2) 洋名

CARVEDILOL Tablets 1.25 mg 「Me」  
CARVEDILOL Tablets 2.5 mg 「Me」  
CARVEDILOL Tablets 10 mg 「Me」  
CARVEDILOL Tablets 20 mg 「Me」

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「Me」

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

カルベジロール (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

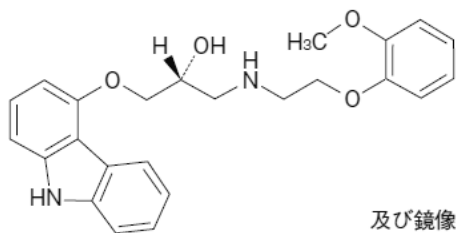
Carvedilol (JAN、INN)

#### (3) ステム

vasodilators : -dilol<sup>2)</sup>

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

## 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

カルベジロールは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

本品は酢酸（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。

各種 pH 溶媒に対する溶解度<sup>3)</sup>

溶媒 (37°C)	溶解度
pH1.2	$344 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ 以上
pH4.0	$6.4 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$
pH6.8	$25.9 \mu\text{g/mL}$
水	$22.4 \mu\text{g/mL}$

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない<sup>4)</sup>。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：114～119°C<sup>4)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa:7.8 (第二アミノ基、滴定法)<sup>3)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液（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<sup>5)</sup>。

- 1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）
- 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<sup>5)</sup>。

- 0.1mol/L 過塩素酸で滴定（電位差滴定法）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	性状	外形			大きさ	識別コード 表示部位
		表	裏	側面		
カルベジロール錠 1.25mg 「Me」	黄色の楕円形 割線入り フィルムコー ティング錠				長径 10.1mm 短径 5.1mm 厚さ 3.2mm 重量 135mg	製剤本体 PTP シート
カルベジロール錠 2.5mg 「Me」	白色の楕円形 割線入り フィルムコー ティング錠				長径 10.1mm 短径 5.1mm 厚さ 3.2mm 重量 135mg	
カルベジロール錠 10mg 「Me」	黄色の フィルムコー ティング錠				直径 6.8mm 厚さ 3.6mm 重量 117mg	
カルベジロール錠 20mg 「Me」	白色～微黄白色の 割線入り フィルムコー ティング錠				直径 8.7mm 厚さ 3.3mm 重量 182mg	

#### (2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 7. 溶出性」の項を参照のこと。

#### (3) 識別コード

カルベジロール錠 1.25mg 「Me」：MeP012

カルベジロール錠 2.5mg 「Me」：MeP013

カルベジロール錠 10mg 「Me」：MeP014

カルベジロール錠 20mg 「Me」：MeP015

#### (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

1 錠中に下記の成分を含有する。

販売名	有効成分
カルベジロール錠 1.25mg 「Me」	日局カルベジロール 1.25 mg
カルベジロール錠 2.5mg 「Me」	日局カルベジロール 2.5 mg
カルベジロール錠 10mg 「Me」	日局カルベジロール 10.0 mg
カルベジロール錠 20mg 「Me」	日局カルベジロール 20.0 mg

## (2) 添加物

1錠中にそれぞれ下記の成分を含有する。

販売名	添加物
カルベジロール錠 1.25mg 「Me」	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
カルベジロール錠 2.5mg 「Me」	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ
カルベジロール錠 10mg 「Me」	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
カルベジロール錠 20mg 「Me」	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

## (3) その他

該当資料なし

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

カルベジロール錠 1.25mg 「Me」<sup>6)、7)</sup>

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				製剤均一性 (判定値) <sup>*3</sup>	1.4~2.3	1.4~3.5
				溶出性 (%)	93.6~101.5	95.2~100.3
				含量 (対表示量%)	97.5~99.1	97.3~98.8

\*1：黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠

\*2：日本薬局方「カルベジロール錠」の確認試験に適合

\*3：日本薬局方 含量均一性試験 (判定値が15.0を超えないときは適合)

包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6ヵ月) の結果、カルベジロール錠 1.25mg 「Me」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。

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	40℃	無包装 (遮光、気密)	3ヵ月	性状		*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%)	相対保持時間 1.7～1.9のビーク・0.3%以下	ND*2	ND*2
					相対保持時間 2.0～3.1のビーク・1.6%以下	0.01	0.01
					上記以外の 最大類縁物質・ 0.2%以下	0.01	0.02
					総類縁物質・ 2.2%以下	0.00	0.00
				溶出性 (%) *3		97～99	97～99
				含量 (対表示量%)		99.8	99.1
				硬度 (kgf) *4		11.1	11.6
	25℃、 75%RH	無包装 (遮光、開放)	3ヵ月	性状		*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%)	相対保持時間 1.7～1.9のビーク・0.3%以下	ND*2	ND*2
					相対保持時間 2.0～3.1のビーク・1.6%以下	0.01	0.01
					上記以外の 最大類縁物質・ 0.2%以下	0.01	0.02
					総類縁物質・ 2.2%以下	0.00	0.00
				溶出性 (%) *3		97～99	97～99
				含量 (対表示量%)		99.8	100.9
				硬度 (kgf) *4		11.1	5.2
	1000lux (25℃、 60%RH)	無包装 (気密)	25日 60万 lux・hr	性状		*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%)	相対保持時間 1.7～1.9のビーク・0.3%以下	ND*2	ND*2
					相対保持時間 2.0～3.1のビーク・1.6%以下	0.01	0.01
					上記以外の 最大類縁物質・ 0.2%以下	0.01	0.06
					総類縁物質・ 2.2%以下	0.00	0.16
溶出性 (%) *3				97～99	97～99		
含量 (対表示量%)				99.8	97.6		
硬度 (kgf) *4				11.1	10.4		

\*1：黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠

\*2：検出されなかった

\*3：pH4.0、50回転、20分

\*4：参考値

カルベジロール錠 2.5mg 「Me」<sup>8)、9)</sup>

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				製剤均一性 (判定値) <sup>*3</sup>	1.5~2.5	0.9~2.8
				溶出性 (%)	92.9~101.7	92.5~97.9
				含量 (対表示量%)	97.9~99.6	98.5~100.7
		バラ包装 (ポリエチレン製容器入り)		性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				製剤均一性 (判定値) <sup>*3</sup>	1.5~2.5	1.2~2.6
				溶出性 (%)	92.9~101.7	92.3~99.3
				含量 (対表示量%)	97.9~99.6	98.7~99.9

\*1：白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠

\*2：日本薬局方「カルベジロール錠」の確認試験に適合

\*3：日本薬局方 含量均一性試験 (判定値が15.0を超えないときは適合)

包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6ヵ月) の結果、カルベジロール錠 2.5mg 「Me」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。

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	40℃	無包装 (遮光、気密)	3ヵ月	性状	*1	*1	
				純度試験 類縁物質 (%)	相対保持時間 1.7~1.9のビーク・0.3%以下	ND <sup>*2</sup>	ND <sup>*2</sup>
					相対保持時間 2.0~3.1のビーク・1.6%以下	0.01	0.01
					上記以外の 最大類縁物質・ 0.2%以下	0.00	0.01
					総類縁物質・ 2.2%以下	0.00	0.00
				溶出性 (%) <sup>*3</sup>	97~100	97~99	
				含量 (対表示量%)	99.3	101.0	
				硬度 (kgf) <sup>*4</sup>	9.7	9.5	

\*1：白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠

\*2：検出されなかった

\*3：pH4.0、50回転、20分

\*4：参考値

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	25℃、 75%RH	無包装 (遮光、開放)	3ヵ月	性状		*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%)	相対保持時間 1.7～1.9のピーク・0.3%以下	ND*2	ND*2
					相対保持時間 2.0～3.1のピーク・1.6%以下	0.01	0.01
					上記以外の 最大類縁物質・ 0.2%以下	0.00	0.01
					総類縁物質・ 2.2%以下	0.00	0.00
				溶出性 (%) *3		97～100	96～99
				含量 (対表示量%)		99.3	99.9
	硬度 (kgf) *4		9.7	4.7			
	1000lux (25℃、 60%RH)	無包装 (気密)	25日 60万 lux・hr	性状		*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%)	相対保持時間 1.7～1.9のピーク・0.3%以下	ND*2	0.00
					相対保持時間 2.0～3.1のピーク・1.6%以下	0.01	0.03
					上記以外の 最大類縁物質・ 0.2%以下	0.00	0.12
					総類縁物質・ 2.2%以下	0.00	0.28
				溶出性 (%) *3		97～100	94～97
含量 (対表示量%)				99.3	99.1		
硬度 (kgf) *4		9.7	9.2				

\*1：白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠

\*2：検出されなかった

\*3：pH4.0、50回転、20分

\*4：参考値

#### カルベジロール錠 10mg 「Me」<sup>10)、11)</sup>

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性 (%) *3	84.9～97.3	82.6～93.6
				含量 (対表示量%)	99.0～101.9	99.2～100.9
		バラ包装 (ポリエチレン 製容器入り)		性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性 (%) *3	84.9～97.3	83.9～92.9
				含量 (対表示量%)	99.0～101.9	98.7～100.3

\*1：黄色のフィルムコーティング錠

\*2：申請時の規格及び試験方法に適合

\*3：日本薬局方外医薬品規格「カルベジロール10mg錠」溶出試験

包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6ヵ月) の結果、カルベジロール錠 10mg 「Me」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。

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	40℃	無包装 (遮光、気密)	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (%) *2	90.2~96.2	88.1~90.1
				含量 (対表示量%)	97.8	97.6
				硬度 (kgf) *3	9.3	6.4
	25℃、 75%RH	無包装 (遮光、開放)	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (%) *2	90.2~96.2	85.7~90.8
				含量 (対表示量%)	97.8	96.6
				硬度 (kgf) *3	9.3	4.9
	1000lux (温湿度なりゆき)	無包装 (気密)	25日 60万 lux・hr	性状	*1	*1
				溶出性 (%) *2	90.2~96.2	85.4~90.8
				含量 (対表示量%)	97.8	96.3
				硬度 (kgf) *3	9.3	5.8

\*1：黄色のフィルムコーティング錠

\*2：pH4.0、50回転、30分

\*3：参考値

#### カルベジロール錠 20mg 「Me」<sup>12)、13)</sup>

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性 (%) *3	94.3~103.2	90.4~102.3
				含量 (対表示量%)	99.4~100.9	98.7~100.7

\*1：白色のフィルムコーティング錠 (割線入り)

\*2：申請時の規格及び試験方法に適合

\*3：日本薬局方外医薬品規格「カルベジロール20mg錠」溶出試験

包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6ヵ月) の結果、カルベジロール錠 20mg 「Me」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。

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	40℃	無包装 (遮光、気密)	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (%) *2	91.9~93.4	91.3~92.5
				含量 (対表示量%)	99.1	96.7
				硬度 (kgf) *3	8.5	7.2
	25℃、 75%RH	無包装 (遮光、開放)	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (%) *2	91.9~93.4	90.4~92.9
				含量 (対表示量%)	99.1	97.2
				硬度 (kgf) *3	8.5	4.9
	1000lux (温湿度なりゆき)	無包装 (気密)	25日 60万 lux・hr	性状	*1	*1
				溶出性 (%) *2	91.9~93.4	89.2~91.0
				含量 (対表示量%)	99.1	96.3
				硬度 (kgf) *3	8.5	7.5

\*1：白色～微黄白色のフィルムコーティング錠 (割線入り)

\*2：pH4.0、75回転、30分

\*3：参考値

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

＜溶出挙動における同等性＞

カルベジロール錠 1.25 mg 「Me」<sup>14)</sup>

「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 日付）

試験方法：日局一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

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

試験回数：各 12 ベッセル

判定基準：

平均溶出率

＜pH1.2、50 回転＞、＜pH5.0、50 回転＞

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

＜pH6.8、50 回転＞、＜pH6.8、100 回転＞

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

＜水、50 回転＞

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、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、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が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。

個々の溶出率

＜pH1.2、50 回転＞、＜pH5.0、50 回転＞、＜pH6.8、100 回転＞

標準製剤の平均溶出率が 85%（徐放性製剤では 80%）以上に達するとき、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。

＜pH6.8、50 回転＞

標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%（徐放性製剤では 80%）に達しないとき、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い。

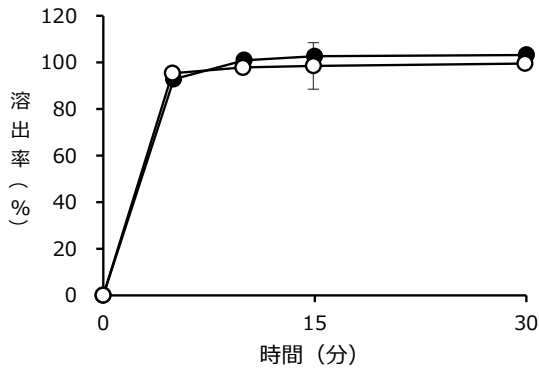


<水、50回転>

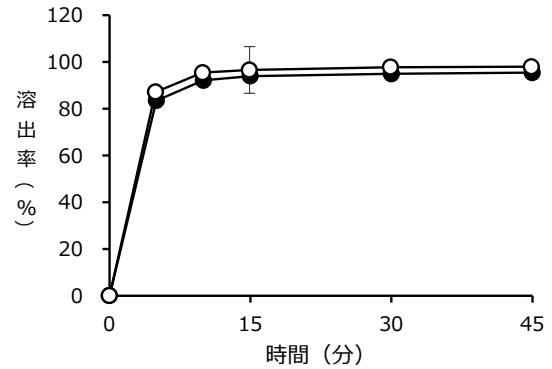
標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

試験結果：カルベジロール錠 1.25 mg「Me」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」に基づき、カルベジロール錠 2.5 mg「Me」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。

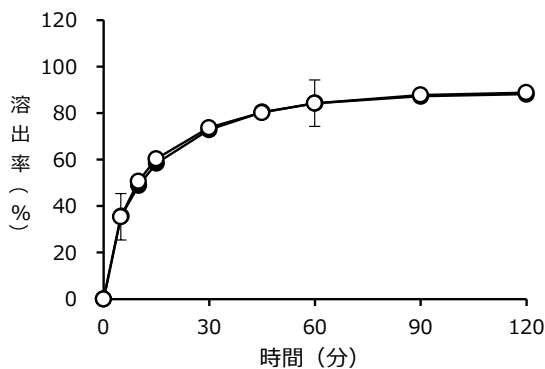
試験液① pH1.2、50回転



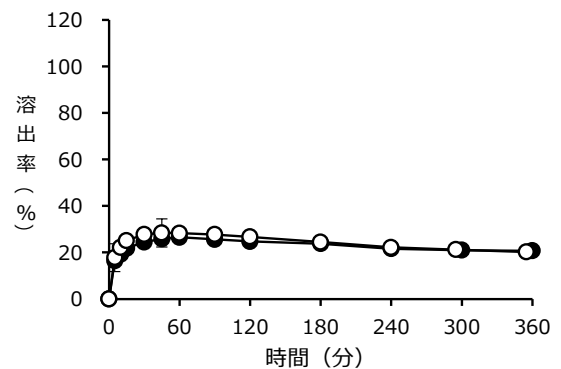
試験液② pH5.0、50回転



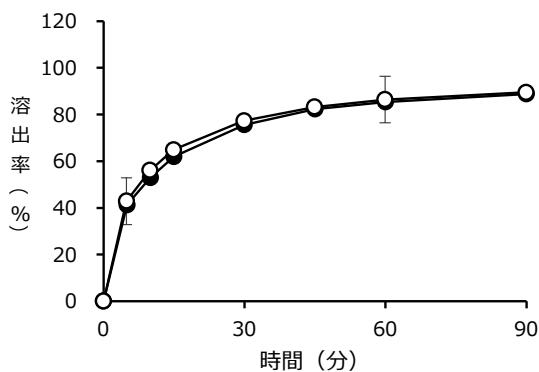
試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



試験液③ pH6.8、100回転



● 試験製剤 (カルベジロール錠 1.25 mg「Me」)  
○ 標準製剤 (カルベジロール錠 2.5 mg「Me」)  
○ 判定時点における同等性判定基準範囲  
n=12

図 カルベジロール錠 1.25 mg「Me」の溶出挙動における同等性

表 カルベジロール錠1.25mg「Me」の溶出挙動における同等性  
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準製剤 (カルベジロール錠 2.5mg「Me」)	試験製剤 (カルベジロール錠 1.25mg「Me」)	
50 回転	pH1.2	15 分	98.5	102.6	適合
	pH5.0	15 分	96.5	93.9	適合
	pH6.8	5 分	35.4	35.7	適合
		60 分	84.2	84.2	適合
	水	5 分	17.8	16.4	適合
		45 分	28.4	25.8	適合
100 回転	pH6.8	5 分	42.9	41.3	適合
		60 分	86.4	85.4	適合

\*：それぞれの試験条件における判定基準は、P. 11 を参照

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時点	溶出率		判定*
回転数	試験液		個々の溶出率 (%)	平均溶出率(%) ±S. D.	
50 回転	pH1.2	15 分	102.1、101.4、101.9、103.0、102.9、103.0 101.7、102.6、103.4、103.7、103.5、101.7	102.6±0.8	適合
	pH5.0	15 分	91.2、90.6、93.1、89.8、90.6、91.1 95.4、98.1、95.4、96.3、97.4、97.2	93.9±3.1	適合
	pH6.8	60 分	84.0、83.0、84.1、85.1、84.2、83.2 84.0、85.4、85.9、84.5、83.4、83.7	84.2±0.9	適合
	水	45 分	26.3、25.6、27.5、27.4、26.0、26.2 24.7、24.9、26.2、24.1、24.9、25.7	25.8±1.0	適合
100 回転	pH6.8	60 分	87.1、86.2、86.9、87.0、85.1、85.6 83.5、86.2、85.0、84.9、84.2、83.4	85.4±1.3	適合

\*：それぞれの試験条件における判定基準は、P. 11～12 を参照

(n=12)

<溶出挙動における類似性>

カルベジロール錠 2.5 mg 「Me」<sup>15)</sup>

「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 日付)、  
「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」厚生労働省医薬食品局審査管理課事務  
連絡 (平成 24 年 2 月 29 日付)

試験方法：日局一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

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

試験回数：各 12 ベッセル

判定基準：

<pH1.2、50 回転>

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

<pH5.0、50 回転\* >、<pH6.8、100 回転>

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

<pH6.8、50 回転>

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

<水、50 回転>

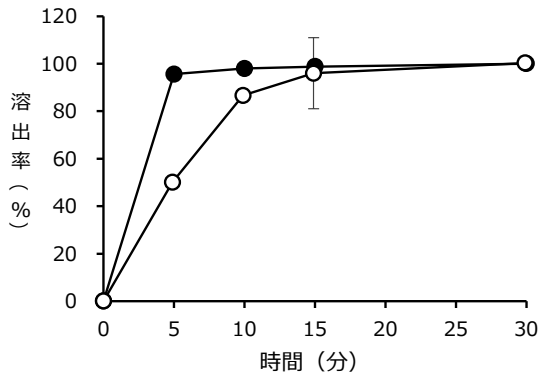
標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、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、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が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

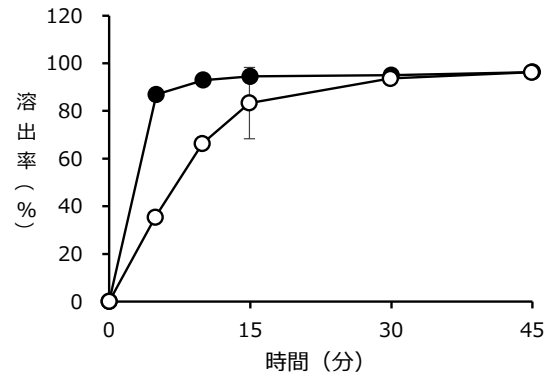
\*比較時点が 15 分未満となる場合、比較時点として溶出挙動の評価を行ってもよい。

試験結果：カルベジロール錠 2.5 mg 「Me」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において類似性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は類似していると判定された。

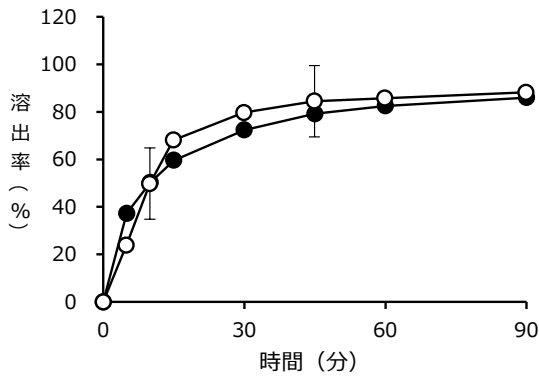
試験液① pH1.2、50回転



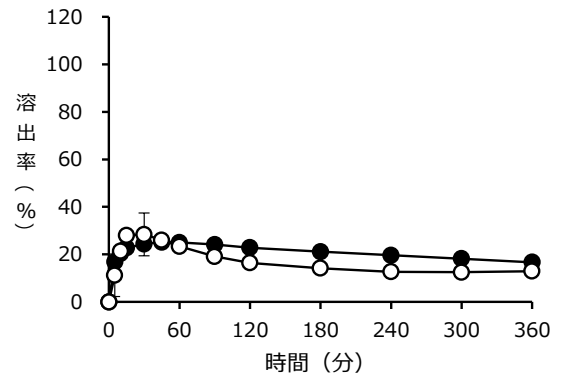
試験液② pH5.0、50回転



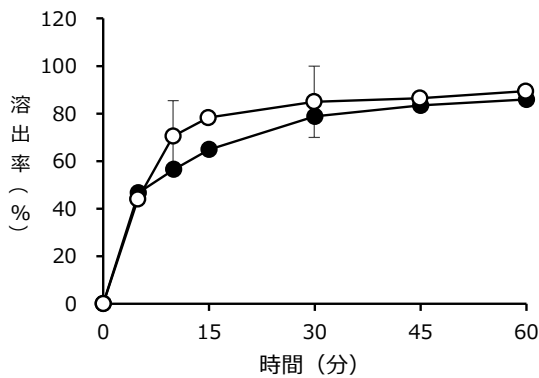
試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



試験液③ pH6.8、100回転



● 試験製剤 (カルベジロール錠 2.5 mg「Me」)  
 ○ 標準製剤 (錠剤、2.5 mg)  
 ○ 判定時点における類似性判定基準範囲  
 n=12

図 カルベジロール錠 2.5 mg「Me」の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)

表 カルベジロール錠2.5mg「Me」の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		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*1
回転数	試験液		標準製剤 (錠剤、2.5mg)	カルベジロール錠 2.5mg「Me」	
50 回転	pH1.2	15 分	96.0	98.8	適合
	pH5.0*2	15 分	83.3	94.5	適合
	pH6.8	10 分	49.8	50.3	適合
		45 分	84.5	79.2	適合
	水	5 分	11.2	16.9	適合
		30 分*3	28.4	24.4	適合
100 回転	pH6.8	10 分	70.5	56.5	適合
		30 分	85.0	78.8	適合

(n=12)

\*1：それぞれの試験条件における判定基準は、P.14を参照

\*2：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。

\*3：溶出した測定対象成分が分解、反応、析出などによって平均溶出率が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(30分)を規定時間(比較時点)とした。

<溶出挙動における同等性>

カルベジロール錠 10 mg「Me」<sup>16)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」医薬審発第786号(平成13年5月31日付)

試験方法：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液

② pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

④ 水

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

試験回数：各12ベッセル

判定基準：

<pH1.2、50回転>

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又はf2関数の値は45以上である。

<pH5.0、50回転>、<pH1.2、100回転>

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15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、50回転>

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

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、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± $\alpha$ %の範囲にある。 $\alpha$ は、溶出率が50%以上の場合には15、50%未満の場合には8とする。又はf2関数の値は溶出率が50%以上の場合には50以上、50%未満の場合には55以上である。

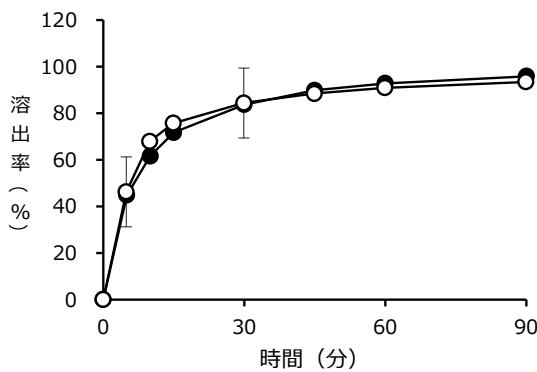
<pH6.8、50回転>

標準製剤が15~30分に平均85%以上溶出する場合

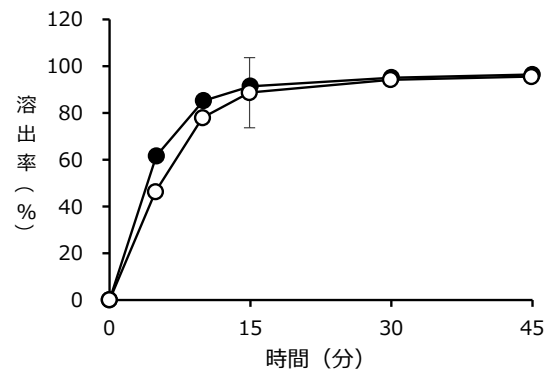
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又はf2関数の値は45以上である。

試験結果：カルベジロール錠10mg「Me」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において同等性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は同等と判定された。

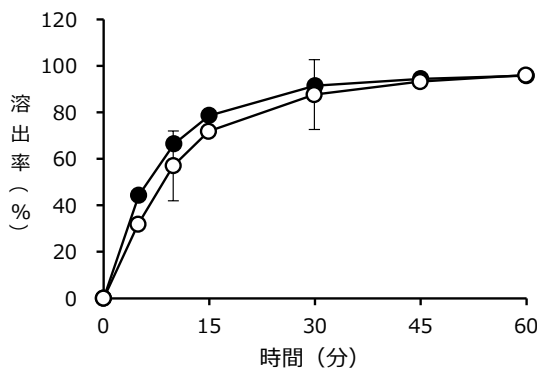
試験液① pH1.2、50回転



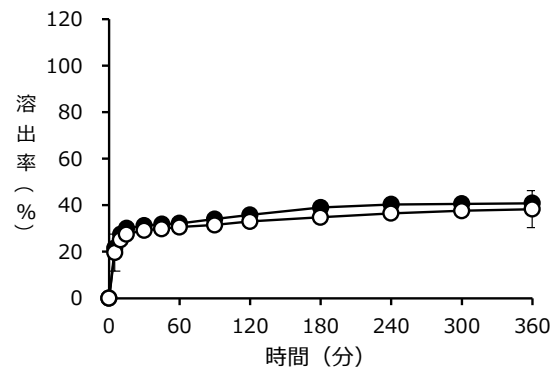
試験液② pH5.0、50回転



試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



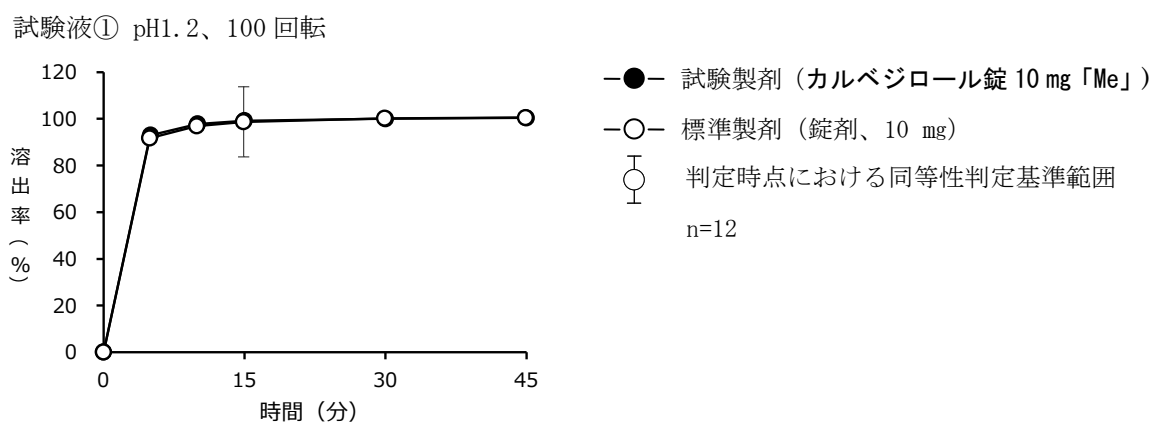


図 カルベジロール錠 10 mg 「Me」 の溶出挙動における同等性  
(試験剤及び標準剤の平均溶出率の比較)

表 カルベジロール錠 10 mg 「Me」 の溶出挙動における同等性  
(試験剤及び標準剤の平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準剤 (錠剤、10mg)	カルベジロール錠 10mg 「Me」	
50 回転	pH1.2	5 分	46.2	44.8	適合
		30 分	84.4	83.7	適合
	pH5.0	15 分	88.7	91.4	適合
		pH6.8	10 分	57.0	66.4
	水		5 分	19.6	21.5
		360 分	38.3	40.8	適合
100 回転	pH1.2	15 分	98.7	99.2	適合

\* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 17 を参照

(n=12)

< 溶出挙動における同等性 >

カルベジロール錠 20 mg 「Me」<sup>17)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」医薬審発第 786 号 (平成 13 年 5 月 31 日付)

試験方法 : 日局一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

試験条件 :

試験液量 : 900mL

試験液温度 : 37 ± 0.5°C

試験液 : ① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

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

試験回数 : 各 12 ベッセル

判断基準：

<pH1.2、50回転>、<水、50回転>

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

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、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 $\pm \alpha$ %の範囲にある。 $\alpha$ は、溶出率が50%以上の場合には15、50%未満の場合には8とする。又はf2関数の値は溶出率が50%以上の場合には50以上、50%未満の場合には55以上である。

<pH3.0、50回転>、<pH6.8、50回転>

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15$ %の範囲にある。又はf2関数の値は45以上である。

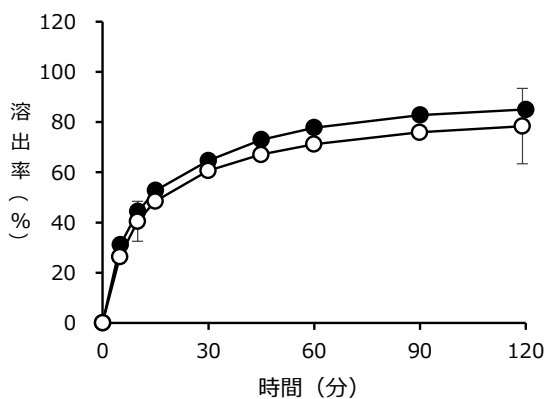
<pH3.0、100回転>

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

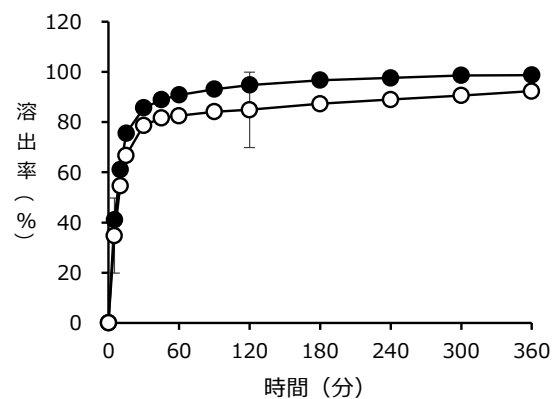
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15$ %の範囲にある。

試験結果：カルベジロール錠20mg「Me」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において同等性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は同等と判定された。

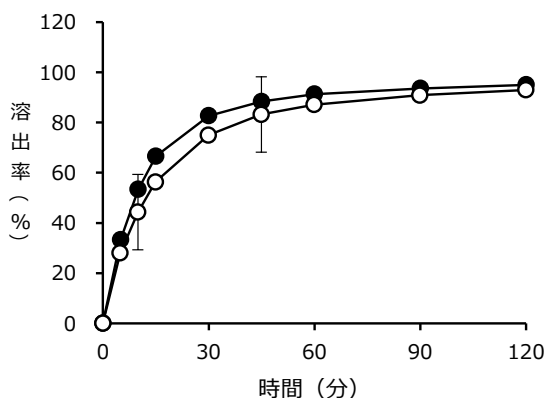
試験液① pH1.2、50回転



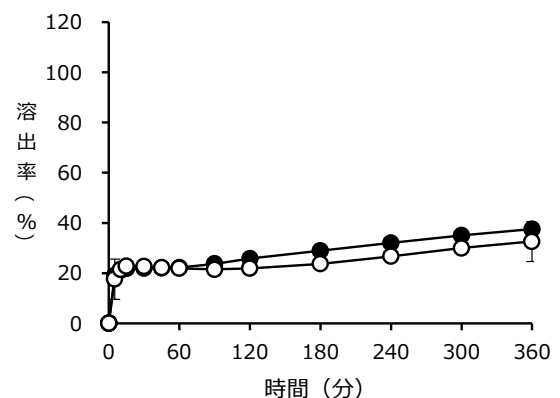
試験液② pH3.0、50回転



試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転





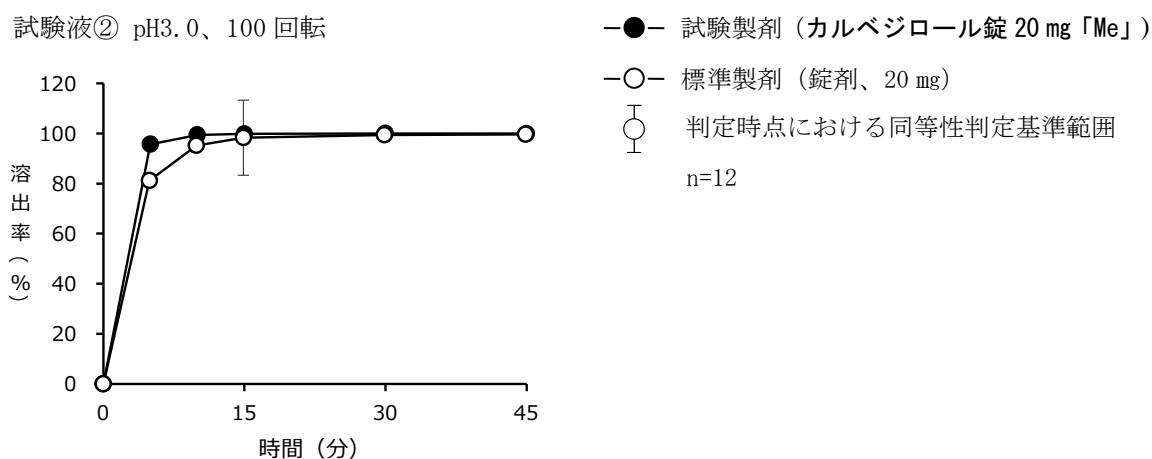


図 カルベジロール錠 20 mg 「Me」 の溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表 カルベジロール錠20mg 「Me」 の溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準製剤 (錠剤、20mg)	カルベジロール錠 20mg 「Me」	
50 回転	pH1.2	10 分	40.5	44.4	適合
		120 分	78.4	85.0	適合
	pH3.0	5 分	34.8	41.1	適合
		120 分	84.9	94.8	適合
	pH6.8	10 分	44.3	53.4	適合
		45 分	83.2	88.4	適合
水	5 分	17.6	19.1	適合	
	360 分	32.6	37.5	適合	
100 回転	pH3.0	15 分	98.3	99.8	適合

\* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 19 を参照

(n=12)

< 公的溶出規格への適合性 >

カルベジロール錠 1.25mg 「Me」、カルベジロール錠 2.5mg 「Me」、カルベジロール錠 10mg 「Me」及びカルベジロール錠 20mg 「Me」は、日本薬局方医薬品各条に定められたカルベジロール錠の溶出規格に適合していることが確認されている<sup>18~21)</sup>。

試験方法	回転数	試験液	販売名	規定時間	溶出規格	溶出率(%)	判定
溶出試験法 パドル法	毎分 50 回転	pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL	カルベジロール錠 1.25mg 「Me」	20 分	75%以上	97~101	適合
			カルベジロール錠 2.5mg 「Me」	20 分	75%以上	96~100	適合
	カルベジロール錠 10mg 「Me」		30 分	80%以上	97~100	適合	
	カルベジロール錠 20mg 「Me」		30 分	80%以上	96~99	適合	

## 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<sup>5)</sup>

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<sup>5)</sup>

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

日局「カルベジロール錠」における類縁物質について、次の記述<sup>1)</sup>がある。

1. 25 mg錠及び2.5 mg錠の試料溶液の carvedilol に対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 に検出される類縁物質は 0.3%以下及び 1.6%以下、試料溶液の carvedilol 及び上記以外の個々の類縁物質は 0.2%以下である。また、試料溶液の carvedilol 以外の個々の類縁物質の総計は 2.2%以下である。

また、10 mg錠及び20 mg錠の試料溶液の carvedilol に対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 に検出される類縁物質は 0.1%以下及び 0.4%以下、試料溶液の carvedilol 及び上記以外の個々の類縁物質は 0.1%以下である。また、試料溶液中の類縁物質の総計は 0.6%以下である。

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 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 1.25 mg	錠 2.5 mg	錠 10 mg	錠 20 mg
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・用量に関連する使用上の注意

- (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、2.5 mg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<sup>22)</sup>

ラベタロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩、アモスラロール塩酸塩など

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

カルベジロールは交感神経 $\alpha$ 及び $\beta$ 受容体拮抗薬であり、主に $\beta$ 遮断作用により血圧を下げる。  
 $\beta$ 遮断薬の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 $\alpha$ 遮断作用を付加している<sup>1)</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

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」  
薬食審査発第 0229 号（平成 24 年 2 月 29 日付）

#### カルベジロール錠 2.5mg 「Me」<sup>23)</sup>

カルベジロール錠 2.5mg 「Me」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カルベジロールとして 2.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中(S) - カルベジロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

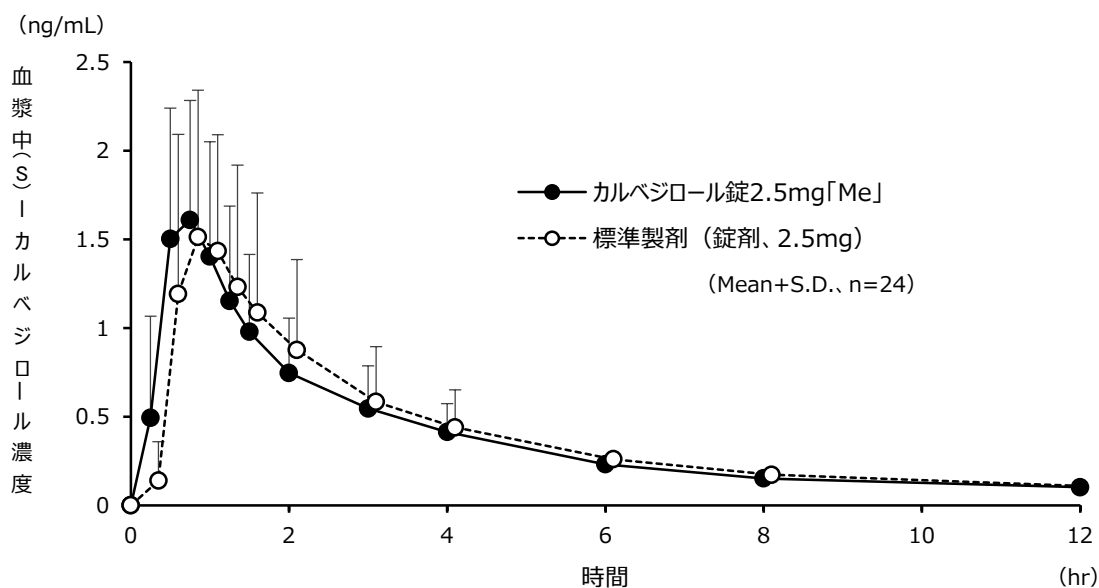


図 2.5mg 錠投与時の血漿中(S) - カルベジロール濃度推移

表 薬物動態パラメータ (2.5 mg単回経口投与時)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルベジロール錠 2.5mg 「Me」	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)

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

<溶出挙動における同等性>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」薬食審査発第 0229 号（平成 24 年 2 月 29 日付）

カルベジロール錠 1.25mg 「Me」<sup>14)</sup>

カルベジロール錠 1.25mg 「Me」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、カルベジロール錠 2.5mg 「Me」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。（「IV.7. 溶出性」の項参照）

<生物学的同等性試験>

「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 日付）

カルベジロール錠 10mg 「Me」<sup>24)</sup>

カルベジロール錠 10mg 「Me」と標準剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カルベジロールとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

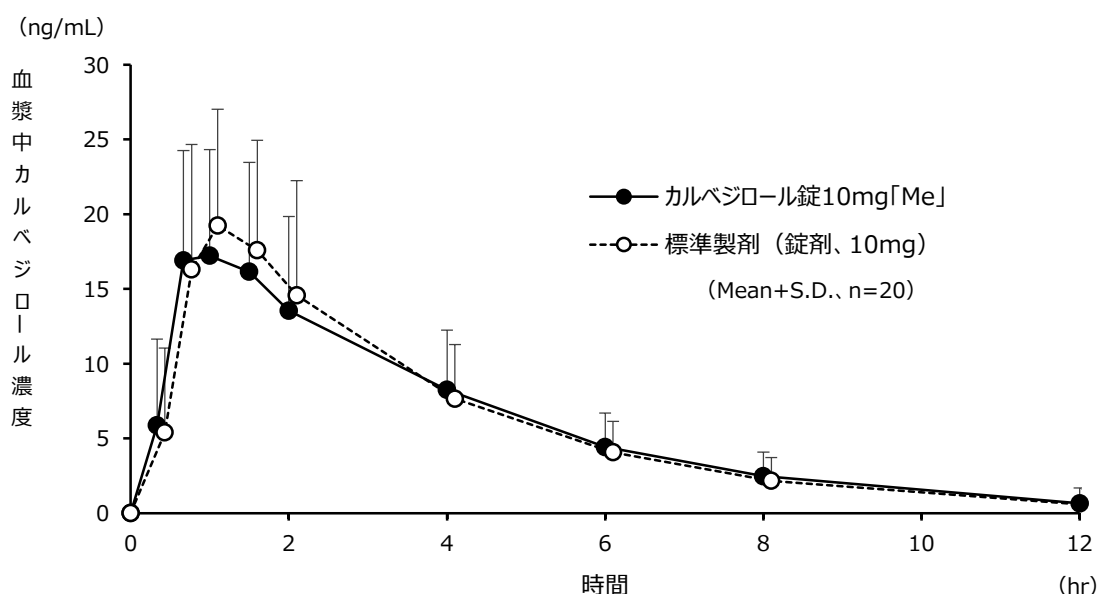


図 10mg 錠投与時の血漿中カルベジロール濃度推移

表 薬物動態パラメータ（10 mg単回経口投与時）

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

(Mean ± S. D. , n=20)

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



### カルベジロール錠 20mg 「Me」<sup>25)</sup>

カルベジロール錠 20mg 「Me」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（カルベジロールとして20mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

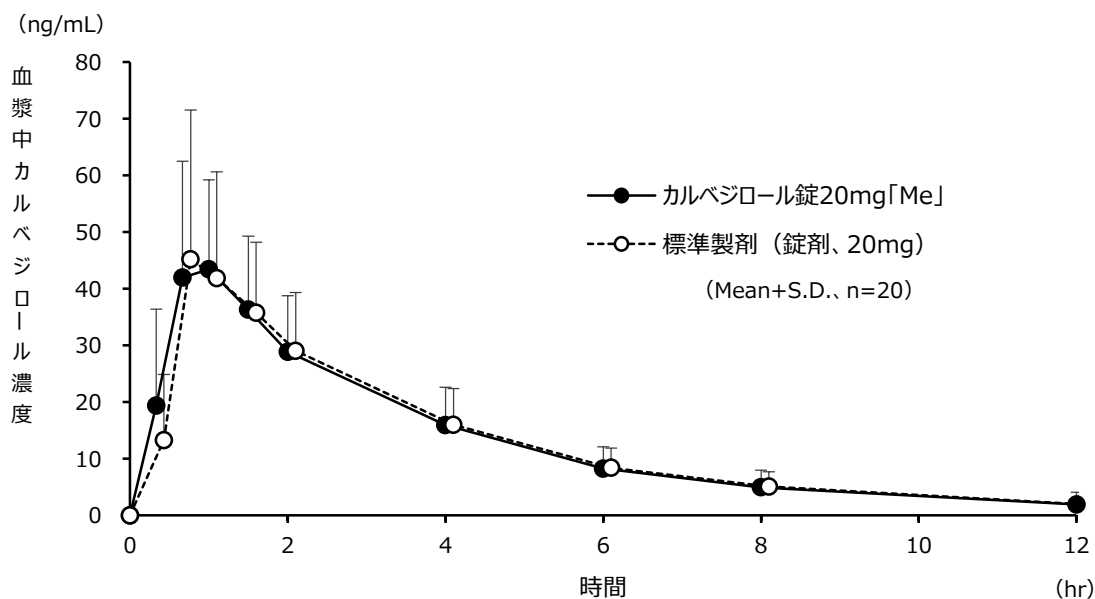


図 20mg 錠投与時の血漿中カルベジロール濃度推移

表 薬物動態パラメータ（20 mg単回経口投与時）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルベジロール錠 20mg 「Me」	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)

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

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (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

以下の報告がある<sup>26)</sup>。

<外国人データ>

健康成人男性にカルベジロール 12.5mg 静脈内投与および 50mg 経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 24%であった。

### (4) 消失速度定数

$k_{el} (hr^{-1})$  : 0.16853 ± 0.04966 (2.5 mg 単回経口投与時、Mean ± S. D., n=24)<sup>23)</sup>

0.24785 ± 0.06939 (10 mg 単回経口投与時、Mean ± S. D., n=20)<sup>24)</sup>

0.25789 ± 0.08672 (20 mg 単回経口投与時、Mean ± S. D., n=20)<sup>25)</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

ヒト血清たん白結合率は 94.2~96.1% (50~1,000ng/mL の濃度範囲)<sup>1)</sup>

## 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

「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

以下の報告がある<sup>4)</sup>。

<参考：動物>

<sup>14</sup>C-カルベジロールをラットに経口投与時、多くの組織で投与後 1~3 時間で最高濃度。投与後 1 時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

以下の報告がある<sup>1)</sup>。

主な分子種は CYP2D6、CYP2C9 である。

(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

以下の報告がある<sup>1)</sup>。

本剤は肝代謝胆汁排泄型である。

(2) 排泄率

該当資料なし

以下の報告がある<sup>1)</sup>。

健康成人に 20mg 単回経口投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は約 0.2%、糞中未変化体排泄率は約 22.7%であった。

(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

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

### 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のある心不全患者 [心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- (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

### 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

### 重要な基本的注意

- 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

該当資料なし

### (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。
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。
  - ア. 高度な徐脈
  - イ. ショック
  - ウ. 完全房室ブロック
  - エ. 心不全
  - オ. 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

#### 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、そう痒感等
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

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
<b>②慢性心不全</b>	
種類\頻度	頻 度 不 明
過 敏 症	そう痒感、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

**禁忌** (次の患者には投与しないこと)

(10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**重大な副作用** (頻度不明)

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。

**その他の副作用**

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、そう痒感等

**②慢性心不全**

種類\頻度	頻 度 不 明
-------	---------



過敏症	そう痒感、発疹等
-----	----------

## 9. 高齢者への投与

### 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

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

(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〕

### 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

### 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

##### 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

該当資料なし

#### 16. その他

該当資料なし

## 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

（「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。）

(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「Me」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠2.5mg「Me」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠10mg「Me」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
カルベジロール錠20mg「Me」 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 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年 外箱等に最終年月表示（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取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. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

カルベジロール錠1.25mg「Me」  
PTP包装：100錠（10錠×10シート）  
カルベジロール錠2.5mg「Me」  
PTP包装：100錠（10錠×10シート）  
バラ包装（ボトル入）：500錠  
カルベジロール錠10mg「Me」  
PTP包装：100錠（10錠×10シート）  
バラ包装（ボトル入）：500錠  
カルベジロール錠20mg「Me」  
PTP包装：100錠（10錠×10シート）

### 7. 容器の材質

PTP包装：

カルベジロール錠1.25mg「Me」、カルベジロール錠2.5mg「Me」

PTPシート：ポリプロピレン、アルミニウム

ピロー：ポリエチレン、アルミニウム

箱：紙

**カルベジロール錠10mg「Me」、カルベジロール錠20mg「Me」**

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン、ポリエチレン

バンド：ポリプロピレン

箱：紙

バラ包装：

**カルベジロール錠2.5mg「Me」**

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

パッキン：ポリエチレン

詰め物：ポリエチレン

ラベル：ポリプロピレン

箱：紙

**カルベジロール錠10mg「Me」**

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

パッキン：ポリエチレン

詰め物：ポリエチレン

ラベル：ポリプロピレン

箱：紙

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：アーチスト錠 1.25mg・2.5mg・10mg・20mg

同効薬：ラベタロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩、アモスラロール塩酸塩など<sup>22)</sup>

**9. 国際誕生年月日**

1990年4月<sup>4)</sup>

**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「Me」	2018年2月15日	23000AMX00390000
カルベジロール錠 2.5mg「Me」		23000AMX00391000
カルベジロール錠 10mg「Me」		23000AMX00392000
カルベジロール錠 20mg「Me」		23000AMX00393000

**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「Me」	2018年6月15日
カルベジロール錠 2.5mg「Me」	
カルベジロール錠 10mg「Me」	
カルベジロール錠 20mg「Me」	薬価基準収載

**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**

該当しない

### 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

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード (統一名)
カルベジロール 1.25 mg錠	2149032F3016	126444901	622725300
販売名	個別医薬品コード (YJコード)		レセプト電算コード (販売名)
カルベジロール錠 1.25mg 「Me」	2149032F3113		622644401

令和2年3月5日付厚生労働省告示第60号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件」による変更

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード (統一名)
カルベジロール 2.5 mg錠	2149032F4012	126445601	622725400
販売名	個別医薬品コード (YJコード)		レセプト電算コード (販売名)
カルベジロール錠 2.5mg 「Me」	2149032F4110		622644501

令和2年3月5日付厚生労働省告示第60号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件」による変更

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード (統一名)
カルベジロール 10 mg錠	2149032F1013	126446301	622725200
販売名	個別医薬品コード (YJコード)		レセプト電算コード (販売名)
カルベジロール錠 10mg 「Me」	2149032F1161		622644601

令和2年3月5日付厚生労働省告示第60号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件」による変更

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード (統一名)
カルベジロール 20 mg錠	2149032F2010	126447001	622312800
販売名	個別医薬品コード (YJコード)		レセプト電算コード (販売名)
カルベジロール錠 20mg 「Me」	2149032F2168		622644701

### 17. 保険給付上の注意

#### カルベジロール錠 1.25mg 「Me」

後発医薬品として承認された医薬品であっても、先発医薬品と薬価が同額又は高いものについては、診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品。

カルベジロール 2.5 mg錠 「Me」 ・ カルベジロール錠 10mg 「Me」 ・ カルベジロール錠 20mg 「Me」 :  
診療報酬上の後発医薬品である。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店
- 2) The Use of stems in the selection of International Nonpropriety Names (INN) for pharmaceutical substances 2018
- 3) オレンジブック総合版ホームページ(2023/4/18 アクセス)  
<<http://www.jp-orangebook.gr.jp/data/dataindex.shtml>>
- 4) 株式会社じほう：第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021
- 5) 第十八改正日本薬局方
- 6) カルベジロール錠 1.25mg「Me」の安定性に関する資料 (社内資料)
- 7) カルベジロール錠 1.25mg「Me」の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)
- 8) カルベジロール錠 2.5mg「Me」の安定性に関する資料 (社内資料)
- 9) カルベジロール錠 2.5mg「Me」の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)
- 10) カルベジロール錠 10mg「Me」の安定性に関する資料 (社内資料)
- 11) カルベジロール錠 10mg「Me」の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)
- 12) カルベジロール錠 20mg「Me」の安定性に関する資料 (社内資料)
- 13) カルベジロール錠 20mg「Me」の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)
- 14) カルベジロール錠 1.25mg「Me」の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 15) カルベジロール錠 2.5mg「Me」の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 16) カルベジロール錠 10mg「Me」の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 17) カルベジロール錠 20mg「Me」の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 18) カルベジロール錠 1.25mg「Me」の溶出性 (公的溶出試験) に関する資料 (社内資料)
- 19) カルベジロール錠 2.5mg「Me」の溶出性 (公的溶出試験) に関する資料 (社内資料)
- 20) カルベジロール錠 10mg「Me」の溶出性 (公的溶出試験) に関する資料 (社内資料)
- 21) カルベジロール錠 20mg「Me」の溶出性 (公的溶出試験) に関する資料 (社内資料)
- 22) 薬剤分類情報閲覧システム(2023/4/18 アクセス)  
<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
- 23) カルベジロール錠 2.5mg「Me」の生物学的同等性に関する資料 (社内資料)
- 24) カルベジロール錠 10mg「Me」の生物学的同等性に関する資料 (社内資料)
- 25) カルベジロール錠 20mg「Me」の生物学的同等性に関する資料 (社内資料)
- 26) E von Möllendorff, et al : Eur J Clin Pharmacol. 1987;33(5):511-3 (PMDI:3428345)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2023年4月時点）

国名	販売名
米国	COREG 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における禁忌及び使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

(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]

#### **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（300 mg/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。]

FDA(米国の添付文書の記載) (2017年9月改訂)

#### **8.1 Pregnancy**

##### Risk Summary

Available data regarding use of COREG in pregnant women are insufficient to determine whether there are drug-associated risks of adverse developmental outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy. The use of beta blockers during the third trimester of pregnancy may increase the risk of hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression in the neonate. In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental outcomes at clinically relevant doses. Oral administration of carvedilol to pregnant rats during organogenesis resulted in post-implantation loss, decreased fetal body weight, and an increased frequency of delayed fetal skeletal development at maternally toxic doses that were 50 times the maximum recommended human dose (MRHD). In addition, oral administration of carvedilol to pregnant rabbits during organogenesis resulted in increased post-implantation loss at doses 25 times the MRHD.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

##### Clinical Considerations

*Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk:* Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed



accordingly.

*Fetal/Neonatal Adverse Reactions:* Neonates of women with hypertension who are treated with beta-blockers during the third trimester of pregnancy may be at increased risk for hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression. Observe newborns for symptoms of hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression and manage accordingly.

#### Data

*Animal Data:* Studies performed in rats and rabbits given carvedilol during fetal organogenesis revealed increased post-implantation loss in rats at a maternally toxic dose of 300 mg per kg per day (50 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>) and in rabbits (in the absence of maternal toxicity) at doses of 75 mg per kg per day (25 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>). In the rats, there was also a decrease in fetal body weight at 300 mg per kg per day (50 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>) accompanied by an increased incidence of fetuses with delayed skeletal development. In rats, the no-effect level for embryo-fetal toxicity was 60 mg per kg per day (10 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>); in rabbits, it was 15 mg per kg per day (5 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>). In a pre-and post-natal development study in rats administered carvedilol from late gestation through lactation, increased embryo-lethality was observed at a maternally toxic dose of 200 mg per kg per day (approximately 32 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>), and pup mortality and delays in physical growth/development were observed at 60 mg per kg per day (10 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>) in the absence of maternal toxicity. The no-effect level was 12 mg per kg per day (2 times the MRHD as mg per m<sup>2</sup>). Carvedilol was present in fetal rat tissue.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of carvedilol in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Carvedilol is present in the milk of lactating rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for COREG and any potential adverse effects on the breastfed infant from COREG or from the underlying maternal condition.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C*

※2023年4月18日アクセス

<https://webarchive.nla.gov.au/awa/20220815154145/https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## (2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項、米国の添付文書は以下の通りである。

### **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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年9月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Effectiveness of COREG in patients younger than 18 years has not been established.</p> <p>In a double-blind trial, 161 children (mean age: 6 years; range: 2 months to 17 years; 45% younger than 2 years) with chronic heart failure [NYHA class II-IV, left ventricular ejection fraction less than 40% for children with a systemic left ventricle (LV), and moderate-severe ventricular dysfunction qualitatively by echo for those with a systemic ventricle that was not an LV] who were receiving standard background treatment were randomized to placebo or to 2 dose levels of carvedilol. These dose levels produced placebo-corrected heart rate reduction of 4 to 6 heart beats per minute, indicative of <math>\beta</math>-blockade activity. Exposure appeared to be lower in pediatric subjects than adults. After 8 months of follow-up, there was no significant effect of treatment on clinical outcomes. Adverse reactions in this trial that occurred in greater than 10% of subjects treated with COREG and at twice the rate of placebo-treated subjects included chest pain (17% versus 6%), dizziness (13% versus 2%), and dyspnea (11% versus 0%).</p>

## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

販売元

**Meファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2-4-16

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2-4-16