2026 年 2 月改訂（第 16 版）

日本標準商品分類番号：872149

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

日本薬局方　カルベジロール錠

慢性心不全治療剤

カルベジロール錠 1.25mg「NIG」

日本薬局方　カルベジロール錠

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

カルベジロール錠 10mg「NIG」

日本薬局方　カルベジロール錠

慢性心不全治療剤／頻脈性心房細動治療剤

カルベジロール錠 2.5mg「NIG」

日本薬局方　カルベジロール錠

持続性　高血圧・狭心症治療剤／
頻脈性心房細動治療剤

カルベジロール錠 20mg「NIG」

Carvedilol Tablets

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注）注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	錠 1.25mg ：1 錠中　カルベジロール 1.25mg 含有 錠 2.5mg　：1 錠中　カルベジロール 2.5mg 含有 錠 10mg　：1 錠中　カルベジロール 10mg 含有 錠 20mg　：1 錠中　カルベジロール 20mg 含有		
一般名	和　名：カルベジロール 洋　名：Carvedilol		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		錠 1.25mg・錠 2.5mg	錠 10mg・錠 20mg
	製造販売承認	2016 年　2 月 15 日	2013 年　7 月 22 日
	薬価基準収載	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日
	販 売 開 始	2016 年　6 月 17 日	2003 年　7 月　4 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 販　売　元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/		

本 IF は 2026 年 2 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　―日本病院薬剤師会―

（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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（https://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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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．IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・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利用者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、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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……2
4．適正使用に関して周知すべき特性……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

1．販売名……3
2．一般名……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……6
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……15
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……15
9．溶出性……15
10．容器・包装……20
11．別途提供される資材類……21
12．その他……21

Ⅴ．治療に関する項目……22

1．効能又は効果……22
2．効能又は効果に関連する注意……22
3．用法及び用量……22
4．用法及び用量に関連する注意……23
5．臨床成績……24

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……28

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……28
2．薬理作用……28

Ⅶ．薬物動態に関する項目……30

1．血中濃度の推移……30
2．薬物速度論的パラメータ……33
3．母集団（ポピュレーション）解析……33
4．吸収……33
5．分布……34
6．代謝……34
7．排泄……34
8．トランスポーターに関する情報……34
9．透析等による除去率……35
10．特定の背景を有する患者……35
11．その他……35

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……36

1．警告内容とその理由……36
2．禁忌内容とその理由……36
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……37
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……37
5．重要な基本的注意とその理由……37
6．特定の背景を有する患者に関する注意……38
7．相互作用……40
8．副作用……44
9．臨床検査結果に及ぼす影響……46
10．過量投与……46
11．適用上の注意……47
12．その他の注意……47

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……48

1．薬理試験……48
2．毒性試験……48

Ⅹ．管理的事項に関する項目……49

1．規制区分……49
2．有効期間……49
3．包装状態での貯法……49
4．取扱い上の注意点……49
5．患者向け資材……49

６．同一成分・同効薬 49
７．国際誕生年月日 49
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 49
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 49
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 50
11．再審査期間 51
12．投薬期間制限に関する情報 51
13．各種コード 51
14．保険給付上の注意 51

ＸＩ．文献 52

１．引用文献 52
２．その他の参考文献 53

ＸⅡ．参考資料 54

１．主な外国での発売状況 54
２．海外における臨床支援情報 56

ＸⅢ．備考 57

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 57
２．その他の関連資料 61

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

「アテノート錠 10」及び「アテノート錠 20」は、武田テバファーマ株式会社（旧 大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2003 年 3 月 11 日に承認を取得、2003 年 7 月 4 日に販売を開始した。（医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき承認申請）

医療事故防止のため、2013 年 7 月 22 日に販売名を「アテノート錠 10」、「アテノート錠 20」から「カルベジロール錠 10mg「テバ」」、「カルベジロール錠 20mg「テバ」」へ変更の承認を取得し、2015 年 6 月 19 日に薬価基準収載された。

慢性心不全患者の開始及び用量調節に使用される低含量製剤として、「カルベジロール錠 1.25mg「テバ」」及び「カルベジロール錠 2.5mg「テバ」」の開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月 15 日に承認を取得、2016 年 6 月 17 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

以下の効能又は効果、用法及び用量の追加が行われた。

承認年月日	販売名	効能又は効果、用法及び用量
2016 年 2 月 10 日	カルベジロール錠 10mg「テバ」	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全(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)
2016 年 2 月 10 日	カルベジロール錠 10mg「テバ」 カルベジロール錠 20mg「テバ」	頻脈性心房細動
2016 年 4 月 20 日	カルベジロール錠 2.5mg「テバ」	頻脈性心房細動

2021 年 12 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。
2021 年 12 月 10 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

２．製品の治療学的特性

（1）本剤は、下記の適応を有している。

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

（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、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、アナフィラキシーが報告されている。

（「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

特になし

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	タイトル、参照先
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「NIG」
カルベジロール錠 2.5mg「NIG」
カルベジロール錠 10mg「NIG」
カルベジロール錠 20mg「NIG」

（２）洋名

Carvedilol Tablets

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

カルベジロール（JAN）

（２）洋名（命名法）

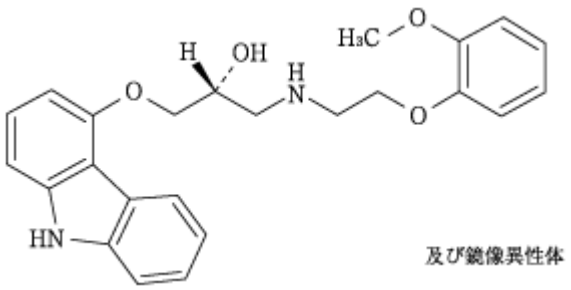
Carvedilol（JAN）、carvedilol（INN）

（３）ステム（stem）

-dilol：血管拡張薬

３．構造式又は示性式

化学構造式：



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）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

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

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：114～119℃

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

本品につき、臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

電位差滴定法

本品を乾燥し、酢酸に溶かし過塩素酸で滴定する。

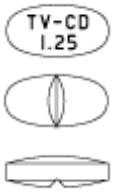
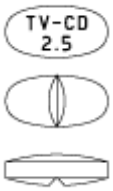
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名	カルベジロール錠 1.25mg「NIG」	カルベジロール錠 2.5mg「NIG」
色・剤形	黄色の楕円形をした割線入り フィルムコーティング錠	白色の楕円形をした割線入り フィルムコーティング錠
外形		
長径	10.2mm	10.2mm
短径	5.1mm	5.1mm
厚さ	3.2mm	3.2mm
質量	135.0mg	135.0mg
識別コード （PTP）	TV-CD 1.25	TV-CD 2.5

販売名	カルベジロール錠 10mg「NIG」	カルベジロール錠 20mg「NIG」
色・剤形	黄色の フィルムコーティング錠	白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠
外形		
直径	6.6mm	8.6mm
厚さ	3.7mm	3.1mm
質量	115mg	170mg
識別コード （PTP）	t 031	t 032

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

特になし

２．製剤の組成

（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「NIG」	カルベジロール錠 2.5mg「NIG」
有効成分	1錠中： カルベジロール　1.25mg	1錠中： カルベジロール　2.5mg
添加剤	カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール、黄色三二酸化鉄	カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール

販売名	カルベジロール錠 10mg「NIG」	カルベジロール錠 20mg「NIG」
有効成分	1錠中： カルベジロール　10mg	1錠中： カルベジロール　20mg
添加剤	酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄	酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（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)]

（１）加速試験

試験実施期間：2014/8/1～2015/2/5

◇カルベジロール錠 1.25mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	ZGCA ZGCB ZGCC	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （紫外可視吸収度測定法）	ZGCA ZGCB ZGCC	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	ZGCA ZGCB ZGCC	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%）n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	ZGCA ZGCB ZGCC	1.6～2.3 1.4～1.8 1.7～2.0	—	—	1.8～2.2 1.7～3.5 1.4～1.9
溶出性（%）　n=18 ＜20 分、75%以上＞	ZGCA ZGCB ZGCC	94.4～100.4 93.6～101.5 95.7～101.2	96.0～ 98.8 94.3～100.6 95.8～100.8	95.5～100.7 96.4～ 99.1 94.6～ 98.3	95.4～100.0 95.6～ 99.1 95.2～100.3
含量（%）[※2]　n=3 ＜95.0～105.0%＞	ZGCA ZGCB ZGCC	97.9～98.8 98.2～98.7 97.5～99.1	98.0～98.3 97.2～98.8 98.1～98.3	98.3～98.6 98.2～98.9 98.3～99.6	97.6～98.8 97.3～98.3 98.1～98.5

※1：試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 3/10 及び 1.6 倍より大きくない。左記以外の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。総類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 2.2 倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率（%）　　—：試験未実施

試験実施期間：2014/8/4～2015/2/9

◇カルベジロール錠 2.5mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	ZGDA ZGDB ZGDC	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （紫外可視吸収度測定法）	ZGDA ZGDB ZGDC	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	ZGDA ZGDB ZGDC	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%）n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	ZGDA ZGDB ZGDC	1.5～1.9 2.0～2.4 1.9～2.5	—	—	1.9～2.3 2.3～2.8 0.9～2.3
溶出性（%）　n=18 ＜20 分、75%以上＞	ZGDA ZGDB ZGDC	93.3～101.7 93.9～ 98.2 93.1～ 98.8	94.6～100.1 92.4～ 98.2 93.3～ 98.4	91.9～97.3 92.1～97.4 93.5～96.9	94.2～97.7 93.4～97.9 92.5～97.7
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	ZGDA ZGDB ZGDC	97.9～99.4 98.2～99.5 98.9～99.6	97.4～99.2 97.9～99.0 99.1～99.9	98.8～100.4 98.9～ 99.8 99.2～100.1	98.5～100.3 99.6～100.7 99.1～100.0

※1：試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 3/10 及び 1.6 倍より大きくない。左記以外の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。総類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 2.2 倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率（%）　　—：試験未実施

試験実施期間：2016/5/23～2016/12/9

◇カルベジロール錠 10mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜黄色のフィルムコーティング錠＞	1160246 CB1601	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	1160246 CB1601	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=6 ＜30 分、80%以上＞	1160246 CB1601	101～102 100～102	99～102 101～102	100～102 99～101	100～102 102
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	1160246 CB1601	97.6～98.4 97.9～98.7	96.6～97.8 98.3～99.2	96.4～98.0 97.5～98.1	98.1～98.6 98.5～99.3

※1：試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 3/10 及び 1.6 倍より大きくない。左記以外の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。総類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 2.2 倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率（%）

◇カルベジロール錠 20mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヵ月
性状 ＜白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	適合	適合
溶出性（%） ＜30 分、80%以上＞	94～99	96～104
含量（%）※1 ＜95.0～105.0%＞	101.6±0.2※2	96.6±1.6※2

※1：表示量に対する含有率（%）
※2：平均値±標準偏差（S.D.）

（2）分割時の安定性

◇カルベジロール錠 1.25mg「NIG」　分割　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状※1	分割面：白色	分割面：微黄白色
純度試験（HPLC） ＜※2＞	適合	適合
製剤均一性（%）（含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	適合	―
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	94～102	91～101
残存率（%）	100	100

※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：試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 3/10 及び 1.6 倍より大きくない。左記以外の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。総類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 2.2 倍より大きくない。
―：試験未実施

◇カルベジロール錠 2.5mg「NIG」　分割　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状※1	分割面：白色	分割面：微黄白色
純度試験（HPLC） ＜※2＞	適合	適合
製剤均一性（%）（含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	適合	―
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	93～102	92～101
残存率（%）	100	100

※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：試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 3/10 及び 1.6 倍より大きくない。左記以外の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。総類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 2.2 倍より大きくない。

―：試験未実施

◇カルベジロール錠 20mg「NIG」　分割　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状※1	表面：白色 分割面：白色	表面：白色 分割面：淡黄白色
純度試験（HPLC） ＜※2＞	適合	適合
溶出性（%） ＜30 分、80%以上＞	100～102	100～101

※1：白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠

※2：試料溶液のカルベジロールに対する相対保持時間 1.7～1.9 及び 2.0～3.1 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 3/10 及び 1.6 倍より大きくない。左記以外の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。総類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のカルベジロールのピーク面積の 2.2 倍より大きくない。

（3）無包装状態の安定性

◇カルベジロール錠 1.25mg「NIG」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	97～99	97～99
残存率（%）	100	99
（参考値） 硬度（kg）	11.1	11.6

◇カルベジロール錠 1.25mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	97～99	97～99
残存率（%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	11.1	5.2

◇カルベジロール錠 1.25mg「NIG」　無包装　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	97～99	97～99
残存率（%）	100	98
（参考値） 硬度（kg）	11.1	10.4

◇カルベジロール錠 2.5mg「NIG」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	97～100	97～99
残存率（%）	100	102
（参考値） 硬度（kg）	9.7	9.5

◇カルベジロール錠 2.5mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	97～100	96～99
残存率（%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	9.7	4.7

◇カルベジロール錠 2.5mg「NIG」　無包装　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠＞	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	97～100	94～97
残存率（%）	100	100
（参考値） 硬度（kg）	9.7	9.2

◇カルベジロール錠 10mg「NIG」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜黄色のフィルムコーティング錠＞	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜30 分、80%以上＞	96～99	94～101
残存率（%）	100	102
（参考値） 硬度（kg）	8.7	9.5

◇カルベジロール錠 10mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜黄色のフィルムコーティング錠＞	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	96～99	98～100
残存率（%）	100	103
（参考値） 硬度（kg）	8.7	6.6

◇カルベジロール錠 10mg「NIG」　無包装　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜黄色のフィルムコーティング錠＞	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜20 分、75%以上＞	96～99	92～97
残存率（%）	100	99
（参考値） 硬度（kg）	8.7	8.1

◇カルベジロール錠 20mg「NIG」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜30 分、80%以上＞	99～100	100～102
残存率（%）	100	103
（参考値） 硬度（kg）	6.0	6.2

◇カルベジロール錠 20mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜30 分、80%以上＞	99～100	101～104
残存率（%）	100	103
（参考値） 硬度（kg）	6.0	4.0

◇カルベジロール錠 20mg「NIG」　無包装　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜30 分、80%以上＞	99～100	99～101
残存率（%）	100	98
（参考値） 硬度（kg）	6.0	5.5

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

（１）溶出規格

カルベジロール錠 1.25mg「NIG」、カルベジロール錠 2.5mg「NIG」、カルベジロール錠 10mg「NIG」及びカルベジロール錠 20mg「NIG」の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

（試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を用い、パドル法により試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	回転数	溶出率
1.25mg	20 分	50rpm	75%以上
2.5mg	20 分	50rpm	75%以上
10mg	30 分	75rpm	80%以上
20mg	30 分	75rpm	80%以上

（２）溶出試験 [2)]

＜カルベジロール錠 2.5mg「NIG」＞

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　薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装　置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

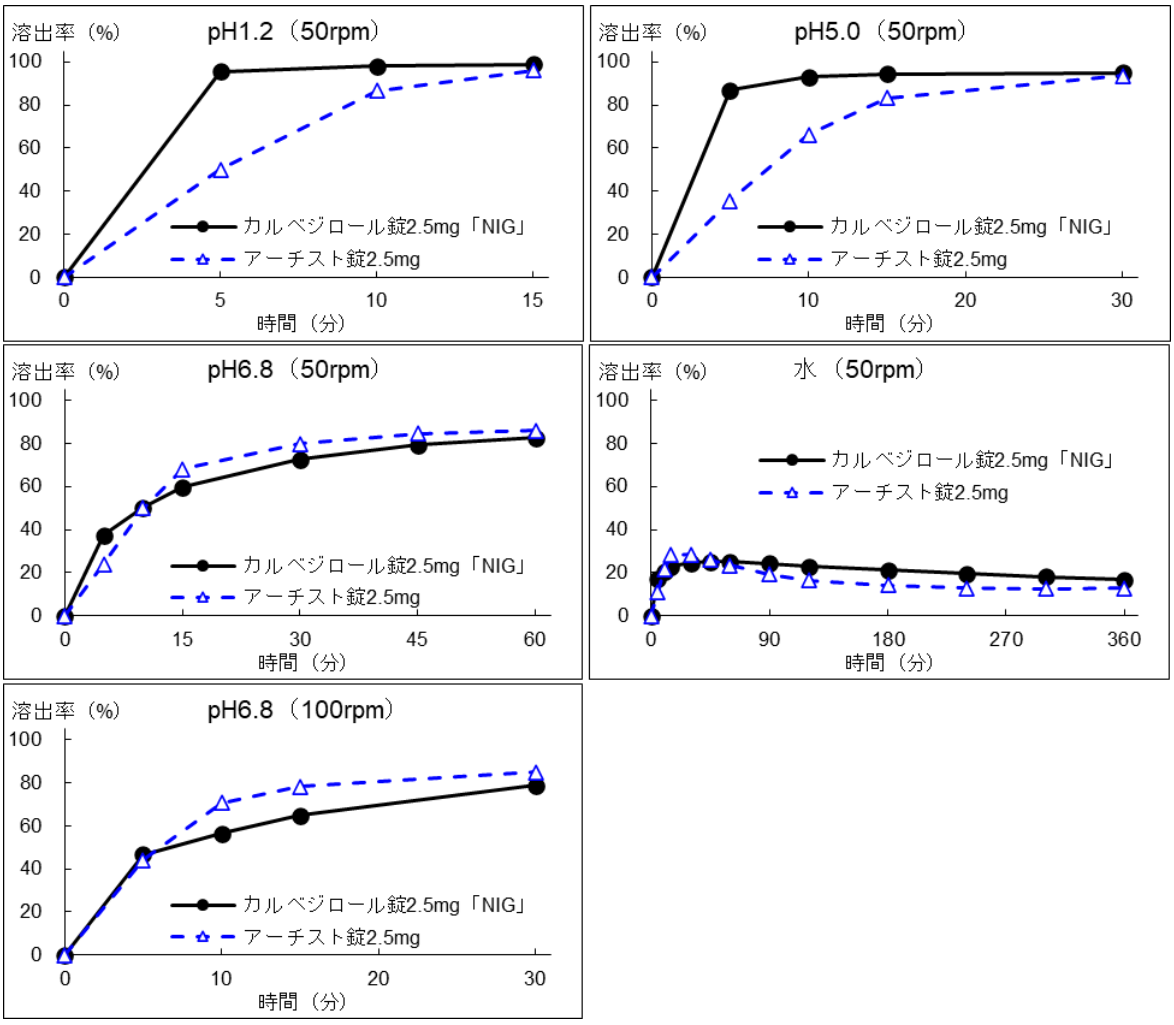
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 1 時点（15 分）において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・水（50rpm）では、標準製剤が 30 分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 30 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
・pH6.8（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（アーチスト錠 2.5mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

＜カルベジロール錠 10mg「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 9 年 12 月 22 日　医薬審第 487 号）

試験条件

装　置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

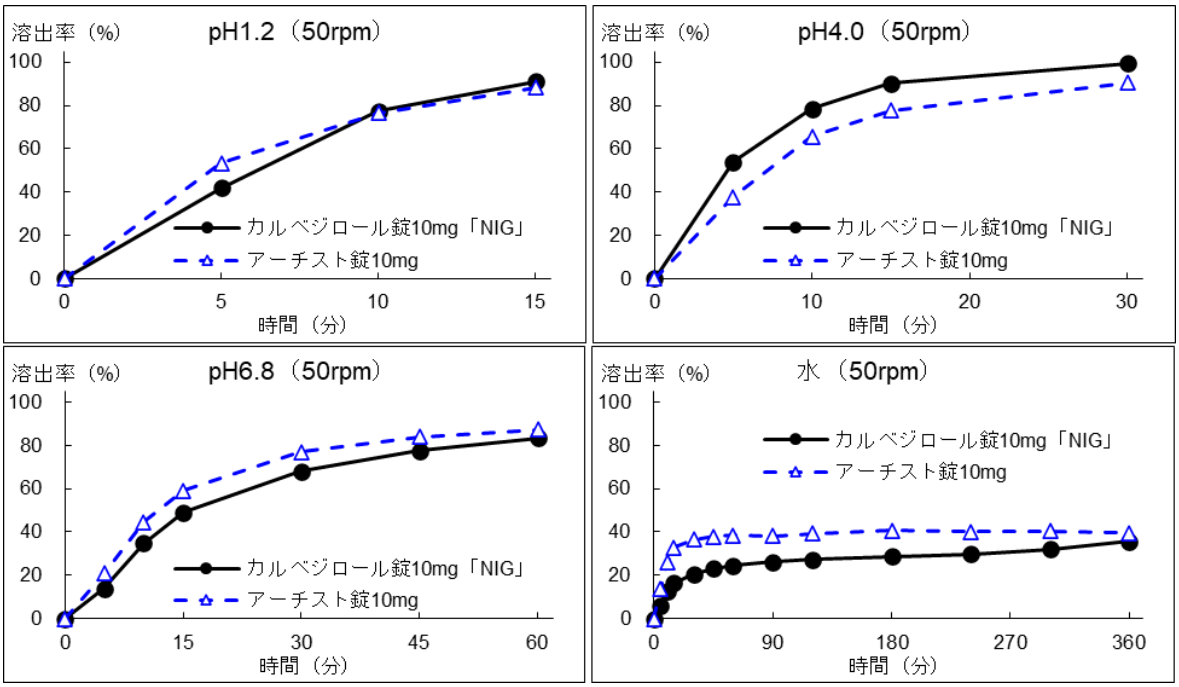
・pH4.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・水（50rpm）では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（アーチスト錠 10mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=6）

＜カルベジロール錠 20mg「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 9 年 12 月 22 日　医薬審第 487 号）

試験条件

装　置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：75rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

［判定］

・pH1.2（75rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

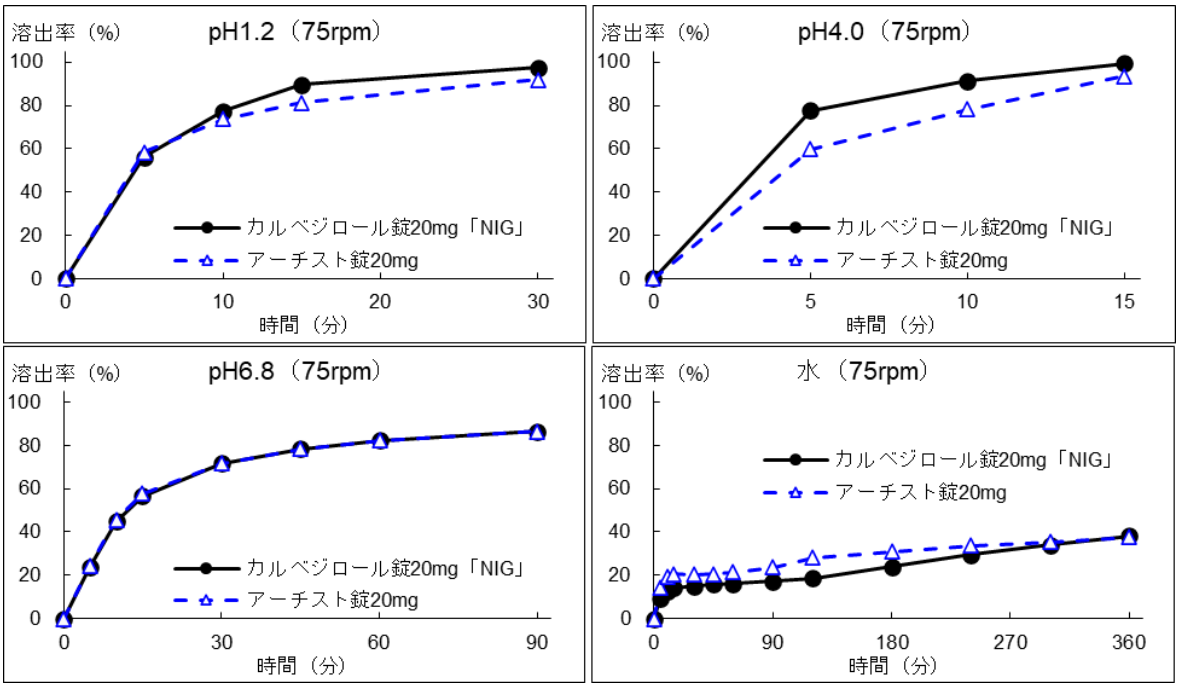
・pH4.0（75rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

・pH6.8（75rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・水（75rpm）では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（アーチスト錠 20mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=6）

（3）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験 [3)]

＜カルベジロール錠 1.25mg「NIG」＞

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装　置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

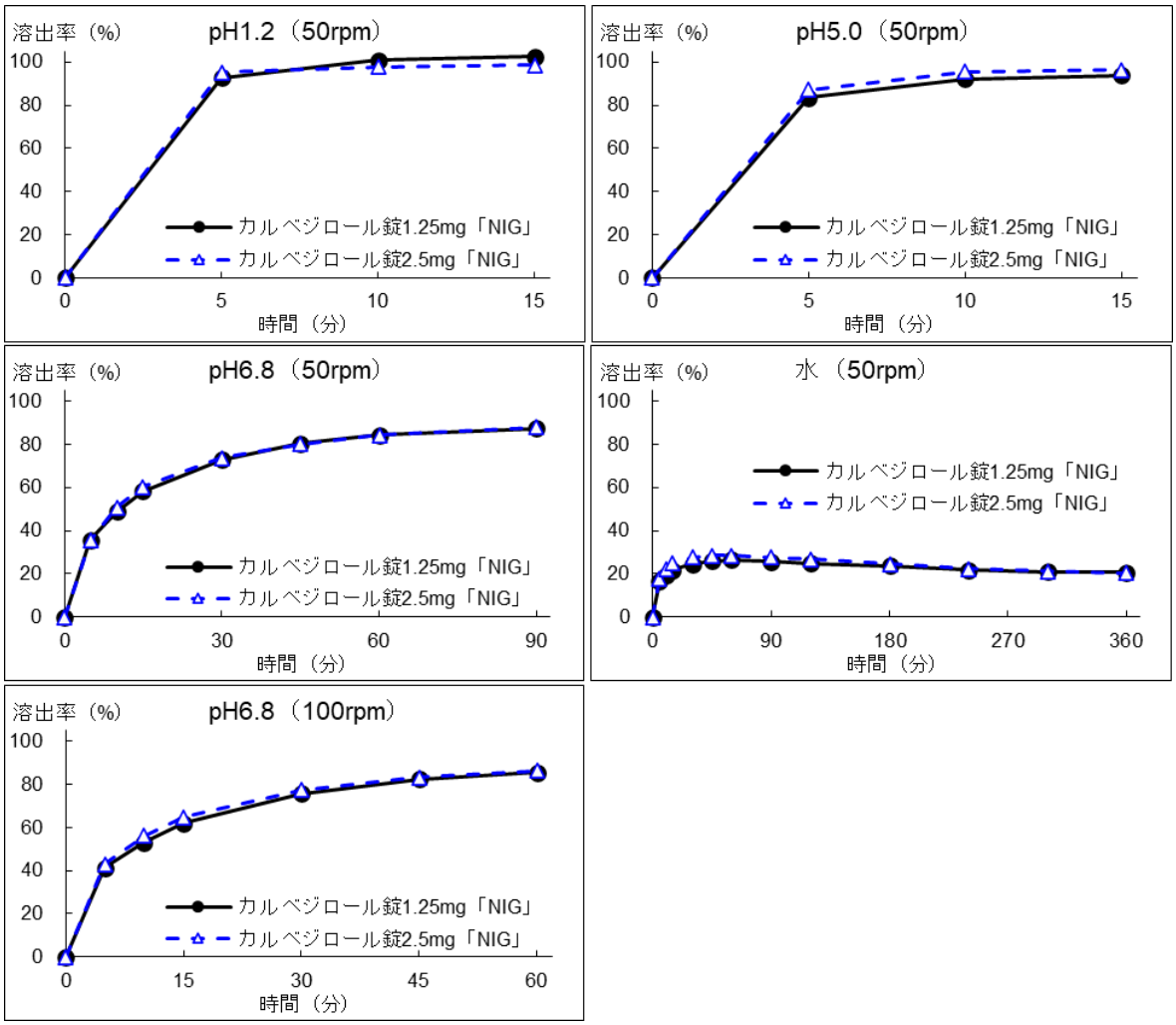
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。
また、最終比較時点（60 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・水（50rpm）では、標準製剤が 45 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 45 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。
また、最終比較時点（45 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

・pH6.8（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。
また、最終比較時点（60 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（カルベジロール錠 2.5mg「NIG」）と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）



（n=12）

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「NIG」＞

100 錠［10 錠（PTP）×10］

＜カルベジロール錠 2.5mg「NIG」＞

100 錠［10 錠（PTP）×10］

＜カルベジロール錠 10mg「NIG」＞

100 錠［10 錠（PTP）×10］

＜カルベジロール錠 20mg「NIG」＞

100 錠［10 錠（PTP）×10］

（３）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

販売名	PTP 包装
カルベジロール錠 1.25mg「NIG」 カルベジロール錠 2.5mg「NIG」	PTP　：ポリプロピレン、アルミニウム箔 ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
カルベジロール錠 10mg「NIG」 カルベジロール錠 20mg「NIG」	PTP　：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 ピロー：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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。

（解説）

＜効能共通＞

7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマは副腎髄質や傍神経節などクロム親和性細胞由来の腫瘍によりカテコールアミンの過剰分泌をきたし、発作性あるいは持続性高血圧、動悸、頭痛、発汗など、多彩な交感神経（α及びβ受容体）刺激症状をきたす。本症の治療の第一選択は外科的腫瘍摘出術であるが、一般に術前や手術不能例の血圧をコントロールする場合、α受容体遮断薬あるいは強力なα受容体遮断作用のあるα β受容体遮断薬が優先的に用いられる。 本症に対するβ受容体遮断薬の単独投与は、β_2受容体を介する血管拡張作用を抑制することによりα受容体刺激作用がより強く働き、急激な昇圧をきたすおそれがある。しかしながら、褐色細胞腫又はパラガングリオーマによる高血圧患者では、過剰に分泌されたカテコールアミンにより不整脈や頻脈を呈する症例も多く、このような患者では、α受容体遮断薬を先行投与してα受容体を遮断した後にβ受容体遮断薬を併用するか、α受容体遮断活性の強力なα β受容体遮断薬が用いられる。本剤はα受容体も遮断するが、その遮断作用はβ受容体遮断作用に比べ弱いため（α：β受容体遮断効力比＝1：8)、本剤を単独で用いることはできない。 したがって、褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者に本剤を使用する場合は、α受容体遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα受容体遮断薬を併用することが必要である。

＜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 頻脈性心房細動患者では本態性高血圧症（軽症～中等症)、腎実質性高血圧症又は狭心症の用法及び用量よりも低用量から投与を開始する必要があるため、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では、頻脈性心房細動の開始用量に留意した上で、各疾患の病態を勘案して、本剤の開始用量を設定する必要がある。

＜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 本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症又は狭心症に比べ、慢性心不全では、必ず低用量から使用を開始し、段階的に時間をかけて増量する必要があるなど、本剤を安全に使用するためのより慎重な配慮が必要である。本態性高血圧症、腎実質性高血圧症又は狭心症と、慢性心不全を合併している患者では、慢性心不全の用法及び用量に従う。また、慢性心不全を合併する頻脈性心房細動の患者へ本剤を投与する際には、慢性心不全の急性増悪の発現への注意が必要であるため、慢性心不全の用法及び用量に従って投与する。

＜虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全＞

7.4 本剤を中止する場合の注意。カルベジロールはβ受容体遮断作用をもつため、急に中止するとβ受容体遮断薬の離脱症状があらわれることがあるので、徐々に減量し中止する。

7.5 本剤を安全に使用するため、休薬後、投与を再開する場合も、新たに投与を開始する時と同様の用法及び用量で投与を開始し、段階的に増量する。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

＜虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全＞

17.1.8 国内臨床試験（血行動態に及ぼす影響）

軽症～中等症の慢性心不全患者 28 例を対象とし、カルベジロール 10～30mg/日（1 日 2 回）[注4)] を 26～52 週間投与した。全般改善率（中等度改善以上）は、37.5%（9/24 例）であった。副作用発現率は 51.9%（14/27 例）であり、主なものは立ちくらみが 14.8%（4/27 例）、めまいが 11.1%（3/27 例）であった[4)]。

17.1.9 国内臨床試験（慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験）

軽症～中等症の慢性心不全患者 10 例を対象とし、カルベジロール 20mg/日（1 日 2 回）を 12～16 週間投与した。全般改善率（中等度改善以上）は、33.3%（3/9 例）であった。副作用発現率は 40.0%（4/10 例）であり、主なものはめまい及び動悸が各 20.0%（2/10 例）であった[5)]。

注 4）本剤の慢性心不全に対する承認用量は、1 回 1.25mg、1 日 2 回投与から開始し、維持量として 1 回 2.5～10mg の 1 日 2 回投与である。

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

＜本態性高血圧症（軽症～中等症）＞

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽・中等度本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 5～20mg[注1)] を 114 例に、ラベタロール 150～450mg を 115 例に 12 週間経口投与した。著明下降あるいは下降の降圧効果（下降以上）を示したのは、カルベジロール群で 52.3%（56/107 例）、ラベタロール群で 62.5%（70/112 例）であった。また、12 週間投与された完了例において、投与終了時の平均血圧降下度が 13mmHg 以上の下降症例はそれぞれ、63.3%（50/79 例）、66.3%（53/80 例）であった。副作用発現率はカルベジロール群で 8.4%（9/107 例、11 件）であり、主なものは徐脈、ふらつきが各 2 件であった[6)]。

注 1）本剤の本態性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

＜狭心症＞

17.1.5 国内第Ⅱ相試験（用量設定試験）

狭心症患者 75 例を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロールの 3 用量（5、10、20mg[注3)]）を 2 週間経口投与した。全般改善度において、著明改善を示したのは 5mg 群で 0%（0/21 例）、10mg 群で 4.5%（1/22 例）、20mg 群で 23.8%（5/21 例）であり、用量依存性が認められた。副作用は 5mg 群、20mg 群に各 1 例、10mg 群に 2 例発現した[7)]。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 20mg を 56 例に、アテノロール 50mg を 56 例に 4 週間経口投与した。全般改善度において、著明改善を示したのはカルベジロール群で 21.7%（10/46 例）、アテノロール群で 13.3%（6/45 例）であり、中等度改善以上はそれぞれ、73.9%（34/46 例）、55.6%（25/45 例）であった。副作用発現率はカルベジロール群で 3.7%（2/54 例、5 件）であり、頭痛及び耳鳴が各 2 件、脱力感が 1 件認められた[8)]。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 20mg を 27 例に、アテノロール 50mg を 26 例に 2 週間経口投与した。運動耐容能を主指標とした全般改善度において、著明改善を示したのはカルベジロール群で 17.4%（4/23 例）、アテノロール群で 12.5%（3/24 例）であり、中等度改善以上はそれぞれ、60.9%（14/23 例）、62.5%（15/24 例）であった。副作用発現率はカルベジロール群で 12.0%（3/25 例、4 件）であり、眠気、頭のふらつき、手足のしびれ、胃部不快感が各 1 件認められた[9)]。

注 3）本剤の狭心症に対する承認用量は 20mg である。

＜虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全＞

17.1.11 国内第Ⅱ相試験

軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、プラセボ群（49 例）、カルベジロール 5mg/日（1 日 2 回）群（47 例）、カルベジロール 20mg/日（1 日 2 回）群（78 例）の 3 群に、24～48 週間投与した。左室駆出率の用量依存的（P=0.018）な改善（観察期からの変化：プラセボ群+6.6%（37 例）、5mg/日群+8.7%（40 例）、20mg/日群+13.2%（66 例））、並びに心血管系の理由による入院率の用量依存的（P<0.001）な低下（入院率：プラセボ群 24.5%（12/49 例）、5mg/日群 4.3%（2/47 例）、20mg/日群 3.9%（3/77 例））が認められた。全般改善率（中等度改善以上）はプラセボ群 36.7%（18/49 例）、5mg/日群 44.7%（21/47 例）、20mg/日群 59.7%（46/77 例）であり、用量依存性（P=0.010）が認められた。副作用発現率は 5mg/日群で 36.2%（17/47 例）、20mg/日群で 46.8%（36/77 例）であった。主なものは、5mg/日群では突然死が 4.3%（2/47 例）、20mg/日群では心不全が 11.7%（9/77 例）であった[10)、11)]。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験

軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした 4 つのプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、カルベジロール 12.5～100mg/日（1 日 2 回）[注4)]を 24～48 週間投与した結果、全死亡率はプラセボ群で 7.8%（31/398 例）、カルベジロール群で 3.0%（21/696 例）であり、カルベジロール投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた（P<0.001）。各試験の死亡率は次のとおりであった[12)、13)]。

試験	プラセボ群 死亡例数/評価例数（%）	カルベジロール群 死亡例数/評価例数（%）	相対危険度 （95%信頼区間）	*P* 値 a)
220	13/84（15.5）	11/261（4.2）	0.25（0.11～0.55）	*P*<0.001
221	11/145（7.6）	6/133（4.5）	0.57（0.21～1.54）	*P*=0.261
239	2/35（5.7）	2/70（2.9）	0.54（0.08～3.85）	*P*=0.533
240	5/134（3.7）	2/232（0.9）	0.22（0.04～1.14）	*P*=0.048
合計	31/398（7.8）	21/696（3.0）	0.33（0.19～0.59）	*P*<0.001

a）log-rank 検定

17.1.13 海外第Ⅲ相試験（重症）

重症の慢性心不全 2,289 例を対象としたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、カルベジロール 6.25～50mg/日（1 日 2 回）[注4)] を投与した。死亡率はプラセボ群で 16.8%（190/1,133 例）、カルベジロール群で 11.2%（130/1,156 例）であり、カルベジロール投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた（*P*=0.00013）。カルベジロール群における副作用発現率は 44.1%（510/1,156 例）であり、主なものは無力症 5.5%（64/1,156 例）等の一般的全身症状、低血圧 9.3%（107/1,156 例）、徐脈 8.3%（96/1,156 例）、うっ血性心不全 4.2%（49/1,156 例）、失神 3.7%（43/1,156 例）等の循環器症状、めまい 16.4%（190/1、156 例）、頭痛 2.1%（24/1,156 例）等の精神神経系症状、呼吸困難 3.6%（42/1,156 例）等の呼吸器症状等であった [14)、15)]。

注 4）本剤の慢性心不全に対する承認用量は、1 回 1.25mg、1 日 2 回投与から開始し、維持量として 1 回 2.5～10mg の 1 日 2 回投与である。

＜頻脈性心房細動＞

17.1.14 国内第Ⅲ相試験

持続性又は永続性心房細動に対する心拍数減少効果を、ホルター心電図の 24 時間平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において 5mg 固定群、10mg 漸増群又は 20mg 漸増群で比較した（5mg 1 日 1 回投与から開始し、2 週ごとに増量の要否を判断し、5mg 維持、あるいは 10mg 又は 20mg 1 日 1 回投与まで段階的に増量し 6 週まで投与）。

5mg/日投与（2 週時）により投与前値からの有意な心拍数減少が認められた［6.6 拍/分（算術平均値）、t 検定：*P*<0.0001］。4 週時には 5mg 固定群（5mg/日）で 6.3 拍/分（最小二乗平均値、以下同様）、漸増群（5～10mg/日投与）で 8.6 拍/分の心拍数減少が、6 週時には 5mg 固定群で 7.7 拍/分、20mg 漸増群（5～20mg/日投与）で 10.7 拍/分の心拍数減少が認められ、漸増時の心拍数減少効果がより大きかった。また、6 週時には用量依存的な心拍数減少効果の増大傾向（5mg 固定群で 7.6 拍/分、10mg 漸増群で 8.9 拍/分、20mg 漸増群で 10.6 拍/分）がみられた。副作用発現率は 7.9%（10/127 例）で、主なものは慢性心不全 1.6%（2/127 例）、LDH 上昇 1.6%（2/127 例）、γ-GTP 上昇 1.6%（2/127 例）であった [16)、17)]。

2）安全性試験

＜本態性高血圧症（軽症～中等症）＞

17.1.2 国内臨床試験（長期）

本態性高血圧症患者 94 例に対して、カルベジロール単独（5～20mg [注1)]）又は利尿薬との併用で 1 年以上投与したとき、著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは 66.3%（59/89 例）であった。副作用発現率は 11.7%（11/94 例、16 件）であり、主なものは徐脈 3 件、めまい、全身倦怠感が各 2 件であった [18)]。

注 1）本剤の本態性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

＜腎実質性高血圧症＞

17.1.4 国内臨床試験（長期）

腎実質性高血圧症 19 例に対して、カルベジロール単独（5～20mg 注2)）又は利尿薬との併用で 1 年以上投与したとき、著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは 66.7%（12/18 例）であった。単独群では副作用は認められず、併用群で 1 例にふらつきが発現した[19]。

注 2）本剤の腎実質性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

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

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

＜腎実質性高血圧症＞

17.1.3 国内臨床試験

腎実質性高血圧症に対して、カルベジロール 5～20mg 注2) を投与したときの有効率（下降以上）は、61.9%（26/42 例）であった[20]。

注 2）本剤の腎実質性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

＜虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全＞

17.1.10 国内臨床試験（神経体液性因子に及ぼす影響）

軽症～中等症の慢性心不全患者 11 例を対象とし、カルベジロール 5～30mg/日（1 日 2 回）注4) を 48～52 週間投与した。全般改善率（中等度改善以上）は、0%（0/10 例）であった。副作用発現率は 54.5%（6/11 例）であり、心不全が 45.5%（5/11 例）、血圧低下が 9.1%（1/11 例）であった[21]。

注 4）本剤の慢性心不全に対する承認用量は、1 回 1.25mg、1 日 2 回投与から開始し、維持量として 1 回 2.5～10mg の 1 日 2 回投与である。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

β受容体遮断薬

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

カルベジロールは、β受容体遮断作用に加え、α1受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる[22]。

（2）薬効を裏付ける試験成績

18.2 交感神経β受容体遮断作用

無麻酔犬におけるイソプレナリン頻脈に対して持続的な非選択的β受容体遮断作用を示した[23]。また、狭心症患者で運動負荷時の心拍数増加を単回投与後24時間においても抑制した[24]。

18.3 降圧作用

高血圧自然発症ラット[22]、腎性高血圧ラット[25]において速やかで持続的な降圧作用を示した。本態性高血圧症患者に1日1回投与した場合、血圧日内変動に影響を与えず、24時間にわたって安定した降圧作用を示した[26]。

18.4 血管拡張作用

各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序にはα1受容体遮断作用が主に関与していると考えられている[27]。健康成人においてもα及びβ受容体遮断作用を示し、その作用比はおよそ1：8であった[28]。

18.5 血行動態改善作用

脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した[22]。本態性高血圧症患者[29]では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者[30]では、左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた。

18.6 腎機能への影響

腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し[31]、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した[25]。

麻酔犬を用いた実験により、腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加し、糸球体濾過量を維持することが明らかにされた[32]。

18.7 抗狭心症作用

イヌにおいてイソプレナリン負荷による心拍数の増加を抑制し、心筋酸素消費量を減少させた[33]。また、狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少及びST下降、特に無症候性ST下降の抑制を示し[34]、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及びST変化の抑制が認められた。

18.8 虚血心筋保護作用

ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ［(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)］の減少を有意に抑制した[35]。また、ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズをプロプラノロールに比し有意に減少した[36]。

18.9 抗心不全作用

冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、カルベジロール投与群（結紮の翌日より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室駆出率、左室拡張末期圧）の改善を示した[37]。Dahl 食塩感受性ラットにおいて、カルベジロール投与群（心不全発症前より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室拡張末期圧）及び生存率の改善を示した[38]。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、カルベジロール投与群は無投与群に比べ左室機能（左室駆出率）の改善ならびに左室リモデリングの進展抑制（左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積の縮小）を示した[39]。

18.10 その他の薬理作用

ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、ラットにおいて内因性交感神経刺激作用は認められなかった[23]。

さらにラット脳ホモジネートにおいて脂質過酸化抑制作用が認められた[40]（*in vitro*）。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

（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

16.1.1 単回投与

健康成人男性にカルベジロールを 10 及び 20mg（各投与量 5 例）を単回経口投与したとき、Cmax はそれぞれ 22.6±4.7、53.1±14.7ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった[41]。

単回経口投与時のカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量	10mg	20mg
Tmax（hr）	0.9±0.3	0.9±0.1
Cmax（ng/mL）	22.6±4.7	53.1±14.7
$t_{1/2}$（hr）	4.26±1.43	8.03±1.92
AUC（ng・hr/mL）	59.9±12.7	232.5±68.1

算術平均値±標準誤差

16.1.2 本態性高血圧症患者

1）単回投与

本態性高血圧症患者 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中濃度は 25.1ng/mL であった。健康成人男性 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度（21.8±5.6ng/mL）と同程度であり、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた[41)-43)]。

16.1.3 狭心症患者

1）単回投与

狭心症患者 15 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中濃度は 18.8±4.1ng/mL であった。健康成人男性 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度（21.8±5.6ng/mL）と同程度であり、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人男性と類似していた[24)、41)]。

16.1.4 慢性心不全患者

1）反復投与

軽症～中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを 1 回 2.5、5、10mg（各投与量 9 例）、1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の Cmax はそれぞれ 10.1、25.00、52.8ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、1 回 10mg、1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の薬物動態パラメータは次のとおりであり、健康成人男性 7 例に比して慢性心不全では Cmax が約 2 倍、AUC が約 4 倍に上昇する傾向が認められた[43)、44)]。

慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量 （被験者）	10mg 1 日 2 回連続投与 （健康成人男性）	10mg 1 日 2 回連続投与 （軽症～中等症慢性心不全患者）
Tmax（hr）	2.4	2.6
Cmax（ng/mL）	22.9	52.8
$t_{1/2}$（hr）	3.25	4.36
AUC（ng・hr/mL）	81.3	297.1

算術平均値

16.1.5 生物学的同等性試験

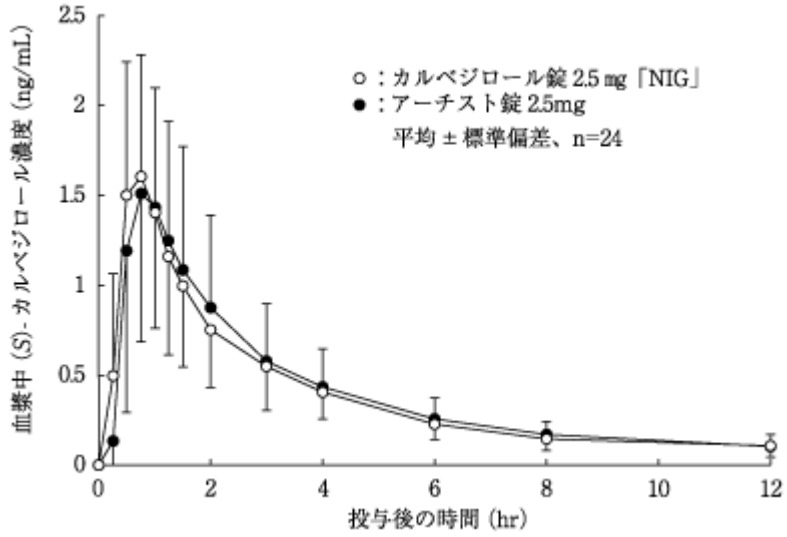
＜カルベジロール錠 1.25mg「NIG」＞

カルベジロール錠 1.25mg「NIG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、カルベジロール錠 2.5mg「NIG」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[3)]。

＜カルベジロール錠 2.5mg「NIG」＞

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 薬食審査発 0229 第 10 号）

1）カルベジロール錠 2.5mg「NIG」とアーチスト錠 2.5mg 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（未変化体）濃度を測定し、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[3)]。



薬物動態パラメータ

	投与量 （mg）	$AUC_{0\text{-}12}$ （ng・hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$T_{1/2}$ （hr）
カルベジロール錠 2.5mg「NIG」	2.5	4.76±1.66	1.84±0.72	0.80 ±0.51	4.52 ±1.52
アーチスト錠 2.5mg	2.5	4.94±2.09	1.91±0.86	0.91 ±0.45	4.61 ±1.08

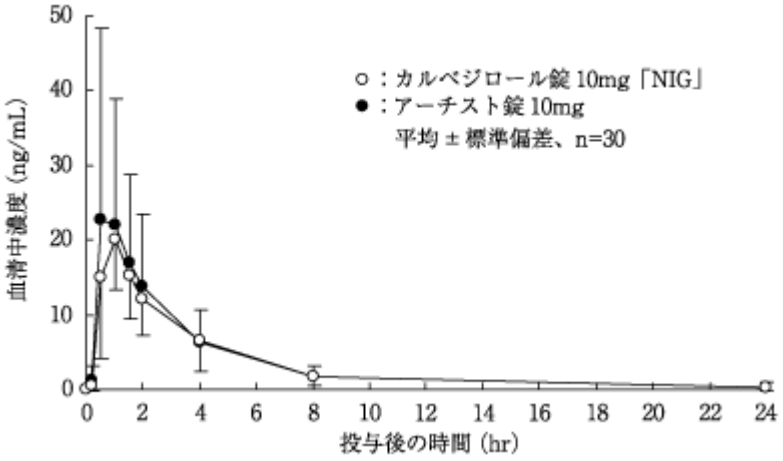
（平均±標準偏差、n=24）

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

＜カルベジロール錠 10mg「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 13 年 5 月 31 日　医薬審発第 786 号）

2）カルベジロール錠 10mg「NIG」とアーチスト錠 10mg 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清中未変化体濃度を測定し、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[3)]。



薬物動態パラメータ

	投与量 （mg）	$AUC_{0\text{-}24}$ （ng・hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$T_{1/2}$ （hr）
カルベジロール錠 10mg「NIG」	10	78.2±29.5	23.3±6.9	1.0 ±0.6	3.3 ±3.6
アーチスト錠 10mg	10	86.1±59.9	27.0±23.6	0.9 ±0.5	3.4 ±2.6

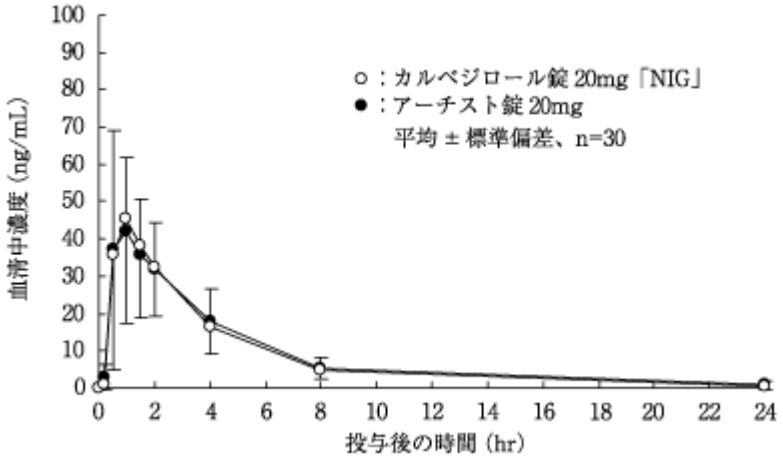
（平均±標準偏差、n=30）

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

＜カルベジロール錠 20mg「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 13 年 5 月 31 日　医薬審発第 786 号）

3）カルベジロール錠 20mg「NIG」とアーチスト錠 20mg 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清中未変化体濃度を測定し、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 [3]。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
カルベジロール錠 20mg「NIG」	20	197.4±79.2	52.1±24.5	1.0 ±0.4	3.2 ±2.1
アーチスト錠 20mg	20	209.9±76.8	52.1±26.2	1.0 ±0.6	4.2 ±2.5

（平均±標準偏差、n=30）

血清中濃度並びに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

該当資料なし

（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

健康成人男性20例（19～45歳）にカルベジロール12.5mg静脈内投与[注)]（1時間注入）、25及び50mgの経口投与（カプセル）を1～2週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は22～24%であった[45)]（外国人データ）。

注）本剤の承認された投与経路は、経口投与である。

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

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」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

16.3.1 組織分布

ラットに ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg を単回経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後 1～3 時間で最高濃度に達した。投与後 1 時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった [46]。

（６）血漿蛋白結合率

16.3.2 蛋白結合率

ヒト血清蛋白に対する結合性を 50～1,000ng/mL の濃度範囲で検討したところ、94.2～96.1%の結合率であった [43]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

16.4.1 血漿及び尿中代謝物

健康成人に ^{14}C-カルベジロール 50mg を経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体［血漿中存在率 22%（投与後 1.5 時間）、尿中存在率 32.4%（投与後 12 時間までの蓄積尿）］であった [43)、46)、47)]（外国人データ）。カルベジロールの主要な消失経路は代謝である。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は主に CYP2D6、CYP2C9 及び CYP3A4 で代謝される。［16.4.2 参照］

16.4.2 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 [48]。［10. 参照］

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

^{14}C-カルベジロール 50mg を経口投与した場合、放射能排泄率は投与 168 時間では尿中に 15.9%、糞中に 59.5%であった [46]（外国人データ）。

健康成人男性 5 例にカルベジロール 20mg を単回経口投与した場合、投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約 0.2%、糞中未変化体排泄率は約 22.7%であった [41]。

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

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎実質性高血圧患者 9 例にカルベジロール 5mg を単回及び連続経口投与したとき、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以下の腎機能障害患者では、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 6mg/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[46)、49)]。［9.2.1 参照］

16.6.2 透析患者

透析患者 6 例にカルベジロール 10mg を透析直前に単回経口投与し、投与 5 時間まで透析を実施したときの血漿中未変化体濃度推移は、健康成人に比して Tmax がやや遅延したが、Cmax には差がなかった[50)]。［13.2 参照］

16.6.3 肝機能障害患者

肝硬変患者 6 例にカルベジロール 25mg を空腹時単回経口投与したとき、全身クリアランスが健康成人の 64%に低下し、Cmax は 4.4 倍に上昇した[51)]。［9.3.1 参照］

11．その他

該当しない

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

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

（解説）

2.1 非選択的β遮断薬の投与によって、心臓のβ$_1$受容体のみでなく気管支平滑筋のβ$_2$受容体も遮断される。カルベジロールのβ$_1$、β$_2$受容体遮断の効力比はおよそ 7：1 でありβ$_2$受容体遮断作用は比較的弱いものの、気管支の収縮を起こすおそれがある。

2.2 アシドーシスでは、生体でのカテコールアミンの反応性が低下し、体液の pH が 7.2 より低下すると心筋収縮が直接抑制される。したがって、上記患者にβ遮断薬を投与すると心筋収縮抑制がさらに顕著となり危険である。また、腎機能が低下していると、代謝性アシドーシスを起こすことがあるので、腎機能低下患者への投与は注意する必要がある。

2.3 β遮断薬一般について言われている注意事項。上記の状態では、交感神経の緊張、すなわち、カテコールアミンの陽性変時作用、陽性変力作用が不可欠であり、このような作用を遮断するβ受容体遮断薬の投与は避けるべきである。

2.4 心原性ショックは心筋のポンプ作用の低下による循環不全であるが、このような場合、生体では血中カテコールアミン濃度が増加し、心拍数の増加及び末梢動脈の収縮によって血圧を維持するように働く。したがって、このような作用をブロックするβ遮断薬の投与は循環不全を悪化させる。

2.5 2.6 β遮断薬はβ$_1$受容体遮断作用により心臓の収縮を抑制するので、これらの心不全患者に本剤を投与すると心不全がさらに悪化するおそれがあり、このような患者には本剤の投与を避ける必要がある。

2.7 β遮断薬は心筋収縮力抑制作用があるので右心不全を悪化させるおそれがある。

2.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者に本剤を投与する場合は、必ずα遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断薬を併用する必要がある。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」参照）

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X 線等）を定期的に行うこと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。［8.2、11.1.1 参照］

8.2 狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるので、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。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること（特に高齢者）。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。［8.1、9.8 参照］

8.3 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。

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

＜虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全＞

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

8.6 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、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。

（解説）

8.1 アトロピン硫酸塩は薬理学的にβ遮断薬とは拮抗し、ドブタミン塩酸塩等はβ受容体刺激作用を有するので、必要に応じて使用する。（「Ⅷ．10. 過量投与」参照）

8.2 中止を要する場合の処置に関する注意。β遮断薬の投与によりβ受容体数が増加し、β受容体刺激への感受性が亢進するため、β遮断薬の投与を急に中止すると、隠されていたβ受容体刺激作用が強く出現し、心収縮力増強により血圧上昇や頻脈が起こり、狭心症や心筋梗塞の誘発・悪化を引き起こすおそれがある（離脱症候群）。このため、本剤の投与を中止する場合は 1～2 週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行う必要がある。

8.3 β遮断薬は心機能抑制作用により、手術中の心臓の負担を増強することが予想される。カルベジロールの心機能抑制は軽微であるとされているが、他のβ遮断薬の場合と同様の注意が必要である。 なお、本剤には持続性がある点を考慮した結果、手術前 48 時間の注意が必要であるとされた。

8.4 血圧が低下すると、めまい・ふらつきがあらわれることがある。特にこれらの症状は投与初期及び増量初期に発現することが多い。

8.6 投与初期及び増量時における観察、忍容性の確認に関する注意。

8.7 心不全・体液貯留の悪化、低血圧、めまい、徐脈に対する処置に関する注意。

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。

（解説）

9.1.1 血糖値は交感神経刺激によっても上昇するので、β遮断薬によって低血糖症状を起こしやすい。また、低血糖になると、その反射として頻脈が起こるが、β遮断薬は頻脈をマスクするため、低血糖になっていることに気づくのが遅れる可能性がある。

9.1.2 糖尿病を合併した慢性心不全患者において、血糖値の変動が報告されている。

9.1.3 慢性心不全合併患者では、本剤投与初期又は増量時に慢性心不全の急性増悪が発現する可能性がある。

9.1.4 9.1.5 「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由 2．3」参照

9.1.6 β遮断薬により末梢血管のβ$_2$受容体が遮断されると、相対的にα受容体の働きが優位となり、末梢血管の拡張が抑制され末梢血管抵抗が増大する。本剤はα受容体遮断作用も併有するが、α受容体遮断作用がβ受容体遮断作用に比べ弱く（α：β受容体遮断効力比は 1：8）、β受容体遮断作用による末梢循環に対する悪影響を完全には避けられないため設定された。

9.1.7 本剤はβ受容体及びα$_1$受容体遮断作用（α：β受容体遮断効力比は 1：8）による降圧作用を有している。このため、過度に血圧が低い患者では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に対するβ受容体遮断薬の単独投与は、β$_2$受容体を介する血管拡張作用を抑制することによりα受容体刺激作用がより強く働き、急激な昇圧をきたすおそれがある。

9.1.9 一般に、β遮断薬を突然中止すると、離脱症候群として狭心症、心筋梗塞発作等が生ずることがあるので、十分に注意する必要があり、徐々に中止していくことが大切である。甲状腺中毒症とは、甲状腺機能が亢進し、血中の甲状腺ホルモン濃度が上昇している状態でβ受容体の感受性が亢進している。甲状腺中毒症の患者でカルベジロールの投与を急に中止すると、カルベジロールによって抑制されていた交感神経による諸症状（動悸、発汗等）が悪化する可能性が考えられる。

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値 6mg/dL 以上）のある患者

血中濃度の上昇傾向が報告されている。特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。［16.6.1 参照］

（解説）

血清クレアチニンが 6mg/dL 以上を示すような重篤な腎機能障害を有する患者では、血中濃度の上昇が報告されている[49]。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与量を減量するか投与間隔をあけて使用すること。本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、肝硬変患者において血中濃度の上昇が報告されている。肝機能が悪化するおそれがある。［16.6.3 参照］

（解説）

本剤は肝代謝型の薬物であり、重篤な肝障害の代表的疾患である肝硬変患者では血中濃度が上昇することが報告されている[42)、51)] [41)、51)]。

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、体表面積換算で臨床用量の約 150 倍（300mg/kg）で黄体数の減少及び骨格異常（13 肋骨の短小）の増加が報告されている。

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

ラット乳汁に比較的高濃度の移行が認められた。

（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。

（解説）

外国で実施された本剤の重症慢性心不全を対象とした大規模臨床試験において、65 歳未満よりも 65 歳以上で副作用の発現頻度が高いとの報告がある[52)]。

７．相互作用

10.相互作用

本剤は主に CYP2D6、CYP2C9 及び CYP3A4 で代謝される。［16.4.2 参照］

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 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。
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。

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
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 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。
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。

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。

（解説）

交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤

レセルピン等のカテコールアミン枯渇剤が投与されているときにβ遮断薬の作用が加わると、交感神経の作用が過度に低下することがあるので、併用時には注意が必要である。症状に応じて減量又は投与中止する。

血糖降下薬

インスリン治療時（特にインスリン依存型糖尿病でインスリン投与量が多い場合)、低血糖が起こった場合、通常はコルチゾール、カテコールアミン、グルカゴンなどが分泌され、糖新生により血糖が上昇する。しかし、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血糖上昇を抑制するため、血糖降下が増強されることになる。また、β遮断薬には低血糖に基づく症状（頻脈、動悸）をマスクする作用があるので注意を要する。

カルシウム拮抗薬

カルシウムは、筋肉が収縮するときに必要である。カルシウム拮抗剤を投与すると心筋及び血管平滑筋の収縮が抑制され、血圧が下がる。特にジヒドロピリジン系の薬剤は、心収縮、房室結節に対する抑制作用が強く、心拍出数を減少させるので、本剤との併用時には注意が必要である。

ヒドララジン塩酸塩

肝代謝型薬剤である本剤の肝初回通過効果が減少して、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

クロニジン塩酸塩

クロニジン塩酸塩の投与を中止すると、リバウンド現象と呼ばれる血圧上昇が起こる。この時、β受容体遮断薬を投与していると血管拡張作用を有するβ_2受容体が遮断され、リバウンド現象が増強される可能性がある。

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は、いずれもVaughan-Williams分類のClass Iaに属する抗不整脈薬であり、陰性変伝導作用を有することが知られている。そのためカルベジロールとの併用によりその心機能抑制作用と相まって、過度の心機能抑制が起こる可能性がある。

アミオダロン塩酸塩

アミオダロン塩酸塩及びその代謝物は、本剤の代謝に関与するチトクローム P450 分子種である CYP2D6、CYP3A4 などを阻害する。このため、生体内での相互作用の程度は明らかではないが、アミオダロン塩酸塩により、肝代謝型薬剤である本剤の肝初回通過効果が減少して血中濃度が上昇し、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り、併用する場合は定期的な心電図モニターを実施するなどの注意が必要である。

シクロスポリン

慢性血管拒絶反応を有する腎移植患者でシクロスポリンとカルベジロールを併用すると、シクロスポリンの血中濃度が上昇し、通常のシクロスポリン濃度を維持するためには、シクロスポリンの投与量を約 20%減量する必要があったと報告されている[53]。

リファンピシン

健康成人男性にリファンピシンとカルベジロールを併用すると、カルベジロールの AUC 及び Cmax がそれぞれ約 60%低下すると報告されている[54]。

シメチジン

健康成人男性にカルベジロール投与下、シメチジンを追加併用するとカルベジロールの Cmax は不変であったが、AUC は 30%上昇したと報告されている。シメチジンは CYP 酵素のヘム鉄に配位し、CYP2D6、CYP3A4 など、多くの CYP 酵素を阻害することが知られている。カルベジロールは CYP2D6、CYP3A4 などによって代謝されるため、カルベジロール濃度の上昇は、シメチジンによる酵素阻害の影響と推測される。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

カルベジロールの CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）[注)] の改訂により、薬物相互作用の項に選択的セロトニン再取り込み阻害剤である「Paroxetine」が記載された。本邦において、本剤とパロキセチン塩酸塩との相互作用による副作用の報告はないが、「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」として記載した。

注）医薬品の承認取得者が作成する、安全性、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び当該医薬品に関するその他の情報が含まれている文書。

ジギタリス製剤

カルベジロールの投与によって、健常人[55]ではジゴキシンの最高血中濃度（Cmax）、24 時間後血中濃度（C_{24}）及び血中濃度曲線下面積（AUC）が、また、高血圧患者[56]においても AUC 及び Cmax が増加したとの報告がある。

利尿降圧剤

トリクロルメチアジドを始めとする利尿降圧薬やそれを含む合剤と併用される可能性があり、併用により相加的に降圧作用が増強するおそれがある。

交感神経刺激剤

カルベジロールとアドレナリンの相互作用の可能性が否定できない副作用が国内外で報告されている。カルベジロール服用中にアナフィラキシーショックが生じた際、治療に使用されたアドレナリンの効果減弱が認められた症例が報告され、重篤化を招くおそれがある。また、血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経刺激剤が投与されると、アドレナリンのα刺激作用が有意になり、血圧が上昇することがある。加えて、血圧の上昇が副交感神経反射を刺激し（圧受容器反射）、反射的に心拍数を減少させる（徐脈）ことがある。

非ステロイド性消炎鎮痛剤

カルベジロールと非ステロイド性消炎鎮痛剤の相互作用の可能性が否定できない副作用が海外で報告されている。また、カルベジロールの CCDS の相互作用の項に記載されていることから、本剤においても記載した。

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）

（解説）

11.1.1 ＜高度な徐脈、ショック、完全房室ブロック＞ β遮断薬は一般に洞性徐脈を起こし心拍数を低下させ、高度な徐脈や完全房室ブロックを起こすことがある。もともと洞結節や房室結節の機能低下があり、徐脈や心臓の刺激伝導障害がある場合は特に注意が必要である。

＜心不全＞ 心臓の収縮を抑制することにより、心不全を起こすことがある。特に慢性心不全の患者に本剤を投与する場合、一時的な症状の悪化を来たし、適切な処置を行わないと重症化するおそれがある。

＜心停止＞ 国内の市販後調査や海外で、心停止や突然死が報告されている。これらは患者のもともとの状態との関連も考えられ、本剤との関連は必ずしも明らかではないが、本剤は心機能抑制作用をもち、使用にあたっては十分な注意が必要と考えられることから、「心停止」として記載された。

11.1.2 本剤投与により肝機能障害・黄疸を起こした例が報告されている。肝機能異常の兆候（褐色尿、黄疸、そう痒、食欲不振の持続、右上腹部圧痛、インフルエンザ様症状等）や臨床検査値（AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等）の変動に注意する。

11.1.3 因果関係を否定できない重篤症例が国内で集積されたため、注意喚起のため記載した。

11.1.4 カルベジロールの CCDS の Warnings and Precautions の項に「Severe cutaneous adverse reactions（SCARs)」が記載されていること、また、本邦においても、本剤との関連性が否定できない中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群が報告されていることから記載した。

11.1.5 国内外で報告があり、注意を要する副作用であるため、記載した。

（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

＜虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全＞（続き）

	5%以上	5%未満	頻度不明
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	カルベジロール錠 1.25mg「NIG」 カルベジロール錠 2.5mg「NIG」 カルベジロール錠 10mg「NIG」 カルベジロール錠 20mg「NIG」	処方箋医薬品[注)] 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	なし

２．有効期間

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

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

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

６．同一成分・同効薬

同一成分：アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg、アーチスト錠 10mg、アーチスト錠 20mg

７．国際誕生年月日

不明

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

＜カルベジロール錠 1.25mg「NIG」＞

履歴	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
販売開始	カルベジロール錠 1.25mg「テバ」	2016 年 2 月 15 日	22800AMX00273000	2016 年 6 月 17 日	2016 年 6 月 17 日
承継	カルベジロール錠 1.25mg「NIG」	〃	〃	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

＜カルベジロール錠 2.5mg「NIG」＞

履歴	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
販売開始	カルベジロール錠 2.5mg「テバ」	2016 年 2 月 15 日	22800AMX00274000	2016 年 6 月 17 日	2016 年 6 月 17 日
承継	カルベジロール錠 2.5mg「NIG」	〃	〃	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

＜カルベジロール錠 10mg「NIG」＞

履歴	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
販売 開始	アテノート錠 10	2003 年 3 月 11 日	21500AMZ00133000	2003 年 7 月 4 日	2003 年 7 月 4 日
販売名 変更	カルベジロール錠 10mg「テバ」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01252000	2015 年 6 月 19 日	2015 年 6 月 19 日
承継	カルベジロール錠 10mg「NIG」	〃	〃	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

＜カルベジロール錠 20mg「NIG」＞

履歴	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
販売 開始	アテノート錠 20	2003 年 3 月 11 日	21500AMZ00134000	2003 年 7 月 4 日	2003 年 7 月 4 日
販売名 変更	カルベジロール錠 20mg「テバ」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01253000	2015 年 6 月 19 日	2015 年 6 月 19 日
承継	カルベジロール錠 20mg「NIG」	〃	〃	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 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

＜効能又は効果、用法及び用量の追加＞

販売名：カルベジロール錠 10mg「テバ」

承認年月日：2016 年 2 月 10 日

内容：

効能又は効果	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
用法及び用量	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。

＜効能又は効果、用法及び用量の追加＞

販売名：カルベジロール錠 10mg「テバ」、カルベジロール錠 20mg「テバ」

承認年月日：2016 年 2 月 10 日

内容：

効能又は効果	頻脈性心房細動
用法及び用量	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。

＜効能又は効果、用法及び用量の追加＞

販売名：カルベジロール錠 2.5mg「テバ」

承認年月日：2016 年 4 月 20 日

内容：

効能又は効果	頻脈性心房細動
用法及び用量	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。

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「NIG」	2149032F3016	2149032F3130	124961304	622496103
カルベジロール錠 2.5mg「NIG」	2149032F4012	2149032F4136	124962004	622496203
カルベジロール錠 10mg「NIG」	2149032F1013	2149032F1188	115205005	621520504
カルベジロール錠 20mg「NIG」	2149032F2010	2149032F2184	115206705	621520604

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 社内資料：安定性試験

2) 社内資料：溶出試験

3) 社内資料：生物学的同等性試験

4) 血行動態に及ぼす影響（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.3.1）

5) 慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.3.2）

6) 五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990；67（6）：1869-1894

7) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990；67（3）：985-995

8) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990；67（2）：618-631

9) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990；67（2）：632-648

10) Hori M, et al.：Am Heart J. 2004；147（2）：324-330（PMID：14760332）

11) 後期第Ⅱ相試験（軽症～中等症慢性心不全）（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.2）

12) Packer M, et al.：N Engl J Med. 1996；334（21）：1349-1355（PMID：8614419）

13) 米国における試験（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.2.3.1）

14) Packer M, et al.：N Engl J Med. 2001；344（22）：1651-1658（PMID：11386263）

15) 第Ⅲ相試験（重症慢性心不全）（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.2.4.1、ト.3.2.2）

16) Inoue H, et al.：J Cardiol. 2017；69（1）：293-301（PMID：27364549）

17) 審査報告書（アーチスト錠；2015 年 8 月 24 日）

18) 五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990；67（3）：965-984

19) 武田忠直ほか：診断と治療 1994；82（3）：506-522

20) 武田忠直ほか：臨床と研究 1990；67（1）：312-324

21) 神経体液性因子に及ぼす影響（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.3.3）

22) 効力を裏付ける試験（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ.4）

23) Sponer G, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1987；9（3）：317-327（PMID：2437399）

24) 都築雅人ほか：臨床薬理 1990；21（3）：521-534

25) Nakamoto H, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：160-164

26) 吉永　馨ほか：臨床と研究 1989；66（11）：3684-3692

27) Seki N, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1988；246（3）：1116-1122（PMID：2901485）

28) Tomlinson B, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：37-47（PMID：2908303）

29) Nagakawa Y, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1990；38（S-2）： S115-S119（PMID：1974500）

30) Lahiri A, et al.：Am J Cardiol. 1987；59（8）：769-774（PMID：2881480）

31) Kohno M, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：165-168

32) Tamaki T, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：155-159

33) Kawada T, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1990；16（1）：147-153（PMID：1696657）

34) 岸田　浩ほか：診断と治療 1989；77（11）：3024-3032

35) 河田登美枝ほか：心筋の構造と代謝－1989－心筋代謝研究会編 1990；12：401-414
36) Feuerstein GZ, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1992 ; 19（S-1）: S138-S141（PMID : 1378142）
37) ラット冠動脈結紮モデル（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ.1.3）
38) Dahl 食塩感受性ラット（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ.1.1）
39) Mishima T, et al.：Circulation 2000；102（18）：Ⅱ-534
40) Yue TL, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1992；263（1）：92-98（PMID：1357162）
41) 藤巻正慶ほか：臨床薬理 1990；21（2）：415-424
42) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989；66（5）：1660-1666
43) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店,；2021：C-1406-1410
44) 慢性心不全患者における薬物動態試験（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.2.2.1）
45) Möllendorff EV, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1987；33（5）：511-513（PMID：3428345）
46) 参考（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.6）
47) カルベジロールのヒトにおける薬物代謝関連酵素（アーチスト錠；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.4）
48) Oldham HG, et al.：Drug Metab Dispos. 1997；25（8）：970-977（PMID：9280405）
49) Hakusui H, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：144-147
50) 三木茂裕ほか：日本透析医学会雑誌 1991；24（4）：515-521
51) Neugebauer G, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：148-154
52) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989；66（7）：2265-2277
53) Kaijser M, et al.：Clin Transplant 1997；11(6)：577-581（PMID：9408688）
54) Ruffolo RR Jr, et al.：J Hum Hypertens 1993；7（Suppl 1）：S2-S15（PMID：8487245）
55) De Mey C, et al.：Br J Clin Pharmacol 1990；29（4）：486-490（PMID：1970265）
56) Wermeling DP, et al.：Pharmacotherapy 1994；14（5）：600-606（PMID：7997394）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	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 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	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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 4 月検索＞

国　名	米国
会社名	Woodward Pharma Services LLC
販売名	COREG (carvedilol) tablet, film coated
剤形・規格	3.125mg、6.25mg、12.5mg、25mg

INDICATIONS AND USAGE

1.1 Heart Failure

COREG is indicated for the treatment of mild-to-severe chronic heart failure of ischemic or cardiomyopathic origin, usually in addition to diuretics, ACE inhibitors, and digitalis, to increase survival and, also, to reduce the risk of hospitalization.

1.2 Left Ventricular Dysfunction following Myocardial Infarction

COREG is indicated to reduce cardiovascular mortality in clinically stable patients who have survived the acute phase of a myocardial infarction and have a left ventricular ejection fraction of less than or equal to 40% (with or without symptomatic heart failure).

1.3 Hypertension

COREG is indicated for the management of essential hypertension. It can be used alone or in combination with other antihypertensive agents, especially thiazide-type diuretics.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

COREG should be taken with food to slow the rate of absorption and reduce the incidence of orthostatic effects.

2.1 Heart Failure

DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED AND CLOSELY MONITORED BY A PHYSICIAN DURING UP-TITRATION. Prior to initiation of COREG, it is recommended that fluid retention be minimized. The recommended starting dose of COREG is 3.125 mg twice daily for 2 weeks. If tolerated, patients may have their dose increased to 6.25, 12.5, and 25 mg twice daily over successive intervals of at least 2 weeks. Patients should be maintained on lower doses if higher doses are not tolerated. A maximum dose of 50 mg twice daily has been administered to patients with mild-to-moderate heart failure weighing over 85 kg (187 lbs).

Patients should be advised that initiation of treatment and (to a lesser extent) dosage increases may be associated with transient symptoms of dizziness or lightheadedness (and rarely syncope) within the first hour after dosing. During these periods, patients should avoid situations such as driving or hazardous tasks, where symptoms could result in injury. Vasodilatory symptoms often do not require treatment, but it may be useful to separate the time of dosing of COREG from that of the ACE inhibitor or to reduce temporarily the dose of the ACE inhibitor. The dose of COREG should not be increased until symptoms of worsening heart failure or vasodilation have been stabilized.

Fluid retention (with or without transient worsening heart failure symptoms) should be treated by an increase in the dose of diuretics.

The dose of COREG should be reduced if patients experience bradycardia (heart rate less than 55 beats per minute).

Episodes of dizziness or fluid retention during initiation of COREG can generally be managed without discontinuation of treatment and do not preclude subsequent successful titration of, or a favorable response to, carvedilol.

2.2 Left Ventricular Dysfunction following Myocardial Infarction

DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED AND MONITORED DURING UP-TITRATION.

Treatment with COREG may be started as an inpatient or outpatient and should be started after the patient is hemodynamically stable and fluid retention has been minimized. It is recommended that COREG be started at 6.25 mg twice daily and increased after 3 to 10 days, based on tolerability, to 12.5 mg twice daily, then again to the target dose of 25 mg twice daily. A lower starting dose may be used (3.125 mg twice daily) and/or the rate of up-titration may be slowed if clinically indicated (e.g., due to low blood pressure or heart rate, or fluid retention). Patients should be maintained on lower doses if higher doses are not tolerated. The recommended dosing regimen need not be altered in patients who received treatment with an IV or oral β-blocker during the acute phase of the myocardial infarction.

2.3 Hypertension

DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED. The recommended starting dose of COREG is 6.25 mg twice daily. If this dose is tolerated, using standing systolic pressure measured about 1 hour after dosing as a guide, the dose should be maintained for 7 to 14 days, and then increased to 12.5 mg twice daily if needed, based on trough blood pressure, again using standing systolic pressure 1 hour after dosing as a guide for tolerance. This dose should also be maintained for 7 to 14 days and can then be adjusted upward to 25 mg twice daily if tolerated and needed. The full antihypertensive effect of COREG is seen within 7 to 14 days. Total daily dose should not exceed 50 mg.

Concomitant administration with a diuretic can be expected to produce additive effects and exaggerate the orthostatic component of carvedilol action.

2.4 Hepatic Impairment

COREG should not be given to patients with severe hepatic impairment

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	carvedilol	C

（2024 年 4 月検索）

参考：分類の概要

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

Category C：

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

ⅩⅢ．備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

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

（1）粉砕

粉砕物の安定性試験

カルベジロール錠 1.25mg「NIG」

カルベジロール錠 1.25mg「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH、曝光下の保存条件で検討した結果、性状は黄色のフィルム片を含む白色の粉末であり、含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	4 週
性状	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.7	99.5

※：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.7	95.1

※：表示量に対する含有率（%）

カルベジロール錠 2.5mg「NIG」

カルベジロール錠 2.5mg「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色のフィルム片を含む白色の粉末で、含量は規格内であった。
曝光下の保存条件で検討した結果、性状は白色のフィルム片を含む白色の粉末であり、総曝光量 60 万 Lx･hr 照射後にはわずかに黄色味を帯びていた。含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	4 週
性状	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.4	101.1

※：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）	白色の粉末でわずかに黄色味を帯びていた （白色のフィルム片を含む）
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.4	95.5

※：表示量に対する含有率（%）

カルベジロール錠 10mg「NIG」

カルベジロール錠 10mg「NIG」の粉砕物安定性を 40℃、25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は黄色のフィルム片を含む白色の粉末であった。
曝光下の保存条件で検討した結果、性状は開始時には黄色のフィルム片を含む白色の粉末であり、総曝光量 60 万 Lx･hr 照射後には淡黄白色の粉末であった。

● 粉砕物　40℃［遮光、気密容器］

試験項目	保存期間	
	開始時	4 週
性状	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）
残存率（%）	100	99

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目	保存期間	
	開始時	4 週
性状	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）
残存率（%）	100	99

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状	白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）	淡黄白色の粉末 （黄色のフィルム片を含む）
残存率（%）	100	99

カルベジロール錠 20mg「NIG」

カルベジロール錠 20mg「NIG」の粉砕物安定性を 40℃、25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色のフィルム片を含む白色の粉末であった。
曝光下の保存条件で検討した結果、性状は開始時には白色のフィルム片を含む白色の粉末であり、総曝光量 60 万 Lx･hr 照射後には淡黄白色の粉末であった。

● 粉砕物　40℃［遮光、気密容器］

試験項目	保存期間	
	開始時	4 週
性状	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）
残存率（%）	100	100

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目	保存期間	
	開始時	4 週
性状	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）
残存率（%）	100	101

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状	白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）	淡黄白色の粉末 （白色のフィルム片を含む）
残存率（%）	100	98

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

カルベジロール錠 1.25mg「NIG」

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カルベジロール錠 1.25mg「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

カルベジロール錠 2.5mg「NIG」

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カルベジロール錠 2.5mg「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

カルベジロール錠 10mg「NIG」

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カルベジロール錠 10mg「NIG」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

カルベジロール錠 20mg「NIG」

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カルベジロール錠 20mg「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

2．その他の関連資料

該当資料なし