2018年7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2013に準拠して作成

慢性心不全治療剤
処方箋医薬品
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠1.25mg

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
処方箋医薬品
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠10mg

慢性心不全治療剤
頻脈性心房細動治療剤
処方箋医薬品
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠2.5mg

持続性 高血圧・狭心症治療剤
頻脈性心房細動治療剤
処方箋医薬品
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠20mg

ARTIST® 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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	アーチスト錠1.25mg　：1錠中カルベジロール（日局）1.25mg含有 アーチスト錠2.5mg　：1錠中カルベジロール（日局）2.5mg含有 アーチスト錠10mg　：1錠中カルベジロール（日局）10mg含有 アーチスト錠20mg　：1錠中カルベジロール（日局）20mg含有
一般名	和名：カルベジロール（JAN） 洋名：Carvedilol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	

	製造販売 承認年月日	製造販売承認事項 一部変更承認年月日	薬価基準 収載年月日	発売年月日
アーチスト錠 1.25mg	2002年10月8日	—	2002年12月6日	2002年12月12日
アーチスト錠 2.5mg	2002年10月8日	2015年8月24日 （効能・効果追加による）	2002年12月6日	2002年12月12日
アーチスト錠 10mg	1993年1月19日	2015年8月24日 （効能・効果追加による）	1993年3月19日	1993年5月12日
アーチスト錠 20mg	1993年1月19日	2015年8月24日 （効能・効果追加による）	1993年3月19日	1993年5月12日

開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社　製品情報センター TEL：0120-189-132　FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本IFは2016年10月改訂（第18版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

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

［IF の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

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

［IF の発行］

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

3. IF の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

（2013年4月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
(1) 和　名 3
(2) 洋　名 3
(3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
(1) 和　名（命名法） 3
(2) 洋　名（命名法） 3
(3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS 登録番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
(1) 外観・性状 5
(2) 溶解性 5
(3) 吸湿性 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 5
(5) 酸塩基解離定数 5
(6) 分配係数 5
(7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤　形 7
(1) 剤形の区別、外観及び性状 7
(2) 製剤の物性 7
(3) 識別コード 7
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 7
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量 7
(2) 添加物 7
(3) その他 8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 11
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
7. 溶出性 11
8. 生物学的試験法 11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 11
11. 力　価 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 12
14. その他 12

Ⅴ. 治療に関する項目 13
1. 効能又は効果 13
2. 用法及び用量 13
3. 臨床成績 15
(1) 臨床データパッケージ 15
(2) 臨床効果 15
(3) 臨床薬理試験 16
(4) 探索的試験 17
(5) 検証的試験 18
1) 無作為化並行用量反応試験 18
2) 比較試験 19
3) 安全性試験 20
4) 患者・病態別試験 21
(6) 治療的使用 22
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) 22
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 23

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
2. 薬理作用 24
(1) 作用部位・作用機序 24
(2) 薬効を裏付ける試験成績 24
(3) 作用発現時間･持続時間 33

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 34
1. 血中濃度の推移・測定法 34
(1) 治療上有効な血中濃度 34
(2) 最高血中濃度到達時間 34
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 34
(4) 中毒域 40
(5) 食事・併用薬の影響 40
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 40
2. 薬物速度論的パラメータ 40
(1) 解析方法 40
(2) 吸収速度定数 40
(3) バイオアベイラビリティ 41
(4) 消失速度定数 41
(5) クリアランス 41
(6) 分布容積 41
(7) 血漿蛋白結合率 42

3. 吸　収 42
4. 分　布 42
(1) 血液－脳関門通過性 42
(2) 血液－胎盤関門通過性 42
(3) 乳汁への移行性 42
(4) 髄液への移行性 42
(5) その他の組織への移行性 42
5. 代　謝 43
(1) 代謝部位及び代謝経路 43
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 44
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 44
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 44
6. 排　泄 44
(1) 排泄部位及び経路 44
(2) 排泄率 45
(3) 排泄速度 45
7. トランスポーターに関する情報 45
8. 透析等による除去率 45

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 46
1. 警告内容とその理由 46
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 46
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 47
5. 慎重投与内容とその理由 47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 48
7. 相互作用 49
(1) 併用禁忌とその理由 49
(2) 併用注意とその理由 49
8. 副作用 52
(1) 副作用の概要 52
(2) 重大な副作用と初期症状 53
(3) その他の副作用 54
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 55
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 65
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 65
9. 高齢者への投与 66
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 66
11. 小児等への投与 67
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 67
13. 過量投与 67
14. 適用上の注意 67
15. その他の注意 67
16. その他 67

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 68
1. 薬理試験 68
(1) 薬効薬理試験 68
(2) 副次的薬理試験 68
(3) 安全性薬理試験 68
(4) その他の薬理試験 68
2. 毒性試験 68
(1) 単回投与毒性試験 68
(2) 反復投与毒性試験 69
(3) 生殖発生毒性試験 69
(4) その他の特殊毒性 69

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 71
1. 規制区分 71
2. 有効期間又は使用期限 71
3. 貯法・保存条件 71
4. 薬剤取扱い上の注意点 71
5. 承認条件等 71
6. 包　装 71
7. 容器の材質 71
8. 同一成分・同効薬 72
9. 国際誕生年月日 72
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 72
11. 薬価基準収載年月日 72
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 72
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 72
14. 再審査期間 73
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 73
16. 各種コード 73
17. 保険給付上の注意 73

ⅩⅠ. 文　　献 74
1. 引用文献 74
2. その他の参考文献 75

ⅩⅡ. 参考資料 76
1. 主な外国での発売状況 76
2. 海外における臨床支援情報 80

ⅩⅢ. 備　　考 84
その他の関連資料 84

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドイツのベーリンガー・マンハイム（BM）社（現 F. ホフマン・ラ・ロシュ社）において、1970 年代前半より血管拡張作用とβ受容体遮断作用を併有する薬剤の探索研究が進められ、カルベジロールはその過程において選択されたα受容体遮断作用を併有するβ受容体遮断薬である。カルベジロールは、1991 年にドイツ及びベルギーにおいて発売されて以来、2018 年 4 月現在、70 以上の国又は地域で高血圧、狭心症、慢性心不全等の効能・効果で承認されている。我国においては 1984 年より開発が進められ、「本態性高血圧症（軽～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症」の効能で製造承認を取得し、「アーチスト錠 10mg」、「アーチスト錠 20mg」として 1993 年 5 月に発売された。2002 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項各号に該当しないとの再審査結果を得た。

1993 年より慢性心不全の効能追加を目的とした開発が進められ、国内及び外国の臨床試験結果から有効性及び安全性が確認され、「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能追加（錠 10mg）及び慢性心不全用の低含量製剤として、「アーチスト錠 1.25mg」、「アーチスト錠 2.5mg」の剤形追加に係る申請を行い、2002 年 10 月に承認された。なお錠 1.25mg、錠 2.5mg、錠 10mg については 2010 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項 3 号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

頻脈性心房細動について、2009 年に循環器関連健保協議会並びに循環器関連 5 学会[注)]から、厚生労働省医薬食品局長宛てに「β遮断薬の心房細動に対する効能追加の承認について」の要望書が提出された。この要望を受け、持続性又は永続性心房細動の日本人患者を対象として用法・用量を検討する第Ⅲ相試験（以下、AF 第Ⅲ相試験）を実施し、「頻脈性心房細動」の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請を行い、2015 年 8 月に承認された。

注）日本心電学会、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈学会、日本心不全学会。

2. 製品の治療学的･製剤学的特性

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）・腎実質性高血圧症・狭心症〉

(1) 血管拡張作用を有する 1 日 1 回投与のβ遮断薬である。（*in vitro*）（イヌ）

(2) 24 時間安定した降圧効果、優れた抗狭心症効果を示す。

(3) 主要臓器の血流量を維持する。

(4) 承認前の調査 1,329 例中報告された副作用は 6.2%（82 例）で、主な副作用はめまい 1.6%（21 件）、全身倦怠感 0.8%（10 件）、眠気 0.8%（10 件）、頭痛 0.6%（8 件）等の精神神経系症状、徐脈 0.6%（8 件）等の循環器症状、発疹 0.7%（9 件）等の過敏症状、喘息様症状 0.2%（2 件）等の呼吸器症状等であった。
承認後における使用成績調査（6 年間）5,243 例中報告された副作用は 4.7%（246 例）で、主な副作用はめまい 0.8%（44 件）、頭痛 0.4%（20 件）等の精神神経系症状、徐脈 0.6%（31 件）、低血圧 0.5%（27 件）等の循環器症状、悪心 0.2%（11 件）等の消化器症状等であった（再審査終了時）。
重大な副作用として頻度不明であるが、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認められている。

〈慢性心不全※〉

(1) 日本人を対象とした臨床試験（MUCHA 試験）により有用性が認められ、本邦で初めて慢性心不全※の適応を取得したβ遮断薬である。

(2) 低用量（1 回 1.25mg、1 日 2 回）から投与を開始し、継続投与することで慢性心不全※の進展を抑制し、心不全悪化による入院を減少させる。

(3) 慢性心不全※患者の心機能障害の改善及び左室リモデリングを抑制（参考：海外データ）する。
(4) α遮断作用による血管拡張作用を併せ持つ、持続的なβ遮断薬である。（*in vitro*）（イヌ）
(5) 国内における承認前の慢性心不全※に対する調査 259 例中報告された副作用は 40.2%（104 例）で、主な副作用はめまい 8.9%（23 件）等の精神神経系症状、心不全の悪化 9.3%（24 件）、動悸 2.7%（7 件）、徐脈 2.7%（7 件）、血圧低下 1.9%（5 件）等の循環器症状、糖尿病悪化 2.3%（6 件）等の代謝系症状及び全身倦怠感 1.9%（5 件）等のその他の症状等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は血糖値上昇 20.5%（36/176）、尿糖 10.7%（18/169）、総コレステロール上昇 7.0%（13/187）、CK（CPK）上昇 6.2%（11/178）、クレアチニン上昇 4.7%（9/192）等であった（プラセボとの比較試験でプラセボ群より高頻度でみられた項目について記載）。
承認後における使用成績調査（4 年間）1,732 例中報告された副作用は 11.1%（192 例）で、主な副作用は心不全の悪化 3.5%（60 件）、血圧低下 0.9%（15 件）、徐脈 0.6%（10 件）等の循環器症状、めまい 1.2%（21 件）等の精神神経系症状、糖尿病悪化 0.5%（8 件）等の代謝系症状等であった（再審査終了時）。
重大な副作用として頻度不明であるが、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認められている。

海外で実施された主に軽症～中等症を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤 6.25～100mg/日を投与された 1,869 例中報告された副作用は 54.9%（1,027 例）であった。主な副作用はめまい 21.1%（394 件）、頭痛 4.4%（82 件）等の精神神経系症状、心不全 9.3%（174 件）、低血圧 7.0%（130 件）、徐脈 6.3%（117 件）等の循環器症状、血糖値上昇 2.1%（39 件）、体重増加 3.3%（62 件）等の代謝系症状、呼吸困難 12.0%（225 件）等の呼吸器症状、嘔気 4.0%（74 件）、下痢 3.3%（61 件）等の消化器症状、疲労 16.2%（302 件）、無力症 4.4%（82 件）等のその他の症状等であった。また、海外で実施された重症を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤 6.25～50mg/日を投与された 1,156 例中報告された副作用は 44.1%（510 例）で、主な副作用は無力症 5.5%（64 件）等の一般的全身症状、低血圧 9.3%（107 件）、徐脈 8.3%（96 件）、うっ血性心不全 4.2%（49 件）、失神 3.7%（43 件）等の循環器症状、めまい 16.4%（190 件）、頭痛 2.1%（24 件）等の精神神経系症状、呼吸困難 3.6%（42 件）等の呼吸器症状等であった（FDA 申請時データ）。

※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〉

(1) 日本人を対象とした第Ⅲ相臨床試験（AF 第Ⅲ相試験）において、1 日 1 回の投与により 24 時間持続的な心拍数減少効果が認められ、頻脈性心房細動に適応を取得したβ遮断薬である。
(2) 5mg・1 日 1 回から心拍数減少効果を示し、必要に応じて 10mg、20mg に段階的に増量することにより、用量に応じた心拍数減少効果の増大を示した。
(3) 平均心拍数の 24 時間推移では、夜間に過度の心拍数低下を示さず、早朝の心拍数上昇を抑制した。
(4) 国内における承認前の持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 127 例中報告された副作用は 7.9%（10 例）で、主な副作用は慢性心不全 1.6%（2 件）、LDH 上昇 1.6%（2 件）、及びγ-GTP 上昇 1.6%（2 件）であった。
重大な副作用として頻度不明であるが、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認められている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

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

(2)洋　名

ARTIST® TABLETS 1.25mg
ARTIST® TABLETS 2.5mg
ARTIST® TABLETS 10mg
ARTIST® TABLETS 20mg

(3)名称の由来

Artist には芸術家という意味のほかに、その道の名人・達人という意味もある。高血圧症及び狭心症を創造的かつ個性的に治療するという意味からこの名がつけられた。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

カルベジロール（JAN）

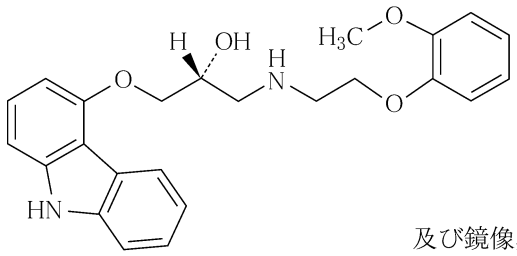
(2)洋　名（命名法）

Carvedilol（JAN）
carvedilol（INN）

(3)ステム

-dil-：血管拡張薬

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{26}N_2O_4$
分子量：406.47

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：DQ-2466

治験番号：BM-14190

7. CAS 登録番号

72956-09-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2)溶解性

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

溶　　媒	溶　解　性 （日局による表現）	本品 1g を溶解するのに要する溶媒量（mL）
N,N-ジメチルホルムアミド	極めて溶けやすい	0.8
ジメチルスルホキシド	極めて溶けやすい	0.9
酢　　酸（100）	溶けやすい	3.7
ア　セ　ト　ン	やや溶けやすい	18
ク ロ ロ ホ ル ム	やや溶けやすい	25
メ　タ　ノ　ー　ル	やや溶けにくい	45
エタノール（99.5）	溶けにくい	164
ジエチルエーテル	極めて溶けにくい	1,560
水	ほとんど溶けない	10,000 以上

（測定温度 20℃）

(3)吸湿性

吸湿性はない。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：114～119℃

(5)酸塩基解離定数

pKa：7.8(－CH_2NHCH_2－)（測定法：滴定法、測定温度 25℃）

(6)分配係数

pH	L
2.1	31.8
3.1	18.9
4.1	22.2
4.6	25.4
6.1	121.1
7.1	184.2
8.1	238.5

L：n-オクタノール層での濃度/水層での濃度

(7)その他の主な示性値

1) **紫外可視吸収スペクトル：吸収極大波長（λ_{max}）及び分子吸光係数（log ε）**

溶　　媒	λ_{max}(log ε)
メタノール	223(4.56)．242(4.70)．285(4.17)．319(3.67)．332(3.78)
アセトニトリル	224(4.57)．242(4.69)．284(4.18)．318(3.68)．331(3.80)
0.1mol/L HCl	223(4.56)．242(4.71)．285(4.15)．319(3.66)．332(3.77)

λ_{max} はいずれもカルバゾール骨格及びベンゼン環に由来する。

2) **旋光性**：ラセミ体であり、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

(1)各種条件下における安定性

粉末状態における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
長期保存試験	室温	3 年	無色透明ガラス瓶、密栓	開始時と比較してすべての試験項目にほとんど変化が認められず、本品は気密容器中室温保存で長期間安定であることが確認された。
加速試験	40℃/75%RH	6 ヵ月	ポリエチレン袋	各試験項目は開始時と比較しほとんど変化が認められず安定であった。
苛酷試験	50℃	60 日	無色透明ガラス瓶、密栓	開始時と比較してほとんど変化が認められず、本品は密栓容器中、高温保存で安定であった。
	30℃/92%RH	60 日	ポリエチレン袋	開始時と比較してほとんど変化が認められず、本品はポリエチレン袋中、高温多湿保存で安定であった。
	25℃/75%RH	30 日	シャーレ開放	開始時と比較してほとんど変化が認められず、本品は開封状態の多湿保存で安定であった。
光安定性試験	室内散光（500lx、1 日 8 時間）	6 ヵ月	無色透明ガラス瓶、密栓	全試験項目において開始時と比較してほとんど変化が認められず安定であった。
	日照灯（2500lx、連続照射）	10 日	シャーレ開放	外観において表面が淡黄色に着色したが、薄層クロマトグラフ法その他の試験項目ではほとんど変化が認められなかった。

試験項目：含量、外観、におい、沈殿反応、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、融点、溶状、薄層クロマトグラム、乾燥減量

水溶液状態における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
温度条件	0.02mg/mL（日局第 1 液に溶解）、40℃	14 日	共栓つき三角フラスコ	各試験項目は開始時と比較しほとんど変化が認められず安定であった。
	0.02mg/mL（pH3 緩衝液に溶解）、40℃	14 日	共栓つき三角フラスコ	各試験項目は開始時と比較しほとんど変化が認められず安定であった。
光条件	0.02mg/mL（日局第 1 液に溶解）、室内散光（500lx、1 日 8 時間）	30 日	共栓つき三角フラスコ	各試験項目は開始時と比較しほとんど変化が認められず安定であった。
	0.02mg/mL（pH3 緩衝液に溶解）、室内散光（500lx、1 日 8 時間）	30 日	共栓つき三角フラスコ	各試験項目は開始時と比較しほとんど変化が認められず安定であった。

試験項目：含量、外観、pH、薄層クロマトグラム

(2)強制分解による生成物

本品は非常に安定な化合物であり、①1mol/L HCl 及び 1mol/L NaOH に濃度 5%にて懸濁し、20 時間還流、②92℃にて 18 日間加熱及び③168 万 lx・hr の蛍光灯照射の各条件で分解生成物は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

日局「カルベジロール」による

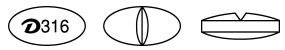
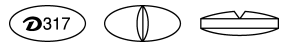
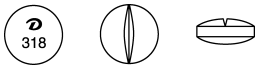
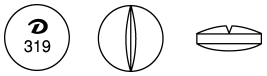
4. 有効成分の定量法

日局「カルベジロール」による

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別、外観及び性状

販 売 名	剤　　形	色	大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	外　　形
アーチスト錠 1.25mg	フィルムコーティング錠（楕円形・割線入）	黄色	10.1（長径） 5.1（短径）	3.1	135	
アーチスト錠 2.5mg	フィルムコーティング錠（楕円形・割線入）	白色～微黄白色	10.1（長径） 5.1（短径）	3.1	135	
アーチスト錠 10mg	フィルムコーティング錠（割線入）	黄色	8.1（直径）	3.3	154	
アーチスト錠 20mg	フィルムコーティング錠（割線入）	白色～微黄白色	8.6（直径）	3.3	169	

(2)製剤の物性

該当資料なし

(3)識別コード

アーチスト錠 1.25mg　D316

アーチスト錠 2.5mg　D317

アーチスト錠 10mg　D318

アーチスト錠 20mg　D319

(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

アーチスト錠 1.25mg　：1 錠中カルベジロール（日局）1.25mg 含有

アーチスト錠 2.5mg　：1 錠中カルベジロール（日局）2.5mg 含有

アーチスト錠 10mg　：1 錠中カルベジロール（日局）10mg 含有

アーチスト錠 20mg　：1 錠中カルベジロール（日局）20mg 含有

(2)添加物

＜アーチスト錠 1.25mg＞

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

＜アーチスト錠 2.5mg、20mg＞

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ

＜アーチスト錠 10mg＞

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

本品は各種保存条件下における試験の結果、医薬品の通常の流通、保存、使用環境条件下において、3 年間は安定な製剤であると推定された。

(1)長期保存試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
1.25mg 錠	25℃/60%RH	36 ヵ月	PTP・アルミピロー・箱	安定
2.5mg 錠	25℃/60%RH	36 ヵ月	PTP・アルミピロー・箱	安定
			プラボトル・箱	
10mg 錠	25℃/60%RH	36 ヵ月	PTP・箱	安定
			プラボトル・箱	
20mg 錠	25℃/60%RH	36 ヵ月	PTP・箱	安定

試験項目：外観、溶出試験、類縁物質、含量

(2)各種条件下における試験

アーチスト錠 1.25mg

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
加速試験	40℃/75%RH	6 ヵ月	PTP 包装・アルミ袋	総類縁物質の増加量は、1.2～1.9%（総類縁物質として 1.5～2.2%）となったが、別途実施した類縁物質の安全性試験の結果*から、問題となる変化ではないと判断した。その他の測定項目においては経時的な変化はほとんど認められなかった。
苛酷試験（温度）	50℃	60 日	シャーレ開放	総類縁物質量の増加（増加率 1.4%）及びそれに見合う含量の低下が確認された。その他の項目では変化は認められなかった。
苛酷試験（温湿度）	30℃/92%RH	3 ヵ月	PTP 包装	水分の増加に伴う硬度の低下が確認され、総類縁物質の増加量は 0.5%となった。
	40℃/75%RH	60 日	シャーレ開放	水分の増加に伴う硬度の低下が確認され、総類縁物質の増加量は 1.1%となった。
	40℃/75%RH	6 ヵ月	PTP 包装	水分の増加に伴う総類縁物質量の増加（増加量 2.6%）及びそれに見合う含量の低下が確認された。この結果より、吸湿による類縁物質生成量の増加を軽減するために、最終包装形態には PTP にアルミ袋を施した。
苛酷試験（光）	D65 ランプ	120 万 lx・hr	シャーレ開放	いずれの測定項目においても問題となる変化を認めず、光に対して安定であった。

＊：「**Ⅸ.2.(4)その他の特殊毒性 ＜参考：類縁物質の毒性＞**」参照

試験項目：含量、性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、硬度、水分

アーチスト錠 2.5mg

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結　果
加速試験	40℃/75%RH	6 ヵ月	PTP 包装・アルミ袋	含量、性状、確認試験、含量均一性、溶出試験、類縁物質、硬度、水分	総類縁物質の増加量は、0.7～0.8%（総類縁物質として 0.9～1.1%）となったが、別途実施した類縁物質の安全性試験の結果*から、問題となる変化ではないと判断した。その他の測定項目においては経時的な変化はほとんど認められなかった。
	40℃/75%RH	6 ヵ月	ポリエチレン瓶	含量、性状、確認試験、含量均一性、溶出試験、類縁物質、硬度、水分	総類縁物質の増加量は、0.6～1.0%（総類縁物質として 0.9～1.2%）となったが、別途実施した類縁物質の安全性試験の結果*から、問題となる変化ではないと判断した。その他の測定項目においては経時的な変化はほとんど認められなかった。
苛酷試験（温度）	50℃	60 日	シャーレ開放	含量、性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、硬度、水分	総類縁物質量の増加（増加量 0.9%）及びそれに見合う含量の低下が確認された。その他の項目では変化は認められなかった。
苛酷試験（温湿度）	30℃/92%RH	3 ヵ月	PTP 包装	含量、性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、硬度、水分	水分の増加に伴う硬度の低下が確認され、総類縁物質の増加量は 0.3%となった。
	40℃/75%RH	60 日	シャーレ開放	含量、性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、硬度、水分	水分の増加に伴う硬度の低下が確認され、総類縁物質の増加量は 0.6%となった。
	40℃/75%RH	6 ヵ月	PTP 包装	含量、性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、硬度、水分	水分の増加に伴う総類縁物質量の増加（増加量 1.4%）及びそれに見合う含量の低下が確認された。この結果より、吸湿による類縁物質生成量の増加を軽減するために、最終包装形態には PTP にアルミ袋を施した。
苛酷試験（光）	D65 ランプ	120 万 lx・hr	シャーレ開放	含量、性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、硬度、水分	いずれの測定項目においても問題となる変化を認めず、光に対して安定であった。

＊：「**Ⅸ.2.(4)その他の特殊毒性 ＜参考：類縁物質の毒性＞**」参照

＜参考：分割後の安定性＞

アーチスト錠 1.25mg

分割品は 25℃、75%RH あるいは 20 万 lx・hr の光照射で、含量、溶出性に変化を認めなかったが、類縁物質はグラシン紙保存形態などでわずかに増加する傾向を示した。カルベジロールの特性として光による外観変化もあり、遮光保存が望ましい。

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
分割後（温湿度）	25℃/75%RH	4 週間	シャーレ開放	総類縁物質量がわずかに増加する傾向を示したが、他の測定項目ではほとんど変化を認めなかった。
			グラシン紙分包	総類縁物質量がわずかに増加する傾向を示したが、他の測定項目ではほとんど変化を認めなかった。
分割後（光）	D65 ランプ	20 万 lx･hr*	シャーレ開放	測定項目においてほとんど変化を認めなかった。
			グラシン紙分包	総類縁物質量がわずかに増加する傾向を示したが、他の測定項目ではほとんど変化を認めなかった。

*20 万 lx・hr：1000lx の照度で 1 日 8 時間照射するとき、ほぼ 4 週間に相当する。

試験項目：外観、含量、溶出試験、類縁物質

アーチスト錠 2.5mg

分割品は 25℃、75%RH あるいは 20 万 lx・hr の光照射で、含量、溶出性に変化を認めなかったが、類縁物質はグラシン紙保存形態などでわずかに増加する傾向を示した。カルベジロールの特性として光による外観変化もあり、遮光保存が望ましい。

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
分割後（温湿度）	25℃/75%RH	4 週間	シャーレ開放	総類縁物質量がわずかに増加する傾向を示したが、他の測定項目ではほとんど変化を認めなかった。
			グラシン紙分包	総類縁物質量がわずかに増加する傾向を示したが、他の測定項目ではほとんど変化を認めなかった。
分割後（光）	D65 ランプ	20 万 lx･hr*	シャーレ開放	測定項目においてほとんど変化を認めなかった。
			グラシン紙分包	総類縁物質量がわずかに増加する傾向を示したが、他の測定項目ではほとんど変化を認めなかった。

*20 万 lx・hr：1000lx の照度で 1 日 8 時間照射するとき、ほぼ 4 週間に相当する。

試験項目：外観、含量、溶出試験、類縁物質

アーチスト錠 10mg

分割品においてはほとんど変化を認めなかったが、カルベジロールの特性として光による外観変化があり、遮光保存が望ましい。

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
分割後（温湿度）	25℃/75%RH	4 週間	シャーレ開放	測定項目においてほとんど変化を認めなかった。
			グラシン紙分包	測定項目においてほとんど変化を認めなかった。
分割後（光）	D65 ランプ	20 万 lx･hr*	シャーレ開放	測定項目には変化を認めなかった。
			グラシン紙分包	測定項目には変化を認めなかった。

*20 万 lx・hr：1000lx の照度で 1 日 8 時間照射するとき、ほぼ 4 週間に相当する。

試験項目：外観、含量、溶出試験、類縁物質

アーチスト錠 20mg

分割品においてはほとんど変化を認めなかったが、カルベジロールの特性として光による外観変化があり、遮光保存が望ましい。

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
分割後（温湿度）	25℃/75%RH	1ヵ月	シャーレ開放	各試験項目は開始時と比較し変化が認められなかった。
分割後（光）	日照灯（2500lx）	30万lx・hr*	シャーレ開放	分割面の外観がわずかに着色（微帯黄白色）した。他の試験項目は開始時と比較し変化が認められなかった。

*30万lx・hr：1000lxの照度で1日8時間照射するとき、約37.5日間に相当する。

試験項目：含量、外観、溶出試験、薄層クロマトグラム

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

日局「カルベジロール錠」による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「カルベジロール錠」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「カルベジロール錠」による

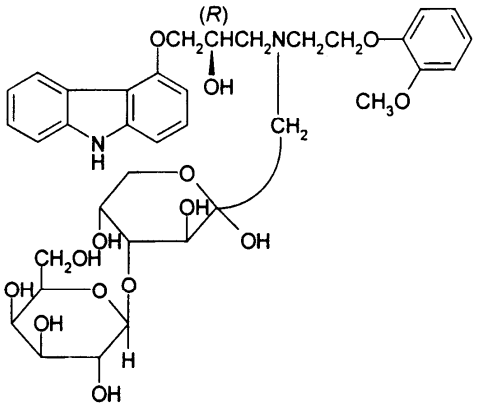
11. 力　価

該当しない

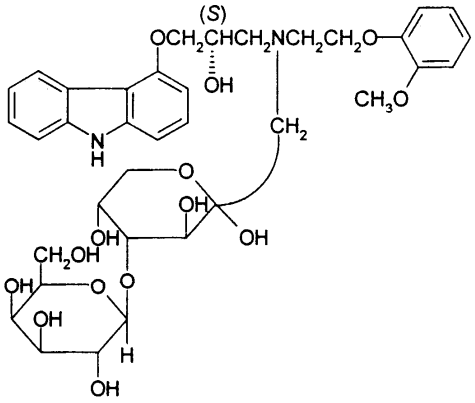
12.混入する可能性のある夾雑物

アーチスト錠 1.25mg の安定性加速試験の結果、類縁物質が 4 種類存在することがわかった。そこで各々類縁物質Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣと命名し、構造を検討した。

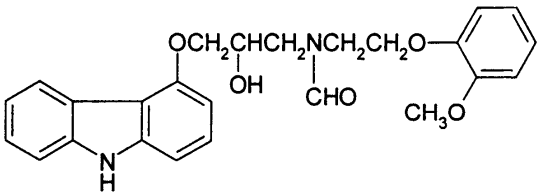
その結果、類縁物質ⅠとⅡはカルベジロール側鎖のアミノ基と賦形剤である乳糖の水酸基が縮合した lactulosyl-carvedilol のジアステレオマーであり、類縁物質Ⅲは *N*-formylcarvedilol と推定できた。類縁物質Ⅳはカルベジロールと乳糖との脱水縮合体と推測されたが、構造推定には至らなかった。



（Ⅰ）lactulosyl (*R*)-carvedilol



（Ⅱ）lactulosyl (*S*)-carvedilol



（Ⅲ）*N*-formylcarvedilol

類縁物質の構造

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○本態性高血圧症（軽症～中等症）

○腎実質性高血圧症

○狭心症

○次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

○頻脈性心房細動

＜参考＞

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

○：効能あり　―：効能なし

2. 用法及び用量

○本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症

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

○狭心症

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

○虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

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

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

○頻脈性心房細動

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 褐色細胞腫の患者では、単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、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. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症又は頻脈性心房細動の患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。
3. **慢性心不全の場合**
   (1) 慢性心不全患者に投与する場合には、**必ず 1 回 1.25mg 又はさらに低用量の、1 日 2 回投与から開始**し、忍容性及び治療上の有効性を基に**個々の患者に応じて維持量を設定する**こと。
   (2) 本剤の**投与初期及び増量時**は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動、及び腎機能の悪化が起こりやすいので、**観察を十分に行い、忍容性を確認する**こと。
   (3) 本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)を防ぐため、本剤の**投与前に体液貯留の治療を十分に行う**こと。心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。
   (4) **本剤を中止する場合**には、急に投与を中止せず、原則として**段階的**に半量ずつ、2.5mg 又は 1.25mg、1 日 2 回まで 1～2 週間かけて**減量し中止する**こと。
   (5) **2週間以上休薬した後、投与を再開する場合**には、「用法・用量」の項に従って、**低用量から開始し、段階的に増量する**こと。
4. 頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症又は狭心症の患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法・用量は 1 日 1 回 5mg 投与から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

〔記載理由〕

1. 褐色細胞腫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。
2. 本態性高血圧症、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・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・用量に従って投与する。

3. (1) 投与開始時及び維持期の用量に関する注意。
(2) 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。
(3) 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。カルベジロールの増量時に記載のような症状があらわれた場合、カルベジロール以外の薬剤をまず減量し、症状がおさまるかどうか観察する。それでも症状がおさまらない場合にカルベジロールを減量することが基本である。
(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。
(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・用量で投与を開始し、段階的に増量する。
4. 頻脈性心房細動患者では本態性高血圧症、腎実質性高血圧症又は狭心症の用法・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。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

頻脈性心房細動効能追加時の評価資料

試験名	対　象	概　要	有効性	安全性
AF 第Ⅲ相試験	持続性又は永続性心房細動と診断され、かつ観察期のホルター心電図で心房細動が確認された患者	多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験。カルベジロール 5mg 投与時の心拍数減少効果と漸増投与による効果の増大及び安全性の検討	○	○

(2)臨床効果

1) 本態性高血圧症 [1,2,3,4]

本態性高血圧症に対する有効率（下降以上）は、70.9%（502/708 例）であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

2) 腎実質性高血圧症 [5]

腎実質性高血圧症に対する有効率（下降以上）は、68.2%（45/66 例）であった。

3) 狭心症 [6,7]

狭心症に対する有効率（中等度改善以上）は、71.1%（118/166 例）であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

なお、1)～3)についてはいずれも長期投与試験において耐性を生じることはなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

4) 慢性心不全

慢性心不全（軽症～中等症）に対する有効率（中等度改善以上）は、47.3%（79 例/167 例）であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、左室駆出率の用量依存的な改善（観察期からの変化：プラセボ群＋6.6%、5mg/日群＋8.7%、20mg/日群＋13.2%）、ならびに心血管系の理由による入院率の用量依存的な低下（入院率：プラセボ群 24.5%、5mg/日群 4.3%、20mg/日群 3.9%）が認められた [8]。慢性心不全（軽症～中等症）を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、死亡率の有意な低下（死亡率：プラセボ群 7.8%、カルベジロール群 3.0%）が認められた [9]。慢性心不全（重症）を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、死亡率の有意な低下（死亡率：プラセボ群 16.8%、カルベジロール群 11.2%）が認められた [10]。

5) **頻脈性心房細動**

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 [11]。

(3)臨床薬理試験

1) **第Ⅰ相臨床試験** [12,13]

健康成人男性（44 例）を対象として単回投与 [12]（20、40、60mg）、2 日間投与 [13]（20、40mg 1 日 1 回）、2 週間連続投与 [13]（20mg 1 日 1 回）の条件で第Ⅰ相臨床試験を実施した。

この結果から､40mg 以上の単回投与群､40mg の 2 日間投与群及び 20mg の 2 週間連続投与群において、立ちくらみや頭痛が一部の被験者に認められたが、重篤なものはなく、また、一般臨床検査には特に異常を認めなかった。

12) 安島春洋ほか：臨床薬理　1990;21(2):391-400
13) 安島春洋ほか：臨床薬理　1990;21(2):401-413

注）本剤の承認用法・用量は、どの効能に対しても最大 1 日 20mg である。

2) **軽・中等症本態性高血圧症における臨床試験**

①プレパイロット試験 [1]

カルベジロールを初期用量 10mg、最高用量 20mg、1 日 1 回 1 週間投与（fixed-flexible dose 法）の用法・用量で、プレパイロット試験を実施した。

カルベジロールの初回投与 1 時間後から有意な血圧下降を認め、投与終了日には降圧効果は収縮期血圧では 24 時間、拡張期血圧では 12 時間以上持続した。血圧日内変動に対する影響及び投与中断によるリバウンド性血圧上昇は認められず、忍容性も良好であった。

1) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989;66(5):1660-1666

②血圧日内変動試験 [2]

入院中の軽・中等症本態性高血圧症患者 20 例を対象に、カルベジロール 1 日 1 回 5～20mg を 1～2 週間投与し、降圧効果の持続性及び血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。

カルベジロールの投与により、1 日 9 回の血圧測定中、収縮期血圧では投与 8 時間後、拡張期血圧では投与 24 時間後を除き、観察期に比し有意な下降が認められた。また、カルベジロールは、血圧の標準偏差及び血圧変動幅、さらにそれらの変動係数に変化を与えなかったことから、血圧日内変動に影響を与えないものと評価された。

2) 吉永　馨ほか：臨床と研究 1989;66(11):3684-3692

③各種病態に及ぼす影響

カルベジロールの循環動態に及ぼす影響（心血管系[14]、脳循環[15]、腎循環[16]、四肢循環動態及び血液レオロジー因子[17]）、内分泌に及ぼす影響[18]、脂質代謝に及ぼす影響[19,20]及び耐糖能に及ぼす影響を検討した。カルベジロールは血圧の低下以外、身体機能に悪影響を及ぼさなかった。

14) Tsukiyama H, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):48-54
15) Kuriyama Y, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1990;38(Suppl 2): S 120- S 121
16) Tomita K and Marumo F：J Cardiovasc Pharmacol 1992;19(Suppl 1): S 97- S 101
17) Nagakawa Y, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1990;38(Suppl 2): S 115- S 119
18) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989;66(5):1618-1621
19) Seguchi H, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1990;38(Suppl 2): S 139- S 142
20) 五島雄一郎ほか：老年医学 (Geriat Med) 1989;27(11):1691-1704

3) 慢性心不全における臨床試験

慢性心不全患者の血行動態に及ぼす影響[21]

利尿薬、ジギタリス製剤、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬などの標準治療を受けている慢性心不全患者にカルベジロール 2.5mg/日～30mg/日を漸増法にて投与し、血行動態に及ぼす影響を検討した。その結果、カルベジロール投与により左室径の縮小を伴う左室収縮能の改善が認められたが、左室拡張能には明らかな影響は認められなかった。主な副作用として、立ちくらみ、めまい、ふらつき（感）、心不全、心房細動が認められたが、重篤なものは少なかった、カルベジロールは 2.5mg/日から段階的に増量することで、安全に投与することができ、左室収縮能を改善することが示唆された。

21) 百村伸一ほか：臨床と研究 2002;79(8):1443-1462

注）本剤の慢性心不全に対して承認されている用法・用量は 1.25mg～10mg、1 日 2 回である。

(4)探索的試験

1) 軽・中等症本態性高血圧症における試験（多施設オープン試験）

①パイロット試験[22]

外来の軽・中等症本態性高血圧症患者 59 例を対象として、カルベジロールを 1 日 1 回 5～20mg、8 週間単独投与する fixed-flexible dose 法でパイロット試験を行った。カルベジロール投与 2 週後には血圧の有意な下降がみられ、以後持続した。脈拍数は軽度減少したが徐脈に至るものはなかった。有効率（降圧効果の「下降※以上」率、以下同様）は、67.8%であり、累積投与量別では、5mg で 12.1%、10mg までで 39.7%、20mg までで 67.8%であった。

22) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989;66(7):2265-2277

＜※「下降」：降圧薬の臨床評価方法に関するガイドラインの降圧度判定基準に準ずる＞

②単独投与試験[3]

外来の軽・中等症本態性高血圧症患者 134 例を対象に、カルベジロール 1 日 1 回、5～20mg を fixed-flexible dose 法で 12 週間単独投与する用量設定試験を行った。降圧効果の「下降」以上の有効率は、64.9%（87/134 例）であった。累積投与量別効果は、5mg が 16.3%、10mg までで 45.7%、20mg までで 65.1%と用量依存性がみられたが、初期用量 5mg の降圧効果は弱かった。

3) 熊原雄一ほか：臨床と研究 1989;66(12):3968-3982

③利尿薬併用投与試験[23]

外来の軽・中等症本態性高血圧症患者 74 例を対象に、カルベジロール 1 日 1 回、5～20mg を fixed-flexible dose 法で 12 週間、利尿薬を併用投与する用量設定試験を行った。降圧効果の「下降」以上の有効率は、74.3%（55/74 例）であった。累積投与量別効果は、5mg が 21.4%、10mg までで

42.9%、20mg までで 74.3%と用量依存性がみられたが、初期用量 5mg の降圧効果は低率であった。

23) 保嶋　実ほか：臨床と研究 1990;67(2):658-674

④Ca 拮抗薬併用試験 [24]

Ca 拮抗薬の単独投与で十分な降圧効果が得られない軽・中等症本態性高血圧症患者 35 例に、カルベジロール 5～20mg を 1 日 1 回、12 週間追加投与した。その結果、血圧は 2 週間後には有意に下降し、12 週後まで持続した。累積投与量別有効率は 5mg で 31.4%、10mg までで 74.3%、20mg 併用で 85.7%であった。

24) 高畠利一ほか：臨床と研究 1990;67(4):1263-1268

なお、ベーリンガー・マンハイム（BM）社（現 F. ホフマン・ラ・ロシュ社）は EU 多国申請を行うため、ドイツで 1 日 1 回投与による、25、50、100mg の 3 用量の用量設定二重盲検試験を行った [25]。降圧効果は 3 用量ともほぼ同率であったが、副作用発現率は 25mg で 7.7%、50mg で 30.8%、100mg で 28.8%と 25mg が明らかに低い結果であり、25mg が至適用量と評価された。本邦ではβ受容体遮断薬や他の降圧薬は、欧米より一般的に低用量を用いている。ドイツの上記用量設定二重盲検試験の成績からも本邦におけるカルベジロールの有効投与量は 10～20mg が妥当と考えた。

25) Rittinghausen R：Drugs 1988;36(Suppl 6):92-101

2) 腎実質性高血圧症における試験

①腎実質性高血圧症におけるパイロット試験 [26]

入院の腎実質性高血圧症患者（平均血清クレアチニン 6.3mg/dL）9 例を対象とし、カルベジロール 5～20mg を 1 日 1 回、2～4 週間投与（fixed-flexible dose 法）で有効性、安全性を検討した。

有効率は最終投与量 5mg では 44.4%（4/9 例）、10mg までで 55.6%（5/9 例）、20mg まで含めると 77.8%（7/9 例）であった。BUN、血清クレアチニン、尿酸等の腎機能の各指標は、投与前後で有意な変動を示さなかった。

26) Kohno M, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):129-135

②多施設オープン試験 [5]

カルベジロールの単独投与時及び利尿薬との併用時の有用性を検討するため多施設オープン試験を実施した。外来ないし入院の腎実質性高血圧症患者及び血清クレアチニン値 2mg/dL 以上の腎障害を有する高血圧症患者 42 例を対象とし、用法・用量は 5～20mg の 1 日 1 回とし 8 週間投与を行った。単独療法 23 例（腎実質性高血圧症患者 22 例、腎障害を有する高血圧症 1 例）、併用療法 19 例（同、17 例、2 例）のいずれにおいても有効性を示したが、初回投与量の 5mg の有効率はそれぞれ 26.1%、15.8%と低く、10mg まででは単独療法が 43.5%、併用療法が 42.1%、20mg まででは同 52.2%、73.7%であった。

5) 武田忠直ほか：臨床と研究 1990;67(1):312-324

3) 狭心症における試験 [6]

全国 35 施設で前期第二相臨床試験を実施した。

用法・用量は 10mg の 1 日 1 回投与から開始し、効果が不十分な場合 20mg の 1 日 1 回投与ないし、1 回 10mg の 1 日 2 回投与に増量することとした。10mg の 1 日 1 回投与における全般改善度の改善率（中等度改善以上）は 60.5%であり、10～20mg 使用した投与終了時には 75.0%となり、高い改善率が認められた。

6) 早川弘一ほか：診断と治療 1990;78(7):1799-1815

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

①狭心症 [27]

狭心症患者を対象に 5mg を基準用量として 10mg、20mg の 3 群間用量設定二重盲検比較試験を行っ

た。用法は1日1回2週間投与とした。10mg群、20mg群では投与前に比し、有意な狭心発作回数の減少、また各用量群とも最大ST下降の改善を認めたが、20mg群の効果は著明であった。全般改善度の「著明改善」では、用量に依存した改善率の上昇がみられ（p=0.008、Cochran-Amitage）、20mg群が5mg群に優っていた（p=0.048、χ^2-test）。カルベジロールの抗狭心症効果は、労作狭心症ばかりでなく労作兼安静狭心症にも認められた。

27) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990;67(3):985-995

②慢性心不全

利尿薬、ジギタリス製剤、ACE阻害薬などの標準治療を受けている拡張型心筋症及び虚血性心筋症に基づくNYHA心機能分類ⅡM及びⅢ度の慢性心不全患者を対象とし、プラセボ群（P群）、5mg/日投与群（B群）と最大20mg/日まで増量する群（A群）の3群の用量設定二重盲検比較試験を行った。固定期終了時の全般改善度はP群36.7%、B群44.7%、A群59.7%であり、3群間に有意な用量反応関係が認められた。2群間の比較では、P群とB群との間には有意差はなく、P群に比較しA群で有意な改善が認められた。また、心血管系による入院率はP群24.5%、B群4.3%、A群3.9%であり、P群と比較し、B群、A群で有意な入院率の低下が認められた。

2) 比較試験

①軽・中等症本態性高血圧症

a) ラベタロールを対照とした二重盲検比較試験 [28)]

カルベジロール5～20mg/日を1日1回、ラベタロール150～450mg/日を1日3回fixed-flexible dose法で12週間投与し、二重盲検法で比較した。カルベジロールの降圧効果は、「下降」以上の有効率が52.3%（56/107例）であった。

28) 五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990;67(6):1869-1894

b) ナドロールを対照とした二重盲検比較試験 [29)]

カルベジロール10～20mg/日を1日1回、ナドロール30～60mgを1日1回fixed-flexible dose法で、12週間投与し、二重盲検法で比較した。カルベジロールの降圧効果の有効率は、75.4%（89/118例）であった。

29) 吉永　馨ほか：臨床と研究 1992;69(8):2593-2617

②狭心症

アテノロールを対照とした二重盲検比較試験

a) 狭心症状を主要指標とした二重盲検比較試験 [7)]

労作狭心症及び労作兼安静狭心症患者を対象に、カルベジロール20mgを1日1回、アテノロール50mgを1日1回それぞれ4週間投与した。

カルベジロールの全般改善度の「中等度改善以上」率は73.9%（34/46例）であった。

7) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990;67(2):618-631

b) 運動耐容能を主要指標とした二重盲検比較試験 [30)]

労作狭心症及び労作兼安静狭心症患者を対象に、カルベジロール20mgを1日1回、アテノロール50mgを1日1回それぞれ2週間投与した。カルベジロールの全般改善度の「中等度改善以上」率は、60.9%（14/23例）であった。

30) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990;67(2):632-648

③頻脈性心房細動 [11)]

持続性又は永続性心房細動患者を対象として、カルベジロール 5mg 投与時の心拍数減少効果を検証するとともに、漸増投与による心拍数減少効果の増大を多施設共同無作為化二重盲検比較デザインにより検討した。

患者を 5mg 固定群、10mg 漸増群、又は 20mg 漸増群の 3 群に無作為に割り付け、いずれの群も 5mg 1 日 1 回から投与を開始した。2 週及び 4 週の来院時に増量の要否を判断し、10mg 漸増群で増量する場合には最大 10mg 1 日 1 回投与まで、20mg 漸増群で増量する場合には、10mg 1 日 1 回投与、20mg 1 日 1 回投与の順で増量した。

127 例の患者が、5mg 固定群 42 例、10mg 漸増群 42 例、20mg 漸増群 43 例に無作為化割付され、すべての患者に治験薬が投与された。FAS（full analysis set：最大の解析対象集団）には、無作為化後のホルター心電図が 1 回も測定されていない 2 例を除外した 125 例を採用し、有効性の主たる解析対象集団とした。

少なくとも 10mg への増量が必要と判断された患者*の割合は全体で 79.0%（98/124†）であり、20mg への増量が必要と判断された患者の割合は漸増群（10mg 漸増群及び 20mg 漸増群の併合）で 71.7%（38/53）であった。減量が必要と判断された患者‡は 2 週時、4 週時ともにいなかった。

FAS での 24 時間平均心拍数は、投与前で 96.1（13.00）拍／分［算術平均値（標準偏差）、以下同様］、2 週時で 89.5（12.20）拍／分であり、5mg／日の 2 週間投与で 6.6（7.91）拍／分の統計学的に有意な減少が認められ（t 検定：P<0.0001）、5mg／日投与の心拍数減少効果が検証された。

4 週時の 24 時間平均心拍数の投与前値からの変化量は、5mg 固定群で 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／分であった。変化量の差は 2.4 拍／分であり（共分散分析：P=0.1224）、5mg 固定群に比べ漸増群でより大きな心拍数の減少が認められた。

6 週時の 24 時間平均心拍数の投与前値からの変化量は、5mg 固定群で 7.6 拍／分、10mg 漸増群（5～10mg／日投与）で 8.9 拍／分、20mg 漸増群（5～20mg／日投与）で 10.6 拍／分と、漸増による心拍数減少効果の増大傾向がみられた（共分散分析：P=0.0638）。

有害事象の発現割合は、試験全体で 47.2%（60/127）であり、割付群別では 5mg 固定群で 45.2%（19/42）、10mg 漸増群で 47.6%（20/42）、20mg 漸増群で 48.8%（21/43）であった。重度の有害事象はなく、すべての有害事象は中等度又は軽度であり、発現割合の用量依存性は認められなかった。

＊増量が必要と判断された患者：増量基準を満たした患者
†無作為化された 127 例から第Ⅰ期に中止した 3 例を除いた、増量の要否が判定された患者
‡減量基準に合致した患者

＜増量・減量基準＞

2 週及び 4 週の来院時に 12 誘導心電図で測定した心拍数、診察、及び他の検査結果も勘案して、次の 2 つの基準を両方満たす場合に増量した。1）安静時の心拍数が 80 拍／分を超えている場合　2）忍容性及び安全性に問題がない場合。

ただし、収縮期血圧が 110mmHg 未満である場合は増量しない。また、60 拍／分未満への心拍数低下が認められた場合は減量した。

11）社内資料：持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における心拍数減少効果

3) 安全性試験

長期投与試験

①軽・中等症本態性高血圧症 [4)]

前述の用量反応探索試験の多施設オープン試験（単独投与試験、利尿薬併用投与試験）の対象患者のうち、長期投与が可能と考えられた 94 症例が試験管理委員に登録後、1 年以上の長期投与試験に移行

された。このうち脱落・中止例が 13 例みられたものの、降圧効果に耐性を生ずることなく血圧のコントロールが可能であった。長期投与中 11 例（11.7%）に副作用がみられたが、中止されたのは 1 例のみであり高い安全性が確認された。

4）五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990;67(3):965-984

②腎実質性高血圧症 [31)]

前述の多施設オープン試験の対象患者のうち、長期投与が可能と考えられた 19 例について試験管理委員へ登録後、長期投与試験に移行された。長期投与においても降圧効果に耐性を生ずることなく、血圧コントロールが可能であり、腎機能を悪化させることなく安全性の高いものと判断された。

31）武田忠直ほか：診断と治療 1994;82(3):506-522

③狭心症

用量設定二重盲検試験の対象患者も含め、カルベジロール 5～20mg を、1 日 1 回 2～4 週間投与し、長期投与が可能と考えられた 19 例が 6 ヵ月間以上投与された。長期投与においても抗狭心症効果に耐性を生じず、また副作用も認められず、安全性が確認された。

4) 患者・病態別試験

①本態性高血圧症

老年者高血圧症 [32)]

軽・中等症の老年本態性高血圧症患者 11 例（平均年齢 73 歳）にカルベジロール 10～20mg を 1 日 1 回、8 週間投与し、降圧効果及び心血行動態に及ぼす影響を心エコー図を用いて検討した。その結果、血圧は緩徐に下降し、投与 4 週間後の時点以降では有意な血圧下降が認められ、有効率は 60.0%であった。カルベジロールは左室拡張末期容量、心拍出量、1 回拍出量、心係数、駆出率等のいずれの心血行動態諸量にも有意な影響を与えなかった。副作用は 2 例にみられたが、臨床的に特に問題となるものではなかった。以上より、カルベジロールは、老年者高血圧症患者に対し、心機能を抑制することなく、緩徐で確実な降圧効果を示すことが示された。

32）賀来　俊ほか：老年医学（Geriat Med）1990;28(2):293-303

②腎実質性高血圧症

慢性透析患者の高血圧症に対する効果 [33)]

血液透析を施行している慢性腎不全患者 6 例を対象にカルベジロールの薬物動態に及ぼす影響を主に、有効性、安全性を検討した。透析日と非透析日における 10mg 単回投与後のカルベジロール血漿中未変化体の動態に差異はみられず、いずれにおいても健康成人における推移とほぼ同様であった。また、降圧の程度も透析日と非透析日で大きな差異を認めず、その程度は緩徐であった。

続いてこれらの症例について、10mg 1 日 1 回の用法・用量にて 4 週間投与を検討した。その結果、カルベジロール血漿中未変化体の蓄積傾向は認められず、血圧も良好にコントロールされた。副作用、臨床検査値異常変動は認められなかった。以上より、カルベジロールは高度腎機能低下例における血圧管理に有効かつ安全であると判断された。

33）三木茂裕ほか：日本透析医学会雑誌 1991;24(4):515-521

③慢性心不全

＜参考：米国における慢性心不全大規模臨床試験 [9)]**＞**

本試験は共通の試験デザインにより計画され、利尿薬、ジギタリス、ACE 阻害薬などの標準治療を受けている、左室駆出率 35%以下の拡張型心筋症及び虚血性心筋症に基づく慢性心不全患者を対象とし、6.25mg/日・分 2 から開始し徐々に増量を行い、忍容性があれば 50mg/日・分 2（体重 85kg 以上は 100mg/日・分 2）まで増量し、6 ヵ月から 1 年間投与しプラセボと比較した。

慢性心不全患者は 6 分間廊下歩行テストを行い、(a)150m 以下は QOL を主要評価項目とした試験に、

(b)150～450m は用量設定二重盲検試験と運動耐容能を主要評価項目とした二重盲検試験に、(c)450～550m であれば心不全の進展を主要評価項目とした試験に各々割り付けられた。

1995 年 2 月、 1094 例がエントリーされた段階でデータ安全性モニタリング委員会が開催され、カルベジロールの延命効果が著明であるためプラセボ群患者の倫理性が保てないとの理由から中止勧告が出され、 その時点で試験を終了した。本試験においてカルベジロールは、拡張型心筋症及び虚血性心筋症のいずれの疾患に対しても死亡リスクを 65%低下させ、その効果は心不全死、突然死いずれに対しても認められた。また、全死亡又は全心血管系の原因による入院においてもそのリスクを 38%減少させた。安全性に関しては両群ともほぼ全例に何らかの有害事象がみられたものの、 中止に至った有害事象はカルベジロール群でむしろ少なくカルベジロールの忍容性は確保できることが示された。

＜参考：小児に対する外国の使用経験 [34]＞

小児心不全において左室内径短縮率の有意な改善及び心不全重症度の改善（67%）が報告されている。

＜参考：外国における重症慢性心不全臨床試験 [10]＞

安静時又は最小労作時に心不全の症状があり、臨床的に循環血液量が正常で、かつ左室駆出率が 25%未満の患者 2289 例について、標準治療（利尿薬＋ACE 阻害薬／アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）にカルベジロールもしくはプラセボを併用した二重盲検比較試験。集中治療が必要であった患者、 体液貯留が顕著であった患者、 あるいは血管拡張薬又は陽性変力作用薬を 4 日間以内に使用した患者は除外した。

試験前に定めた死亡率低下効果に関する中止基準に達したため、 データ安全性モニタリング委員会により途中で試験が中止された。

平均治療期間は 10.4 ヵ月間で、 死亡率がカルベジロール群で 35%低下し（p=0.0014）、死亡又は入院を合わせた複合リスクが 24%低下（p=0.00004）した。さらに、有害事象や他の理由によって試験から脱落した患者も、プラセボ群に比しカルベジロール群で有意（p=0.02）に少なかった。

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①使用成績調査

a) 高血圧 [35]

使用実態下において高血圧症（本態性高血圧症、腎実質性高血圧症）患者に使用された本剤の安全性及び有効性を検討する目的で使用成績調査を実施した。安全性評価対象 4,574 例における副作用発現症例率は 4.3%（197/4,574 例）であり、主な副作用は、徐脈 24 件、めまい 19 件、低血圧 15 件、頭痛 9 件、ふらつき（感）9 件であった。副作用発現症例率を患者背景別に検討した結果、高齢者（65 歳以上）、WHO 病期分類Ⅲ期、腎疾患の合併症あり、本剤投与前降圧薬あり、他の降圧薬の併用ありの群がこれらの要因を有さない群よりも副作用発現率が有意に高かった。血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）は投与前 168.2±18.6mmHg/95.7±11.3mmHg から 2 週後より有意に低下し、12 週後 144.3±17.3mmHg/83.4±10.8mmHg へと推移した。降圧効果の有効率は 58.1%（2,571/4,422 例）であった。また、高齢者、糖尿病合併例、腎疾患合併例に対する降圧効果は良好であり、糖代謝、腎機能への影響も認められず本剤の有用性が確認された。

35) 森　義弘ほか：臨床医薬 2007;23(12):1051-1072

b) 狭心症

使用実態下において狭心症患者に使用された本剤の安全性及び有効性を検討する目的で使用成績調査を実施した。安全性評価対象 669 例における副作用発現率は 7.3%（49/669 例）であった。また、全般改善度の「改善」以上の有効率は 53.2%（327/615 例）であった。

c) 慢性心不全 [36]

使用実態下において慢性心不全に使用された本剤の安全性及び有効性、これらに関して影響を与えると考えられる要因の検出等を目的として使用成績調査を実施した。安全性評価対象 1,732 例における副作用発現症例率は 11.1%であり、主な副作用は、心不全 66 件（心不全 60 件、急性心不全 1 件、うっ血性心不全 5 件）、血圧低下 22 件（低血圧 6 件、起立性低血圧 1 件、血圧低下 15 件）、めまい 21 件（浮動性めまい 12 件、体位性めまい 9 件）であった。副作用発現症例率を患者背景別に検討した結果、腎機能障害があること、投与前の血圧値が低いこと、弁膜疾患を有することが副作用発現のリスク因子であることが示唆された。また 75 歳以上の高齢者においても安全性が確認された。有効性評価対象 1,731 例のうち、NYHA 心機能分類Ⅰ度を除く 1,220 例において、本剤投与前後の評価のある症例で検討を行った結果、NYHA 心機能分類の 1 ランク以上の改善率は 55.6%（678/1,220 例）であった。本調査より本剤は適正な使用のもとで安全かつ有効な慢性心不全治療薬であると考えられた。

36) 飯塚智子ほか：臨床医薬 2007;23(10):889-906

②特別調査

a) 高血圧症に対する長期使用に関する調査 [37]

本態性高血圧症及び腎実質性高血圧症に対する本剤の長期的な安全性・有効性を検討するため特別調査を実施した。安全性評価対象 363 例中 224 例（61.7%）において 18 ヵ月を超えて本剤の投与が継続され、本剤に関連した中止は、副作用 7 例、効果不十分 12 例、過度の降圧 7 例の計 26 例（7.2%）であった。副作用発現症例率は 5.2%（19/363 例）で重篤な副作用は認められず、副作用発現リスク因子は検出されなかった。空腹時血糖値については 18 ヵ月間を通じて数値の上昇は認められなかった。有効性評価対象 341 例において、本剤の 18 ヵ月の長期投与により血圧、脈拍数ともに有意に低下（$p<0.001$）した。糖尿病合併高血圧患者においても、本剤の長期投与により安全性・有効性が確認された。本調査より本剤は適正な使用のもとで長期投与を行うことで、さまざまな背景を有する患者への高血圧治療に有用な薬剤であることが確認された。

37) 飯塚智子ほか：臨床医薬 2007;23(12):1073-1087

b) 慢性心不全における重症度別の有用性の検討 [38]

使用実態下において、重症例を含めた慢性心不全の重症度別の有効性及び安全性を検討するため特別調査を実施した。安全性評価対象 497 例で副作用発現症例率は 11.3%であった。NYHA 心機能分類別の副作用発現症例率は NYHAⅠ度 14.0%（8/57 例）、NYHAⅡ度 11.2%（34/304 例）、NYHAⅢ度 11.4%（13/114 例）、NYHAⅣ度 0.0%（0/10 例）で、重症例で副作用発現症例率が高くなることはなかった。本剤投与前後の NYHA 心機能分類1ランク以上の改善率（NYHAⅠ度を除く）は 51.7%、本剤投与前 NYHA 心機能分類Ⅰ度からⅢ度の症例における本剤投与前後の NYHA 心機能分類を改善又は維持された率（非悪化率）は 95.8%であり、重症例でも NYHA 心機能分類の改善が認められた。本調査より本剤は慢性心不全の重症度に関わらず、患者の症状や臨床所見を観察しながら慎重に導入することで、安全かつ有効な薬剤であることが使用実態下で確認された。

38) 銭村奈津子ほか：臨床医薬 2007;23(10):907-922

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アロチノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、アモスラロール塩酸塩、ニプラジロール、ナドロール、プロプラノロール塩酸塩、アテノロール

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：交感神経β_1、β_2受容体、α_1受容体

＜参考＞

β_1 ：β_2受容体遮断効力比＝7：1[39)]

α ：β受容体遮断効力比 ＝1：8[40)]

作用機序：カルベジロールはα受容体遮断作用を主体とする末梢血管拡張作用とβ受容体遮断作用による心拍出量の低下により降圧作用を示す。また、カルベジロールはβ受容体遮断作用及び後負荷の軽減化によって、心筋酸素消費量を減少させ、心筋酸素の需要・供給の不均衡を是正するため、抗狭心症作用を示す。

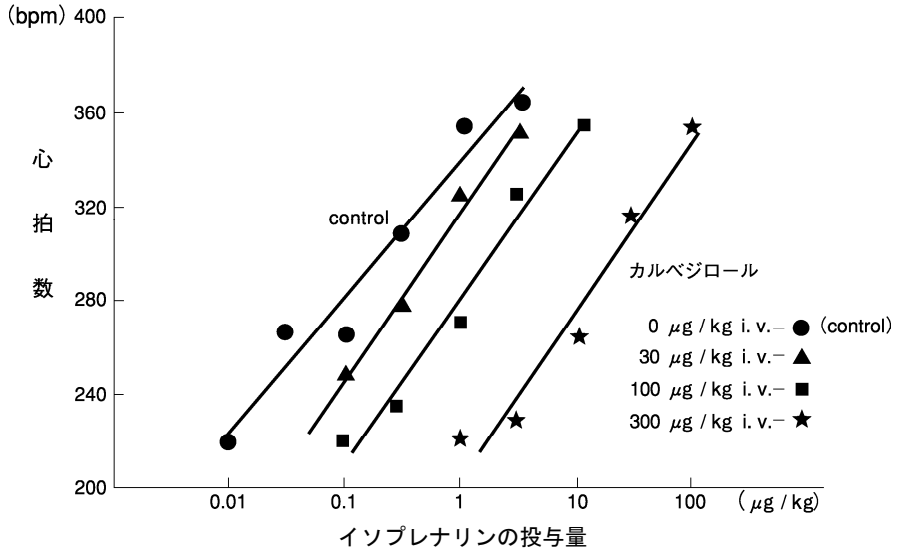
カルベジロールは低用量においても心機能を改善し、心不全の悪化を予防する。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 交感神経β受容体遮断作用

①ウサギにおけるβ受容体遮断作用[39)]

カルベジロールは、無麻酔のウサギにおいて30～300μg/kg（i.v.）の範囲でイソプレナリン心拍数増加反応を抑制し、その作用は用量依存的であった。

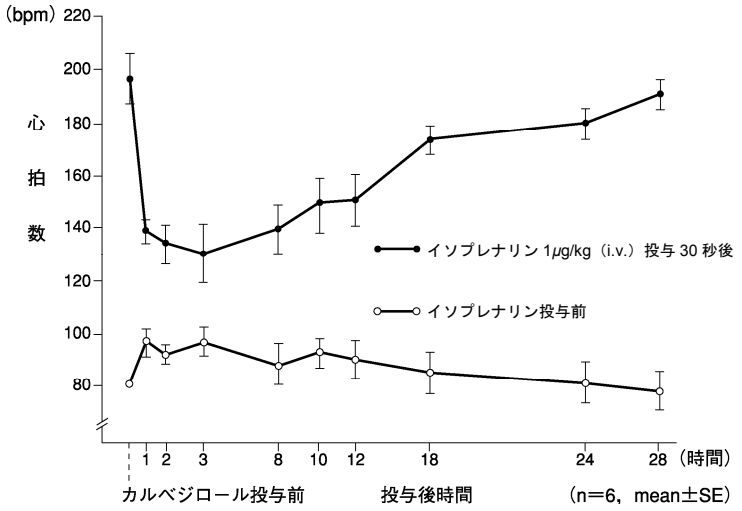


イソプレナリンによる心拍数増加反応に対するカルベジロールの抑制作用の用量反応曲線（1群6例）

［測定項目：イソプレナリン各用量静注30秒後の心拍数
カルベジロールの投与：イソプレナリン投与15分前］

②イヌにおける効果の持続性 [39]

無麻酔のイヌに対し、カルベジロール 3mg/kg を経口投与し、各時間においてイソプレナリン静注前後の心拍数を測定した。その結果、カルベジロールは、イソプレナリン誘発頻脈を有意に抑制し、この作用は 16 時間以上持続した。



無麻酔イヌにおけるカルベジロール経口投与によるイソプレナリン誘発頻脈に対する抑制作用及びその持続性

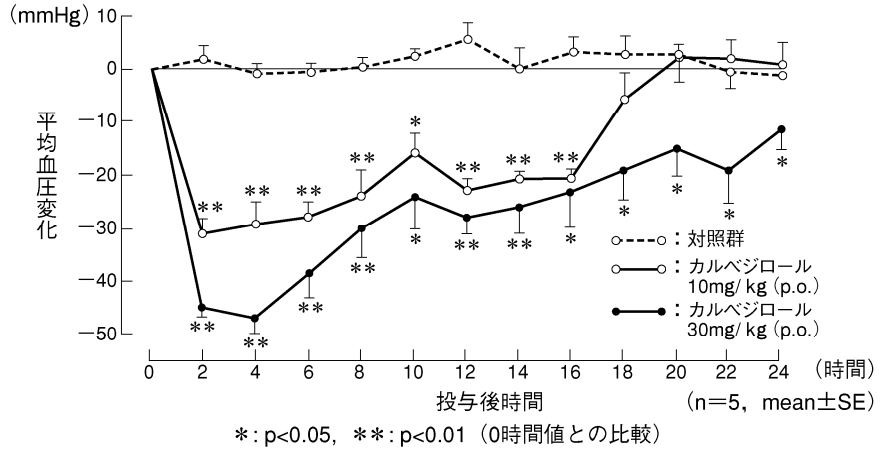
③狭心症患者 [41]

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。

2) 降圧作用

①高血圧自然発症ラット（SHR）における降圧効果 [42]

無麻酔 SHR にカルベジロールを 10 及び 30mg/kg 単回経口投与した場合、投与後 16 時間あたりまで用量依存的に平均血圧を有意に低下させた。



無麻酔 SHR の平均血圧に対するカルベジロール単回投与の効果

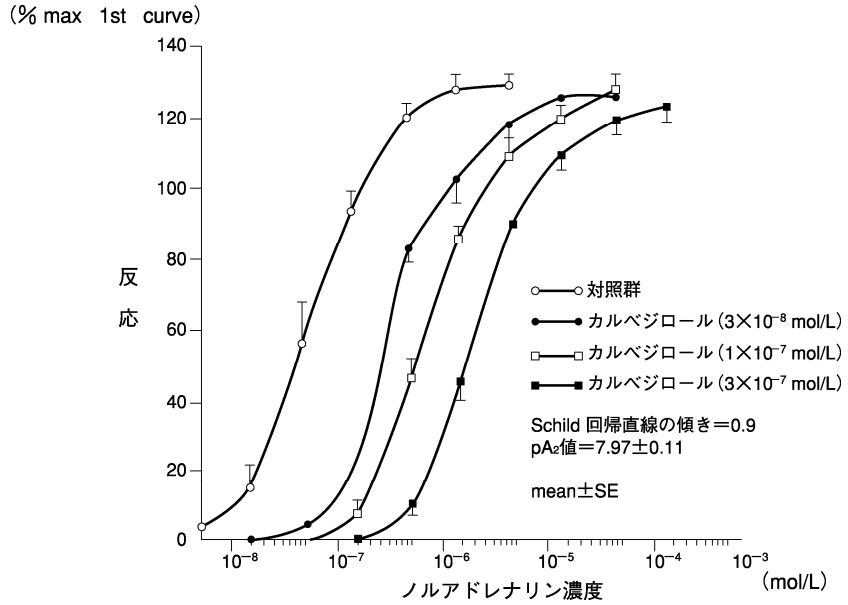
②本態性高血圧患者 [2)]

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。

3) 血管拡張作用

ウサギにおける血管拡張作用（α受容体遮断作用）[43)]

カルベジロール（3×10^{-8}～3×10^{-7}mol/L）は、ウサギの大動脈条片のノルアドレナリンによる収縮を用量依存的に抑制し、その濃度－反応曲線を右方へ平行移動させた。ノルアドレナリンの最大反応は減少せず、Schild 回帰直線の傾きが 0.9 であったことより、この濃度範囲のカルベジロールはα受容体において競合的拮抗薬として作用することが示された。

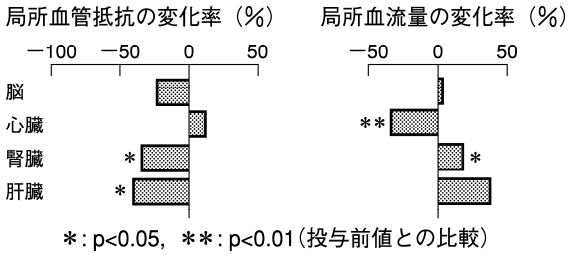


ウサギ大動脈条片におけるカルベジロールの
ノルアドレナリン濃度－反応曲線に対する作用

4) 血行動態改善作用

①高血圧自然発症ラット（SHR）の局所循環動態に及ぼす影響

無麻酔下での SHR について、カルベジロール 10mg/kg の経口投与前後における各種臓器の局所血管抵抗及び局所血流量の変化をみたところ、腎、肝、皮膚の局所血管抵抗を有意に減少させ、脳、肺、脾臓でも減少させる傾向を示した。また、局所血流量は腎及び皮膚で有意な増加を示し、心、膵、結腸では有意な減少が認められた。



無麻酔 SHR における主要臓器の局所血管抵抗及び局所血流の変化

②本態性高血圧症患者等

本態性高血圧症患者[17]では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量及び最大静脈流出量の増加、また狭心症患者[44]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。

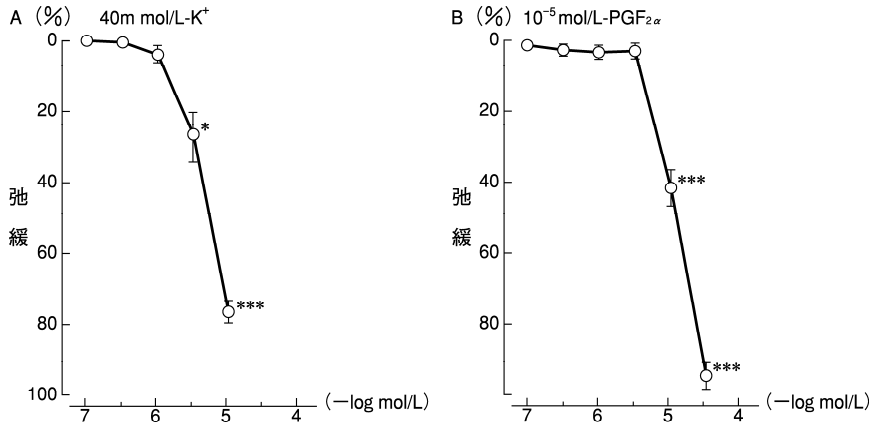
5) 腎機能への影響

腎障害合併高血圧症モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し[45]、血清クレアチン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した[46]。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ている[47]。

6) 抗狭心症作用

①イヌにおける冠血管拡張作用[48]

40mmol/L-K^+あるいは 10^{-5}mol/L-$PGF_{2\alpha}$により収縮しているイヌの冠動脈輪状標本（*in vitro*）において、カルベジロールは用量依存的に弛緩反応を惹起した。



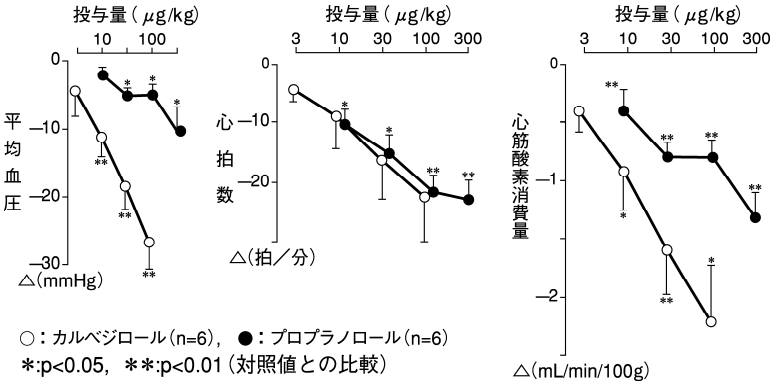
＊: p<0.05, ＊＊＊: p<0.001（投与前値との比較）

40mmol/L-K^+(A)及び 10^{-5}mol/L-$PGF_{2\alpha}$(B)で収縮させたイヌ冠動脈標本におけるカルベジロールの濃度－弛緩反応曲線

②イヌの心筋酸素消費量に及ぼす影響[49]

麻酔下のイヌにおけるカルベジロールの心筋酸素消費量に及ぼす影響をプロプラノロールと比較検討した。

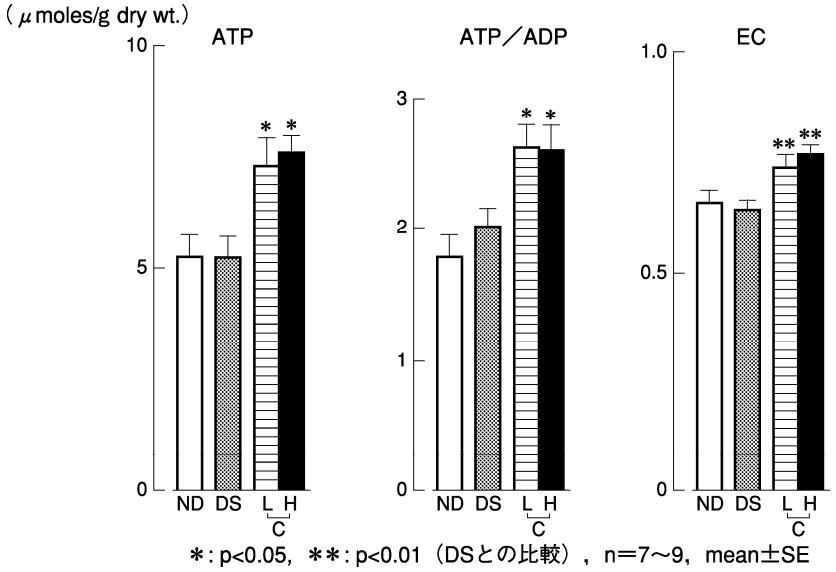
カルベジロール及びプロプラノロールは、心拍数を用量依存的に同程度に減少させた。一方、平均血圧及び心筋酸素消費量はカルベジロールの投与により用量依存的に有意に低下したが、プロプラノロールではカルベジロールに比べてその減少度は軽度なものであった。



カルベジロール及びプロプラノロールの平均血圧（左図）、心拍数（中図）、及び心筋酸素消費量（右図）に及ぼす影響

③ラット虚血心モデルにおける作用 [50]

虚血による細胞機能障害と壊死を左右する細胞内 ATP 量を中心に、摘出ラット灌流心臓を用いて、虚血再灌流後の心筋エネルギー代謝を検討した。40 分間の虚血、再灌流後、心筋細胞内 ATP 量、また、細胞エネルギー代謝の指標となる ATP/ADP 比、エネルギーチャージ（EC）は有意に減少することが認められているが、カルベジロールは、虚血による ATP 量及び EC の減少を有意に抑制した。



ND:no drug（無投薬）
C :carvedilol(L:10^{-6}mol/L、H:3×10^{-6}mol/L) DS:dimethylsulfoxide,
EC=(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)

カルベジロールの摘出ラット灌流心臓における 40 分間虚血、再灌流後の心筋内 ATP、ATP/ADP 比及び Energy Charge（EC）に及ぼす影響

④狭心症患者

狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少及び ST 下降、とくに無症候性 ST 下降の抑制を示し[51]、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ている。

7) 虚血心筋保護作用

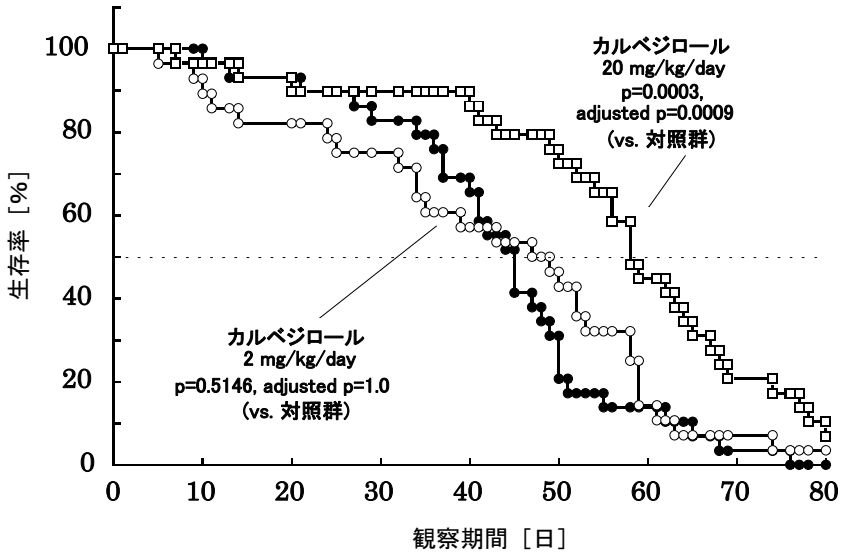
ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ[(ATP＋1/2ADP)/(ATP＋ADP＋AMP)]の減少を有意に抑制した。また、ブタ、イヌ、虚血再灌流心ではその梗塞サイズをプロプラノロールに比し有意に減少した[52]。

8) 抗心不全作用

①ラット心不全モデル生存率に及ぼす影響

Dahl食塩感受性ラットに8%NaCl餌を6週齢より負荷し、収縮期血圧が200mmHgを超えた11週齢時よりカルベジロール2mg/kg/day又は20mg/kg/dayあるいは溶媒の経口投与を開始し、その生存個体数を記録した。

カルベジロールは、2mg/kg/dayの用量では生存率に影響しなかったが、20mg/kg/dayではDahl食塩感受性ラットの生存曲線を右方へシフトし、その平均生存日数は対照群に比し有意に高値を示した。



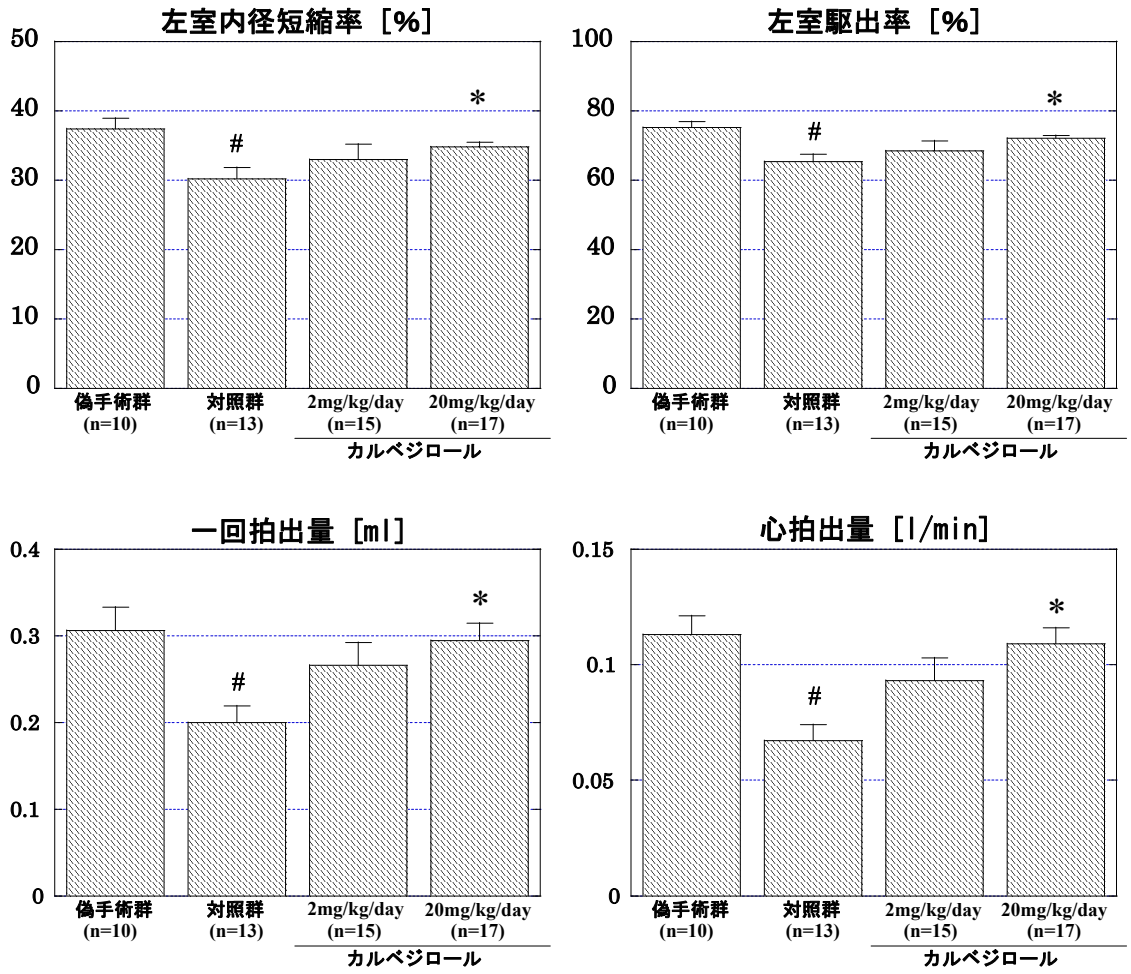
●:対照群(n=29)、 ○:カルベジロール 2 mg/kg/day(n=28)、 □:カルベジロール 20 mg/kg/day(n=29)
p値：対照群との比較（Log-Rank test (with Bonferroni)）

Dahl食塩感受性ラットの生存曲線

②心筋症モデルに対する左室機能改善効果

SD 系雄性ラットにアドリアマイシンを処置し、拡張型心筋症に類似した症状を惹起した。カルベジロール 2mg/kg/day 又は 20mg/kg/day あるいは溶媒を、アドリアマイシン処置 1 週間前より 6 週間連続経口投与し、左室内径短縮率、左室駆出率、一回拍出量及び心拍出量に対する影響を心エコーにて、また前負荷の指標である左室拡張末期圧を観血的に測定した。

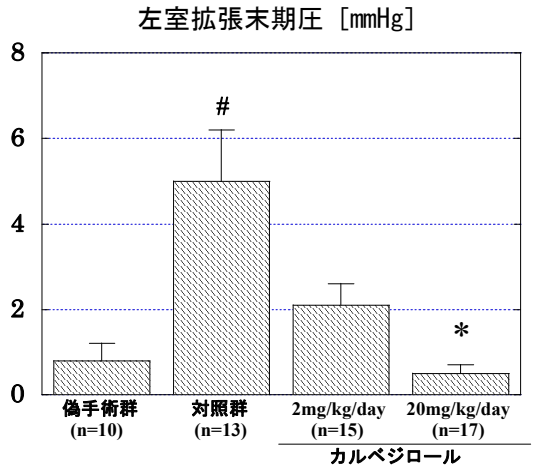
アドリアマイシンを処置したラット（対照群）では正常群（偽手術群）に比し、左室内径短縮率、左室駆出率、一回拍出量及び心拍出量が有意に低下した。カルベジロール 20mg/kg/day 投与によりこれら心機能パラメータの低下が有意に軽減された。



平均値±標準誤差、#：p<0.05 偽手術群との比較、＊：p<0.05 対照群との比較（Tukey 多重比較）

アドリアマイシン誘発ラット心筋症モデルの左心室機能に及ぼす効果

また、左室拡張末期圧の上昇もカルベジロールにより軽減された。



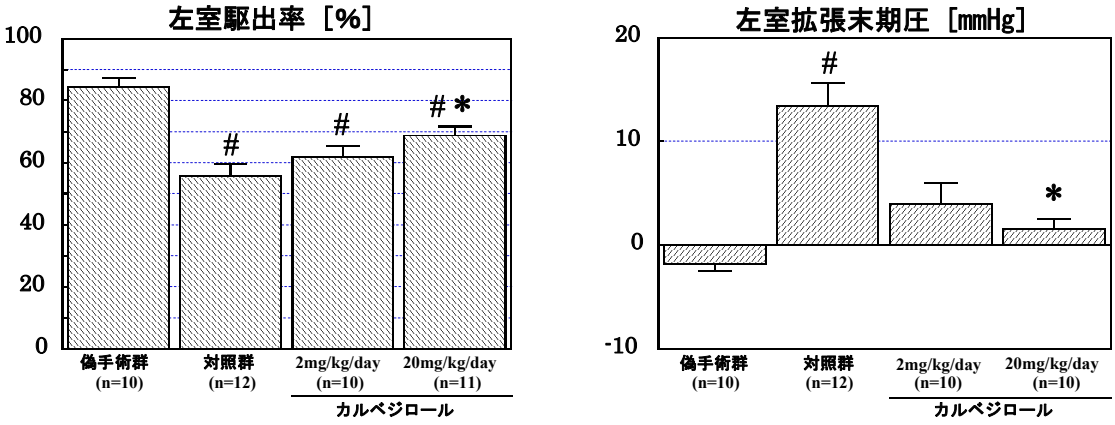
平均値±標準誤差、#：p<0.05 偽手術群との比較、＊：p<0.05 対照群との比較（Tukey 多重比較）

アドリアマイシン誘発ラット心筋症モデルの左室拡張末期圧（前負荷）に及ぼす効果

③心筋梗塞後心不全モデルの左室機能に及ぼす影響

8 週齢の SD 系雄性ラットの左冠動脈を結紮して心筋梗塞を作製した。カルベジロール 2mg/kg/day 又は 20mg/kg/day あるいは溶媒を 6 週間連日経口投与し、左室機能への影響を検討した。

心筋梗塞後心不全ラットでは心エコーによる心機能の測定により左室駆出率の低下が、また、観血的循環動態の測定により左室拡張末期圧の上昇が認められた。カルベジロール 20mg/kg/day 投与群では対照群で認められたこれらの心機能低下が有意に抑制された。



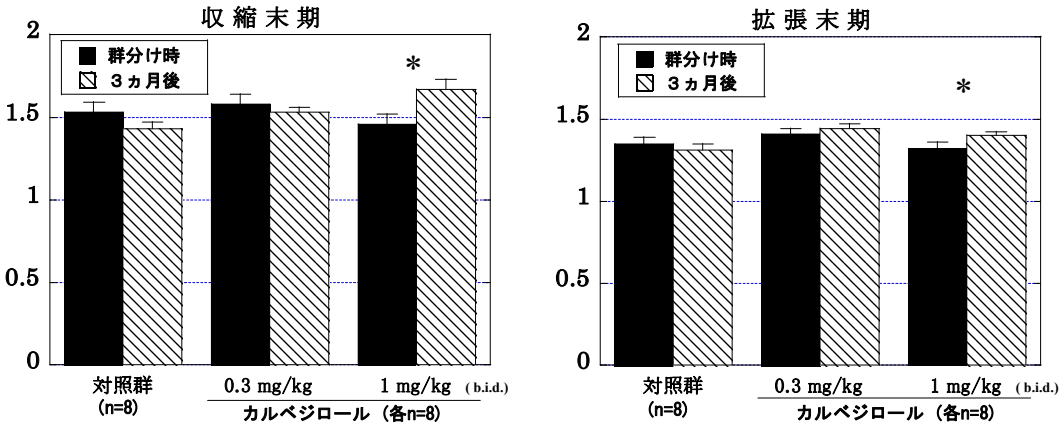
平均値±標準誤差、#：p<0.05 偽手術群との比較、＊：p<0.05 対照群との比較（Tukey 多重比較）

心筋梗塞後心不全モデルの左心室機能に及ぼす効果

④心筋肥大及び線維化に対する効果 [53]

冠動脈内微小塞栓注入法により、心筋虚血に基づくイヌ心不全モデルを作製した。カルベジロール（0、0.3 及び 1mg/kg、1 日 2 回）を 3 ヵ月間連続経口投与し、このモデルに対する影響を検討した。

カルベジロールはいずれの用量においても左室駆出率の低下に対する改善効果を示し、左室収縮末期容積の増大を抑制した。カルベジロール 1mg/kg 投与群では、左室リモデリングの指標となる左室拡張末期容積の増大が抑制され、左心室の形状を示す sphericity index の改善が認められた（図）。また、組織学的検索において、カルベジロールは心筋細胞肥大や間質の線維化を抑制した（表）。



平均値±標準誤差、＊：p<0.05 対照群との比較（Tukey 多重比較）

イヌ心不全モデルの左心室形状（Sphericity index）に及ぼす効果

組織学的検索によるイヌ心不全モデルの心筋細胞の大きさ及び
間質の線維化に対するカルベジロールの効果

	心筋細胞サイズ（断面積：μm^2）	間質の線維化（%）
正常群（n＝6）	520 ± 25	4.5 ± 0.4
対照群（n＝8）	863 ± 12#	13.6 ± 0.5#
0.3mg/kg 投与群（n＝8）	626 ± 22#*	10.3 ± 0.5#*
1mg/kg 投与群（n＝8）	600 ± 19*	10.0 ± 0.5#*

平均値±標準誤差、#：p<0.05 正常群との比較、＊：p<0.05 対照群との比較
（Tukey 多重比較）

9) 抗酸化作用 [54]

軽・中等症本態性高血圧症患者 25 例を対象に、カルベジロールの抗酸化作用を他の降圧剤と比較検討した。カルベジロール 25mg/日を 11 例に、Ca 拮抗剤又は ACE 阻害剤を各 7 例ずつに 4 ヵ月間経口投与した。また正常血圧患者を対照とした。

カルベジロール投与患者においては LDL 酸化時間は著明に延長し、正常血圧患者と同様になるまでの改善が認められた。他剤投与群では降圧作用は認められたものの LDL 酸化の改善は認められなかったことから、カルベジロールによる LDL 酸化時間の延長は、血圧の正常化とは関連していないと推測された。以上より、カルベジロールは LDL 酸化に対する保護作用を有することが示唆された。

10) その他の薬理作用

ラット、ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、内因性交感神経刺激作用は認められなかった。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[55]。

(3)作用発現時間・持続時間

効果発現時間は、投与後約1時間とされている[1]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

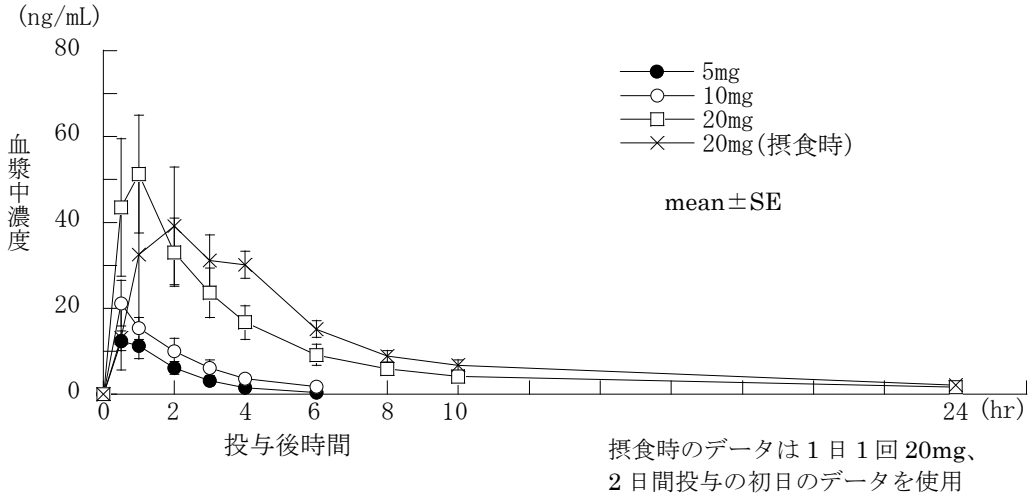
非摂食時にカルベジロールを 5～20mg 投与すると 0.6～0.9 時間で最高血中濃度に達したが、 食後の服用においては 20mg 投与で 2.6 時間と遅くなった。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性における血漿中濃度

1) 単回投与 [56)]

カルベジロールを 5、10、20mg 経口投与すると、 速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与 0.6～0.9 時間後に最高に達し、C_{max} はそれぞれ 13.5±2.3、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。



単回経口投与におけるカルベジロールの血漿中濃度

単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量	5mg	10mg	20mg
T_{max} (hr)	0.6±0.1	0.8±0.3	0.9±0.1
C_{max} (ng/mL)	13.5±2.3	22.6±4.7	53.1±14.7
$t_{1/2}$ (hr)	1.95±0.39	3.60±1.82	7.72±2.23
AUC (ng･hr/mL)	36.3±8.4	57.3±15.8	239.1±64.9

mean±SE

2) **食事の影響** [56)]

空腹時における 20mg 単回投与と初回服薬が摂食下になされた 1 日 1 回 20mg 2 日間投与の第 1 日目の薬物速度論的パラメータを比較した。摂食時、空腹時それぞれ T_{max} は 2.6±0.7、0.9±0.1hr、C_{max} は 48.1±12.1、53.1±14.7ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 263.9±51.7、217.5±55.9ng･hr/mL*であり、摂食時の T_{max} に遅延傾向が認められたものの、C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった（「単回経口投与におけるカルベジロールの血漿中濃度」の図参照）。

＊：「Ⅶ.1.(3) 1) **単回投与**」に記載の表「**単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ**」20mg 単回投与時の AUC はモデルに依存しない方法（台形法）で再解析した値である。

3) **反復投与** [56)]

カルベジロールを 1 日 1 回 20mg14 日間投与すると、服薬 2 時間後の血漿中濃度は初回投与後が最も高く、3 日目以降やや低かった。服薬 1 日目と 14 日目を薬物速度論的に比較すると、それぞれ T_{max} は 2.4±0.5、3.6±0.2hr、C_{max} は 55.2±13.7、41.3±6.4ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 233.3±48.5、248.0±54.3ng･hr/mL であり、14 日目には T_{max} は遅延し、C_{max} は減少傾向を示したが有意差はなく、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。

4) **ジアステレオマー別血中濃度推移**

①単回投与時血中濃度（日本人及び米国人の健康成人男性）

日本在住の日本人（20～38 歳）及び米国人（21～35 歳）の健康成人男性を対象に、絶食下でカルベジロールの単回経口投与試験を実施した。日本人及び米国人それぞれ 9 例の被験者を 3 例ずつの 3 つのグループに割付け、各グループの被験者にカルベジロール 10mg、20mg、40mg のうち 2 用量を 2 週間の休薬期間をおいて絶食下で単回経口投与した。

10mg～40mg の用量範囲において、R 体、S 体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}36}$ は日本人、米国人ともに投与量にほぼ比例して増加した。また、日本人、米国人ともに立体選択的な薬物動態を示し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}36}$ の R 体と S 体の比（R/S）は約 2～3 であった。

10mg、20mg、40mg 投与時の C_{max} の両民族比（米国人/日本人）は、R 体でそれぞれ 0.97、1.67、0.85、S 体でそれぞれ 0.99、1.14、0.74 であった。また、10mg、20mg、40mg 投与時の $AUC_{0\text{-}36}$ の両民族比（米国人/日本人）は、R 体でそれぞれ 1.04、2.34、1.06、S 体でそれぞれ 1.30、1.29、0.89 であった。20mg 投与時の R 体の C_{max}、$AUC_{0\text{-}36}$ は米国人に比べ日本人でやや低値であったが、10mg 及び 40mg 投与時の R 体ならびに 10mg、20mg、40mg 投与時の S 体については、C_{max}、$AUC_{0\text{-}36}$ の値は両民族間で類似していた。

それぞれの投与量における R 体及び S 体の T_{max} の平均値は日本人で 0.6～1.1hr、米国人で 0.6～1.0hr、$t_{1/2}$ の平均値は日本人で 1.76～14.51hr、米国人で 2.25～10.30hr で、両民族間に差は認められなかった。

以上より、日本人及び米国人の薬物動態に大きな差異はないことが示された。

	民族	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-36} (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
R 体	日本人	10mg（n=6）	15.5±13.8	30.2±22.9	1.0±1.0	2.00±0.38
		20mg（n=6）	25.2±13.9	56.0±44.3	0.6±0.2	1.91±0.30
		40mg（n=5）	99.8±57.1	259.9±158.3	1.1±0.5	6.37±9.35
	米国人	10mg（n=6）	15.0±6.0	31.5±10.8	0.7±0.3	2.25±0.47
		20mg（n=6）	42.0±24.7	130.8±124.5	0.8±0.1	4.00±2.06
		40mg（n=6）	84.7±54.7	275.5±248.5	1.0±0.5	3.69±2.44
S 体	日本人	10mg（n=6）	7.5±6.5	11.7±7.8	1.0±1.0	1.76±0.79
		20mg（n=6）	15.1±9.9	33.7±27.5	0.6±0.2	3.51±2.01
		40mg（n=5）	48.6±25.4	119.4±60.4	0.9±0.5	14.51±25.61
	米国人	10mg（n=6）	7.4±2.5	15.2±4.3	0.6±0.2	10.30±18.29
		20mg（n=6）	17.2±9.2	43.4±21.0	0.7±0.1	5.22±2.89
		40mg（n=6）	36.0±19.5	106.4±49.3	0.9±0.6	5.89±3.07

平均値±標準偏差

②反復投与時血中濃度

日本人の健康成人男性 8 例を対象に、摂食下でカルベジロール 1 回 10mg、1 日 2 回、8 日間反復投与試験を実施した。反復投与による蓄積は認められず、 血漿中濃度のトラフ値（次回投与前の最低血中濃度）の推移より投与 4 日目には定常状態に達するものと推測された。

健康成人男性（日本人）における 1 回 10mg、1 日 2 回反復投与時のカルベジロールの薬物動態パラメータ（n=7）

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t}* (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
投与 1 日目	R 体	15.4±7.1	56.9±26.4	2.1±0.9	2.48±0.94
	S 体	5.7±2.8	20.4±8.0	1.9±0.8	2.52±0.69
投与 8 日目	R 体	16.4±7.8	57.4±20.8	2.4±1.0	2.96±0.94
	S 体	6.5±4.6	23.6±8.5	2.2±1.1	3.56±1.00

＊投与 1 日目は $AUC_{0-\infty}$、投与 8 日目は AUC_{0-12}

平均値±標準偏差

R 体及び S 体のトラフ値の推移

	2 日目	4 日目	6 日目	8 日目
R 体	0.09±0.24	1.14±0.92	1.62±1.57	1.33±1.10
S 体	0±0.00	0.7±0.32	0.92±0.60	0.68±0.34

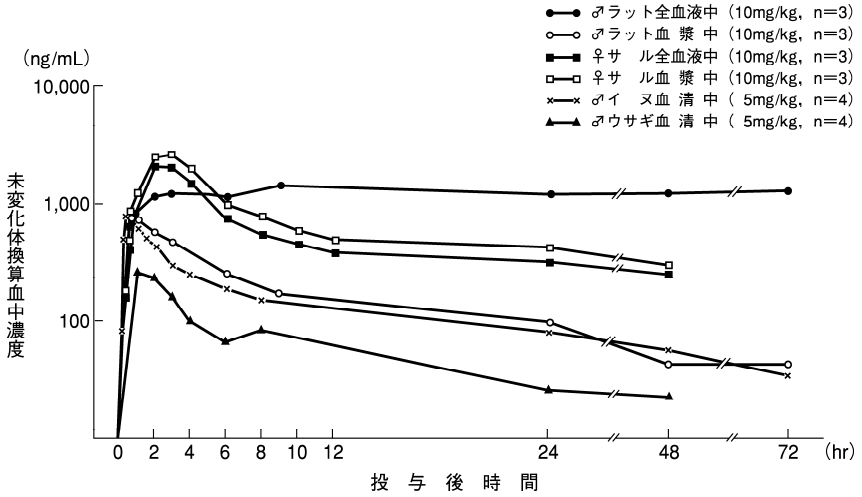
（単位：ng/mL）平均値±標準偏差

＜参考：動物データ＞

①単回投与 [57,58]

ラット、ウサギ、イヌ、サルに ^{14}C-カルベジロールをそれぞれ 10、5、5、10mg/kg 経口投与し、血中濃度を検討した。血漿（血清）中放射能濃度はラット、ウサギ、イヌ、サルでそれぞれ投与 1、1、0.5、3 時間後に最高濃度 713、 262、 774、2460ng/mL（未変化体換算）に達し、投与 24 時間後には低濃

度に減衰した。全血液中濃度はサルについては血漿中濃度推移に類似していたが、ラットでは半減期210時間と減衰は緩慢であった。ラット血液では放射能は主として血球中に分布し、投与24時間後の放射能の血球結合率は89.6%で、血球との高い結合性が認められた。



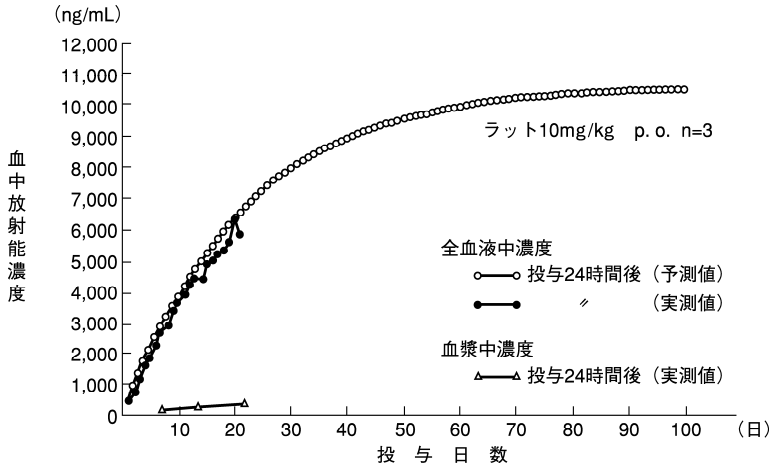
ラット、ウサギ、イヌ、サルにおける ^{14}C-カルベジロール単回経口投与時の血液中放射能濃度推移

②反復投与 [59]

ラットに ^{14}C-カルベジロール10mg/kgを1日1回21日間反復経口投与し、血液中放射能濃度推移を検討した。

全血液中濃度は投与回数が増すに従い上昇し、21回投与1時間後及び24時間後にはそれぞれ5886、5821ng/mLとなり、いずれも初回投与時の全血液中濃度の14倍になった。その後360時間まで半減期311時間で減衰し、投与360、1200時間後にはそれぞれ1時間後の46%、1%になった。単回投与24時間後の全血液中濃度から定常状態への到達時間を予測すると93回目となり、21回までの実測値はシミュレーションカーブとほぼ一致していた。一方、21回目投与24時間後の血漿中濃度は296ng/mLであり、単回投与24時間後の約4倍であった。

単回投与時の濃度推移をシミュレートすると10回投与時にはほぼ定常状態に到達すると予測できた。ラットにおける反復投与時の全血液中放射能濃度の上昇は放射能の血球への高い親和性によることが示唆された。



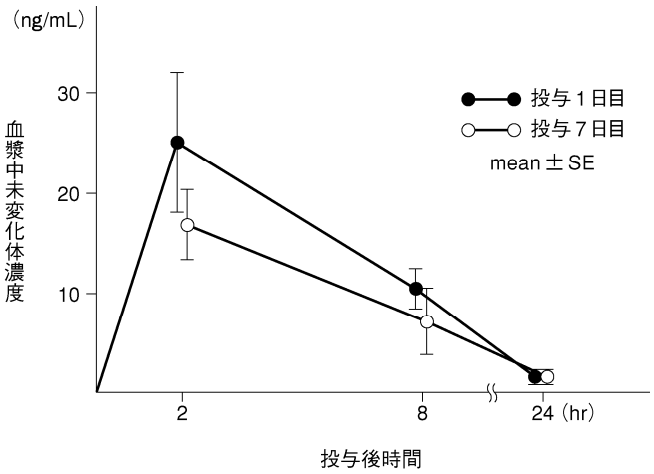
^{14}C-カルベジロール1日1回21日間反復投与時の全血液中ならびに血漿中放射能濃度推移

5) 病態時の体内動態

①本態性高血圧症患者 [1,56)]

入院の本態性高血圧症患者 4 例にカルベジロール 10mg 1 日 1 回食後 1 週間投与し、1 日目及び 7 日目の投与 2、8、24 時間後に血漿中未変化体濃度を測定した [1)]。1 日目、7 日目ともに投与 2 時間後が最も高く、以後減衰し、8 時間後には 2 時間後の約 50%となり、24 時間後にはほとんど認められなかった。これらの推移は健康成人[56)]と類似していた。

同時に測定した血圧については持続的に下降しており、血漿中濃度との間に乖離がみられた。



本態性高血圧症患者における 10mg 経口投与時の血漿中未変化体濃度推移

②腎疾患患者

(a)腎障害患者 [60)]

慢性腎障害の高血圧症患者 9 人にカルベジロールを 1 日 1 回、5～20mg を経口投与した。服用初日と、反復服用中 7 日目、14 日目の血漿中カルベジロール濃度に、各個体内では差異はみられなかったが、個体間では大きな差異がみられた。服用量を増大した 2 例については、用量に比例して血漿中カルベジロール濃度は増加した。血清クレアチニン値が 6mg/dL 以下の腎機能障害患者では、C_{max} 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 C_{max} が上昇する傾向が認められた。初回服用後 24 時間までの尿中に、未変化体のカルベジロールが投与量の 0.08 から 0.27%（平均 0.17±0.02%）排泄されたが、これは健康成人男性での排泄率（投与量の 0.1 から 0.36%、平均 0.22±0.4%）と類似していた。

(b)透析患者 [33)]

血液透析を施行している高血圧を伴う慢性腎不全患者 6 例にカルベジロールを 10mg 単回ないし 4 週間連続投与し、薬物動態を検討した。

カルベジロール 10mg を食後 30 分に単回投与し血漿中未変化体濃度を透析日と非透析日で比較すると、T_{max} は透析日においてはやや遅延していたが C_{max} には殆ど差が認められなかった。4 週間投与後 24 時間の濃度も単回投与時と同様低く、連続投与においても蓄積傾向は認められなかった。

	透析日	非透析日
T_{max} (hr)	3.8±0.7	2.3±0.6
C_{max} (ng/mL)	28.4±6.9	31.2±0.8

③狭心症患者 [41)]

狭心症患者にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合、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と類似していた。

④肝硬変患者 [61)]

＜参考：外国人データ＞

ドイツにおいて 6 例の肝硬変患者ならびに 20 例の健康成人男性をそれぞれ無作為に 2 群に分け、絶食下に 6～7 日の wash-out 期間をおき、クロスオーバー法でカルベジロール 12.5mg 静脈内投与あるいは 25mg 経口投与を行い、体内動態を検討した。

静脈内投与では最高血漿中未変化体濃度は健康成人男性、肝硬変患者の間に差はなく、半減期は肝硬変患者で 2.9 倍延長していた。経口投与では半減期に差はなかったが、血漿中濃度は肝硬変患者で著しく高値を示した。肝硬変患者では健康成人男性に比し、全身クリアランスは約 36%減少し、分布容積は 2.8 倍高値を示した。絶対生物学的利用率は健康成人男性は 19%であったが、肝硬変患者では 83%に上昇した。以上の結果から、肝硬変患者では肝初回通過効果の減弱を示唆し、肝障害を有する患者に対してはカルベジロールを減量する必要性を認めた。

⑤利尿薬併用時の薬物動態 [62)]

12 例の高血圧症患者にカルベジロール 25mg あるいはヒドロクロロチアジド 25mg を無作為に単回単独投与し、4 日間隔で 2 剤を併用投与、次いで他剤単独投与を行う 3 期クロスオーバー二重盲検試験により、血清中濃度への影響を検討した。2 剤の併用によっても両薬の血漿中濃度に影響はみられず、単独投与時と類似した体内動態を示した。

カルベジロール及びヒドロクロロチアジドの血清中濃度

	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	T_{max} (ng/mL)	C_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
カルベジロール	272	72	1.8	5.8
カルベジロール（HCT 併用時）	276	60	1.5	6.6
HCT 25mg	1615	202	2	8.2
HCT 25mg（カルベジロール併用時）	1636	212	2	8.3

HCT：ヒドロクロロチアジド

⑥慢性心不全患者

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、1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の C_{max} はそれぞれ 10.1±1.7、25.0±5.0、52.8±10.4ng/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以下のとおりであり、健康成人に比して慢性心不全では C_{max} が約 2 倍、AUC が約 4 倍に上昇する傾向が認められた。

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）	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng･hr/mL)
10mg 1 日 2 回連続投与（健康成人）	2.4±0.4	22.9±4.5	3.25±0.67	81.3±9.6
10mg 1 日 2 回連続投与（軽症～中等症慢性心不全患者）	2.6±0.4	52.8±10.4	4.36±0.41	297.1±64.9

mean±SE

＜参考：立体選択的薬物動態＞

慢性心不全患者を対象に、摂食下で漸増法によるカルベジロールの反復経口投与試験を実施した。1 回 1.25mg、1 日 2 回より投与を開始し、1～2 週間隔で 1 回用量 2.5mg、5mg、10mg、1 日 2 回まで増量し、1 回用量 2.5mg、5mg、10mg の各用量開始 7 日目以降にカルベジロールの血漿中濃度を測定した。カルベジロールは立体選択的な薬物動態を示し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の R 体と S 体の比（R/S）は約 2～3 であった。1 回用量 2.5mg、5mg 及び 10mg 投与時の C_{max} は、R 体でそれぞれ 7.2±4.1、17.8±11.4、37.1±23.8ng/mL、S 体でそれぞれ 2.9±1.2、7.2±3.7、15.8±7.9ng/mL であり、投与量の増加に伴い C_{max} は直線的に上昇した。また、R 体及び S 体の $AUC_{0\text{-}12}$ も同様に投与量の増加に伴い直線的に増加した。

慢性心不全患者（日本人）における R 体及び S 体の薬物動態パラメータ

	1 回投与量	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)
R 体	2.5mg（n=9）	7.2±4.1	41.2±25.8	2.3±1.1
	5mg（n=9）	17.8±11.4	101.5±66.7	2.2±1.0
	10mg（n=9）	37.1±23.8	205.2±148.8	2.6±1.2
S 体	2.5mg（n=9）	2.9±1.2	16.4±9.2	2.4±1.1
	5mg（n=9）	7.2±3.7	43.9±20.3	2.2±1.0
	10mg（n=9）	15.8±7.9	91.9±51.4	2.7±1.2

平均値±標準偏差

(4)中毒域

該当資料なし

＜参考＞

第Ⅰ相試験 [12,13]

健康成人男性を対象にカルベジロールの単回投与試験を行った結果、最高用量の 60mg では 5 例中 4 例に血圧下降に伴う頭重感、頭がボーッとする、悪心、立ちくらみ、ふらつき感を認め、脈拍数は減少傾向にあった。しかし 40mg 以下の用量では、臨床的に有意な自覚症状は認められず、脈拍数にも変化は認められなかった。2 日間投与試験においては、1 日 1 回 40mg 投与例 5 例中 2 例に頭がボーッとする、立ちくらみが認められ、1 日 2 回 20mg 投与例 5 例中 2 例に軽度の立ちくらみ、悪心・立ちくらみが認められた。

(5)食事･併用薬の影響

「Ⅶ.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」、「Ⅷ.7.相互作用」参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

コンパートメントモデル

2-コンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

健康成人男性 [56]

健康成人男性にカルベジロール 5、10、20、40、60mg を経口投与し、本剤の体内動態を検討した結果、下表の薬物速度論的パラメータの値を得た。

カルベジロール単回経口投与における薬物速度論的解析

（2-コンパートメントモデル）

パラメータ	投与量（mg）			
	10	20	40	60
Lag time (hr)	0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.09	0.17 ± 0.11	0.25 ± 0.12
T_{max} (hr)	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.1	1.3 ± 0.4	1.6 ± 0.2
C_{max} (ng/mL)	22.6 ± 4.7	53.1 ± 14.7	78.7 ± 20.4	76.0 ± 20.0
$t_{1/2}\beta$ (hr)	4.26 ± 1.43	8.03 ± 1.92	6.29 ± 1.84	13.67 ± 2.76
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng･hr/mL)	59.9 ± 12.7	232.5 ± 68.1	285.2 ± 69.9	389.5 ± 94.6
Vd (L)	247 ± 33	347 ± 88	425 ± 128	618 ± 212
Ka (hr^{-1})	7.266 ± 3.293	3.052 ± 0.815	3.765 ± 1.443	1.688 ± 0.544
Ke (hr^{-1})	0.815 ± 0.128	0.368 ± 0.044	0.527 ± 0.171	0.414 ± 0.124
K_{12} (hr^{-1})	0.619 ± 0.229	0.204 ± 0.031	0.511 ± 0.365	0.211 ± 0.042
K_{21} (hr^{-1})	0.452 ± 0.128	0.225 ± 0.086	0.397 ± 0.219	0.134 ± 0.059

（n=5、mean±SE）

※5mg は服薬後 6 時間で全例が定量限界以下となり、 正確なパラメータの算出が不可能であったため除外した。

(3)バイオアベイラビリティ

1) 単回投与

「Ⅶ.1.(3) 1) 単回投与」参照

＜参考：外国人データ＞[63)]

健康成人男性にカルベジロール 12.5mg 静脈内投与（1 時間注入）、25mg 及び 50mg カプセル剤の経口投与を 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。

ドイツにおける薬物速度論的パラメータと絶対生物学的利用率

	12.5mg i.v., n=20	50mg p.o., n=19	25mg p.o., n=18
AUC (ng･hr/mL)	354	348	157
C_{max} (ng/mL)	173	66	21
T_{max} (hr)	1.00	1.20	1.47
$t_{1/2}$ (hr)	2.38	6.35	7.06
絶対生物学的利用率（%）	−	24	22

2) 連続投与

「Ⅶ.1.(3) 3) 反復投与」参照

(4)消失速度定数

「Ⅶ.2.(2)吸収速度定数」参照

(5)クリアランス

＜参考＞

「Ⅶ.2.(3) 1) 単回投与＜参考：外国人データ＞」の表に示す結果から

$$\text{クリアランス（L/hr）} = \frac{\text{静注時投与量}}{\text{血中濃度曲線下面積（AUC）}} = \frac{12.5(\text{mg})}{354(\text{ng･hr/mL})} \fallingdotseq 35.3$$

と算出される。

(6)分布容積

「Ⅶ.2.(2)吸収速度定数」参照

(7)血漿蛋白結合率

^{14}C-カルベジロールのヒト血清蛋白に対する *in vitro* での結合性を 50～1,000ng/mL の濃度範囲で平衡透析法を用い検討した。個人差は少なく、濃度依存性もなく 94.2～96.1%の血清蛋白結合率が認められた。

3. 吸　収

「Ⅶ.2.(2)吸収速度定数」参照

4. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

ラット[57]及びリスザル[58]に ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg を経口投与し、全身オートラジオグラムを作成した際、脳全体において放射能が観察されたことから、カルベジロールは血液－脳関門を通過する可能性が示唆された。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

ラットに ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg を妊娠 12 日目と 19 日目に単回経口投与し、本剤の胎盤通過性を検討した[64]。

妊娠 12 日目では投与 1 時間後の胎盤、卵巣、子宮内濃度は母体血漿中濃度の 1.3～2.5 倍であったが、胎児では 56%であり、投与 24 時間後には最高濃度の 36%に低下した。胎児 1 匹当たりの分布率は投与量の 0.01%であり、胎児への移行の程度は低かった。妊娠 19 日目では投与 1 時間後の卵巣、胎盤、子宮内濃度は母体血漿中濃度と同程度であった。胎児の血漿中濃度は母体血漿中濃度の 54%であった。胎児全体では 39%であり、投与 24 時間後には最高濃度の 65%に低下した。また 1 匹当たりの分布率は、投与量の 0.01%であり妊娠 12 日目と同様、胎児への移行性は低いことが示唆された。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

授乳期のラットに ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg を単回投与した際、乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に最高濃度 1.42μg/mL に達し、投与直後から血漿中放射能濃度より高値となり、投与 8 時間後では乳汁中/血漿中濃度比が最大 7.3 を示した。この結果から放射能は乳汁中に速やかに移行し、消失は血漿に比し遅延することが認められた[65]。β受容体遮断薬のような塩基性薬物は乳汁中に移行しやすく、移行後イオン化して血漿中に戻りにくいことが知られている。

(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

＜参考：動物データ＞

^{14}C-カルベジロールをラットに経口投与した場合、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 時間では回腸が最も高く血漿中濃度の 65 倍、次いで他の消化管、肝に 19～11 倍、肺、腎、副腎は 4～2 倍、一方大脳、脊髄、生殖器は低く、血漿中濃度の 45～22%であった[57]。

5. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝

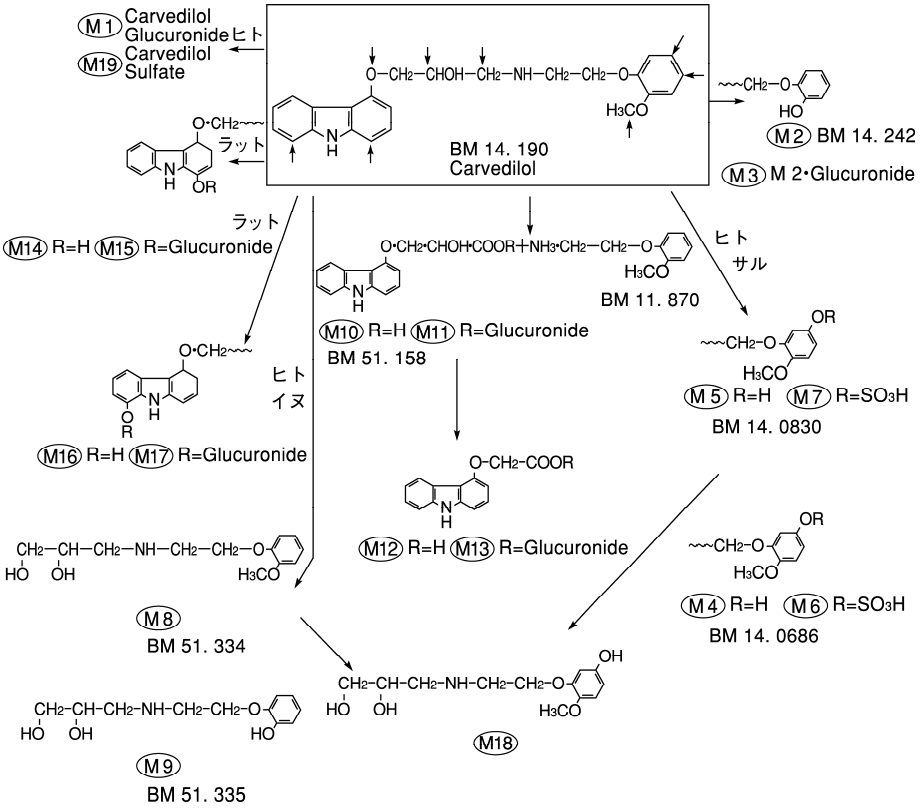
＜参考：外国人データ＞

ドイツにおける試験

1) 血中代謝物

3 例の健康成人男性に ^{14}C-カルベジロール 50mg を経口投与し、血漿及び尿中代謝物を検索し、代謝経路を検討した。投与後 1.5 時間における未変化体の存在率は 9%であった。主代謝物は未変化体グルクロナイド M1（22%）であり、ついで側鎖の段階的酸化開裂で生じた M8（12%）M9（8%）、さらに脱メチル体グルクロナイド M3（5%）、脱メチル体 M2（0.8%）であり、血漿中に 5 つの代謝物が見出された。

カルベジロールを健康成人男性に 20mg 単回経口投与し、呼吸・循環器系への作用がカルベジロールと同程度の脱メチル体（M2）、血漿中の主代謝物である未変化体グルクロナイド（M1）の血漿中濃度推移を測定した。両代謝物とも濃度推移は未変化体と類似していたが、C_{max} は未変化体グルクロナイドで未変化体の約 2.4 倍（モル換算）、脱メチル体で約 1/5 であった。



カルベジロールの推定代謝経路

2) 尿中代謝物

^{14}C-カルベジロール 50mg 単回投与後 12 時間までの蓄積尿中における未変化体の存在率は 1.9%であった。尿中主代謝物は未変化体グルクロナイド M1（32.4%）であり、ついで側鎖の段階的酸化開裂で生じた M10・M11（12.0%）、M8（10.2%）、M8 の脱メチル体 M9（3.0%）、さらにフェニル基が水酸化された異性体 M4（6.4%）、M5（6.4%）、脱メチル体グルクロナイド M3（3%）、脱メチル体（0.3%）、

M10・M11 の酸化物 M12・M13（1.6%）であり、尿中には 13 の代謝物が見出された。

3) 糞中代謝物

カルベジロール 20mg 単回投与後 48 時間までの糞中には未変化体の他、M2、M4 及び M5 の排泄が認められた。

＜参考：動物データ＞

カルベジロールはベンゼン環及びカルバゾール環部分における水酸化、側鎖の酸化的開裂、抱合体生成によって広範に代謝される。各動物種とも代謝物より血漿中の未変化体濃度は低く、また尿中への排泄は微量であった。血漿中代謝物パターンは動物種により若干異なるが、ヒトでは未変化体のグルクロナイド M1 が主代謝物で、未変化体の 2～3 倍高濃度であった。脱メチル体 M2 の呼吸・循環器系への作用はカルベジロールと同程度であるが、動物及びヒトともに血漿中存在率は低く、未変化体の 1/8 程度の濃度で推移した。主排泄経路である胆汁中に、ラットではカルバゾール環の水酸化体である M14、M16 のグロクロナイド M15、M17 が主代謝物として検出された。また、ラット糞中には未変化体、M14、M16 を主代謝物として確認した。ラットではカルバゾール環の水酸化とそれにつづくグルクロン酸抱合が主代謝経路と推定された。一方、サル及びヒト糞中には M14、M16 を検出せず、未変化体及びベンゼン環の水酸化体 M5 を検出した。ラットとサル及びヒトでは代謝経路に種差のあることが推定された。

（「Ⅶ.5.(1) 1) 血中代謝物」参照）

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 [66]

CYP2D6、CYP2C9、CYP3A4、CYP1A2、CYP2E1

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

Möllendorff らは健康成人男性 20 例を対象とした、カルベジロールの薬物動態をみる試験 [64]を行い、カルベジロールの絶対生物学的利用率は約 25%であることを確認した。この値を著者らは、肝での初回通過効果によるものであると推察している。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

ドイツにおける試験

カルベジロールの脱メチル体（M2）にβ受容体遮断作用と弱い血管拡張作用が、またフェノキシ基のパラ位が水酸化されたもの（M4）にカルベジロールと同等のβ受容体遮断作用及びカルベジロールの約 1/3 程度の血管拡張作用が認められた。

しかし、これらは代謝物全体の 1%以下を占めるにすぎず、カルベジロールの薬効に影響を及ぼしているとは考え難い。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排　泄

(1)排泄部位及び経路

カルベジロールは未変化体としては尿中にはほとんど排泄されず、代謝されたのち主に胆汁排泄を介して糞中より排泄される。

1) 単回投与 [56]

健康成人男性にカルベジロール 5、10、20、40、60mg 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いずれも投与量の約 0.1～0.2%と低く、平均腎クリアランスは 20、40、60mg それぞれ、4.3±1.1、4.5±0.5、5.5±1.4mL/min であった。一方、20mg 投与による投与後 48 時間までの糞中未変化体排泄率は約 22.7%であり、大部分が 24 時間以内に排泄された。

2) **反復投与** [56]

健康成人男性にカルベジロールを 20mg、1 日 1 回 14 日間反復経口投与した場合の尿中排泄率は、服薬後 4 時間では検討した各日において、投与量の 0.2%～0.3%とほぼ一定であった。

＜参考：動物データ＞

ラットに ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg 単回経口投与したとき投与後 24 時間には尿中に 4.4%、糞中に 83.0%（総排泄率 87.4%）、48 時間には尿中に 4.5%、糞中に 90.5%（総排泄率 95.0%）排泄された [57]。本薬は胆汁中排泄率が極めて高いことが確認されているので、糞中排泄の大部分は胆汁中排泄由来と推測できる。

サルに ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg を単回経口投与した時の主排泄経路は糞中であり、投与後 10 日までに糞中に投与放射能の 65%が、尿中に 15.7%が排泄された [58]。

ラットに ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復投与した時の累積投与量に対する尿及び糞中放射能排泄率は、尿では投与回数にかかわらず一定であり、糞では 4 回投与以後ほぼ一定であった。21 回投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 3.6%、91.6%に達し、以後 21 回投与後 120 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 3.6%、92.0%とほとんど不変であり、総排泄率は 95.6%であった。この時点では体内に累積投与量の 0.3%が残存していた [59]。

ラットに ^{14}C-カルベジロール 10mg/kg 単回経口投与ないし 1.26mg/kg 静脈内投与後 48 時間までの胆汁中排泄率はそれぞれ 84.9%、89.9%に達した [67]。

(2)排泄率

「**Ⅶ.6.(1)排泄部位及び経路**」参照

(3)排泄速度

「**Ⅶ.2.(2)吸収速度定数**」参照

7. トランスポーターに関する情報

カルベジロールは、P-gp を阻害する作用を有し、P-gp 基質の血中濃度を上昇させる可能性が示唆されている [68]。

8. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

「**Ⅶ.1.(3) 5) ②腎疾患患者**」参照

(3)直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【 警　　告 】

慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者［気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。］
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者［心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。］
3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロックのある患者［症状が悪化するおそれがある。］
4. 心原性ショックの患者［循環不全症が悪化するおそれがある。］
5. 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者［心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。］
6. 非代償性の心不全患者［心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。］
7. 肺高血圧による右心不全のある患者［心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。］
8. 未治療の褐色細胞腫の患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

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. 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。
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。
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。

5. 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。

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。
8. 褐色細胞腫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.2.用法及び用量**」参照）。
9. 「**Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」参照
10. β遮断薬の一般的な注意事項。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

(2) 糖尿病を合併した慢性心不全患者［血糖値が変動するおそれがある。］

(3) 重篤な肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能が悪化するおそれがある。］

(4) 重篤な腎機能障害のある患者［血中濃度の上昇が報告されている（「薬物動態」の項参照）。また、特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。］

(5) 房室ブロック（Ⅰ度）のある患者［房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。］

(6) 徐脈のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

(7) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。］

(8) 過度に血圧の低い患者［血圧をさらに低下させるおそれがある。］

(9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

解説：(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。

(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。

(3) 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[56)]。

(4) 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[54)]。

(5) (6) 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 3.」参照

(7) 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。

(8) 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) 「Ⅷ.9.高齢者への投与」参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

(1) 投与が**長期にわたる場合**は、**心機能検査**（脈拍、血圧、心電図、X 線等）を**定期的に行う**こと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること（本項の(2)参照）。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

(2) **狭心症などの虚血性心疾患を有する患者**において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、 まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるので、**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。

(3) 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。

(4) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、 症状を悪化させることがあるので中止を要する場合は原則として 1～2 週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。

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

(6) 心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全を悪化させる可能性があるので、臨床症状に注意し、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X 線等）を行う等、観察を十分に行うこと。

(7) **慢性心不全の場合**

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

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

解説：(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.13.過量投与**」参照）。

(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。

(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。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。 用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。
血糖降下薬	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	相互に作用が増強され、心不全や低血圧を引き起こすことがある。	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
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	降圧作用が増強することがある。 併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	血圧上昇があらわれることがある。	本剤の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	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[69]。

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C_{max}がそれぞれ約60%低下すると報告されている[70]。

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C_{max}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・効果、用法・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[71]ではジゴキシンの最高血中濃度（C_{max}）、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[72]においても AUC 及び C_{max} が増加したとの報告がある。

利尿降圧剤

ヒドロクロロ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。また、アドレナリン製剤の相互作用では、「非選択性β遮断剤　プロプラノロール等」として注意喚起されていることから、本剤においても記載した。

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

(1)副作用の概要

4. 副作用

〈本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症〉

承認前の調査 1,329 例中報告された副作用は 6.2%（82 例）で、主な副作用はめまい 1.6%（21 件）、全身倦怠感 0.8%（10 件）、眠気 0.8%（10 件）、頭痛 0.6%（8 件）等の精神神経系症状、徐脈 0.6%（8 件）等の循環器症状、発疹 0.7%（9 件）等の過敏症状、喘息様症状 0.2%（2 件）等の呼吸器症状等であった。〔承認時〕

承認後における使用成績調査（6 年間）5,243 例中報告された副作用は 4.7%（246 例）で、主な副作用はめまい 0.8%（44 件）、頭痛 0.4%（20 件）等の精神神経系症状、徐脈 0.6%（31 件）、低血圧 0.5%（27 件）等の循環器症状、悪心 0.2%（11 件）等の消化器症状等であった。〔再審査終了時〕

〈慢性心不全〉

○ **国内データ**：

承認前の調査 259 例中報告された副作用は 40.2%（104 例）で、主な副作用はめまい 8.9%（23 件）等の精神神経系症状、心不全の悪化 9.3%（24 件）、動悸 2.7%（7 件）、徐脈 2.7%（7 件）、血圧低下 1.9%（5 件）等の循環器症状、糖尿病悪化 2.3%（6 件）等の代謝系症状及び全身倦怠感 1.9%（5 件）等のその他の症状等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は血糖値上昇 20.5%（36/176）、尿糖 10.7%（18/169）、総コレステロール上昇 7.0%（13/187）、CK（CPK）上昇 6.2%（11/178）、クレアチニン上昇 4.7%（9/192）等であった（プラセボとの比較試験でプラセボ群より高頻度でみられた項目について記載）。〔承認時〕

承認後における使用成績調査（4 年間）1,732 例中報告された副作用は 11.1%（192 例）で、主な副作用は心不全の悪化 3.5%（60 件）、血圧低下 0.9%（15 件）、徐脈 0.6%（10 件）等の循環器症状、めまい 1.2%（21 件）等の精神神経系症状、糖尿病悪化 0.5%（8 件）等の代謝系症状等であった。〔再審査終了時〕

○ **海外データ**（FDA 申請時データ）：

海外で実施された主に軽症～中等症を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤 6.25～100mg/日を投与された 1,869 例中報告された副作用は 54.9%（1,027 例）で、主な副作用はめまい 21.1%（394 件）、頭痛 4.4%（82 件）等の精神神経系症状、心不全 9.3%（174 件）、低血圧 7.0%（130 件）、徐脈 6.3%（117 件）等の循環器症状、血糖値上昇 2.1%（39 件）、体重増加 3.3%（62 件）等の代謝系症状、呼吸困難 12.0%（225 件）等の呼吸器症状、嘔気 4.0%（74 件）、下痢 3.3%（61 件）等の消化器症状、疲労 16.2%（302 件）、無力症 4.4%（82 件）等のその他の症状等であった。また、海外で実施された重症を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤 6.25～50mg/日を投与された 1,156 例中報告された副作用は 44.1%（510 例）で、主な副作用は無力症 5.5%（64 件）等の一般的全身症状、低血圧 9.3%（107 件）、徐脈 8.3%（96 件）、うっ血性心不全 4.2%（49 件）、失神 3.7%（43 件）等の循環器症状、めまい 16.4%（190 件）、頭痛 2.1%（24 件）等の精神神経系症状、呼吸困難 3.6%（42 件）等の呼吸器症状等であった。

〈頻脈性心房細動〉

持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験において 127 例中報告された副作用は 7.9%（10 例）で、主な副作用は慢性心不全 1.6%（2 件）、LDH 上昇 1.6%（2 件）、及びγ-GTP 上昇 1.6%（2 件）であった。〔承認時〕

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) **重大な副作用**（頻度不明[注)]）

1) 下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行い、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

ア）高度な徐脈

イ）ショック

ウ）完全房室ブロック

エ）心不全

オ）心停止

2) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **アナフィラキシー**：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

解説：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おこすことがある。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。

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（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン等）の変動に注意する。

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。

4) カルベジロールのCCDSの改訂により、Warnings and Precautionsの項に「Severe cutaneous adverse reactions（SCARs）」が記載された。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。

5) 外国で報告があり、注意を要する副作用であるため、記載した。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

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

1) 本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

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

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

2) 慢性心不全

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

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注）自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症

①副作用発現件数一覧

使用成績調査：6年間の成績

	承認時までの成績（%）	使用成績調査（%）	合　計（%）
総　症　例　数	1,329	5,243	6,572
副作用発現症例数	82（6.2）	246（4.7）	328（5.0）
副作用発現件数	114	327	441

	発現件数（%）		
	承認時までの成績	使用成績調査	合　計
皮膚・皮膚付属器障害	**11 例 (0.83)**	**9 例 (0.17)**	**20 例 (0.30)**
湿疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
急性湿疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
じんま疹	1 (0.08)	0	1 (0.02)
そう痒感	3 (0.23)	3 (0.06)	6 (0.09)
苔癬様皮疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	9 (0.68)	2 (0.04)	11 (0.17)
皮疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
薬疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
黄色腫症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	**31 例 (2.33)**	**66 例 (1.26)**	**97 例 (1.48)**
肩こり	2 (0.15)	0	2 (0.03)
頸部硬直	1 (0.08)	0	1 (0.02)
ろれつがまわらない	0	1 (0.02)	1 (0.02)
もうろう状態	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	6 (0.45)	12 (0.23)	18 (0.27)
頭重（感）	2 (0.15)	7 (0.13)	9 (0.14)
頭部不快感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
腓腸筋痙直	1 (0.08)	0	1 (0.02)
手指しびれ（感）	0	3 (0.06)	3 (0.05)
手足のしびれ（感）	1 (0.08)	0	1 (0.02)
めまい	10 (0.75)	27 (0.51)	37 (0.56)
立ちくらみ	3 (0.23)	6 (0.11)	9 (0.14)
ふらつき（感）	8 (0.60)	10 (0.19)	18 (0.27)
ふらふら（感）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
自律神経系障害	**1 例 (0.08)**	**2 例 (0.04)**	**3 例 (0.05)**
口渇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
失神	1 (0.08)	0	1 (0.02)
意識喪失	0	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	**0**	**2 例 (0.04)**	**2 例 (0.03)**
眼のチカチカ	0	1 (0.02)	1 (0.02)
霧視（感）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害	**2 例 (0.15)**	**0**	**2 例 (0.03)**
耳鳴	2 (0.15)	0	2 (0.03)
精神障害	**11 例 (0.83)**	**7 例 (0.1.3)**	**18 例 (0.27)**
眠気	10 (0.75)	1 (0.02)	11 (0.17)
注意力低下	1 (0.08)	0	1 (0.02)
不安	0	1 (0.02)	1 (0.02)
不眠（症）	1 (0.08)	0	1 (0.02)
抑うつ状態	0	2 (0.04)	2 (0.03)
浮遊感	0	2 (0.04)	2 (0.03)
集中力障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害	**11 例 (0.83)**	**32 例 (0.61)**	**43 例 (0.65)**
胃炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔気	0	7 (0.13)	7 (0.11)
悪心	1 (0.08)	3 (0.06)	4 (0.06)
吐き気	0	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔吐	2 (0.15)	1 (0.02)	3 (0.05)
下痢	2 (0.15)	3 (0.06)	5 (0.08)
口内炎	1 (0.08)	0	1 (0.02)
しゃっくり	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胃もたれ感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.03)
食欲不振	0	3 (0.06)	3 (0.05)
食欲減退	0	1 (0.02)	1 (0.02)

	発現件数（%）		
	承認時までの成績	使用成績調査	合　計
胃重圧感	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.03)
胃不快感	1 (0.08)	5 (0.10)	6 (0.09)
下腹部痛	1 (0.08)	0	1 (0.02)
腹痛	0	3 (0.06)	3 (0.05)
腹部不快感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	1 (0.08)	2 (0.04)	3 (0.05)
腹部膨満感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
腹鳴	2 (0.15)	0	2 (0.03)
胃腸症状	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	0	8 例 (0.15)	8 例 (0.12)
肝機能障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
AST（GOT）上昇	0	6 (0.11)	6 (0.09)
ALT（GPT）上昇	0	7 (0.13)	7 (0.11)
代謝・栄養障害	0	17 例 (0.32)	17 例 (0.26)
ALP 上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
LDH 障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
高血糖	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血糖値上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
高コレステロール血症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
総コレステロール上昇	0	2 (0.04)	2 (0.03)
血清コレステロール上昇	0	3 (0.06)	3 (0.05)
高脂血症	0	2 (0.04)	2 (0.03)
高尿酸血症	0	2 (0.04)	2 (0.03)
血中尿酸上昇	0	2 (0.04)	2 (0.03)
低血糖	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿糖	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血清クロール上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
トリグリセライド上昇	0	2 (0.04)	2 (0.03)
HDL コレステロール低下	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心・血管障害（一般）	1 例 (0.08)	43 例 (0.82)	44 例 (0.67)
起立性低血圧	0	2 (0.04)	2 (0.03)
血圧上昇	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.03)
心拡大	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心不全	0	4 (0.08)	4 (0.06)
うっ血性心不全	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心機能低下	0	1 (0.02)	1 (0.02)
低血圧	0	23 (0.44)	23 (0.35)
血圧降下	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血圧低下	0	3 (0.06)	3 (0.05)
血圧変動	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心胸比増大	0	6 (0.11)	6 (0.09)
心拍数・心リズム障害	9 例 (0.68)	42 例 (0.80)	51 例 (0.78)
心室性期外収縮	0	1 (0.02)	1 (0.02)
右脚ブロック	0	1 (0.02)	1 (0.02)
徐脈	8 (0.60)	26 (0.50)	34 (0.52)
洞性徐脈	0	4 (0.08)	4 (0.06)
徐脈傾向	0	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	1 (0.08)	5 (0.10)	6 (0.09)
心室性不整脈	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心房細動	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頻脈	0	1 (0.02)	1 (0.02)
洞性不整脈	0	1 (0.02)	1 (0.02)
洞房ブロック	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血管（心臓外）障害	0	3 例 (0.06)	3 例 (0.05)
脳梗塞	0	1 (0.02)	1 (0.02)
下肢冷感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
四肢冷感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	3 例 (0.23)	21 例 (0.40)	24 例 (0.37)
気管支喘息	0	2 (0.04)	2 (0.03)
喘息状態	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.03)
息切れ	0	3 (0.06)	3 (0.05)
息苦しい	0	2 (0.04)	2 (0.03)
呼吸困難	0	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系疾患	1 (0.08)	0	1 (0.02)
呼吸促進	0	1 (0.02)	1 (0.02)
咳	1 (0.08)	4 (0.08)	5 (0.08)
咳嗽	0	2 (0.04)	2 (0.03)

	発現件数（%）		
	承認時までの成績	使用成績調査	合計
喘鳴	0	3 (0.06)	3 (0.05)
鼻閉	0	2 (0.04)	2 (0.03)
赤血球障害	0	2 例 (0.04)	2 例 (0.03)
貧血	0	2 (0.04)	2 (0.03)
白血球・網内系障害	0	1 例 (0.02)	1 例 (0.02)
白血球減少（症）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害	0	8 例 (0.15)	8 例 (0.12)
血中クレアチニン上昇	0	3 (0.06)	3 (0.05)
蛋白尿	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿失禁	0	1 (0.02)	1 (0.02)
BUN 上昇	0	3 (0.06)	3 (0.05)
夜間頻尿	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿	0	1 (0.02)	1 (0.02)
男性生殖（器）障害	0	1 例 (0.02)	1 例 (0.02)
勃起力減退	0	1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害	20 例 (1.50)	32 例 (0.61)	52 例 (0.79)
顔面浮腫	1 (0.08)	2 (0.04)	3 (0.05)
胸痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部不快感	2 (0.15)	1 (0.02)	3 (0.05)
胸苦しさ	0	1 (0.02)	1 (0.02)
全身浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
疼痛	1 (0.08)	0	1 (0.02)
下肢痛	1 (0.08)	0	1 (0.02)
冷汗	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.03)
易疲労感	0	2 (0.04)	2 (0.03)
疲労	0	3 (0.06)	3 (0.05)
倦怠（感）	0	5 (0.10)	5 (0.08)
気分不良	0	2 (0.04)	2 (0.03)
全身倦怠（感）	10 (0.75)	2 (0.04)	12 (0.18)
不快感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
意欲減退	2 (0.15)	0	2 (0.03)
浮腫	1 (0.08)	2 (0.04)	3 (0.05)
顔のほてり	0	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面潮紅	2 (0.15)	1 (0.02)	3 (0.05)
のぼせ（感）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
下肢浮腫	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.03)
四肢浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
手掌浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
下肢脱力感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
脱力（感）	4 (0.30)	6 (0.11)	10 (0.15)
心不全悪化	0	1 (0.02)	1 (0.02)

②臨床検査値異常変動（承認時までの成績）

臨床検査値異常変動発現症例内訳

	検査項目		発現件数（%）
血液学的検査	赤血球数		3/1203(0.25)
	血色素量		3/1204(0.25)
	ヘマトクリット		3/1200(0.25)
	白血球数		6/1188(0.51)
	白血球分画	好中球	0/ 134
		桿状核好中球	1/ 522(0.19)
		分葉核好中球	0/ 533
		好酸球	5/ 686(0.73)
		好塩基球	0/ 677
		単球	1/ 688(0.15)
		リンパ球	0/ 690
	血小板数		0/1119
血液生化学的検査	ＡＳＴ（ＧＯＴ）		15/1228(1.22)
	ＡＬＴ（ＧＰＴ）		17/1230(1.38)
	Al-P		5/1169(0.43)
	LDH		5/1192(0.42)
	ZTT		0/ 437
	BUN		6/1228(0.49)
	クレアチニン		6/1225(0.49)
	総コレステロール		7/1173(0.60)
	ＨＤＬ-コレステロール		1/ 158(0.63)
	中性脂肪		6/ 626(0.96)
	血糖		6/ 526(1.14)
	尿酸		13/1170(1.11)
	ＣＫ（ＣＰＫ）		17/ 866(1.96)
	Na		0/1195
	K		3/1196(0.25)
	Cl		0/1186
尿検査	蛋白		1/1086(0.09)
	糖		1/1081
	沈渣	赤血球	1/ 818(0.12)
		白血球	0/ 815
		円柱	0/ 765
抗核抗体試験			0/ 56
クームス試験			0/ 59
心電図所見			5/ 566(0.88)
CTR			3/ 604(0.50)

2) 慢性心不全

①副作用発現件数一覧

使用成績調査：4 年間の成績

	承認時までの成績（%）	使用成績調査（%）	合　計（%）
総　症　例　数	259	1,732	1,991
副作用発現症例数	104（40.15）	192（11.09）	296（14.87）
副作用発現件数	151	250	401

副作用の種類	副作用等発現件数[注]（%）	
	承認時までの調査	使用成績調査
感染症及びリンパ系障害	0	1（0.06）
気管支炎	0	1（0.06）
血液及びリンパ系障害	0	4（0.23）
貧血	0	3（0.17）
正色素性正球性貧血	0	1（0.06）
免疫系障害	0	1（0.06）
アナフィラキシーショック	0	1（0.06）
代謝及び栄養障害	7（2.70）	12（0.69）
食欲不振	1（0.39）	0
糖尿病	6（2.32）	8（0.46）
体液貯留	0	1（0.06）
高コレステロール血症	0	1（0.06）
高カリウム血症	0	2（0.12）
高脂血症	0	1（0.06）
精神障害	2（0.77）	1（0.06）
不眠症	2（0.77）	0
神経症	1（0.39）	0
自殺企図	0	1（0.06）
神経系障害	25（9.65）	27（1.56）
灼熱感	1（0.39）	0
脳出血	0	1（0.06）
脳梗塞	2（0.77）	1（0.06）
注意力障害	0	1（0.06）
浮動性めまい	14（5.41）	12（0.69）
体位性めまい	12（4.63）	9（0.52）
頭痛	2（0.77）	0
感覚鈍麻	0	1（0.06）
記憶障害	1（0.39）	0
神経圧迫	0	1（0.06）
傾眠	0	1（0.06）
眼障害	1（0.39）	1（0.06）
眼精疲労	0	1（0.06）
複視	1（0.39）	0
耳及び迷路障害	1（0.39）	1（0.06）
ろう	1（0.39）	0
耳鳴	0	1（0.06）

注：器官別大分類では副作用発現症例数を記載

（次頁に続く）

	承認時までの調査	使用成績調査
心臓障害	49（18.92）	89（5.14）
急性心筋梗塞	0	1（0.06）
心房細動	4（1.54）	3（0.17）
房室ブロック	2（0.77）	0
第二度房室ブロック	0	2（0.12）
徐脈	7（2.70）	10（0.58）
左脚ブロック	2（0.77）	0
右脚ブロック	1（0.39）	0
心不全	24（9.27）	60（3.46）
急性心不全	0	1（0.06）
うっ血性心不全	0	5（0.29）
心肺停止	0	1（0.06）
心拡大	0	4（0.23）
動悸	7（2.70）	2（0.12）
心膜炎	0	1（0.06）
洞不全症候群	0	1（0.06）
洞房ブロック	1（0.39）	0
洞停止	0	1（0.06）
洞性徐脈	0	1（0.06）
上室性頻脈	1（0.39）	0
心室性期外収縮	3（1.16）	0
心室細動	0	1（0.06）
心室性頻脈	2（0.77）	0
血管障害	4（1.54）	10（0.58）
潮紅	1（0.39）	0
高血圧	0	1（0.06）
低血圧	0	6（0.35）
起立性低血圧	3（1.16）	1（0.06）
蒼白	0	1（0.06）
血栓症	0	1（0.06）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	8（3.09）	11（0.64）
喘息	0	5（0.29）
咳嗽	0	1（0.06）
呼吸困難	6（2.32）	2（0.12）
胸水	0	1（0.06）
呼吸窮迫	1（0.39）	0
呼吸不全	0	1（0.06）
夜間呼吸困難	0	1（0.06）
痰貯留	1（0.39）	0

注：器官別大分類では副作用発現症例数を記載

（次頁に続く）

	承認時までの調査	使用成績調査
胃腸障害	9（3.47）	3（0.17）
腹部膨満	0	1（0.06）
上腹部痛	0	1（0.06）
便秘	1（0.39）	0
下痢	1（0.39）	0
胃炎	1（0.39）	0
悪心	4（1.54）	1（0.06）
胃不快感	3（1.16）	0
肝胆道系障害	0	7（0.40）
肝機能異常	0	6（0.35）
肝障害	0	1（0.06）
皮膚及び皮下組織障害	2（0.77）	2（0.12）
紅斑	0	1（0.06）
そう痒症	1（0.39）	1（0.06）
発疹	1（0.39）	0
筋骨格系及び結合組織障害	3（1.16）	3（0.17）
関節痛	1（0.39）	0
関節硬直	1（0.39）	0
関節腫脹	1（0.39）	0
筋力低下	0	1（0.06）
四肢痛	0	1（0.06）
変形性脊椎炎	0	1（0.06）
筋骨格硬直	0	1（0.06）
腎及び尿路障害	3（1.16）	8（0.46）
蛋白尿	0	1（0.06）
腎障害	1（0.39）	1（0.06）
腎不全	0	2（0.12）
急性腎不全	1（0.39）	0
尿閉	1（0.39）	0
糖尿病性腎症	0	1（0.06）
腎機能障害	0	3（0.17）

注：器官別大分類では副作用発現症例数を記載

（次頁に続く）

	承認時までの調査	使用成績調査
全身障害及び投与局所様態	16（6.18）	13（0.75）
胸痛	2（0.77）	0
死亡	0	2（0.12）
疲労	1（0.39）	1（0.06）
異常感	1（0.39）	2（0.12）
倦怠感	6（2.32）	6（0.35）
浮腫	0	1（0.06）
末梢性浮腫	1（0.39）	0
末梢冷感	2（0.77）	0
突然死	3（1.16）	1（0.06）
臨床検査	7（2.70）	36（2.08）
ｱﾗﾆﾝ・ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	－	5（0.29）
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	－	2（0.12）
血中ビリルビン増加	－	1（0.06）
血中コレステロール増加	－	1（0.06）
血中ｸﾚｱﾁﾝﾎｽﾎｷﾅｰｾﾞ増加	－	5（0.29）
血中クレアチニン増加	－	1（0.06）
血中ブドウ糖増加	－	1（0.06）
血中乳酸脱水素酵素増加	－	1（0.06）
血中カリウム増加	－	1（0.06）
血圧低下	5（1.93）	15（0.87）
血圧上昇	1（0.39）	1（0.06）
血中尿素増加	－	1（0.06）
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	－	3（0.17）
グリコヘモグロビン増加	－	1（0.06）
心拍数減少	－	1（0.06）
肝機能検査値異常	－	1（0.06）
赤血球数減少	－	2（0.12）
体重減少	1（0.39）	0
体重増加	－	1（0.06）
脳性ﾅﾄﾘｳﾑ利尿ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ増加	－	2（0.12）
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	－	2（0.12）
心電図変化	－	1（0.06）

副作用の種類はMedDRA/J ver9.0の器官別大分類及び基本語を使用

－：承認時までの調査における臨床検査値異常変動は「**Ⅷ.8.(4) 2) ②臨床検査値異常変動（承認時までの成績）**」参照

注：器官別大分類では副作用発現症例数を記載

②臨床検査値異常変動（承認時までの成績）

			症例数（%）
評価対象症例数			194
異常変動発現症例数			90（46.4）
	検査項目		発現件数[注]（%）
血液学的検査	赤血球数減少		7/192 （3.6）
	血色素量減少		7/192 （3.6）
	ヘマトクリット値減少		7/192 （3.6）
	白血球数増加		6/192 （3.1）
	白血球数減少		1/192 （0.5）
	血小板数減少		2/192 （1.0）
血液生化学的検査	総蛋白低下		3/190 （1.6）
	総ビリルビン上昇		6/185 （3.2）
	AST（GOT）上昇		17/192 （8.9）
	ALT（GPT）上昇		21/191 （11.0）
	γ-GTP 上昇		24/181 （13.3）
	Al-P 上昇		6/183 （3.3）
	Al-P 低下		1/183 （0.5）
	LDH 上昇		18/193 （9.3）
	BUN 上昇		10/191 （5.2）
	クレアチニン上昇		9/192 （4.7）
	尿酸上昇		7/186 （3.8）
	CK（CPK）上昇		11/178 （6.2）
	総コレステロール上昇		13/187 （7.0）
	総コレステロール低下		1/187 （0.5）
	血糖上昇		36/176 （20.5）
	Na 低下		4/191 （2.1）
	K 上昇		5/192 （2.6）
	K 低下		2/192 （1.0）
	Cl 低下		1/191 （0.5）
尿検査	蛋白陽性化		6/169 （3.6）
	糖陽性化		18/169 （10.7）
	沈渣	赤血球増加	3/157 （1.9）
		白血球増加	6/156 （3.8）
		円柱増加	4/149 （2.7）

注：発現件数／臨床検査値評価例数（%）

3) 頻脈性心房細動

承認時の副作用発現件数一覧表（AF 第Ⅲ相試験）

症例数	127 例
副作用発現例数	10 例（7.9%）
副作用発現件数	14 件

副作用の種類	副作用発現件数[注)]（%）
血液およびリンパ系障害	1（0.8%）
免疫性血小板減少性紫斑病	1（0.8%）
神経系障害	1（0.8%）
浮動性めまい	1（0.8%）
心臓障害	2（1.6%）
慢性心不全	2（1.6%）
胃腸障害	1（0.8%）
腹部不快感	1（0.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0.8%）
倦怠感	1（0.8%）
臨床検査	4（3.1%）
AST（GOT）増加	1（0.8%）
ALT（GPT）増加	1（0.8%）
血中 LDH 増加	2（1.6%）
γ-GTP 増加	2（1.6%）
ヘモグロビン減少	1（0.8%）
血中 ALP 増加	1（0.8%）

注）器官別大分類は副作用発現例数

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査における背景因子別副作用を以下に示す。

1) 対象疾患別副作用発現率

対象疾患	症例数	副作用症例数	副作用発現率（%）
本態性高血圧症	4,468	186	4.2
腎実質性高血圧症	101	10	9.9
高血圧症	4,574	197	4.3
狭心症	669	49	7.3

2) 合併症有無別副作用発現率

①高血圧症（4,574 例）

			症例数	副作用症例数	副作用発現率（%）
合併症有無	なし		1,876	54	2.9
	あり		2,591	137	5.3
合併疾患	肝臓	なし	4,003	168	4.2
		あり	536	29	5.4
	腎臓	なし	4,244	174	4.1
		あり	289	22	7.6
	心臓	なし	3,678	150	4.1
		あり	853	46	5.4
	糖尿病	なし	4,034	172	4.3
		あり	500	25	5.0

②狭心症（669 例）

			症例数	副作用症例数	副作用発現率（%）
合併症有無	なし		157	12	7.6
	あり		501	37	7.4
合併疾患	肝臓	なし	606	42	6.9
		あり	62	7	11.3
	腎臓	なし	628	44	7.0
		あり	39	5	12.8
	心臓	なし	510	30	5.9
		あり	150	19	12.7
	糖尿病	なし	526	41	7.8
		あり	138	8	5.8

3) 重症度別副作用発現率

高血圧症（4,574 例）

		症例数	副作用症例数	副作用発現率（%）
重症度分類（WHO 基準）	Ⅰ期	2,713	104	3.8
	Ⅱ期	1,037	41	4.0
	Ⅲ期	586	45	7.7

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

10.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(1) **重大な副作用**（頻度不明[注)]）

1) 下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行い、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

イ）ショック

5) **アナフィラキシー**：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

4. 副作用

(2) **その他の副作用**

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

1) 本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
過敏症	発疹等	そう痒感等	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

2) 慢性心不全

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
過敏症	そう痒感等	発疹	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注）自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

試験法：特別な方法は定められていない。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、重篤な肝機能障害患者で血中濃度の上昇が認められている。高齢者では肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり、また過度な降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ことから、高齢者に使用する場合は低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。

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

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[22)]。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約 900 倍（300mg/kg）で黄体数の減少及び骨格異常（13 肋骨の短小）の増加が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

解説：(2) ラット乳汁に比較的高濃度の移行が認められた（「**Ⅶ.4.(3)乳汁への移行性**」参照）。

11.小児等への投与

7. 小児等への投与

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

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

8. 過量投与

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

処置：過量投与の場合は、本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい。

(1) 過度の徐脈：アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用する。

(2) 心不全、低血圧：強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。

(3) 気管支痙攣：β_2刺激薬又はアミノフィリンを静注する。

(4) 痙攣発作：ジアゼパムを徐々に静注する。

14.適用上の注意

9. 適用上の注意

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

15.その他の注意

該当しない

16.その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験 [73)]

カルベジロールの一般薬理試験を、プロプラノロールを対照に行った。プロプラノロールは、臨床上幅広く使用されている非選択的β遮断薬である。カルベジロールの一般薬理作用は、概ねプロプラノロールに比しやや弱いものであり、臨床面で、これらの作用が副作用として発現する可能性は低いと思われた。

1) 中枢神経系に対する作用

300mg/kg の経口投与では、マウスの一般症状で認知力、運動性の低下、よろめき歩行及び筋緊張の低下等の症状が認められた。また、100 及び 300mg/kg の経口投与では、マウスで自発運動量の減少及び麻酔増強作用が認められた。一般症状及び自発運動量に対する作用は、プロプラノロールと比較して、総じて軽度であった。

0.2 及び 0.6mg/kg の静脈内投与では、ネコの自発脳波にプロプラノロールと類似した覚醒パターンの発現が認められた。

2) 自律神経系に対する作用

ラットにおける静脈内投与で、0.06～0.2mg/kg ではアセチルコリンによる降圧反応の増強が、また、2 及び 6mg/kg ではノルアドレナリンによる昇圧反応の抑制が認められた。

3) 呼吸・循環系に及ぼす影響

麻酔イヌにおいて、0.06～0.6mg/kg の静脈内投与では血圧下降、心拍数減少、心収縮力抑制及び股動脈血流量増加作用を示した。0.6mg/kg では呼吸数の増加、呼吸速度（振幅）の抑制が認められた。これらの作用をプロプラノロールのそれと比較すると、心拍数減少作用は弱く、血圧下降作用は強かった。

4) 平滑筋に対する作用

モルモット摘出回腸の自動運動ならびにアセチルコリン、ヒスタミン、ニコチン、セロトニン及び $BaCl_2$ による回腸の収縮に対する抑制、ラット摘出非妊娠・妊娠子宮の自動運動に対する抑制、モルモット摘出気管の収縮、ヒスタミンによる気管収縮の抑制などが認められた。これらの作用は、プロプラノロールでも同様に認められた。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験 [74)]

［LD_{50} 値］ （mg/kg）

動物	投与経路	雄	雌
マウス	経口	＞8000	＞8000
	腹腔内	1610	1809
ラット	経口	＞8000	＞8000
	腹腔内	1276	1351
イヌ	経口	1000 以上	

(2)反復投与毒性試験

1) 13 週間投与（ラット、イヌ）[75,76]

カルベジロールをラット、イヌに 13 週間連続経口投与した。

ラットにおいては、30、100、300mg/kg を投与し、100mg/kg 群以上の各群に、カリウムの高値、脾の重量増加を伴ううっ血等が認められた。300mg/kg 群では、これら変化に加え、肝重量増加、総胆管拡張、胆管増生、ALP、ロイシンアミノペプチターゼ、総ビリルビン（雌）及び総コレステロールの上昇を認めた。これら変化は 5 週間の休薬後軽減ないし消失した。したがって本試験条件下における無影響量は 30mg/kg と推定された[75]。

イヌにおいては、10、50、250mg/kg を投与し、50mg/kg 以上の群に眼瞼下垂、カリウムの高値（雄）、脾のうっ血がみられ、250mg/kg 群にはこれらに加え、体重増加抑制、肝重量増加が認められたが、ラットの高用量群にみられた肝－胆管系への影響は明らかではなかった。したがって、本試験条件下における無影響量は 10mg/kg と推定された[76]。

2) 12 ヵ月投与（イヌ）及び 18 ヵ月投与（ラット）

カルベジロールをラットに 18 ヵ月間、ビーグル犬に 12 ヵ月間経口投与した。

ラットにおいては、200、600、1700、5000ppm（10、31、89、261mg/kg：雌雄の平均）を混餌投与し、600ppm 以上の群にトリグリセライドの上昇、胆管増生、結節性肝細胞過形成及び心筋の間質性細胞浸潤が対照群に比べ増加した。1700ppm 以上の群に体重増加抑制傾向がみられた。5000ppm 群ではこれら変化に加え、感情鈍麻、眼瞼下垂、皮毛の荒れ、摂餌量の減少、クレアチニン・コレステロール・ALP の上昇（雌のみ）がみられた。血液、血液生化学検査のいくつかのパラメーターで一過性上昇が認められた。以上の一般状態、臨床検査の値は休薬後ほぼ回復した。したがって、本試験条件下における無影響量は 200ppm と推定された。

イヌにおいては、10、30、100、300mg/kg を投与した。一般状態では、30mg/kg 以上の各群に嘔吐、下痢がみられ、100mg/kg 以上の各群に摂餌量の減少が認められた。300mg/kg では、これら変化に加え、軽度の眼瞼下垂及び心拍数の減少がみられた。病理学的検査では肝の相対重量の増加傾向が 30mg/kg 以上の群に用量相関性を伴って認められ、胆管の増生が 10mg/kg 群を除く各群にみられ、100、300mg/kg 群ではその程度、頻度とも増加した。しかし、10mg/kg 群にはこれら変化は認められず、無影響量は 10mg/kg と推定された。

(3)生殖発生毒性試験

ラット、ウサギいずれの動物においても催奇形作用は認められなかった。ラット繁殖試験で妊娠率の低下、黄体数の減少、13 肋骨の短小の増加が、ラット器官形成期投与試験で死産児数の増加が、また、ラット周産期・授乳期投与試験で新生児生存率の低下がみられたが、これらは 300mg/kg/日又は 200mg/kg/日の高用量でのみ認められた。

(4)その他の特殊毒性

1) 癌原性

マウスに 20～200mg/kg/日で雌は 97 週、雄は 114 週、ラットに 10～80mg/kg/日を 2 年間経口（混餌）投与した実験で、発癌性は認められていない。

2) 変異原性

復帰変異試験（微生物）、*in vitro* 染色体異常試験（ヒトリンパ球）、*in vitro* 染色体異常試験（ハムスター）、遺伝子突然変異試験（ハムスター）のいずれにおいても変異原性は認められていない。

3) 抗原性

全身アナフィラキシー試験（モルモット）、IgE 抗体産生試験（マウス）で、抗原性は認められていない[77]。

＜参考：類縁物質の毒性＞

アーチスト錠 1.25mg 及び 2.5mg の安定性試験において、製剤中類縁物質の増加が認められたことから、一般毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

以下の試験では、被験物質として、アーチスト錠の規格外製剤又はこの製剤から抽出した主薬と類縁物質の混合物を使用した。規格外製剤とは苛酷条件下に保存して主薬を大幅に分解させた製剤で、総類縁物質として 3.1%含有するものを使用した。

1) **一般毒性試験**

アーチスト錠の規格外製剤あるいは規格内製剤を、それぞれ主薬（類縁物質含む）として 40 及び 200mg/kg/日の用量で雄性ラットに 2 週間経口投与し、毒性学的影響を比較した。

その結果、両製剤ともに、眼瞼下垂、心指数の低下、QTc の短縮、血清コリンエステラーゼの上昇、肝及び脾重量増加ならびに顎下腺重量減少が観察されたが、 規格外製剤において毒性の増強はみられなかった。また、規格外製剤でのみ観察されるような、新たな毒性変化は認められなかった。

以上より、製剤中類縁物質はアーチスト錠の安全性に影響を及ぼさないと推測した。

2) **遺伝毒性試験**

アーチスト錠規格外製剤から抽出した主薬と類縁物質の混合物について、S. typhimurium 及び E. coli を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター肺由来細胞株を用いた染色体異常試験を実施した。

その結果、 代謝活性化処理の有無に関わらず復帰突然変異試験は陰性であったが、染色体異常試験では代謝活性化処理により陽性を示した。そこで、 アーチスト錠規格外製剤を、主薬（類縁物質含む）として 50、100 及び 200mg/kg の用量で雄性ラットに 2 日間経口投与し、*in vivo* での小核誘発作用について検討したところ、結果は陰性であった。

以上より、製剤中類縁物質が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと推測した。

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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

Ⅷ.2.重要な基本的注意

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

及び「**Ⅷ.14.適用上の注意**」参照

患者向医薬品ガイド：有り　　くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包　装

アーチスト錠 1.25mg　（PTP）100 錠

アーチスト錠 2.5mg　（プラスチックボトル）500 錠

（PTP）100 錠　　420 錠（14 錠×30）　　500 錠

アーチスト錠 10mg　（プラスチックボトル）500 錠

（PTP）100 錠　　420 錠（14 錠×30）　　500 錠

アーチスト錠 20mg　（PTP）100 錠

（日本薬局方カルベジロール錠）

7. 容器の材質

＜アーチスト錠 1.25mg＞

PTP：アルミニウム・ポリプロピレン（PTP）、アルミニウム・ポリエチレン（袋）、紙（箱）

＜アーチスト錠 2.5mg＞
プラスチックボトル：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）、ポリエチレン（詰め物）、紙（箱）
PTP：アルミニウム・ポリプロピレン（PTP）、アルミニウム・ポリエチレン（袋）、紙（箱）
＜アーチスト錠 10mg＞
プラスチックボトル：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）、ポリエチレン（詰め物）、紙（箱）
PTP：アルミニウム・ポリプロピレン（PTP）、ポリプロピレン（バンド）、紙（箱）
＜アーチスト錠 20mg＞
PTP：アルミニウム・ポリプロピレン（PTP）、ポリプロピレン（バンド）、紙（箱）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：ビソプロロールフマル酸塩、アロチノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩　等

9. 国際誕生年月日

1990 年 4 月 18 日（ベルギー）

10.製造販売承認年月日及び承認番号

アーチスト錠 1.25mg	製造販売承認年月日	2002 年 10 月 8 日
	承 認 番 号	21400AMZ00625
アーチスト錠 2.5mg	製造販売承認年月日	2002 年 10 月 8 日
	承 認 番 号	21400AMZ00626
アーチスト錠 10mg	製造販売承認年月日	1993 年 1 月 19 日
	承 認 番 号	20500AMZ00009
アーチスト錠 20mg	製造販売承認年月日	1993 年 1 月 19 日
	承 認 番 号	20500AMZ00010

11.薬価基準収載年月日

アーチスト錠 1.25mg：2002 年 12 月 6 日
アーチスト錠 2.5mg：2002 年 12 月 6 日
アーチスト錠 10mg：1993 年 3 月 19 日
アーチスト錠 20mg：1993 年 3 月 19 日

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2002 年 10 月 8 日　慢性心不全の効能追加
2015 年 8 月 24 日　頻脈性心房細動の効能追加

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2002 年 3 月 18 日（高血圧・狭心症の効能における再審査）
内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない
再審査結果公表年月日：2010 年 3 月 24 日（慢性心不全の効能における再審査）
内容：薬事法第 14 条第 2 項 3 号のいずれにも該当しない

14.再審査期間

再審査期間（高血圧・狭心症）：6 年間［1993 年 1 月 19 日～1999 年 1 月 18 日（終了）］

再審査期間（慢 性 心 不 全）：4 年間［2002 年 10 月 8 日～2006 年 10 月 7 日（終了）］

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
アーチスト錠 1.25mg	1151015020101（PTP100 錠）	2149032F3024	610462039
アーチスト錠 2.5mg	1151022020301（プラスチックボトル 500 錠） 1151022020101（PTP100 錠） 1151022020201（PTP420 錠） 1151022020102（PTP500 錠）	2149032F4020	610462040
アーチスト錠 10mg	1029970020301（プラスチックボトル 500 錠） 1029970020101（PTP100 錠） 1029970020201（PTP420 錠） 1029970020102（PTP500 錠）	2149032F1021	612140702
アーチスト錠 20mg	1029987020101（PTP100 錠）	2149032F2028	612140703

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文　献

1. 引用文献

1) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989;66(5):1660-1666
2) 吉永　馨ほか：臨床と研究 1989;66(11):3684-3692
3) 熊原雄一ほか：臨床と研究 1989;66(12):3968-3982
4) 五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990;67(3):965-984
5) 武田忠直ほか：臨床と研究 1990;67(1):312-324
6) 早川弘一ほか：診断と治療 1990;78(7):1799-1815
7) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990;67(2):618-631
8) Hori M, et al.：Am Heart J 2004;147(2):324-330
9) Packer M, et al.：N Engl J Med 1996;334(21):1349-1355
10) Packer M, et al.：N Engl J Med 2001;344(22):1651-1658
11) 社内資料：持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における心拍数減少効果
12) 安島春洋ほか：臨床薬理 1990;21(2):391-400
13) 安島春洋ほか：臨床薬理 1990;21(2):401-413
14) Tsukiyama H, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):48-54
15) Kuriyama Y, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1990;38(Suppl 2): S 120- S 121
16) Tomita K and Marumo F：J Cardiovasc Pharmacol 1992;19(Suppl 1): S 97- S 101
17) Nagakawa Y, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1990;38(Suppl 2): S 115- S 119
18) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989;66(5):1618-1621
19) Seguchi H, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1990;38(Suppl 2): S 139- S 142
20) 五島雄一郎ほか：老年医学 (Geriat Med) 1989;27(11):1691-1704
21) 百村伸一ほか：臨床と研究 2002;79(8):1443-1462
22) 荻原俊男ほか：臨床と研究 1989;66(7):2265-2277
23) 保嶋　実ほか：臨床と研究 1990;67(2):658-674
24) 高畠利一ほか：臨床と研究 1990;67(4):1263-1268
25) Rittinghausen R：Drugs 1988;36(Suppl 6):92-101
26) Kohno M, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):129-135
27) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990;67(3):985-995
28) 五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990;67(6):1869-1894
29) 吉永　馨ほか：臨床と研究 1992;69(8):2593-2617
30) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990;67(2):632-648
31) 武田忠直ほか：診断と治療 1994;82(3):506-522
32) 賀来　俊ほか：老年医学 (Geriat Med) 1990;28(2):293-303
33) 三木茂裕ほか：日本透析医学会雑誌 1991;24(4):515-521
34) Bruns LA, et al.：J Pediatr 2001;138(4):505-511
35) 森　義弘ほか：臨床医薬 2007;23(12):1051-1072
36) 飯塚智子ほか：臨床医薬 2007;23(10):889-906
37) 飯塚智子ほか：臨床医薬 2007;23(12):1073-1087
38) 銭村奈津子ほか：臨床医薬 2007;23(10):907-922

39) Sponer G, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 1987;9(3):317-327
40) Tomlinson B, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):37-47
41) 都築雅人ほか：臨床薬理 1990;21(3):521-534
42) Hashimoto H, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 1991;18(Suppl 4): S 22- S 28
43) Ruffolo RR Jr, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1990;38(Suppl 2): S 112- S 114
44) Lahiri A, et al.：Am J Cardiol 1987;59(8):769-774
45) Kohno M, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):165-168
46) Nakamoto H, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):160-164
47) Tamaki T, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):155-159
48) Hattori Y, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 1989;13(4):572-579
49) Kawada T, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 1990;16(1):147-153
50) 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
51) 岸田　浩ほか：診断と治療 1989;77(11):3024-3032
52) Feuerstein GZ, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 1992;19(Suppl 1): S 138- S 141
53) Mishima T, et al.：Circulation 2000;102(18):534-534
54) Maggi E, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 1996;27(4):532-538
55) Yue TL, et al.：J Pharmacol Exp Ther 1992;263(1):92-98
56) 藤巻正慶ほか：臨床薬理 1990;21(2):415-424
57) 伯水英夫ほか：薬物動態 1989;4(6):637-649
58) 藤巻正慶ほか：薬物動態 1989;4(6):693-701
59) 伯水英夫ほか：薬物動態 1989;4(6):651-665
60) Hakusui H and Fujimaki M：Drugs 1988;36(Suppl 6):144-147
61) Neugebauer G, et al.：Drugs 1988;36(Suppl 6):148-154
62) Rudorf JE and Ehmer B：Drugs 1988;36(Suppl 6):113-117
63) von Möllendorff E, et al.：Eur J Clin Pharmacol 1987;33(5):511-513
64) 伯水英夫ほか：薬物動態 1989;4(6):679-691
65) 藤巻正慶ほか：薬物動態 1989;4(6):673-677
66) Oldham HG and Clarke SE：Drug Metab Dispos 1997;25(8):970-977
67) 藤巻正慶、伯水英夫：薬物動態 1989;4(6):667-671
68) 澤田康文、玉木啓文：日本医事新報 2014;(4698):43-47
69) Kaijser M, et al.：Clin Transplant 1997;11(6):577-581
70) Ruffolo RR Jr, et al.：J Hum Hypertens 1993;7(Suppl 1):S2-S15
71) De Mey C, et al.：Br J Clin Pharmacol 1990;29(4):486-490
72) Wermeling DP, et al.：Pharmacotherapy 1994;14(5):600-606
73) Hirohashi M, et al.：Arzneimittelforschung 1990;40(7):735-746
74) 野村　護ほか：医薬品研究 1989;20(6):1181-1190
75) 柿畑耕司ほか：医薬品研究 1989;20(6):1191-1208
76) 柿畑耕司ほか：医薬品研究 1989;20(6):1209-1219
77) 竹本　稔ほか：医薬品研究 1990;21(4):547-558

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カルベジロールは、1990 年にベルギーで承認されて以来、2018 年 4 月現在、約 70 以上の国で高血圧、狭心症、慢性心不全等の効能・効果で承認されている。主な販売国は、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、チリ、チェコ、エクアドル、エジプト、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、ハンガリー、アイルランド、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、ロシア連邦、シンガポール、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、タイ、アラブ首長国連邦、ベトナム、米国、英国などである。

（2018 年 4 月現在）

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書（COREG-carvedilol tablet, film coated: GlaxoSmithKline LLC, 2017 年 9 月）	**1 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 *[see Drug Interactions (7.4), Clinical Studies(14.1)]*. **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) *[see Clinical Studies (14.2)]*. **1.3 Hypertension** COREG is indicated for the management of essential hypertension *[see Clinical Studies (14.3, 14.4)]*. It can be used alone or in combination with other antihypertensive agents, especially thiazide-type diuretics *[see Drug Interactions (7.2)]*. **2 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 ß-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 *[see Contraindications (4)]*.
英国の SPC（Carvedilol 12.5 mg film-coated tablets：Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd., 2017 年 9 月）	**4. Clinical particulars** **4.1 Therapeutic indications** Essential hypertension Chronic stable angina pectoris Adjunctive treatment of moderate to severe stable chronic heart failure **4.2 Posology and method of administration** Oral use.

	Essential Hypertension Carvedilol may be used for the treatment of hypertension alone or in combination with other antihypertensives, especially thiazide diuretics. Once daily dosing is recommended, however the recommended maximum single dose is 25 mg and the recommended maximum daily dose is 50 mg. *Adults:* The recommended initial dose is 12.5 mg once a day for the first two days. Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg/day. If necessary, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely. *Elderly:* The recommended initial dose in hypertension is 12.5 mg once a day which may also be sufficient for continued treatment. However, if the therapeutic response is inadequate at this dose, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely. **Chronic stable angina pectoris:** A twice-daily regimen is recommended. *Adults* The recommended initial dosage is 12.5 mg twice a day for the first two days. Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg twice a day. If necessary, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely to the recommended maximum dose of 100 mg a day divided into two doses (twice daily). *Elderly* The recommended initial dose is 12.5 mg twice daily for two days. Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg twice daily, which is the recommended maximum daily dose. **Heart Failure:** Carvedilol is given in moderate to severe heart failure in addition to conventional basic therapy with diuretics, ACE inhibitors, digitalis, and/or vasodilators. The patient should be clinically stable (no change in NYHA-class, no hospitalisation due to heart failure) and the basic therapy must be stabilized for at least 4 weeks prior to treatment. Additionally the patient should have a reduced left ventricular ejection fraction and heart rate should be > 50 bpm and systolic blood pressure > 85 mm Hg (see section 4.3). The initial dose is 3.125 mg twice a day for two weeks. If this dose is tolerated, the dose may be increased slowly with intervals of not less than two weeks up to 6.25 mg twice a day, then up to 12.5 mg twice a day and finally up to 25 mg twice a day. The dosage should be increased to the highest tolerable level. The recommended maximum dosage is 25 mg twice a day for patients with a body weight of less than 85 kg, and 50 mg twice a day for patients with a body weight above 85 kg, provided that the heart failure is not severe. A dose increase to 50 mg twice daily should be performed carefully under close medical supervision of the patient. Transient worsening of symptoms of heart failure may occur at the beginning of treatment or due to a dose increase, especially in patients with severe heart failure and/or under high dose diuretic treatment. This does usually not call for discontinuation of treatment, but dose should not be increased. The patient should be monitored by a physician/cardiologist for two hours after starting treatment or increasing the dose. Before each dose increase, an examination should be performed for potential symptoms of worsening heart failure or for symptoms of excessive vasodilatation (e.g. renal function, body weight, blood pressure, heart rate and

	rhythm). Worsening of heart failure or fluid retention is treated by increasing the dose of diuretic, and the dose of carvedilol should not be increased until the patient is stabilized. If bradycardia appears or in case of lengthening of AV conduction, the level of digoxin should first be monitored. Occasionally it may be necessary to reduce the carvedilol dose or temporarily discontinue treatment altogether. Even in these cases, carvedilol dose titration can often be successfully continued. Renal function, thrombocytes and glucose (in case of NIDDM and/or IDDM) should be monitored regularly during dose titration. However, after dose titration the frequency of monitoring can be reduced. If carvedilol has been withdrawn for more than two weeks, the therapy should be reinitiated with 3.125 mg twice a day and increased gradually according to the above recommendations. *Renal insufficiency* Dosage must be determined for each patient individually, but according to pharmacokinetic parameters there is no evidence that dose adjustment of carvedilol in patients with renal impairment is necessary. *Moderate hepatic dysfunction* Dose adjustment may be required. *Pediatric population (< 18 years)* Carvedilol is not recommended for the use in children below 18 years of age due to insufficient data on the efficacy and safety of carvedilol. *Elderly* Elderly patients may be more susceptible to the effects of carvedilol and should be monitored more carefully. As with other beta-blockers and especially in patients with coronary disease, the withdrawal of carvedilol should be done gradually (see section 4.4). *Methods of administration* The tablets should be taken with the adequate supply of fluid. It is recommended that heart failure patients take their carvedilol medication with food to allow the absorption to be slower and the risk of orthostatic hypotension to be reduced.

本邦における効能・効果、用法・用量は下記のとおりである。

【効能・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

【用法・用量】

○本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症
カルベジロールとして、通常、成人 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○狭心症

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

○虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

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

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

○頻脈性心房細動

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

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）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	C （Carvedilol Sandz 6.25/12.5/25 mg tablets：Sandoz Pty Ltd, 2015 年 12 月）	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.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書（COREG-carvedilol tablet, film coated：GlaxoSmithKline LLC, 2017 年 9 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** Risk Summary Available data regarding use of COREG in pregnant women are insufficient to determine whether there are drug-associated risks of adverse developmental outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy. The use of beta blockers during the third trimester of pregnancy may increase the risk of hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression in the neonate *[see Clinical Considerations]*. In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental outcomes at clinically relevant doses *[see Data]*. Oral administration of carvedilol to pregnant rats during organogenesis resulted in post-implantation loss, decreased fetal body weight, and an increased frequency of delayed fetal skeletal development at maternally toxic doses that were 50 times the maximum recommended human dose (MRHD). In addition, oral administration of carvedilol to pregnant rabbits during organogenesis resulted in increased post-implantation loss at doses 25 times the MRHD *[see Data]*. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss,

	or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk:* Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly. *Fetal/Neonatal Adverse Reactions:* Neonates of women with hypertension who are treated with beta-blockers during the third trimester of pregnancy may be at increased risk for hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression. Observe newborns for symptoms of hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression and manage accordingly. Data *Animal Data:* Studies performed in rats and rabbits given carvedilol during fetal organogenesis revealed increased post-implantation loss in rats at a maternally toxic dose of 300 mg per kg per day (50 times the MRHD as mg per m2) and in rabbits (in the absence of maternal toxicity) at doses of 75 mg per kg per day (25 times the MRHD as mg per m2). In the rats, there was also a decrease in fetal body weight at 300 mg per kg per day (50 times the MRHD as mg per m2) accompanied by an increased incidence of fetuses with delayed skeletal development. In rats, the no-effect level for embryo-fetal toxicity was 60 mg per kg per day (10 times the MRHD as mg per m2); in rabbits, it was 15 mg per kg per day (5 times the MRHD as mg per m2). In a pre- and post-natal development study in rats administered carvedilol from late gestation through lactation, increased embryo-lethality was observed at a maternally toxic dose of 200 mg per kg per day (approximately 32 times the MRHD as mg per m2), and pup mortality and delays in physical growth/development were observed at 60 mg per kg per day (10 times the MRHD as mg per m2) in the absence of maternal toxicity. The no-effect level was 12 mg per kg per day (2 times the MRHD as mg per m2). Carvedilol was present in fetal rat tissue. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of carvedilol in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Carvedilol is present in the milk of lactating rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for COREG and any potential adverse effects on the breastfed infant from COREG or from the underlying maternal condition.
英国の SPC（Carvedilol 12.5 mg film-coated tablets：Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd., 2017 年 9 月）	**4. Clinical particulars** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are no adequate data from the use of carvedilol in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Beta-blockers reduce placental perfusion which may result in intrauterine fetal death and immature and premature deliveries. In addition, adverse reactions (especially

	hypoglycaemia, hypotension, bradycardia, respiratory depression and hypothermia) may occur in the fetus and neonate. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the postnatal period. Carvedilol should not be used during pregnancy unless clearly necessary (that is if the potential benefit for the mother outweighs the potential risk for the fetus/neonate). The treatment should be stopped 2-3 days before expected birth. If this is not possible the new-born has to be monitored for the first 2-3 days of life. Breastfeeding Carvedilol is lipophilic and according to results from studies with lactating animals, carvedilol and its metabolites are excreted in breast milk and, therefore, mothers receiving carvedilol should not breast-feed. **5. Pharmacological properties** **5.3 Preclinical safety data** Carvedilol demonstrated no mutagenic or carcinogenic potential. High doses of carvedilol impaired fertility and affected pregnancy in rats (increased resorptions). Decreased fetal weight and delayed skeletal development were also seen in rats. Embryotoxicity (increased post-implantation loss) occurred in rats and rabbits.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約 900 倍（300mg/kg）で黄体数の減少及び骨格異常（13 肋骨の短小）の増加が報告されている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。］

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書（COREG-carvedilol tablet, film coated：GlaxoSmithKline LLC, 2017 年 9 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric use** Effectiveness of COREG in patients younger than 18 years of age has not been established. In a double-blind trial, 161 children (mean age 6 years; range: 2 months to 17 years; 45% younger than 2 years) with chronic heart failure [NYHA class II-IV, left ventricular ejection fraction less than 40% for children with a systemic left ventricle (LV), and moderate-severe ventricular dysfunction qualitatively by echo for those with a systemic ventricle that was not an LV] who were receiving standard background treatment were randomized to placebo or to 2 dose levels of carvedilol. These dose levels produced placebo-corrected heart rate reduction of 4 to 6 heart beats per minute, indicative of β-blockade activity. Exposure appeared to be lower in pediatric subjects than adults. After 8 months of follow-up, there was no significant effect of treatment on clinical outcomes. Adverse reactions in this trial that occurred in greater than 10% of subjects treated with COREG and at twice the rate of placebo-treated subjects included chest pain (17% versus 6%), dizziness (13% versus 2%), and dyspnea (11% versus 0%).
英国の SPC（Carvedilol 12.5 mg film-coated tablets：Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd., 2017 年 9 月）	**5. Pharmacological properties** **5.2 Pharmacokinetic properties** Use in pediatrics The available information on pharmacokinetics in subjects younger than 18 years is limited.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

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

XIII. 備　　考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132

ARTT8IF0116
2018 年 7 月改訂