# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

慢性心不全治療剤
日本薬局方　カルベジロール錠
**カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」**

慢性心不全治療剤　頻脈性心房細動治療剤
日本薬局方　カルベジロール錠
**カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」**

CARVEDILOL TABLETS 1.25mg “TOWA” /
TABLETS 2.5mg “TOWA”

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

持続性高血圧・狭心症治療剤　頻脈性心房細動治療剤
日本薬局方　カルベジロール錠
**カルベジロール錠 20mg「トーワ」**

CARVEDILOL TABLETS 10mg “TOWA” /
TABLETS 20mg “TOWA”

| 販売名 | カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」 | カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」 | カルベジロール錠 10mg「トーワ」 | カルベジロール錠 20mg「トーワ」 |
|---|---|---|---|---|
| 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)]<br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること | | | |
| 規格・含量 | 1 錠中<br>日局 カルベジロール<br>1.25mg 含有 | 1 錠中<br>日局 カルベジロール<br>2.5mg 含有 | 1 錠中<br>日局 カルベジロール<br>10mg 含有 | 1 錠中<br>日局 カルベジロール<br>20mg 含有 |
| 一般名 | 和名：カルベジロール（JAN）<br>洋名：Carvedilol（JAN）、carvedilol（INN） | | | |
| 製造販売承認年月日 | 2016 年 2 月 15 日 | | 2013 年 2 月 15 日 | |
| 薬価基準収載年月日 | 2016 年 6 月 17 日 | | 2013 年 6 月 21 日 | |
| 販売開始年月日 | 2016 年 6 月 17 日 | | 2002 年 7 月 5 日 | |
| 製造販売（輸入）・提携・販売会社名 | 製造販売元：東和薬品株式会社 | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | | |
| 問い合わせ窓口 | 東和薬品株式会社　学術部 DI センター<br>TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379<br>https://med.towayakuhin.co.jp/medical/ | | | |

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## １．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## ２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## ３．ＩＦの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

## ４．利用に際しての留意点

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

（2020 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．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……1
6．RMP の概要 ……1

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

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

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……4
1．剤形 ……4
2．製剤の組成 ……5
3．添付溶解液の組成及び容量 ……5
4．力価 ……5
5．混入する可能性のある夾雑物 ……5
6．製剤の各種条件下における安定性 ……6
7．調製法及び溶解後の安定性 ……13
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……13
9．溶出性 ……14
10. 容器・包装 ……20
11. 別途提供される資材類 ……21
12. その他 ……21

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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……27
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……27
2．薬理作用 ……27

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……29
1．血中濃度の推移 ……29
2．薬物速度論的パラメータ ……33
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……33
4．吸収 ……33
5．分布 ……33
6．代謝 ……34
7．排泄 ……34
8．トランスポーターに関する情報 ……34
9．透析等による除去率 ……34
10. 特定の背景を有する患者 ……34
11. その他 ……35

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……36
1．警告内容とその理由 ……36
2．禁忌内容とその理由 ……36
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……36
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……36
5．重要な基本的注意とその理由 ……36
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……37
7．相互作用 ……38
8．副作用 ……40
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……41
10. 過量投与 ……42
11. 適用上の注意 ……42
12. その他の注意 ……42

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……43
1．薬理試験 ……43
2．毒性試験 ……43

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……44
1．規制区分 ……44
2．有効期間 ……44
3．包装状態での貯法 ……44
4．取扱い上の注意 ……44
5．患者向け資材 ……44
6．同一成分・同効薬 ……44
7．国際誕生年月日 ……44
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……44
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……46
11. 再審査期間 ……46
12. 投薬期間制限に関する情報 ……46
13. 各種コード ……46
14. 保険給付上の注意 ……46

ⅩⅠ. 文献 ……47
1．引用文献 ……47
2．その他の参考文献 ……48

ⅩⅡ. 参考資料 ……48
1．主な外国での発売状況 ……48
2．海外における臨床支援情報 ……48

ⅩⅢ. 備考 ……49
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ……49
2．その他の関連資料 ……52

# Ⅰ．概要に関する項目

## １．開発の経緯

カルベジロール錠はα β遮断薬であり、本邦では 1993 年(10mg 錠、20mg 錠)から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、アニスト錠 10 及びアニスト錠 20 の開発を企画し、医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2002 年 2 月に承認を取得、2002 年 7 月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2013 年 6 月にカルベジロール錠 10mg「トーワ」及びカルベジロール錠 20mg「トーワ」と販売名を変更した。カルベジロール錠 10mg「トーワ」は慢性心不全の効能追加に伴い 2015 年 12 月に処方変更による割線追加の一部変更承認を取得した。

また、カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」及びカルベジロール錠 2.5mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月に承認を取得、2016 年 6 月に発売した。

## ２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、カルベジロールを有効成分とする持続性高血圧・狭心症治療剤、慢性心不全治療剤、頻脈性心房細動治療剤であり、「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、頻脈性心房細動」の効能又は効果を有する。 （「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として高度な徐脈、ショック、完全房室ブロック、心不全、心停止、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、アナフィラキシーが報告されている。 （「Ⅷ．8．(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

## ３．製品の製剤学的特性

・錠剤両面に製品名と含量を印刷

・錠剤に割線を付与。分割後の錠剤にそれぞれ「カルベジ 2.5」「カルベジ 10」「カルベジ 20」の表示が残る（2.5mg/10mg/20mg）

（Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状の項参照）

・PTP シートに GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

## ４．適正使用に関して周知すべき特性

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

## ５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## ６．RMP の概要

該当しない

# Ⅱ．名称に関する項目

## １．販売名

### (1) 和　　名

カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」
カルベジロール錠 10mg「トーワ」
カルベジロール錠 20mg「トーワ」

### (2) 洋　　名

CARVEDILOL TABLETS 1.25mg　“TOWA”
CARVEDILOL TABLETS 2.5mg　“TOWA”
CARVEDILOL TABLETS 10mg　“TOWA”
CARVEDILOL TABLETS 20mg　“TOWA”

### (3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

## ２．一般名

### (1) 和　　名（命名法）

カルベジロール（JAN）

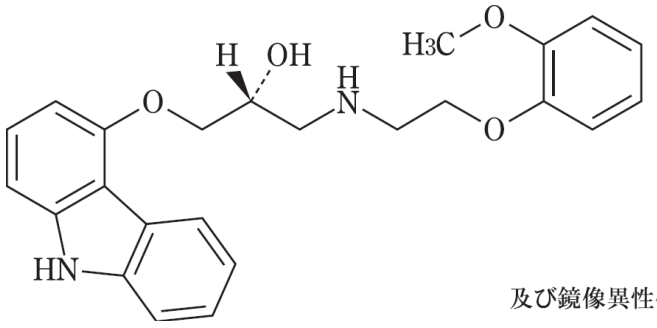
### (2) 洋　　名（命名法）

Carvedilol（JAN）
carvedilol（INN）

### (3) ステム

血管拡張薬：-dil-

## 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）又は本質

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

## ６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## １．物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

### (2) 溶解性

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

### (3) 吸湿性

該当資料なし

### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：114～119℃

### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

### (6) 分配係数

該当資料なし

### (7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

## ２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## ３．有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

日局「カルベジロール」の確認試験による

### 定量法

日局「カルベジロール」の定量法による

# Ⅳ. 製剤に関する項目

## 1．剤形

### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | | カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」 | カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」 |
|---|---|---|---|
| 性状・剤形 | | 黄色の楕円形の<br>フィルムコーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>楕円形の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 |
| 本体表示 | 表 | カルベジロール<br>1.25 トーワ | 2.5 カルベジ |
| | 裏 | | カルベジロール<br>2.5 トーワ |
| 外形 | 表 | | |
| | 裏 | | |
| | 側面 | | |
| 直径（mm） | | 10.1／5.1（長径／短径） | 10.1／5.1（長径／短径） |
| 厚さ（mm） | | 3.1 | 3.1 |
| 質量（mg） | | 135 | 135 |

| 販売名 | | カルベジロール錠 10mg「トーワ」 | カルベジロール錠 20mg「トーワ」 |
|---|---|---|---|
| 性状・剤形 | | 黄色の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 白色～微黄白色の<br>フィルムコーティング錠<br>（割線入） |
| 本体表示 | 表 | カルベジ 10 | カルベジ 20 |
| | 裏 | カルベジロール 10<br>トーワ | カルベジロール 20<br>トーワ |
| 外形 | 表 | | |
| | 裏 | | |
| | 側面 | | |
| 直径（mm） | | 8.1 | 8.6 |
| 厚さ（mm） | | 3.2 | 3.1 |
| 質量（mg） | | 154 | 169 |

### (3) 識別コード

該当しない

### (4) 製剤の物性

| 販売名 | カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」 | カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」 | カルベジロール錠 10mg「トーワ」 | カルベジロール錠 20mg「トーワ」 |
|---|---|---|---|---|
| 硬度 | 138N | 139N | 63N | 43N |

### (5) その他

該当しない

## 2．製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

| 販売名 | カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」 | カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」 |
|---|---|---|
| 1 錠中の有効成分 | 日局 カルベジロール 1.25mg | 日局 カルベジロール 2.5mg |
| 添加剤 | D-マンニトール、結晶セルロース、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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 | D-マンニトール、結晶セルロース、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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン |

| 販売名 | カルベジロール錠 10mg「トーワ」 | カルベジロール錠 20mg「トーワ」 |
|---|---|---|
| 1 錠中の有効成分 | 日局 カルベジロール 10mg | 日局 カルベジロール 20mg |
| 添加剤 | D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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、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、黄色三二酸化鉄 | トウモロコシデンプン、乳糖水和物、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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク |

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4．力価

該当しない

## 5．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## ６．製剤の各種条件下における安定性

### カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」

#### (1) 加速試験 [1)]

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 黄色の楕円形の<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 97.1～104.5 | 97.4～101.5 |
| 含量(%) | 100.7～102.0 | 97.6～99.0 |

#### (2) 長期保存試験 [2)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 3 年 |
|---|---|---|
| 性状 | 黄色の楕円形の<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 95.2～100.1 | 97.0～101.7 |
| 含量(%) | 98.6～99.0 | 98.2～99.0 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3 年)の結果、カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

#### (3) 無包装状態における安定性 [3)]

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|---|---|---|---|---|
| 温度<br>(40℃、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 光<br>(120 万 lx・hr) | 変化あり<br>(規格内)* | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

＊：黄色（開始時）→退色（30 万 lx・hr、60 万 lx・hr、120 万 lx・hr）

注）評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

＜参考＞評価基準

| 分類 | 外観 | 含量 | 硬度* | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---|---|---|---|---|
| 変化なし | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 | 含量低下が 3%未満の場合 | 硬度変化が 30%未満の場合 | 規格値内の場合 |
| 変化あり（規格内） | わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合 | |
| 変化あり（規格外） | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合 | 規格値外の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合 | 規格値外の場合 |

＊硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

### (4) PTP 包装における安定性 [4)]

包装形態：PTP 包装した製品

| 試験項目 | 開始時 | 光 | |
|---|---|---|---|
| | | 60 万 lx・hr | 120 万 lx・hr |
| 外観 | 黄色の楕円形のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 光照射面は試験開始時より若干退色を認めた |

注）評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

## カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」

### (1) 加速試験 [5)]

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 白色～微黄白色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 94.9～104.4 | 97.8～102.2 |
| 含量(%) | 100.2～102.2 | 100.3～101.1 |

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 白色～微黄白色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 94.9～104.4 | 96.1～103.6 |
| 含量(%) | 100.2～102.2 | 99.9～101.0 |

### (2) 長期保存試験 6)

包装形態：PTP 包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 3 年 |
|---|---|---|
| 性状 | 白色～微黄白色の<br>楕円形の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 92.8～99.6 | 93.4～98.7 |
| 含量(%) | 100.8～101.3 | 98.4～99.7 |

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 3 年 |
|---|---|---|
| 性状 | 白色～微黄白色の<br>楕円形の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 96.6～98.6 | 94.1～100.1 |
| 含量(%) | 99.5 | 99.6 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3 年)の結果、カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

### (3) 無包装状態における安定性 7)

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|---|---|---|---|---|
| 温度<br>(40℃、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化あり<br>(規格内)* | 変化なし |
| 光<br>(120 万 lx・hr) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

＊：163.8N(16.7kg 重、開始時)→113.3N(11.6kg 重、1 箇月)、101.1N(10.3kg 重、3 箇月)
注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

＜参考＞評価基準

| 分類 | 外観 | 含量 | 硬度* | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---|---|---|---|---|
| 変化なし | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 | 含量低下が 3%未満の場合 | 硬度変化が 30%未満の場合 | 規格値内の場合 |
| 変化あり<br>(規格内) | わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合 | |
| 変化あり<br>(規格外) | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合 | 規格値外の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合 | 規格値外の場合 |

＊硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

### (4) 分割後の安定性 [8)]

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、3 ロット

| 試験項目 | 開始時 | 3 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 分割された白色の<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 101.6～104.2 | 99.9～101.2 |
| 含量(%) | 101.0～101.5 | 100.1～100.6 |

試験条件：曝光、3 ロット

| 試験項目 | 開始時 | 120 万 lx・hr |
|---|---|---|
| 性状 | 分割された白色の<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 101.6～104.2 | 99.6～102.4 |
| 含量(%) | 101.0～101.5 | 99.9～100.6 |

分割後の安定性試験（25℃、相対湿度 60%(3 箇月)及び光 120 万 lx・hr）の結果、カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」はそれぞれの試験項目でほとんど変化を認めなかった。

## カルベジロール錠 10mg「トーワ」

### (1) 加速試験 [9)]

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 黄色の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 92.4～101.9 | 89.4～103.1 |
| 含量(%) | 101.8～102.8 | 101.5～102.9 |

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 黄色の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 92.4～101.9 | 95.9～101.7 |
| 含量(%) | 101.8～102.8 | 101.6～103.0 |

### (2) 長期保存試験 10)

包装形態：PTP 包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 5 年 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 黄色の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 98～101 | 93～102 |
| 含量(%) | 99.7～102.6 | 101.5～102.2 |

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 5 年 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 黄色の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 98～101 | 99～102 |
| 含量(%) | 99.7 | 102.7 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、カルベジロール錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

### (3) 無包装状態における安定性 11)

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|---|---|---|---|---|
| 温度<br>(40℃、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 光<br>(60 万 lx・hr) | 変化あり*<br>(規格内) | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

＊：黄色→退色（30 万 lx・hr、60 万 lx・hr）
注）評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

＜参考＞評価基準

| 分類 | 外観 | 含量 | 硬度* | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---|---|---|---|---|
| 変化なし | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 | 含量低下が 3%未満の場合 | 硬度変化が 30%未満の場合 | 規格値内の場合 |
| 変化あり<br>（規格内） | わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合 | |
| 変化あり<br>（規格外） | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合 | 規格値外の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合 | 規格値外の場合 |

＊硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

### (4) 分割後の安定性 [12)]

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、3 ロット

| 試験項目 | 開始時 | 3 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 分割された黄色の<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 99.9～103.9 | 100.7～102.0 |
| 含量(%) | 102.0～102.7 | 101.6～102.0 |

試験条件：25℃、60%RH、3000lx、3 ロット(n=3*)

| 試験項目 | 開始時 | 60 万 lx・hr |
|---|---|---|
| 性状 | 分割された黄色の<br>フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 95.8～109.0 | 91.1～102.8 |
| 含量(%) | 102.0～102.7 | 101.1～102.0 |

＊：溶出率のみ n=2 で実施したデータ

分割後の安定性試験(25℃、相対湿度 60%（3 箇月）及び 25℃、相対湿度 60%（60 万 lx・hr））の結果、カルベジロール錠 10mg「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

## カルベジロール錠 20mg「トーワ」

### (1) 加速試験 [13)]

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(分) | 5.8～16.1 | 6.0～19.8 |
| 含量(%) | 99.3～99.9 | 98.1～99.1 |

### (2) 長期保存試験 [14)]

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 5 年 6 箇月 |
|---|---|---|
| 性状 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 溶出率(%) | 79～98* | 92～98 |
| 含量(%) | 97.0～100.9 | 99.7～100.8 |

＊：12 錠中 10 錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1 ロット(n=1))

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、カルベジロール錠 20mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

### (3) 無包装状態における安定性 [15)]

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|---|---|---|---|---|
| 温度<br>(40℃、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 変化あり<br>(規格内)*1 | 変化なし | 変化あり<br>(規格内)*2 | 変化なし |
| 光<br>(60 万 lx・hr) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

＊1：白色（開始時）→白色(1 箇月)、わずかにくすみ(3 箇月)
＊2：4.4kg 重（開始時）→2.2kg 重(1 箇月)、2.3kg 重(3 箇月)
注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

＜参考＞評価基準

| 分類 | 外観 | 含量 | 硬度* | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---|---|---|---|---|
| 変化なし | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 | 含量低下が 3%未満の場合 | 硬度変化が 30%未満の場合 | 規格値内の場合 |
| 変化あり<br>（規格内） | わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合 | |
| 変化あり<br>（規格外） | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合 | 規格値外の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合 | 規格値外の場合 |

＊硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

### (4) 分割後の安定性 [16)]

包装形態：開放プラスチックシャーレ*1
試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1 ロット(n=1*2)

| 試験項目 | | 開始時 | 分割直後 | 3 箇月 |
|---|---|---|---|---|
| 性状 | 表面 | 白色 | 同左 | 同左 |
| | 分割面 | － | 白色 | 同左 |
| 純度試験 | | 規格内 | 同左 | 同左 |
| 溶出率(%) | | 95.1～98.3 | 95.9～98.5 | 96.3～98.5 |
| 含量(%) | | 100.4 | 102.6 | 100.1 |

＊1：溶出率のみ開放 12 ウェルプレートに入れたもの
＊2：含量のみ n=3 で実施したデータ

包装形態：開放プラスチックシャーレ*1
試験条件：25℃、60%RH、3000lx 散光下、1 ロット(n=1*2)

| 試験項目 | | 開始時 | 分割直後 | 60 万 lx・hr |
|---|---|---|---|---|
| 性状 | 表面 | 白色 | 同左 | 照射面：淡黄白色<br>非照射面：微黄白色 |
| | 分割面 | － | 白色 | 照射面：淡黄白色<br>非照射面：微黄白色 |
| 純度試験 | | 規格内 | 同左 | 同左 |
| 溶出率(%) | | 95.1～98.3 | 95.9～98.5 | 94.9～97.5 |
| 含量(%) | | 100.4 | 102.6 | 99.7 |

＊1：溶出率のみ開放 12 ウェルプレートに入れたもの
＊2：含量のみ n=3 で実施したデータ

分割後の安定性試験（25℃、相対湿度 60%(3 箇月)及び 25℃、相対湿度 60%(60 万 lx・hr)）の結果、カルベジロール錠 20mg「トーワ」は 60 万 lx・hr で若干の色調変化を認めたが、その他の試験項目では、ほとんど変化を認めなかった。

## 7．調製法及び溶解後の安定性
該当しない

## 8．他剤との配合変化（物理化学的変化）
**服薬補助ゼリーとの配合変化**
**カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」**
**■方法**
**(1)試験概要**
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」1 錠と服薬補助ゼリー（15mL）を配合した。

**(2)保存条件**
密栓、室内散光下、成り行き温湿度

**■結果**

| 試験製剤 | 服薬補助ゼリー | 測定項目 | 測定時点 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 配合前 | 配合直後 | 3 時間後 |
| カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」 | らくらく服薬ゼリー | 外観 | 試験製剤：白色の楕円形の割線入りフィルムコーティング錠<br>服薬補助ゼリー：淡黄色の透明ゼリー状 | 淡黄色の透明ゼリー中に白色の製剤 | 同左（製剤周囲の崩壊が認められた。） |
| | | においa | 試験製剤：なし<br>服薬補助ゼリー：レモン様のにおい | レモン様のにおい | 同左 |
| | | 含量 (%) | 101.4 | 99.8 | 99.2 |
| | | 残存率 (%) | - | 100.0 | 99.4 |

## ９．溶出性

### (1) 規格及び試験方法 17),18) 19),20)

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

方　法：日局溶出試験法(パドル法)
試験液：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL
回転数：75rpm
測定法：紫外可視吸光度測定法
規　格：20 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。(錠 1.25mg、錠 2.5mg)
　　30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。(錠 10mg、錠 20mg)
〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

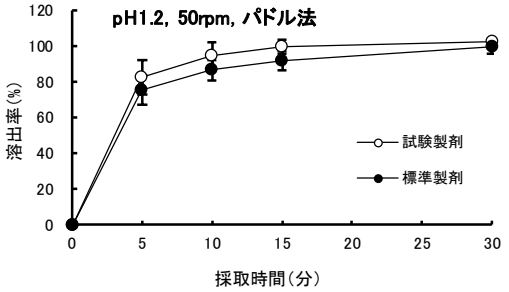
## (2) 生物学的同等性試験

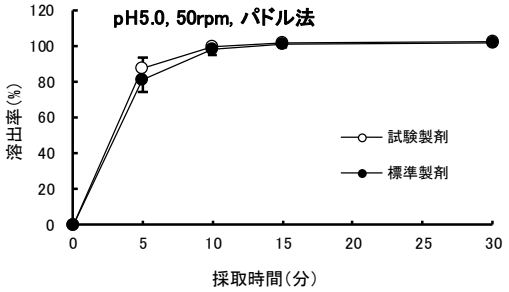
### カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」[21)]

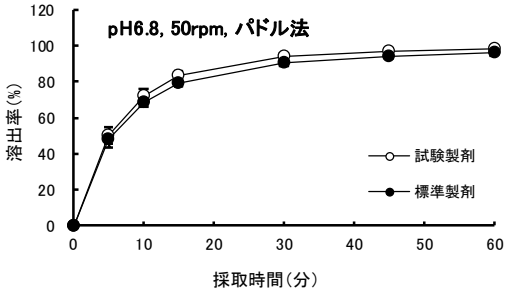
カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたカルベジロール錠 2.5mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

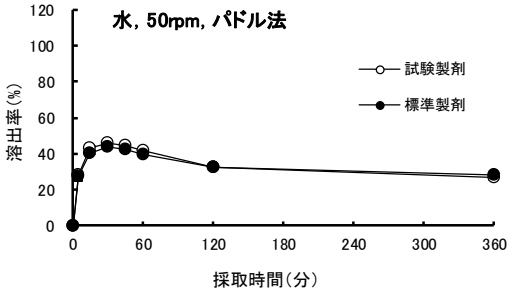
＜測定条件＞

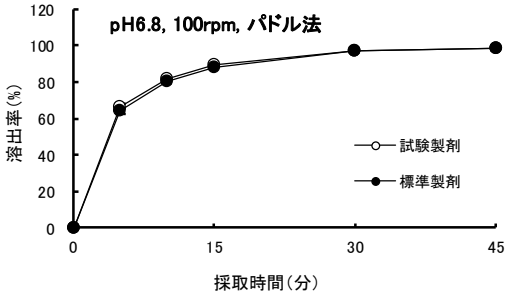
| | | | |
|---|---|---|---|
| 試 験 液 | :pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 | 検 体 数 | :n=12 |
| 回 転 数 | :50rpm、100rpm | 試 験 法 | :パドル法 |
| 試験製剤 | :カルベジロール錠1.25mg「トーワ」 | 標準製剤 | :カルベジロール錠2.5mg「トーワ」 |




平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

| 試験条件 | | 判定時間(分) | 平均溶出率(%) | | 溶出率の差(%) | 同等性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 試験製剤 | 標準製剤 | | | |
| パドル法 50rpm | pH1.2 | 15 | 99.6 | 92.0 | | 15 分以内に平均 85%以上溶出 | 適 |
| | pH5.0 | 15 | 101.4 | 101.0 | | | 適 |
| | pH6.8 | 15 | 83.1 | 79.3 | 3.8 | 標準製剤の平均溶出率の±10%以内 | 適 |
| | | 30 | 93.7 | 90.3 | 3.4 | | |
| | 水 | 15 | 42.9 | 40.6 | 2.3 | 標準製剤の平均溶出率の±6%以内 | 適 |
| | | 30 | 46.1 | 43.6 | 2.5 | | |
| パドル法 100rpm | pH6.8 | 15 | 89.3 | 88.2 | | 15 分以内に平均 85%以上溶出 | 適 |

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

| 試験条件 | | 判定時間(分) | (a) 最小値～最大値(%) | (b) 平均溶出率±15%の範囲(%) | (a)が(b)を超えた数 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| パドル法 50rpm | pH1.2 | 15 | 91.8～102.9 | 84.6～114.6 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない | 適 |
| | pH5.0 | | 100.1～103.0 | 86.4～116.4 | 0 | | 適 |
| | pH6.8 | 30 | 91.1～97.8 | 78.7～108.7 | 0 | | 適 |
| パドル法 100rpm | pH6.8 | 15 | 88.5～90.9 | 74.3～104.3 | 0 | | 適 |

| 試験条件 | | 判定時間(分) | (a) 最小値～最大値(%) | (b) 平均溶出率±9%の範囲(%) | (a)が(b)を超えた数 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| パドル法 50rpm | 水 | 30 | 44.5～47.6 | 37.1～55.1 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない | 適 |

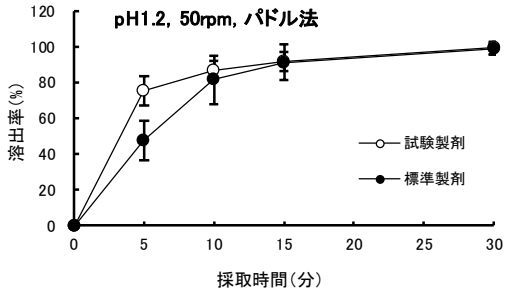
①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。
従って、カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」と、標準製剤（カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

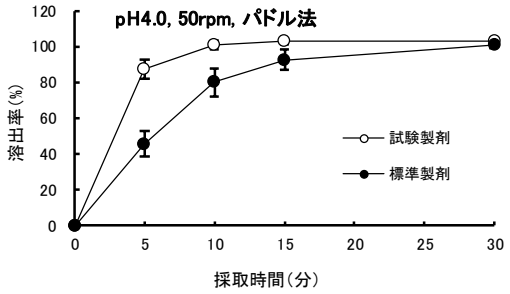
**カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」**[22)]

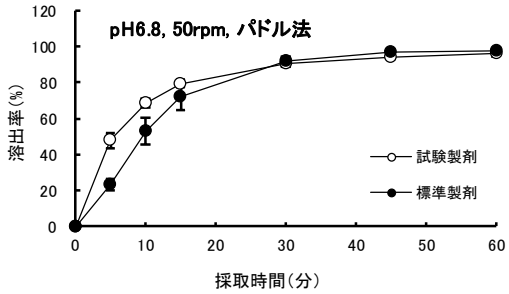
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い溶出試験を行った。

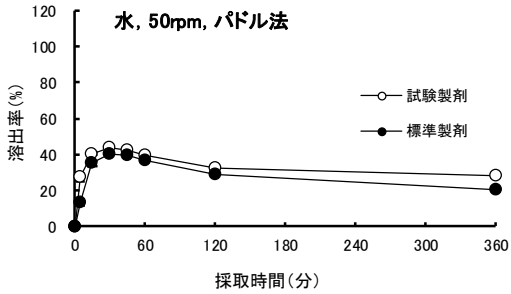
＜測定条件＞

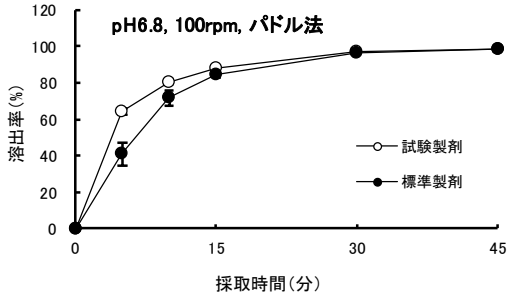
| | | | |
|---|---|---|---|
| 試 験 液 | :pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 | 検 体 数 | :n=12 |
| 回 転 数 | :50rpm、100rpm | 試 験 法 | :パドル法 |
| 試験製剤 | :カルベジロール錠2.5mg「トーワ」 | 標準製剤 | :アーチスト錠2.5mg |




平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

| 試験条件 | | 判定時間(分) | 平均溶出率(%) | | 溶出率の差(%) | 類似性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 試験製剤 | 標準製剤 | | | |
| パドル法 50rpm | pH1.2 | 15 | 92.0 | 91.3 | | 15 分以内に平均 85%以上溶出 | 適 |
| | pH4.0 | 15 | 102.9 | 92.5 | | | 適 |
| | pH6.8 | 15 | 79.3 | 71.8 | 7.5 | 標準製剤の平均溶出率の±15%以内 | 適 |
| | | 30 | 90.3 | 92.1 | −1.8 | | |
| | 水 | 15 | 40.6 | 35.0 | 5.6 | 標準製剤の平均溶出率の±9%以内 | 適 |
| | | 30 | 43.6 | 40.2 | 3.4 | | |
| パドル法 100rpm | pH6.8 | 15 | 88.2 | 84.5 | | 15 分以内に平均 85%以上溶出 | 適 |

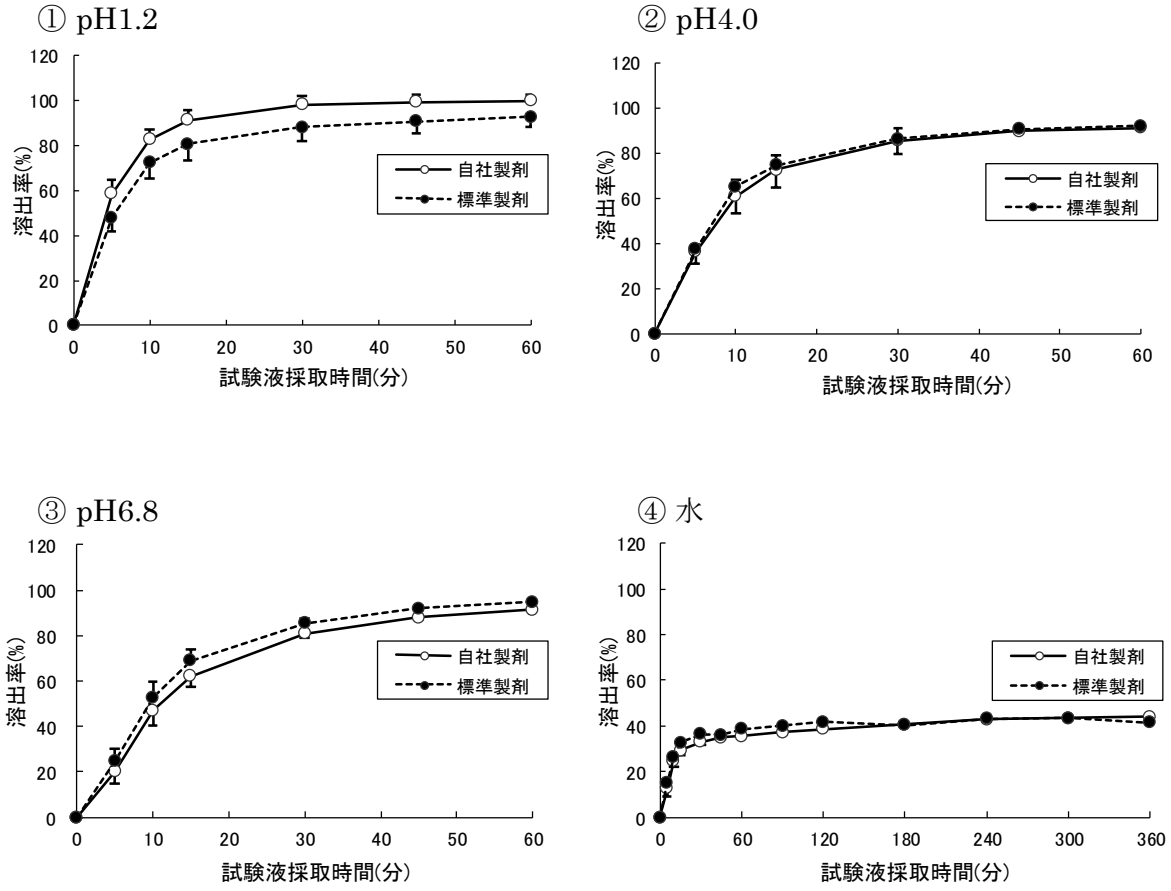
上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

(3) 品質再評価

**カルベジロール錠 10mg「トーワ」**[23)]

カルベジロール錠 10mg「トーワ」について、「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施について」(平成 10 年 7 月 15 日、医薬発第 634 号) に基づき、品質再評価で指定された下記の条件を用いて溶出試験を行った。

| | | |
|---|---|---|
| 自　社　製　剤 | | カルベジロール錠10mg「トーワ」 |
| 標　準　製　剤 | | アーチスト錠10mg |
| 溶出試験条件 | 回転数 | パドル法　50rpm |
| | 界面活性剤 | なし |
| | 試　験　液 | ①　pH1.2　：日本薬局方崩壊試験第1液<br>②　pH4.0　：酢酸･酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)<br>③　pH6.8　：日本薬局方試薬･試液のリン酸塩緩衝液(1→2)<br>④　水　：日本薬局方精製水 |




平均溶出率（%）±S.D.

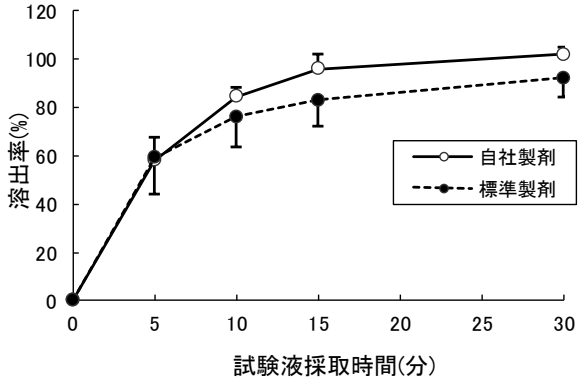
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の 4 種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

**カルベジロール錠 20mg「トーワ」**[24)]

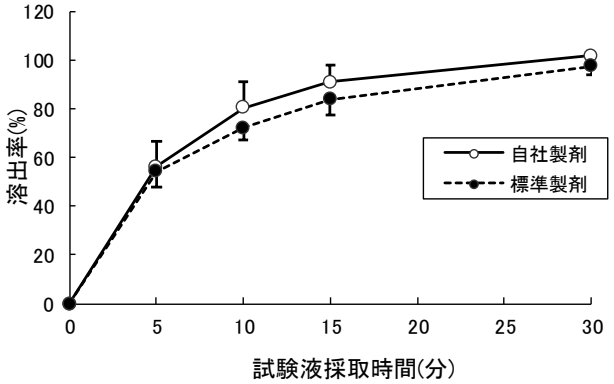
カルベジロール錠 20mg「トーワ」について、「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施について」（平成 10 年 7 月 15 日、医薬発第 634 号）に基づき、品質再評価で指定された下記の条件を用いて溶出試験を行った。

| | | |
|---|---|---|
| 自　社　製　剤 | | カルベジロール錠20mg「トーワ」 |
| 標　準　製　剤 | | アーチスト錠20mg |
| 溶出試験条件 | 回転数 | パドル法　75rpm |
| | 界面活性剤 | なし |
| | 試　験　液 | ①　pH1.2　：日本薬局方崩壊試験第1液<br>②　pH4.0　：酢酸･酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)<br>③　pH6.8　：日本薬局方試薬･試液のリン酸塩緩衝液(1→2)<br>④　水　：日本薬局方精製水 |

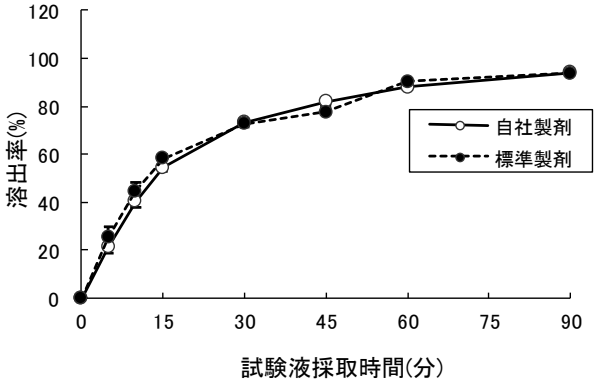
① pH1.2



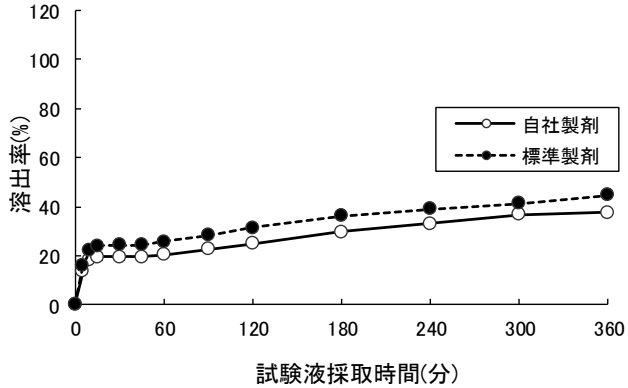

② pH4.0




③ pH6.8




④ 水




平均溶出率（%）±S.D.

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の 4 種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP］

〈カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP］
500 錠［10 錠×50：PTP］
140 錠［14 錠×10：PTP］
300 錠［バラ］

〈カルベジロール錠 10mg「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP］
500 錠［10 錠×50：PTP］
500 錠［バラ］

〈カルベジロール錠 20mg「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP］
300 錠［10 錠×30：PTP］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| 販売名 | 包装形態 | 材質 |
|---|---|---|
| カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」 | PTP 包装 | PTP　：ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | | ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート |
| カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」 | PTP 包装 | PTP　：ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | バラ包装 | 瓶、蓋：ポリエチレン |
| カルベジロール錠 10mg「トーワ」 | PTP 包装 | PTP　：ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | バラ包装 | 瓶、蓋：ポリエチレン |
| カルベジロール錠 20mg「トーワ」 | PTP 包装 | PTP　：ポリ塩化ビニル、アルミ箔 |

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

# Ⅴ．治療に関する項目

## １．効能又は効果

4. 効能又は効果
〇本態性高血圧症（軽症～中等症）
〇腎実質性高血圧症
〇狭心症
〇次の状態で、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
〇頻脈性心房細動

## ２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 〈参考〉

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

○：効能あり　－：効能なし

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉
5.2 左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

## ３．用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

6. 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。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断薬を併用すること。[2.8、9.1.8 参照]
〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症〉
7.2 頻脈性心房細動を合併する患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法及び用量は 1 日 1 回 5mg 投与から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。
〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動〉
7.3 慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に従うこと。
〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉
7.4 本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として段階的に半量ずつ、2.5mg 又は 1.25mg、1 日 2 回まで 1～2 週間かけて減量し中止すること。
7.5 2 週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、用法及び用量に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ
該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験
〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉
国内臨床試験（慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験）
軽症～中等症の慢性心不全患者 10 例を対象とし、カルベジロール 20mg/日（1 日 2 回）を 12～16 週間投与した。全般改善率（中等度改善以上）は、33.3%（3/9 例）であった。副作用発現率は 40.0%（4/10 例）であり、主なものはめまい及び動悸が各 20.0%（2/10 例）であった。[25)]

### (3) 用量反応探索試験
該当資料なし

### (4) 検証的試験
#### 1) 有効性検証試験
〈本態性高血圧症（軽症～中等症）〉
国内第Ⅲ相試験
軽・中等度本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 5～20mg[注1)]を 114 例に、ラベタロール 150～450mg を 115 例に 12 週間経口投与した。著明下降あるいは下降の降圧効果（下降以上）を示したのは、カルベジロール群で 52.3%（56/107 例）、ラベタロール群で 62.5%（70/112 例）であった。また、12 週間投与された完了例において、投与終了時の平均血圧降下度が 13mmHg 以上の下降症例はそれぞれ、63.3%（50/79 例）、66.3%（53/80 例）であった。副作用発現率はカルベジロール群で 8.4%（9/107 例、11 件）であり、主なものは徐脈、ふらつきが各 2 件であった。[26)]
注 1)本剤の本態性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

〈狭心症〉
①国内第Ⅱ相試験（用量設定試験）
狭心症患者 75 例を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロールの 3 用量（5、10、20mg[注3)]）を 2 週間経口投与した。全般改善度において、著明改善を示したのは 5mg

群で 0%（0/21 例）、10mg 群で 4.5%（1/22 例）、20mg 群で 23.8%（5/21 例）であり、用量依存性が認められた。副作用は 5mg 群、20mg 群に各 1 例、10mg 群に 2 例発現した。[27]

注 3)本剤の狭心症に対する承認用量は 20mg である。

**②国内第Ⅲ相試験**

狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 20mg を 56 例に、アテノロール 50mg を 56 例に 4 週間経口投与した。全般改善度において、著明改善を示したのはカルベジロール群で 21.7%（10/46 例）、アテノロール群で 13.3%（6/45 例）であり、中等度改善以上はそれぞれ、73.9%（34/46 例）、55.6%（25/45 例）であった。副作用発現率はカルベジロール群で 3.7%（2/54 例、5 件）であり、頭痛及び耳鳴が各 2 件、脱力感が 1 件認められた。[28]

**③国内第Ⅲ相試験**

狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 20mg を 27 例に、アテノロール 50mg を 26 例に 2 週間経口投与した。運動耐容能を主指標とした全般改善度において、著明改善を示したのはカルベジロール群で 17.4%（4/23 例）、アテノロール群で 12.5%（3/24 例）であり、中等度改善以上はそれぞれ、60.9%（14/23 例）、62.5%（15/24 例）であった。副作用発現率はカルベジロール群で 12.0%（3/25 例、4 件）であり、眠気、頭のふらつき、手足のしびれ、胃部不快感が各 1 件認められた。[29]

**〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉**

**①国内第Ⅱ相試験**

軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、プラセボ群（49 例）、カルベジロール 5mg/日（1 日 2 回）群（47 例）、カルベジロール 20mg/日（1 日 2 回）群（78 例）の 3 群に、24～48 週間投与した。左室駆出率の用量依存的（$P$=0.018）な改善（観察期からの変化：プラセボ群＋6.6%（37 例）、5mg/日群＋8.7%（40 例）、20mg/日群＋13.2%（66 例））、並びに心血管系の理由による入院率の用量依存的（$P$<0.001）な低下（入院率：プラセボ群 24.5%（12/49 例）、5mg/日群 4.3%（2/47 例）、20mg/日群 3.9%（3/77 例））が認められた。全般改善率（中等度改善以上）はプラセボ群 36.7%（18/49 例）、5mg/日群 44.7%（21/47 例）、20mg/日群 59.7%（46/77 例）であり、用量依存性（$P$=0.010）が認められた。副作用発現率は 5mg/日群で 36.2%（17/47 例）、20mg/日群で 46.8%（36/77 例）であった。主なものは、5mg/日群では突然死が 4.3%（2/47 例）、20mg/日群では心不全が 11.7%（9/77 例）であった。[30),31)]

**②海外第Ⅲ相試験**

軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした 4 つのプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、カルベジロール 12.5～100mg/日（1 日 2 回）[注 4)]を 24～48 週間投与した結果、全死亡率はプラセボ群で 7.8%（31/398 例）、カルベジロール群で 3.0%（21/696 例）であり、カルベジロール投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた（$P$<0.001）。各試験の死亡率は次のとおりであった。[32),33)]

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

a)log-rank 検定

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

**③海外第Ⅲ相試験（重症）**

重症の慢性心不全 2,289 例を対象としたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、カル

ベジロール 6.25～50mg/日（1 日 2 回）[注 4)]を投与した。死亡率はプラセボ群で 16.8%（190/1,133 例）、カルベジロール群で 11.2%（130/1,156 例）であり、カルベジロール投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた（$P$=0.00013）。カルベジロール群における副作用発現率は 44.1%（510/1,156 例）であり、主なものは無力症 5.5%（64/1,156 例）等の一般的全身症状、低血圧 9.3%（107/1,156 例）、徐脈 8.3%（96/1,156 例）、うっ血性心不全 4.2%（49/1,156 例）、失神 3.7%（43/1,156 例）等の循環器症状、めまい 16.4%（190/1,156 例）、頭痛 2.1%（24/1,156 例）等の精神神経系症状、呼吸困難 3.6%（42/1,156 例）等の呼吸器症状等であった。[34),35)]

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

**〈頻脈性心房細動〉**

**国内第Ⅲ相試験**

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

5mg/日投与（2 週時）により投与前値からの有意な心拍数減少が認められた［6.6 拍/分（算術平均値）、t 検定：$P$＜0.0001］。4 週時には 5mg 固定群（5mg/日）で 6.3 拍/分（最小二乗平均値、以下同様）、漸増群（5～10mg/日投与）で 8.6 拍/分の心拍数減少が、6 週時には 5mg 固定群で 7.7 拍/分、20mg 漸増群（5～20mg/日投与）で 10.7 拍/分の心拍数減少が認められ、漸増時の心拍数減少効果がより大きかった。また、6 週時には用量依存的な心拍数減少効果の増大傾向（5mg 固定群で 7.6 拍/分、10mg 漸増群で 8.9 拍/分、20mg 漸増群で 10.6 拍/分）がみられた。副作用発現率は 7.9%（10/127 例）で、主なものは慢性心不全 1.6%（2/127 例）、LDH 上昇 1.6%（2/127 例）、γ-GTP 上昇 1.6%（2/127 例）であった。[36),37)]

**2）安全性試験**

**〈本態性高血圧症（軽症～中等症）〉**

**国内臨床試験（長期）**

本態性高血圧症患者 94 例に対して、カルベジロール単独（5～20mg [注 1)]）又は利尿薬との併用で 1 年以上投与したとき、著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは 66.3%（59/89 例）であった。副作用発現率は 11.7%（11/94 例、16 件）であり、主なものは徐脈 3 件、めまい、全身倦怠感が各 2 件であった。[38)]

注 1)本剤の本態性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

**〈腎実質性高血圧症〉**

**国内臨床試験（長期）**

腎実質性高血圧症 19 例に対して、カルベジロール単独（5～20mg [注 2)]）又は利尿薬との併用で 1 年以上投与したとき、著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは 66.7%（12/18 例）であった。単独群では副作用は認められず、併用群で 1 例にふらつきが発現した。[39)]

注 2)本剤の腎実質性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

**(5) 患者・病態別試験**

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈腎実質性高血圧症〉

国内臨床試験

腎実質性高血圧症に対して、カルベジロール 5～20mg[注2)]を投与したときの有効率（下降以上）は、61.9%（26/42 例）であった。[40)]

注 2)本剤の腎実質性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

1) 国内臨床試験（血行動態に及ぼす影響）

軽症～中等症の慢性心不全患者 28 例を対象とし、カルベジロール 10～30mg/日（1 日 2 回)[注4)]を 26～52 週間投与した。全般改善率（中等度改善以上）は、37.5%（9/24 例）であった。副作用発現率は 51.9%（14/27 例）であり、主なものは立ちくらみが 14.8%（4/27 例）、めまいが 11.1%（3/27 例）であった。[41)]

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

2) 国内臨床試験（神経体液性因子に及ぼす影響）

軽症～中等症の慢性心不全患者 11 例を対象とし、カルベジロール 5～30mg/日（1 日 2 回)[注4)]を 48～52 週間投与した。全般改善率（中等度改善以上）は、0%（0/10 例）であった。副作用発現率は 54.5%（6/11 例）であり、心不全が 45.5%（5/11 例）、血圧低下が 9.1%（1/11 例）であった。[42)]

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

# Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

## １．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

## ２．薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

カルベジロールは、β受容体遮断作用に加え、α1受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる。[43)]

### (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

無麻酔犬におけるイソプレナリン頻脈に対して持続的な非選択的β受容体遮断作用を示した。また、狭心症患者で運動負荷時の心拍数増加を単回投与後 24 時間においても抑制した。[44),45)]

#### 2) 降圧作用

高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラットにおいて速やかで持続的な降圧作用を示した。本態性高血圧症患者に１日１回投与した場合、血圧日内変動に影響を与えず、24 時間にわたって安定した降圧作用を示した。[43),46),47)]

#### 3) 血管拡張作用

各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序にはα1受容体遮断作用が主に関与していると考えられている。健康成人においてもα及びβ受容体遮断作用を示し、その作用比はおよそ１：８であった。[48),49)]

#### 4) 血行動態改善作用

脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した。本態性高血圧症患者では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者では、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。[43),50),51)]

#### 5) 腎機能への影響

腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した。[47),52)]

麻酔犬を用いた実験により、腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加し、糸球体濾過量を維持することが明らかにされた。[53)]

#### 6) 抗狭心症作用

イヌでイソプレナリン負荷による心拍数の増加を抑制し、心筋酸素消費量を減少させた。[54)]
また、狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少及び ST 下降、特に無症候性 ST 下降の抑制を示し、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及び ST 変化の抑制が認められた。[55),56)]

#### 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。[57),58)]

#### 8）抗心不全作用

冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、カルベジロール投与群（結紮の翌日より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室駆出率、左室拡張末期圧）の改善を示した。Dahl 食塩感受性ラットにおいて、カルベジロール投与群（心不全発症前より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室拡張末期圧）及び生存率の改善を示した。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、カルベジロール投与群は無投与群に比べ左室機能（左室駆出率）の改善ならびに左室リモデリングの進展抑制（左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積の縮小）を示した。[59),60)]

#### 9）その他の薬理作用

ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、ラットにおいて内因性交感神経刺激作用は認められなかった。[61)]

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（*in vitro*）。[62)]

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

## 1．血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回投与

健康成人男性にカルベジロールを 10 及び 20mg(各投与量 5 例)を単回経口投与したとき、Cmax はそれぞれ 22.6±4.7、53.1±14.7ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった。[63)]

単回経口投与時のカルベジロールの薬物動態パラメータ

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

算術平均値±標準誤差

#### 2) 本態性高血圧症患者

**単回投与**

本態性高血圧症患者 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中濃度は 25.1ng/mL であった。健康成人男性 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度（21.8±5.6ng/mL）と同程度であり、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。[63)~66)]

#### 3) 狭心症患者

**単回投与**

狭心症患者 15 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中濃度は 18.8±4.1ng/mL であった。健康成人男性 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度（21.8±5.6ng/mL）と同程度であり、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人男性と類似していた。[44),63),66)]

#### 4) 慢性心不全患者

**反復投与**

軽症～中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを 1 回 2.5、5、10mg（各投与量 9 例）、1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の Cmax はそれぞれ 10.1、25.0、52.8ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、1 回 10mg、1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の薬物動態パラメータは次のとおりであり、健康成人男性 7 例に比して慢性心不全では Cmax が約 2 倍、AUC が約 4 倍に上昇する傾向が認められた。[65),67)]

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

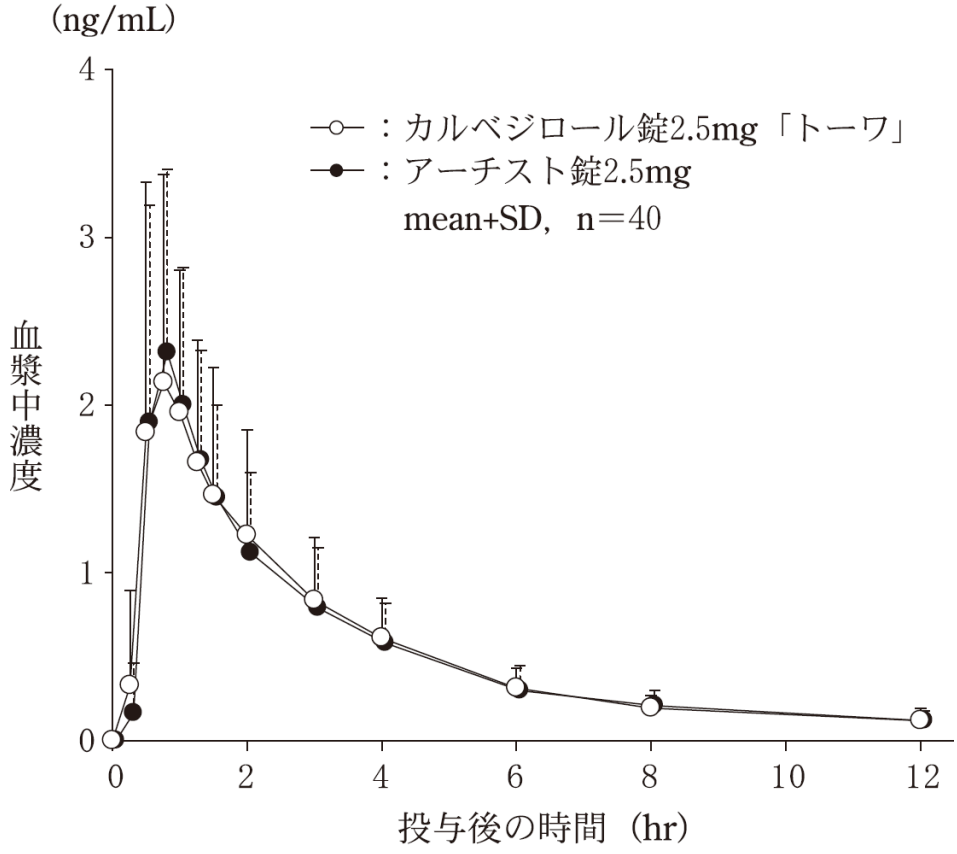
| 投与量<br>（被験者） | 10mg 1 日 2 回連続投与<br>（健康成人男性） | 10mg 1 日 2 回連続投与<br>（軽症～中等症慢性心不全患者） |
|---|---|---|
| Tmax（hr） | 2.4 | 2.6 |
| Cmax（ng/mL） | 22.9 | 52.8 |
| $t_{1/2}$（hr） | 3.25 | 4.36 |
| AUC（ng・hr/mL） | 81.3 | 297.1 |

算術平均値

5) 生物学的同等性試験

〈カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」〉[68)]

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




**薬物動態パラメータ**

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}12}$ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」 | 6.72±2.84 | 2.483±1.229 | 0.79±0.26 | 4.25±1.54 |
| アーチスト錠 2.5mg | 6.58±2.41 | 2.639±1.052 | 0.81±0.33 | 4.51±1.46 |

mean±SD，n=40

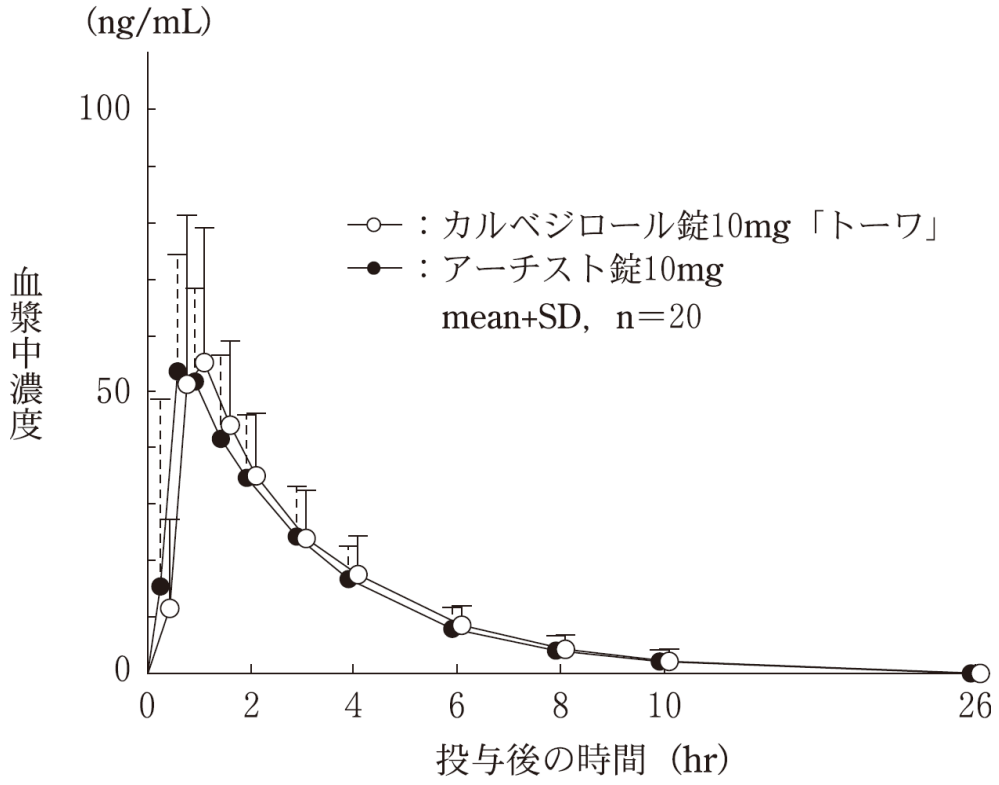
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

**両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間**

| パラメータ | $AUC_{0\text{-}12}$ | Cmax |
|---|---|---|
| 平均値の差 | log(1.0135) | log(0.9320) |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | log(0.9558)～log(1.0747) | log(0.8380)～log(1.0365) |

〈カルベジロール錠 10mg「トーワ」〉[69]

カルベジロール錠 10mg「トーワ」とアーチスト錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠(カルベジロールとして 20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。




**薬物動態パラメータ**

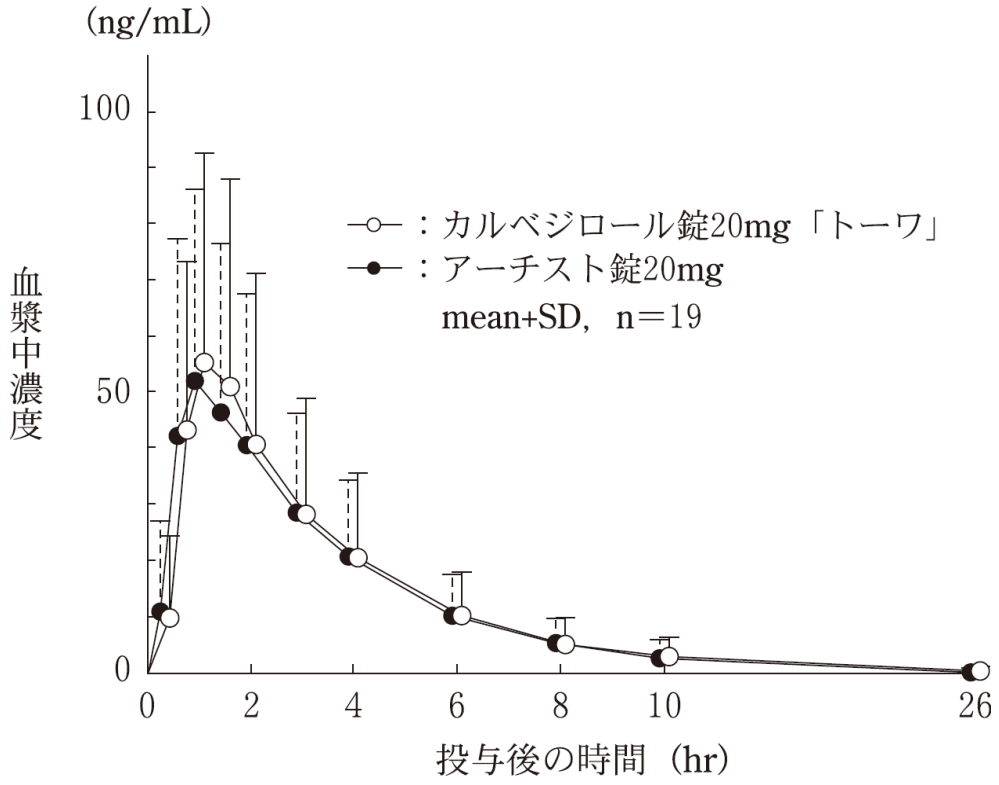
| | 製剤投与量 (カルベジロールとして) | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0\text{-}26}$ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| カルベジロール錠 10mg「トーワ」 | 2 錠 (20mg) | 187.3±72.3 | 60.84±24.14 | 0.93±0.38 | 2.35±0.55 |
| アーチスト錠 10mg | 2 錠 (20mg) | 182.9±61.9 | 64.10±25.21 | 0.91±0.41 | 2.44±0.92 |

mean±SD，n=20

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

〈カルベジロール錠 20mg「トーワ」〉[69]

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




**薬物動態パラメータ**

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}26}$ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| カルベジロール錠 20mg「トーワ」 | 216.2±165.0 | 61.54±38.08 | 1.09±0.32 | 3.36±2.62 |
| アーチスト錠 20mg | 208.2±147.0 | 59.71±33.80 | 1.09±0.39 | 2.65±1.61 |

mean±SD，n=19

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

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ．7．相互作用」の項参照

## ２．薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」[68]

kel：0.1783±0.0483hr$^{-1}$（健康成人男子、絶食単回経口投与）

カルベジロール錠 10mg「トーワ」[69]

kel：0.31071±0.07415hr$^{-1}$（健康成人男子、絶食単回経口投与）

カルベジロール錠 20mg「トーワ」[69]

kel：0.27902±0.11079hr$^{-1}$（健康成人男子、絶食単回経口投与）

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## ３．母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## ４．吸収

### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

### (2) バイオアベイラビリティ

健康成人男性 20 例（19～45 歳）にカルベジロール 12.5mg 静脈内投与[注)]（1 時間注入）、25 及び 50mg の経口投与（カプセル）を 1～2 週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は 22～24%であった（外国人データ）。[65),70)]

注)本剤の承認された投与経路は、経口投与である。

## ５．分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ．6．(6) 授乳婦」の項参照

### (4) 髄液への移行性
該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性
＜参考＞（ラット）
ラットに $^{14}$C-カルベジロール 10mg/kg を単回経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後 1～3 時間で最高濃度に達した。投与後 1 時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった。[71]

### (6) 血漿蛋白結合率
ヒト血清蛋白に対する結合性を 50～1,000ng/mL の濃度範囲で検討したところ、94.2～96.1%の結合率であった（*in vitro*）。[65),71)]

## 6．代謝
### (1) 代謝部位及び代謝経路
健康成人に $^{14}$C-カルベジロール 50mg を経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体［血漿中存在率 22%（投与後 1.5 時間）、尿中存在率 32.4%（投与後 12 時間までの蓄積尿）］であった（外国人データ）。カルベジロールの主要な消失経路は代謝である。[65),72)]

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
カルベジロールの代謝に関与するチトクローム P450 の主な分子種は CYP2D6 及び CYP2C9 であり、次いで CYP3A4、CYP1A2、CYP2E1 が関与した。[73)]

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

## 7．排泄
$^{14}$C-カルベジロール 50mg を経口投与した場合、放射能排泄率は投与 168 時間では尿中に 15.9%、糞中に 59.5%であった（外国人データ）。[74)]
健康成人男性 5 例にカルベジロール 20mg を単回経口投与した場合、投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約 0.2%、糞中未変化体排泄率は約 22.7%であった。[63)]

## 8．トランスポーターに関する情報
該当資料なし

## 9．透析等による除去率
「Ⅷ．10．過量投与」の項参照

## 10．特定の背景を有する患者
### (1) 腎機能障害患者
腎実質性高血圧患者 9 例にカルベジロール 5mg を単回及び連続経口投与したとき、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以下の腎機能障害患者では、Cmax の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べ Cmax が上昇する傾向が認められた。[65),75)]

### (2) 透析患者
透析患者 6 例にカルベジロール 10mg を透析直前に単回経口投与し、投与 5 時間まで透析を実施したときの血漿中未変化体濃度推移は、健康成人に比して Tmax がやや遅延したが、Cmax には差がなかった。[65),76)]

### (3) 肝機能障害患者

肝硬変患者 6 例にカルベジロール 25mg を空腹時単回経口投与したとき、全身クリアランスが健康成人の 64%に低下し、Cmax は 4.4 倍に上昇した。[77)]

## 11. その他

該当資料なし

# Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## １．警告内容とその理由

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

## ２．禁忌内容とその理由

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

## ３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## ４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## ５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X 線等）を定期的に行うこと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。［8.2、11.1.1 参照］
8.2 狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるので、中止を要する場合は原則として 1～2 週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること（特に高齢者）。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。［8.1、9.8 参照］
8.3 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。
8.4 めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期や増量時）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。
〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉
8.5 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。

8.6 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。
8.7 心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

## ６．特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**
**9.1.1 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態、栄養状態が不良の患者**
血糖値に注意すること。低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすい。
**9.1.2 糖尿病を合併した慢性心不全患者**
血糖値が変動するおそれがある。
**9.1.3 心不全を合併した頻脈性心房細動患者**
臨床症状に注意し、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X 線等）を行う等、観察を十分に行うこと。心不全を悪化させる可能性がある。
**9.1.4 房室ブロック（Ⅰ度）のある患者**
房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。
**9.1.5 徐脈のある患者（高度の徐脈（著しい洞性徐脈）のある患者を除く）**
症状が悪化するおそれがある。［2.3 参照］
**9.1.6 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）**
末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。
**9.1.7 過度に血圧の低い患者**
血圧をさらに低下させるおそれがある。
**9.1.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ患者**
本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある。［2.8、7.1 参照］
**9.1.9 甲状腺中毒症患者**
本剤の中止を要する場合は原則として 1～2 週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。

### (2) 腎機能障害患者

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

### (3) 肝機能障害患者

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

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、体表面積換算で臨床用量の約 150 倍（300mg/kg）で黄体数の減少及び骨格異常（13 肋骨の短小）の増加が報告されている。

（解説）
厚生労働省「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」の情報提供ワーキンググループ（以下、「WG」）により、β遮断薬（αβ遮断薬含む）のうち、虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全の適応を有し、収縮不全を伴う心不全や頻脈性心房細動への使用が推奨されているカルベジロール及びビソプロロールについて、禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」の適正性が検討され、WG 報告書が取りまとめられた。WG 報告書を受けて、PMDA で妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査結果報告書が取りまとめられ、令和 6 年 3 月 26 日、厚生労働省医薬品等安全対策部会安全対策調査会においてこの内容が審議された結果、”治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与することを可能とする”改訂を行うこととなった。（令和 6 年 4 月 9 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）
※参考資料：令和 5 年度第 16 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_38855.html

(6) 授乳婦

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

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.1 重症心不全の幼児及び小児の患者
重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましい。肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり、また過度な降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。［8.2 参照］
9.8.1 重症慢性心不全患者
本剤の副作用が生じやすい。

7．相互作用

10. 相互作用
本剤は主に CYP2D6、CYP2C9 及び CYP3A4 で代謝される。［16.4.2 参照］

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤<br>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。<br>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<br>インスリン等 | 血糖降下作用が増強されることがある。 | 非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。 |
| カルシウム拮抗薬<br>ベラパミル塩酸塩等 | 心不全や低血圧を引き起こすことがある。 | 相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。 |
| ヒドララジン塩酸塩 | 本剤の作用が増強されるおそれがある。 | ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| クロニジン塩酸塩 | クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。<br>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<br>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。<br>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。<br>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。<br>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<br>選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>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<br>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。<br>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。<br>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<br>フロセミド | 降圧作用が増強することがある。<br>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。 |

| | | |
|---|---|---|
| トリクロルメチアジド<br>スピロノラクトン等 | | |
| 交感神経刺激剤<br>アドレナリン等 | (1) 相互の薬剤の効果が減弱する。<br>(2) 血圧上昇、徐脈があらわれることがある。 | (1) 本剤のβ遮断作用により、アドレナリンの作用が抑制される。また、アドレナリンのβ刺激作用により本剤のβ遮断作用が抑制される。<br>(2) 本剤のβ遮断作用により、α刺激作用が優位になると考えられている。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤<br>インドメタシン<br>ロキソプロフェン<br>アスピリン等 | 本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。 | 非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。 |

## ８．副作用

11.副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

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

11.1.2 **肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

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

11.1.3 **急性腎障害**（頻度不明）

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

11.1.5 **アナフィラキシー**（頻度不明）

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 過敏症 | 発疹、そう痒感 | | |
| 循環器 | 徐脈、顔面潮紅 | | 低血圧、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、脚ブロック、血圧上昇、心胸比増大、四肢冷感、房室ブロック、狭心症 |
| 呼吸器 | | 喘息様症状 | 咳嗽、呼吸困難、息切れ、鼻閉 |
| 精神神経系 | めまい、眠気、頭痛 | | 失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚（四肢のしびれ感等）、幻覚 |
| 消化器 | 胃部不快感、嘔吐 | 悪心 | 便秘、下痢、食欲不振、腹痛 |
| 代謝 | CK 上昇 | | 血糖値上昇、尿酸上昇、総コ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | レステロール上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、低血糖、尿糖、トリグリセリド上昇、カリウム上昇、糖尿病悪化、カリウム低下、ナトリウム低下 |
| 肝臓 | AST 上昇、ALT 上昇 | | |
| 腎臓・泌尿器 | | | 腎機能障害（BUN 上昇、クレアチニン上昇等）、尿失禁、頻尿、蛋白尿 |
| 血液 | | | 貧血、白血球減少、血小板減少 |
| 眼 | | | 霧視、涙液分泌減少 |
| その他 | 倦怠感 | | 浮腫、脱力感、勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渇 |

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

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

## ９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

**13. 過量投与**

**13.1 症状**

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

**13.2 処置**

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

**13.2.1 過度の徐脈**

アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用する。

**13.2.2 心不全、低血圧**

強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。

**13.2.3 気管支痙攣**

$\beta_2$刺激薬又はアミノフィリンを静注する。

**13.2.4 痙攣発作**

ジアゼパムを徐々に静注する。

## 11. 適用上の注意

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

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

## 12. その他の注意

**(1) 臨床使用に基づく情報**

設定されていない

**(2) 非臨床試験に基づく情報**

設定されていない

# Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

## １．薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## ２．毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

# X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品[注)]

注）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

3 年(錠 1.25mg、錠 2.5mg)

5 年(錠 10mg、錠 20mg)

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分：アーチスト錠 1.25mg/2.5mg/10mg/20mg

## 7. 国際誕生年月日

1990 年 4 月 18 日（ベルギー）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認<br>年　月　日 | 承認番号 | 薬価基準収載<br>年　月　日 | 販売開始<br>年 月 日 |
|---|---|---|---|---|
| カルベジロール錠<br>1.25mg「トーワ」 | 2016 年 2 月 15 日 | 22800AMX00043000 | 2016 年 6 月 17 日 | 2016 年 6 月 17 日 |
| カルベジロール錠<br>2.5mg「トーワ」 | 2016 年 2 月 15 日 | 22800AMX00044000 | 2016 年 6 月 17 日 | 2016 年 6 月 17 日 |
| 旧販売名<br>アニスト錠 10 | 2002 年 2 月 25 日 | 21400AMZ00115000 | 2002 年 7 月 5 日 | 2002 年 7 月 5 日 |
| 販売名変更<br>カルベジロール錠<br>10mg「トーワ」 | 2013 年 2 月 15 日<br>（代替新規承認） | 22500AMX00417000 | 2013 年 6 月 21 日 | 2013 年 6 月 21 日 |
| 旧販売名<br>アニスト錠 20 | 2002 年 2 月 25 日 | 21400AMZ00116000 | 2002 年 7 月 5 日 | 2002 年 7 月 5 日 |
| 販売名変更<br>カルベジロール錠<br>20mg「トーワ」 | 2013 年 2 月 15 日<br>（代替新規承認） | 22500AMX00418000 | 2013 年 6 月 21 日 | 2013 年 6 月 21 日 |

## ９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

### カルベジロール錠 10mg「トーワ」

効能又は効果追加、用法及び用量追加年月日：2014 年 5 月 27 日

内容：以下の下線部分を追加した。

| | 旧 | 新 |
|---|---|---|
| 効能又は効果 | （略）<br>（該当する記載なし） | （略）<br>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<br>虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全 |
| 用法及び用量 | （略）<br>（該当する記載なし） | （略）<br>虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全:<br>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 または 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。 |

### カルベジロール錠 10mg/20mg「トーワ」

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2015 年 12 月 22 日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

| | 旧 | 新 |
|---|---|---|
| 効能又は効果 | （略）<br>（該当する記載なし） | （略）<br>頻脈性心房細動 |
| 用法及び用量 | （略）<br>（該当する記載なし） | （略）<br>頻脈性心房細動：<br>カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10mg を 1 日 1 回、20mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20mg を 1 日 1 回までとする。 |

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：該当しない

カルベジロール錠 10mg/20mg「トーワ」
品質再評価結果公表年月日：2005 年 1 月 20 日
品質再評価結果:薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品<br>コード<br>(YJ コード) | HOT（9 桁）<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム用<br>コード |
|---|---|---|---|---|
| カルベジロール錠<br>1.25mg「トーワ」 | 2149032F3016 | 2149032F3091 | 124792301 | 622725300<br>（統一名）<br>622479201<br>（個別） |
| カルベジロール錠<br>2.5mg「トーワ」 | 2149032F4012 | 2149032F4098 | 124793001 | 622725400<br>（統一名）<br>622479301<br>（個別） |
| カルベジロール錠<br>10mg「トーワ」 | 2149032F1013 | 2149032F1129 | 114702501 | 622725200<br>（統一名）<br>621470201<br>（個別） |
| カルベジロール錠<br>20mg「トーワ」 | 2149032F2125 | 2149032F2125 | 114704901 | 621470401 |

## 14. 保険給付上の注意

**カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」**

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

**カルベジロール錠 2.5mg/10mg/20mg「トーワ」**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# ＸＩ．文献

## １．引用文献


1) 社内資料：加速試験（錠 1.25mg）
2) 社内資料：長期保存試験（錠 1.25mg）
3) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 1.25mg）
4) 社内資料：PTP 包装における安定性試験（錠 1.25mg）
5) 社内資料：加速試験（錠 2.5mg）
6) 社内資料：長期保存試験（錠 2.5mg）
7) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 2.5mg）
8) 社内資料：分割後の安定性試験(錠 2.5mg)
9) 社内資料：加速試験（錠 10mg）
10) 社内資料：長期保存試験（錠 10mg）
11) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 10mg）
12) 社内資料：分割後の安定性試験(錠 10mg)
13) 社内資料：加速試験（錠 20mg）
14) 社内資料：長期保存試験（錠 20mg）
15) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 20mg）
16) 社内資料：分割後の安定性試験(錠 20mg)
17) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 1.25mg）
18) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 2.5mg）
19) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 10mg）
20) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 20mg）
21) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 1.25mg）
22) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 2.5mg）
23) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 10mg）
24) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 20mg）
25) 国内臨床試験(慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験)（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.3.2）
26) 五島雄一郎ほか：臨床と研究　1990；67(6)：1869-1894
27) 加藤和三ほか：臨床と研究　1990；67(3)：985-995
28) 加藤和三ほか：臨床と研究　1990；67(2)：618-631
29) 加藤和三ほか：臨床と研究　1990；67(2)：632-648
30) Hori M,et al.：Am Heart J.　2004；147(2)：324-330
31) 国内第Ⅱ相試験(軽症～中等症慢性心不全)（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.2）
32) Packer M,et al.：N Engl J Med.　1996；334(21)：1349-1355
33) 海外第Ⅲ相試験(軽症～中等症慢性心不全)（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.2.3.1）
34) Packer M,et al.：N Engl J Med.　2001；344(22)：1651-1658
35) 海外第Ⅲ相試験(重症慢性心不全)(アーチスト錠:2002 年 10 月 8 日承認､申請資料概要ト.3.3.1)
36) Inoue H,et al.：J Cardiol.　2017；69(1)：293-301
37) 国内第Ⅲ相試験(頻脈性心房細動)（アーチスト錠：2015 年 8 月 24 日承認、審査報告書）
38) 五島雄一郎ほか：臨床と研究　1990；67(3)：965-984
39) 武田忠直ほか：診断と治療　1994；82(3)：506-522
40) 武田忠直ほか：臨床と研究　1990；67(1)：312-324
41) 国内臨床試験(血行動態に及ぼす影響)（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.3.1）
42) 国内臨床試験(神経体液性因子に及ぼす影響)（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.1.3.2）
43) 効力を裏付ける試験（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ.4.Ⅰ）

44) 都築雅人ほか：臨床薬理　1990；21(3)：521-534
45) Sponer G,et al.：J Cardiovasc Pharmacol.　1987；9(3)：317-327
46) 吉永　馨ほか：臨床と研究　1989；66(11)：3684-3692
47) Nakamoto H,et al.：Drugs　1988；36(S-6)：160-164
48) Seki N,et al.：J Pharmacol Exp Ther.　1988；246(3)：1116-1122
49) Tomlinson B,et al.：Drugs　1988；36(S-6)：37-47
50) Nagakawa Y,et al.：Eur J Clin Pharmacol.　1990；38(Suppl 2)：S115-S119
51) Lahiri A,et al.：Am J Cardiol.　1987；59(8)：769-774
52) Kohno M,et al.：Drugs　1988；36(S-6)：165-168
53) Tamaki T,et al.：Drugs　1988；36(S-6)：155-159
54) Kawada T,et al.：J Cardiovasc Pharmacol.　1990；16(1)：147-153
55) 加藤和三ほか：臨床と研究　1990；67(2)：632-648
56) 岸田　浩ほか：診断と治療　1989；77(11)：3024-3032
57) 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
58) Feuerstein GZ,et al.：J Cardiovasc Pharmacol.　1992；19(S-1)：S138-S141
59) 各種心不全モデルにおける有効性(アーチスト錠:2002 年 10 月 8 日承認､申請資料概要ホ.1.1.1、ホ.1.1.2、ホ.1.3)
60) Mishima T,et al.：Circulation　2000；102(18)：534-534
61) Sponer,G.et al.：J.Cardiovasc.Pharmacol.　1987；9(3)：317-327
62) Yue TL,et al.：J Pharmacol Exp Ther.　1992；263(1)：92-98
63) 藤巻正慶ほか：臨床薬理　1990；21(2)：415-424
64) 荻原俊男ほか：臨床と研究　1989；66(5)：1660-1666
65) 第十八改正日本薬局方解説書　2021；C-1406-1410
66) 病態時の体内動態（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.6）
67) 慢性心不全患者における薬物動態（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.2.2.1）
68) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 2.5mg）
69) 新井俊彦ほか：医学と薬学　2002；48(3)：475-480
70) Möllendorff EV,et al.：Eur J Clin Pharmacol.　1987；33(5)：511-513
71) 分布（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.6）
72) 代謝（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.4、へ.6）
73) Oldham HG,et al.：Drug Metab Dispos.　1997；25(8)：970-977
74) 排泄（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.6）
75) Hakusui H,et al.：Drugs　1988；36(S-6)：144-147
76) 三木茂裕ほか：日本透析医学会雑誌　1991；24(4)：515-521
77) Neugebauer,G.et al.：Drugs　1988；36(Suppl.6)：148-154
78) 社内資料：粉砕後の安定性試験
79) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

### ２．その他の参考文献

該当資料なし

## ＸⅡ．参考資料

### １．主な外国での発売状況

該当資料なし

### ２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

# XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その 3)」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

### (1) 粉砕 [78)]

**カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg/10mg「トーワ」**

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg「トーワ」

・散光

条件：25℃・60%RH、1000 lx 散光下（3 箇月後の時点で累計約 120 万 lx・hr 以上）
保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。

・遮光

条件：25℃・60%RH、遮光
保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆い、さらにアルミ箔で覆う。

カルベジロール錠 10mg「トーワ」

・室内散光

条件：成り行き温度及び湿度、照度は 600～1000 lx 付近に調整（3 箇月後の時点で累計 120 万 lx・hr 以上）
保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。

■ 結果

| 販売名 | 保存条件 | 試験項目 | 粉砕直後 | 1箇月後 | 3箇月後 |
|---|---|---|---|---|---|
| カルベジロール錠1.25mg「トーワ」 | 散光 | 外観 | 白色の粉末* | 表層：微黄白色の粉末<br>内層：白色の粉末** | 表層：微黄白色の粉末<br>内層：白色の粉末** |
| | | 含量(%) | 99.5 | 97.2 | 92.8 |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 97.7 | 93.3 |
| | 遮光 | 外観 | 白色の粉末* | 白色の粉末* | 白色の粉末* |
| | | 含量(%) | 99.5 | 97.9 | 96.9 |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 98.4 | 97.4 |
| カルベジロール錠2.5mg「トーワ」 | 散光 | 外観 | 白色の粉末 | 表層：微黄白色の粉末<br>内層：白色の粉末*** | 表層：微黄白色の粉末<br>内層：白色の粉末*** |
| | | 含量(%) | 99.5 | 97.0 | 93.1 |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 97.5 | 93.6 |
| | 遮光 | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | | 含量(%) | 99.5 | 99.4 | 97.9 |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 99.9 | 98.4 |
| カルベジロール錠10mg「トーワ」 | 室内散光 | 外観 | 白色の粉末* | 表層：微黄白色の粉末<br>内層：白色の粉末** | 表層：微黄白色の粉末<br>内層：白色の粉末** |
| | | 含量(%) | 100.8 | 101.2 | 98.7 |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 100.4 | 97.9 |

＊：黄色のフィルムコートの破片が混在
＊＊：だまと黄色のフィルムコートの破片が混在
＊＊＊：だまが生じた

カルベジロール錠 10mg「トーワ」
保存期間：2016 年 1 月 27 日～2016 年 4 月 27 日
温度：21.0～25.2℃
湿度：16～52%RH

**カルベジロール錠 20mg「トーワ」**
カルベジロール錠 20mg「トーワ」は、カルベジロール錠 10mg「トーワ」(処方変更前)と素錠部の有効成分及び添加物が同じであることから､粉砕後の安定性については下記のカルベジロール錠 10mg「トーワ」(処方変更前)の結果を参照すること。

■ 保存条件
粉砕した検体を以下の条件で保存した。
・室内散光
条件：成り行き温度及び湿度、照度は約 600 lx 付近に調整（3 箇月後の時点で累計 120 万 lx・hr 以上）
保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。

・遮光
条件：成り行き温度及び湿度、遮光
保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆い、さらにアルミ箔で覆う。

■ 結果

| 販売名 | 保存条件 | 試験項目 | 粉砕直後 | 1箇月後 | 3箇月後 |
|---|---|---|---|---|---|
| カルベジロール錠10mg「トーワ」(処方変更前) | 室内散光 | 外観 | 微黄白色の粉末 | 微黄白色の粉末 | 微黄白色の粉末 |
| | | 含量(%) | 100.3 | 99.9 | 99.8 |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 99.6 | 99.5 |
| | 遮光 | 外観 | 微黄白色の粉末 | 微黄白色の粉末 | 微黄白色の粉末 |
| | | 含量(%) | 100.3 | 99.5 | 99.4 |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 99.2 | 99.1 |

保存期間：2010年10月6日～2011年1月6日
温度：12.4～26.8℃
湿度：19～88%RH

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [79)]

■ 方法

①ディスペンサーのプランジャーを抜き取り、ディスペンサー内に製剤1個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）を20mL吸い取る。
②5分間放置後、ディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度5分間放置し、同様の操作を行う。
③崩壊しない場合は、放置時間を60分とした懸濁液を調製した上で崩壊・懸濁の状況を確認する。別途、錠剤を軽くつぶしたものについて①～②の作業を行う。
④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mLをディスペンサーで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）
ディスペンサー：Exacta-Med オーラルディスペンサー（透明）60mLサイズ

■ 結果

| 販売名 | 試験項目 | 結果 |
|---|---|---|
| | | 水(約55℃) |
| カルベジロール錠1.25mg「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した |
| | 通過性 | 8Frチューブ：抵抗なくチューブを通過する(全量を押し出せる) |
| | 残存 | ほとんどなし |
| | 懸濁液pH | pH 7.3 |
| カルベジロール錠2.5mg「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した |
| | 通過性 | 8Frチューブ：抵抗なくチューブを通過する(全量を押し出せる) |
| | 残存 | ほとんどなし |
| | 懸濁液pH | pH 7.1 |
| カルベジロール錠10mg「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した |
| | 通過性 | 8Frチューブ：抵抗なくチューブを通過する(全量を押し出せる) |
| | 残存 | ほとんどなし |
| | 懸濁液pH | pH 9.657 |
| カルベジロール錠20mg「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した |
| | 通過性 | 8Frチューブ：抵抗なくチューブを通過する(全量を押し出せる) |
| | 残存 | ほとんどなし |
| | 懸濁液pH | pH 7.133 |

## ２．その他の関連資料

東和薬品株式会社　製品情報ホームページ
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php

製造販売元
**東和薬品株式会社**
大阪府門真市新橋町2番11号

22版－1