

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

慢性心不全治療剤 日本薬局方カルベジロール錠 カルベジロール錠 1.25mg「アメル」	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「アメル」
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「アメル」	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「アメル」

Carvedilol Tablets「AMEL」

剤形	錠 10mg : フィルムコーティング錠 錠 1.25mg、錠 2.5mg、錠 20mg : 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	カルベジロール錠 1.25mg「アメル」: 1錠中、日局カルベジロール 1.25mg カルベジロール錠 2.5mg「アメル」: 1錠中、日局カルベジロール 2.5mg カルベジロール錠 10mg「アメル」: 1錠中、日局カルベジロール 10mg カルベジロール錠 20mg「アメル」: 1錠中、日局カルベジロール 20mg		
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・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日		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	2011年1月14日
	薬価基準収載年月日	2016年6月17日	2011年6月24日
	販売開始年月日	2016年6月17日	2011年6月24日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 共和薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/		

本IFは2024年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

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

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

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

2. I Fとは

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

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	21
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	22
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	22
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	24
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	24
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	25
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	29
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	29
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	30
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	30
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	30
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	31
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 重要な基本的注意とその理由	31
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
10. 容器・包装	19	7. 相互作用	34
11. 別途提供される資材類	20	8. 副作用	36
12. その他	20	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
V. 治療に関する項目	21	10. 過量投与	38
1. 効能又は効果	21	11. 適用上の注意	39
2. 効能又は効果に関連する注意	21	12. その他の注意	39

IX. 非臨床試験に関する項目	40
1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	42
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
X I . 文献	44
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44
X II . 参考資料	45
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45
X III . 備考	46
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	46
2. その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」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、平成 23 年 1 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

尚、カルベジロール錠 10mg 「アメル」は、平成 28 年 2 月に「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」及び「頻脈性心房細動」の適応を追加取得し、カルベジロール錠 20mg 「アメル」は、平成 28 年 2 月に「頻脈性心房細動」の適応を追加取得した。

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」、錠 2.5mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」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、平成 28 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 交感神経 α 及び β 受容体に拮抗作用を示す薬物であるが、主体は β 遮断作用で、降圧作用も主としてこれに基づく(プロプラノロール)。 β 遮断薬投与により内因性カテコールアミンの α 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 α 遮断作用を付加した薬物である¹⁾。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、高度な徐脈、ショック、完全房室ブロック、心不全、心停止、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、アナフィラキシーがあらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

カルベジロール錠 10mg 「アメル」

カルベジロール錠 20mg 「アメル」

(2) 洋名

Carvedilol Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「カルベジロール」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

カルベジロール(JAN)

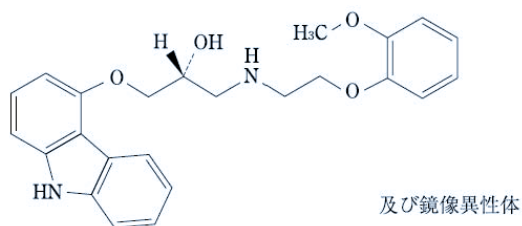
(2) 洋名(命名法)

Carvedilol (JAN、INN)

(3) ステム(s t e m)

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：C₂₄H₂₆N₂O₄

分子量：406.47

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
酢酸(100)	溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：114～119℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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、定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方「カルベジロール」による

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法：日本薬局方「カルベジロール」による

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 40.65 mg $C_{24}H_{26}N_2O_4$)





IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」	楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠		KW CAR /1.25
	黄色	長径：約 10.1mm 短径：約 5.1mm 厚さ：約 3.2mm 質量：約 135.0mg	
カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」	楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠		KW CAR /2.5
	白色	長径：約 10.1mm 短径：約 5.1mm 厚さ：約 3.2mm 質量：約 135.0mg	
カルベジロール錠 10mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Kw CAR /10
	黄色	直径：約 6.8mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 117.0mg	
カルベジロール錠 20mg 「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠		Kw CAR /20
	白色～微黄白色	直径：約 8.6mm 厚さ：約 3.2mm 質量：約 182.0mg	

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

該当資料なし

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」	カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局カルベジロール 1.25mg を含有する。	1錠中、日局カルベジロール 2.5mg を含有する。
添加剤	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	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
販売名	カルベジロール錠 10mg 「アメル」	カルベジロール錠 20mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局カルベジロール 10mg を含有する。	1錠中、日局カルベジロール 20mg を含有する。
添加剤	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	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾

剤形	錠 1.25mg、錠 2.5mg、錠 10mg、錠 20mg
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40℃、湿度：75%RH
包装形態	PTP 包装 ・錠 1.25mg、錠 2.5mg：ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔、アルミニウム袋 ・錠 10mg、錠 20mg：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔、アルミニウム袋

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
カルベジローレル錠 1.25mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、 定量法	規格内
カルベジローレル錠 2.5mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、 定量法	規格内
カルベジローレル錠 10mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、崩壊試験*、定量法	規格内
カルベジローレル錠 20mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、崩壊試験*、定量法	規格内

※ 現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

(2) 無包装下の安定性³⁾

カルベジローレル錠 1.25mg 「アメル」、カルベジローレル錠 2.5mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度、 純度試験	規格内
25±2℃、75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度、 純度試験	規格内
25℃、60%RH 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度、 純度試験	規格内

カルベジロール錠 10mg 「アメル」、カルベジロール錠 20mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
温湿度なりゆき 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性⁴⁾

(1) 溶出挙動における類似性

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」

「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」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」(試験製剤)及びカルベジロール錠 2.5mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

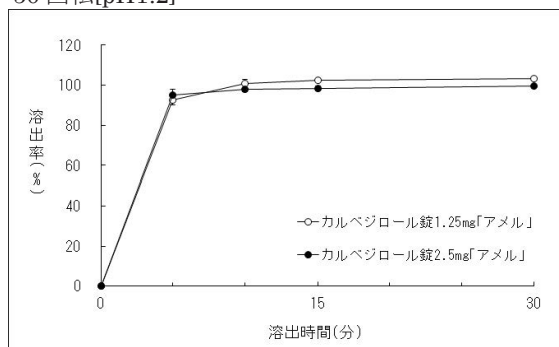
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0	
		pH6.8	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%以上となると、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。
		水	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。
100	pH6.8	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%以上となると、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。	

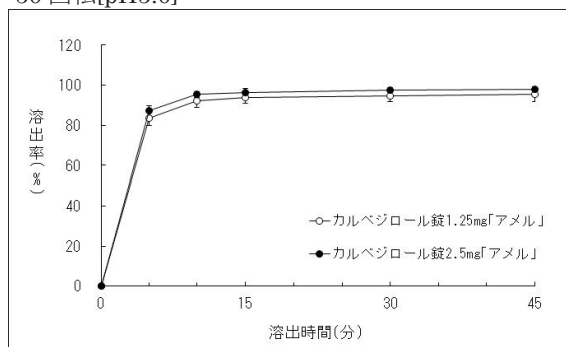
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

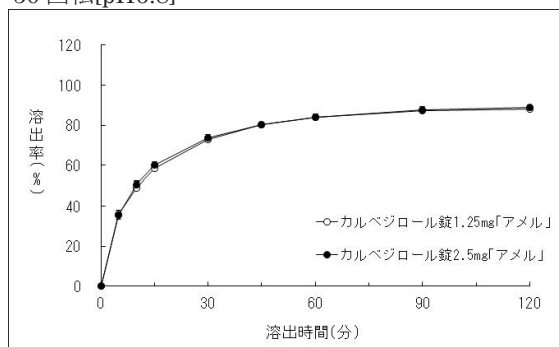
50 回転[pH1.2]



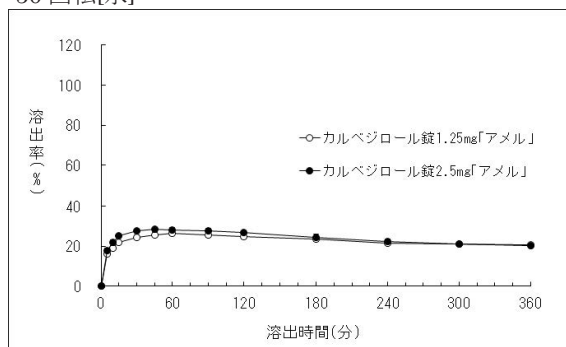
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100回転[pH6.8]

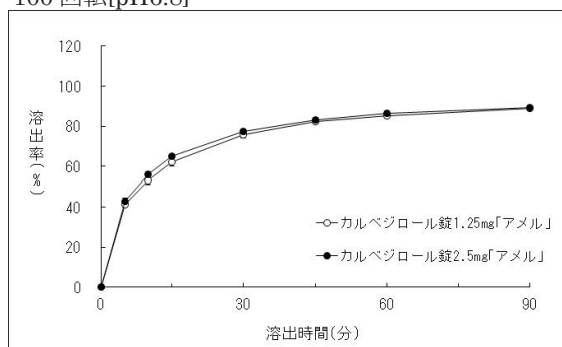


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	98.5	102.6	適合
		pH5.0	85%以上	15分	96.5	93.9	適合
		pH6.8	40%付近	5分	35.4	35.7	適合
			85%付近	60分	84.2	84.2	適合
	水	1/2の平均溶出率	5分	17.8	16.4	適合	
		規定された試験時間	45分	28.4	25.8	適合	
	100	pH6.8	40%付近	5分	42.9	41.3	適合
			85%付近	60分	86.4	85.4	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	102.6	102.1 101.4 101.9 103.0 102.9 103.0 101.7 102.6 103.4 103.7 103.5 101.7	-0.5 -1.2 -0.7 0.4 0.3 0.4 -0.9 0.0 0.8 1.1 0.9 -0.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

50	pH5.0	15分	93.9	91.2 90.6 93.1 89.8 90.6 91.1 95.4 98.1 95.4 96.3 97.4 97.2	-2.7 -3.3 -0.8 -4.1 -3.3 -2.8 1.5 4.2 1.5 2.4 3.5 3.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	pH6.8	60分	84.2	84.0 83.0 84.1 85.1 84.2 83.2 84.0 85.4 85.9 84.5 83.4 83.7	-0.2 -1.2 -0.1 0.9 0.0 -1.0 -0.2 1.2 1.7 0.3 -0.8 -0.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	水	45分	25.8	26.3 25.6 27.5 27.4 26.0 26.2 24.7 24.9 26.2 24.1 24.9 25.7	0.5 -0.2 1.7 1.6 0.2 0.4 -1.1 -0.9 0.4 -1.7 -0.9 -0.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
100	pH6.8	60分	85.4	87.1 86.2 86.9 87.0 85.1 85.6 83.5 86.2 85.0 84.9 84.2 83.4	1.7 0.8 1.5 1.6 -0.3 0.2 -1.9 0.8 -0.4 -0.5 -1.2 -2.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

「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(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」及びアーチスト錠 2.5mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

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±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

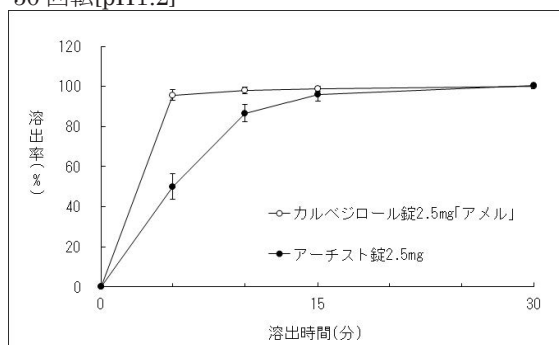
判定基準	回転数	試験液	判定	
	50	pH1.2		試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0		15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH6.8		規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		水		規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、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。
100	pH6.8		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。	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

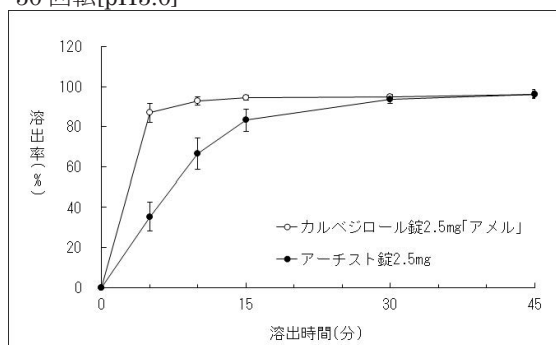
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.,)

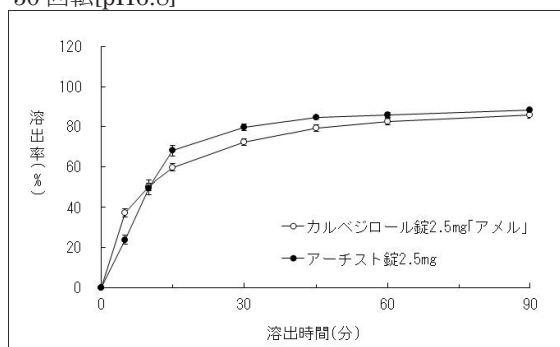
50 回転[pH1.2]



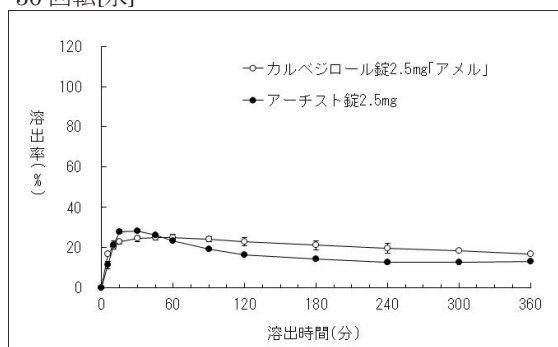
50 回転[pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH6.8]

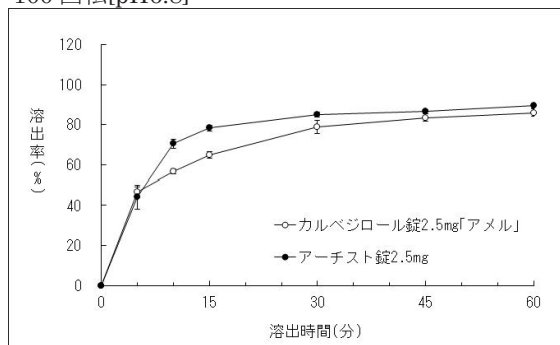


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	96.0	98.8	適合
		pH5.0	85%付近	15分	83.3	94.5	適合
		pH6.8	40%付近	10分	49.8	50.3	適合
			85%付近	45分	84.5	79.2	適合
		水	1/2の平均溶出率	5分	11.2	16.9	適合
	規定された試験時間		30分	28.4	24.4	適合	
	100	pH6.8	60%付近	10分	70.5	56.5	適合
			85%付近	30分	85.0	78.8	適合

カルベジロール錠 10mg 「アメル」

「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(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)」に基づき、カルベジロール錠 10mg 「アメル」(試験製剤)及びアーチスト錠 10mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 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±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

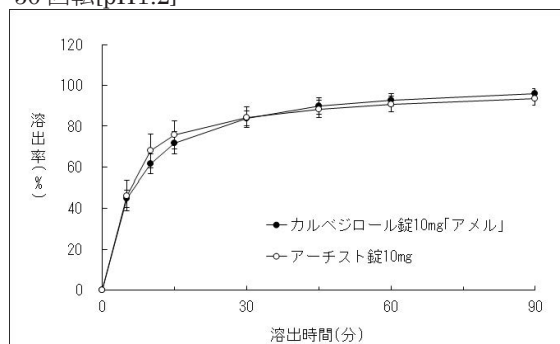
判定基準	回転数	試験液	判定	
	50	pH1.2		標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH5.0		試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH6.8		標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		水		標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。
100	pH1.2		試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

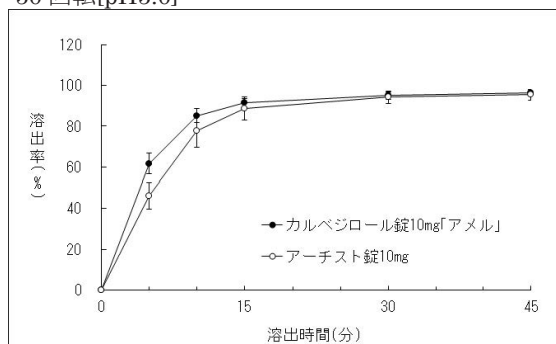
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

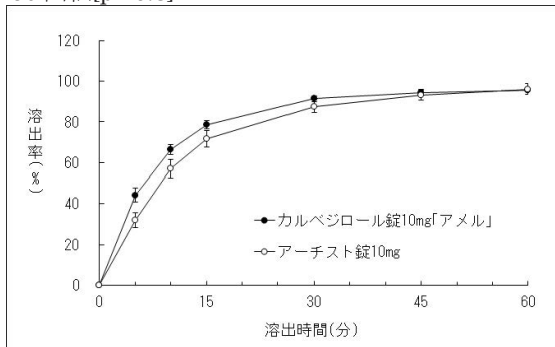
50 回転[pH1.2]



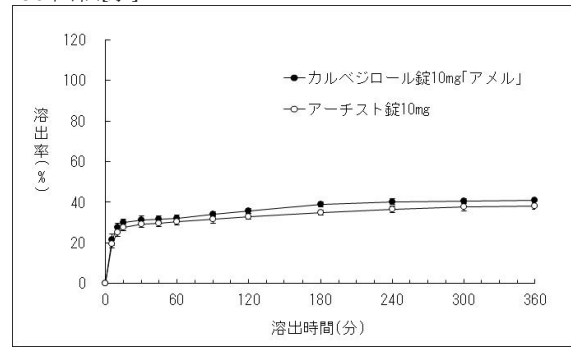
50 回転[pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH1.2]

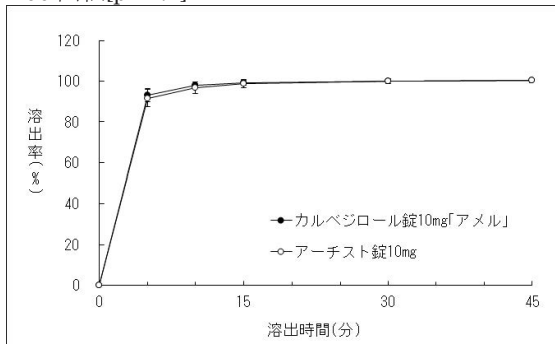


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	40%付近	5分	46.2	44.8	適合
			85%付近	30分	84.4	83.7	適合
		pH5.0	85%以上	15分	88.7	91.4	適合
		pH6.8	60%付近	10分	57.0	66.4	適合
			85%付近	30分	87.6	91.4	適合
		水	1/2の平均溶出率	5分	19.6	21.5	適合
			規定された試験時間	360分	38.3	40.8	適合
		100	pH1.2	85%以上	15分	98.7	99.2

カルベジロール錠 20mg 「アメル」

「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(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)」に基づき、カルベジロール錠 20mg 「アメル」(試験製剤)及びアーチスト錠 20mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 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±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

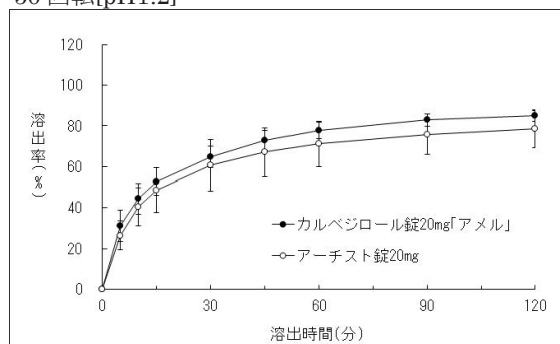
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2	
pH3.0 pH6.8			標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
水			標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。
100	pH3.0		試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

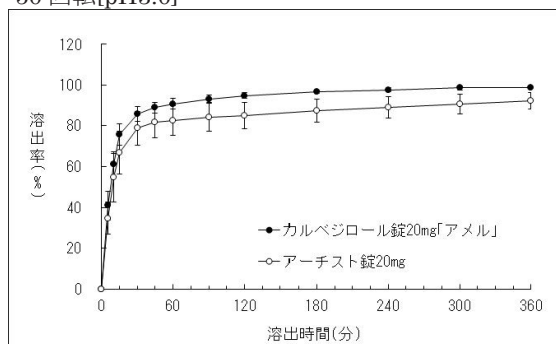
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

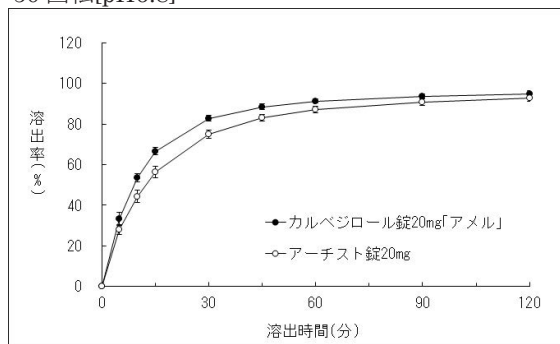
50 回転[pH1.2]



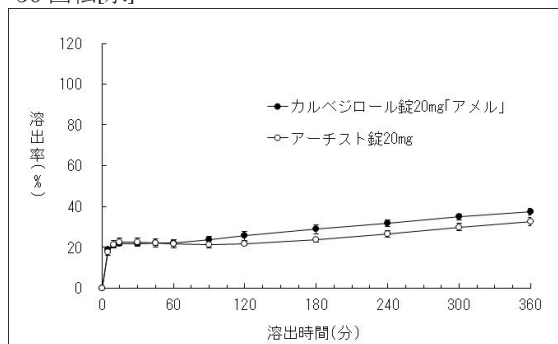
50 回転[pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH3.0]

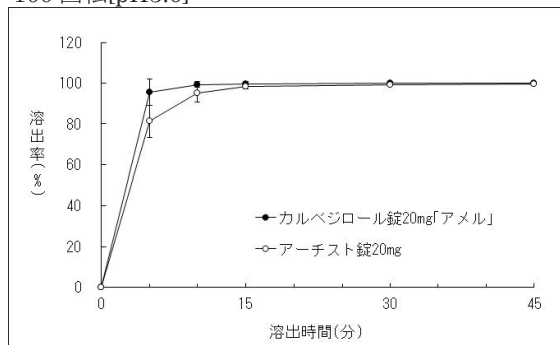


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	1/2の平均溶出率	10分	40.5	44.4	適合
			規定された試験時間	120分	78.4	85.0	適合
		pH3.0	40%付近	5分	34.8	41.1	適合
			85%付近	120分	84.9	94.8	適合
		pH6.8	40%付近	10分	44.3	53.4	適合
			85%付近	45分	83.2	88.4	適合
		水	1/2の平均溶出率	5分	17.6	19.1	適合
			規定された試験時間	360分	32.6	37.5	適合
	100	pH3.0	85%以上	15分	98.3	99.8	適合

(2) 溶出規格

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。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
カルベジロール錠 1.25mg「アメル」	1.25 mg	50 rpm	pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液	20 分	75%以上
カルベジロール錠 2.5mg「アメル」	2.5 mg	50 rpm	pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液	20 分	75%以上
カルベジロール錠 10mg「アメル」	10 mg	75 rpm	pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液	30 分	80%以上
カルベジロール錠 20mg「アメル」	20 mg	75 rpm	pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液	30 分	80%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈カルベジロール錠 1.25mg「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈カルベジロール錠 2.5mg「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈カルベジロール錠 10mg「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈カルベジロール錠 20mg「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カルベジロール錠 1.25mg「アメル」、錠 2.5mg「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

カルベジロール錠 10mg「アメル」、錠 20mg「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

PTP サイズ：

錠 1.25mg、錠 2.5mg：10 錠シート 40×98 (mm)

錠 10mg、錠 20mg：10 錠シート 34×85.3 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 〈参考〉

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

○：効能あり —：効能なし

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症〉

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

〈狭心症〉

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

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25mg、2.5mg、5mg 又は 10mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。通常、維持量として 1 回 2.5 ～ 10mg を 1 日 2 回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

〈頻脈性心房細動〉

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、 α 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断薬を併用すること。[2.8、9.1.8 参照]

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症〉

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

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

7.3 慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に従うこと。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

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

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

$\alpha\beta$ 遮断薬：アモスラロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、
ベバントロール塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

交感神経 α 及び β 受容体に拮抗作用を示す薬物であるが、主体は β 遮断作用で、降圧作用も主としてこれに基づく(プロプラノロール)。 β 遮断薬投与により内因性カテコールアミンの α 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 α 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」又は各標準製剤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	<p>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」 「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(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。</p> <p>カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」 「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(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。</p> <p>いずれも初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。</p>									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験製剤</th> <th>健康成人男子の人数</th> <th>休薬期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>錠 2.5mg</td> <td>24 例(1 群 12 例)</td> <td>7 日間以上</td> </tr> <tr> <td>錠 10mg、錠 20mg</td> <td>20 例(1 群 10 例)</td> <td>6 日間</td> </tr> </tbody> </table>	試験製剤	健康成人男子の人数	休薬期間	錠 2.5mg	24 例(1 群 12 例)	7 日間以上	錠 10mg、錠 20mg	20 例(1 群 10 例)	6 日間
	試験製剤	健康成人男子の人数	休薬期間							
錠 2.5mg	24 例(1 群 12 例)	7 日間以上								
錠 10mg、錠 20mg	20 例(1 群 10 例)	6 日間								
投与条件	<p>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」 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として 10mg 含有するカルベジロール錠 10mg 「アメル」1 錠又はアーチスト錠 2.5mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とした。</p> <p>カルベジロール錠 10mg 「アメル」 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として 10mg 含有するカルベジロール錠 10mg 「アメル」1 錠又はアーチスト錠 10mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とした。</p> <p>カルベジロール錠 20mg 「アメル」 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として 20mg 含有するカルベジロール錠 20mg 「アメル」1 錠又はアーチスト錠 20mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とした。</p>									
採血時点	<p>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」 第 I 期及び第 II 期ともに採血は、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 時点とした。採血量は 1 回につき 10 mL (血漿として 3.0 mL 以上)とした。</p> <p>カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」 第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 20 分、40 分、1、1.5、2、4、6、8 及び 12 時間後の 10 時点とした。採血量は 1 回につき 10 mL とした。</p>									
分析法	<p>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」 LC/MS/MS 法</p> <p>カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」 液体クロマトグラフィー</p>									

カルベジローレル錠 2.5mg 「アメル」

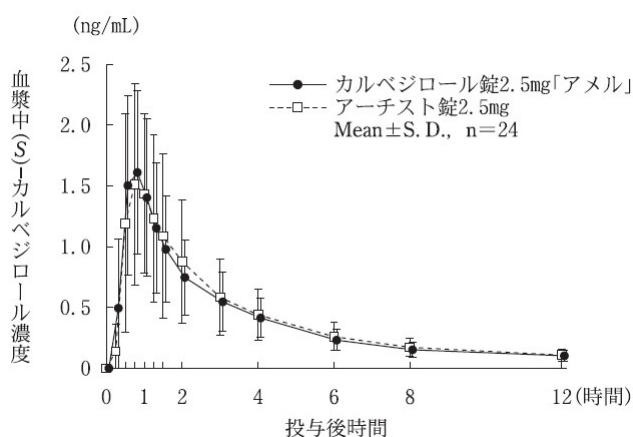
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→12) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジローレル錠 2.5mg 「アメル」	4.76±1.66	1.84±0.72	0.80±0.51	4.52±1.52
アーチスト錠 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。

	AUC _(0→12)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(0.9940)	log(0.9743)
90%信頼区間	log(0.9184)～log(1.0758)	log(0.8501)～log(1.1167)



カルベジローレル錠 10mg 「アメル」

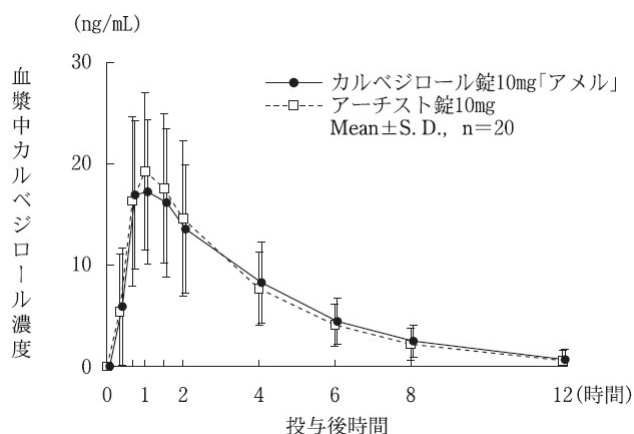
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→12) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジローレル錠 10mg 「アメル」	73.87±32.32	20.72±6.79	1.05±0.43	3.06±1.06
アーチスト錠 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→12)	Cmax
2 製剤間の平均値の差(%)	100.09	99.53
90%信頼区間	$\log(0.9386) \sim \log(1.0732)$	$\log(0.8882) \sim \log(1.0950)$



カルベジロール錠 20mg 「アメル」

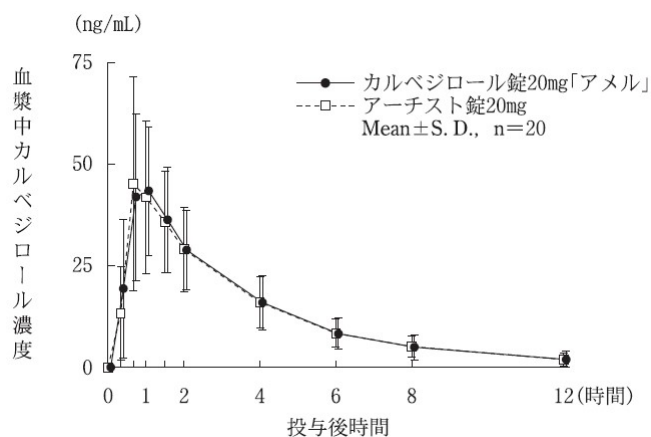
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→12) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 20mg 「アメル」	159.72±62.41	47.24±17.69	0.89±0.30	3.02±1.07
アーチスト錠 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→12)	Cmax
2 製剤間の平均値の差(%)	100.24	98.28
90%信頼区間	$\log(0.9343) \sim \log(1.0961)$	$\log(0.8418) \sim \log(1.0405)$



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁵⁾

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」：0.16853±0.04966(hr⁻¹)

カルベジロール錠 10mg 「アメル」：0.24785±0.06939(hr⁻¹)

カルベジロール錠 20mg 「アメル」：0.25789±0.08672(hr⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

<参考>

妊婦に β 遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、体表面積換算で臨床用量の約150倍(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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

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。

(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

(6) 血漿蛋白結合率¹⁾

94.2 ~ 96.1%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクローム P450 分子種

カルベジロールの代謝に関与するチトクローム P450 の主な分子種は CYP2D6 及び CYP2C9 であり、次いで CYP3A4、CYP1A2、CYP2E1 が関与した⁶⁾。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析により除去されにくい。

透析患者 6 例にカルベジロール 10mg を透析直前に単回経口投与し、投与 5 時間まで透析を実施したときの血漿中未変化体濃度推移は、健康成人に比して Tmax がやや遅延したが、Cmax には差がなかった⁷⁾。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

腎実質性高血圧患者 9 例にカルベジロール 5mg を単回及び連続経口投与したとき、血清クレアチニン値が 6 mg/dL 以下の腎機能障害患者では、Cmax の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが、血清クレアチニン値が 6 mg/dL 以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べ Cmax が上昇する傾向が認められた⁸⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉
慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 投与が長期にわたる場合は、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行うこと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること。必要に応じアトロピン

硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。[8.2、11.1.1 参照]

- 8.2 狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるため、中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること(特に高齢者)。

また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。[8.1、9.8 参照]

- 8.3 手術前48時間は投与しないことが望ましい。

- 8.4 めまい・ふらつきがあらわれることがあるため、本剤投与中の患者(特に投与初期や増量時)には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

- 8.5 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するため、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。

- 8.6 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。

- 8.7 心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態、栄養状態が不良の患者
血糖値に注意すること。低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすい。

9.1.2 糖尿病を合併した慢性心不全患者

血糖値が変動するおそれがある。

9.1.3 心不全を合併した頻脈性心房細動患者

臨床症状に注意し、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を行う等、観察を十分に行うこと。心不全を悪化させる可能性がある。

9.1.4 房室ブロック(I度)のある患者

房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 徐脈のある患者(高度の徐脈(著しい洞性徐脈)のある患者を除く)

症状が悪化するおそれがある。[2.3 参照]

- 9.1.6 末梢循環障害のある患者(レイノー症候群、間欠性跛行症等)
末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.7 過度に血圧の低い患者
血圧をさらに低下させるおそれがある。
- 9.1.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ患者
本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある。[2.8、7.1 参照]
- 9.1.9 甲状腺中毒症患者
本剤の中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎機能障害(血清クレアチニン値 6 mg/dL 以上)のある患者
血中濃度の上昇傾向が報告されている。特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。[16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与量を減量するか投与間隔をあけて使用すること。本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、肝硬変患者において血中濃度の上昇が報告されている。肝機能が悪化するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、体表面積換算で臨床用量の約150倍(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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.1 重症心不全の幼児及び小児の患者

重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましい。肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり、また過度な降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。[\[8.2 参照\]](#)

9.8.1 重症慢性心不全患者

本剤の副作用が生じやすい。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP2D6、CYP2C9 及び CYP3A4 で代謝される。[\[16.4.1 参照\]](#)

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド スピロノラクトン等	降圧作用が増強することがある。 併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する。 (2)血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	(1)本剤の β 遮断作用により、アドレナリンの作用が抑制される。また、アドレナリンの β 刺激作用により本剤の β 遮断作用が抑制される。 (2)本剤の β 遮断作用により、 α 刺激作用が優位になると考えられている。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン ロキソプロフェン アスピリン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

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

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

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

11.1.3 急性腎障害(頻度不明)

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

11.1.5 アナフィラキシー(頻度不明)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

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

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止に至るおそれがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、全身の痙攣発作をきたすおそれがある。

13.2 処置

本剤を中止し、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい。[16.6.2 参照]

13.2.1 過度の徐脈

アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用する。

13.2.2 心不全、低血圧

強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。

13.2.3 気管支痙攣

β_2 刺激薬又はアミノフィリンを静注する。

13.2.4 痙攣発作

ジアゼパムを徐々に静注する。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 処方箋医薬品(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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有り

くすりのしおり :有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名: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、ラベタロール塩酸塩、ビソプロロールフマル酸塩、プロプラノロール塩酸塩 等

7. 国際誕生年月日

1990年4月18日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カルベジロール錠 1.25mg「アメル」	2016年2月15日	22800AMX00312	2016年6月17日	2016年6月17日
カルベジロール錠 2.5mg「アメル」	2016年2月15日	22800AMX00313	2016年6月17日	2016年6月17日
カルベジロール錠 10mg「アメル」	2011年1月14日	22300AMX00347	2011年6月24日	2011年6月24日
カルベジロール錠 20mg「アメル」	2011年1月14日	22300AMX00348	2011年6月24日	2011年6月24日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

カルベジロール錠 2.5mg「アメル」

2016年4月20日：「頻脈性心房細動」の効能効果・用法用量を追加

カルベジロール錠 10mg「アメル」

2016年2月10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・用法用量を追加

カルベジロール錠 20mg「アメル」

2016年2月10日：「頻脈性心房細動」の効能効果・用法用量を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
カルベジロール錠 1.25mg「アメル」	2149032F3016	2149032F3067	125003901	622500301
カルベジロール錠 2.5mg「アメル」	2149032F4012	2149032F4063	125004601	622500401
カルベジロール錠 10mg「アメル」	2149032F1013	2149032F1080	120490201	622049001
カルベジロール錠 20mg「アメル」	2149032F2087	2149032F2087	120491901	622049101

14. 保険給付上の注意

カルベジロール錠 1.25mg「アメル」

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である。

カルベジロール錠 2.5mg「アメル」、錠 10mg「アメル」、錠 20mg「アメル」

保険診療上の後発医薬品である。

X I . 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. 2021 ; C-1406
- 2) 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 3) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 4) 社内資料 : 生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 5) 社内資料 : 生物学的同等性試験[錠 2.5mg、錠 10mg、錠 20mg]
- 6) Oldham HG, et al. : Drug Metab Dispos. 1997 ; 25 (8) : 970-977 (PMID : 9280405)
(D-002573)
- 7) 三木茂裕, 他 : 日本透析医学会雑誌. 1991 ; 24 (4) : 515-521 (D-002575)
- 8) Hakusui H, et al. : Drugs 1988 ; 36 (S-6) : 144-147 (D-002574)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉碎

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、28日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
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 ^{※1}	適合	適合	適合
定量法 ^{※2}	95.0～105.0%	99.8	99.6	99.5

※1.規格値：RRT1.7～1.9：0.3%以下、RRT2.0～3.1：1.6%以下、その他の最大ピーク：0.2%以下、合計：2.2%以下

※2.3回の平均値(%)

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、28日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
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 ^{※1}	適合	適合	適合
定量法 ^{※2}	95.0～105.0%	99.3	100.0	101.1

※1.規格値：RRT1.7～1.9：0.3%以下、RRT2.0～3.1：1.6%以下、その他の最大ピーク：0.2%以下、合計：2.2%以下

※2.3回の平均値(%)

カルベジロール錠 10mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、温湿度なりゆき・室内散乱光下において、14日目に含量が規格外となった。

室内(温湿度なりゆき、室内散乱光、開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
定量法	95.0～105.0%	100.1	94.5 (規格外)	94.6 (規格外)

カルベジロール錠 20mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、温湿度なりゆき・室内散乱光下において、14日目に含量が規格外となった。

室内(温湿度なりゆき、室内散乱光、開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
定量法	95.0～105.0%	99.9	94.3 (規格外)	94.2 (規格外)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

経管栄養用カテーテル(8 Fr.チューブ)

ガストロボタンフィーディングチューブ(18 Fr.チューブ)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブ及び18 Fr.チューブを通過した。

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブ及び18 Fr.チューブを通過した。

カルベジロール錠 10mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

カルベジロール錠 20mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし