

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

慢性心不全治療剤 日本薬局方カルベジロール錠 カルベジロール錠 1.25mg「アメル」	持続性 高血圧・狭心症治療剤 慢性心不全治療剤 頻脈性心房細動治療剤 日本薬局方カルベジロール錠 カルベジロール錠 10mg「アメル」
慢性心不全治療剤 頻脈性心房細動治療剤 日本薬局方カルベジロール錠 カルベジロール錠 2.5mg「アメル」	持続性 高血圧・狭心症治療剤 頻脈性心房細動治療剤 日本薬局方カルベジロール錠 カルベジロール錠 20mg「アメル」

CARVEDILOL Tab.1.25mg・Tab.2.5mg・Tab.10mg・Tab.20mg 「AMEL」

剤形	錠 10mg : フィルムコーティング錠 錠 1.25mg、錠 2.5mg、錠 20mg : 割線入りフィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	カルベジロール錠 1.25mg「アメル」：1錠中、日局カルベジロール 1.25mg カルベジロール錠 2.5mg「アメル」：1錠中、日局カルベジロール 2.5mg カルベジロール錠 10mg「アメル」：1錠中、日局カルベジロール 10mg カルベジロール錠 20mg「アメル」：1錠中、日局カルベジロール 20mg		
一般名	和名：カルベジロール 洋名：Carvedilol		
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日		錠 1.25mg、錠 2.5mg	錠 10mg、錠 20mg
	製造販売承認年月日	2016年2月15日	2011年1月14日
	薬価基準収載年月日	2016年6月17日	2011年6月24日
発売年月日	2016年6月17日	2011年6月24日	
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuin.co.jp/amel-di/		

本IFは2021年9月改訂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
<https://www.pmda.go.jp/>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。この変更に合わせて、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、添付文書で赤字・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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	20
		3. 臨床成績	21
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 一般名	2	2. 薬理作用	23
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	24
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	28
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	28
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	28
		5. 代謝	29
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	29
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	29
3. 有効成分の確認試験法	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	5	1. 警告内容とその理由	30
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
2. 製剤の組成	7	5. 慎重投与内容とその理由	31
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	7. 相互作用	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	8. 副作用	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	9. 高齢者への投与	36
7. 溶出性	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	36
8. 生物学的試験法	19	11. 小児等への投与	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	19	13. 過量投与	37
11. 力価	19	14. 適用上の注意	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	19		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19		
14. その他	19		

15. その他の注意	37
16. その他	37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	41
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

X I. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43

X III. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 23 年 1 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

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

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」、錠 2.5mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 28 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

カルベジロール錠 10mg 「アメル」

カルベジロール錠 20mg 「アメル」

(2) 洋名：

CARVEDILOL Tab.1.25mg 「AMEL」

CARVEDILOL Tab.2.5mg 「AMEL」

CARVEDILOL Tab.10mg 「AMEL」

CARVEDILOL Tab.20mg 「AMEL」

(3) 名称の由来：

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

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

カルベジロール(JAN)

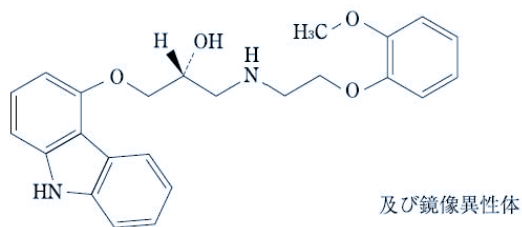
(2) 洋名(命名法)：

Carvedilol (JAN、INN)

(3) ステム：

血管拡張剤：-dilol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₆N₂O₄

分子量：406.47

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

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：

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

(3) 吸湿性¹⁾：

乾燥減量：0.5%以下(1 g、105℃、2 時間)

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：114 ～ 119℃

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「カルベジロール」による

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「カルベジロール」による

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

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

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

- カルベジローレル錠 1.25mg 「アメル」：1錠中、日局カルベジローレル 1.25mg を含有する。
- カルベジローレル錠 2.5mg 「アメル」：1錠中、日局カルベジローレル 2.5mg を含有する。
- カルベジローレル錠 10mg 「アメル」：1錠中、日局カルベジローレル 10mg を含有する。
- カルベジローレル錠 20mg 「アメル」：1錠中、日局カルベジローレル 20mg を含有する。

(2) 添加物：

カルベジローレル錠 1.25mg 「アメル」

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

カルベジローレル錠 2.5mg 「アメル」

D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ

カルベジローレル錠 10mg 「アメル」

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

カルベジローレル錠 20mg 「アメル」

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他：

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾ :

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

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

* 現行規格は溶出試験 (30 分間 80%以上)

(2) 無包装下の安定性³⁾ :

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

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

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

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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性⁴⁾

(1) 溶出挙動における類似性

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」(試験製剤)及びカルベジロール錠 2.5mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

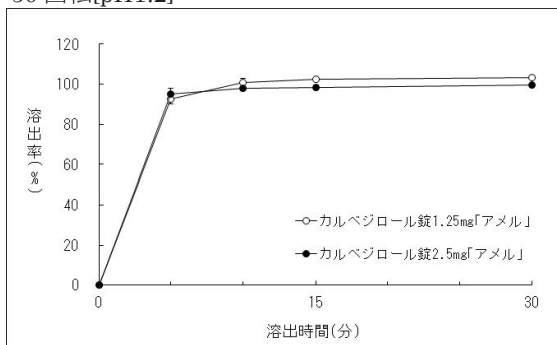
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0	
		pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しない時、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。
100	pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	

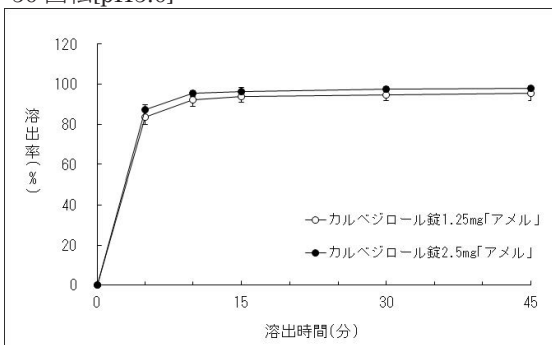
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

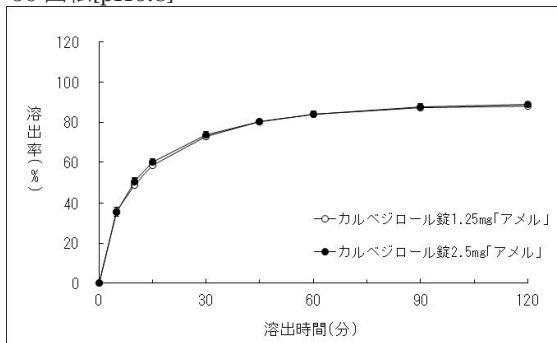
50 回転[pH1.2]



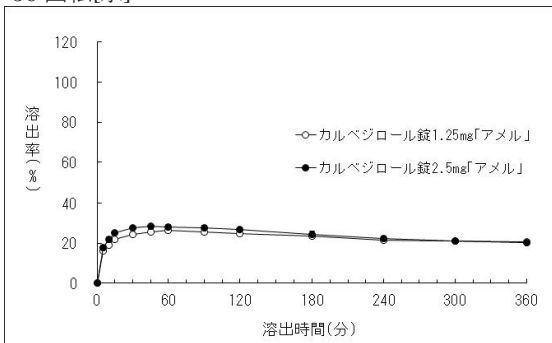
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

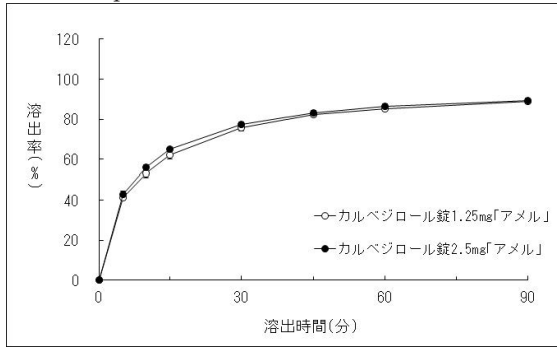


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

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

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

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

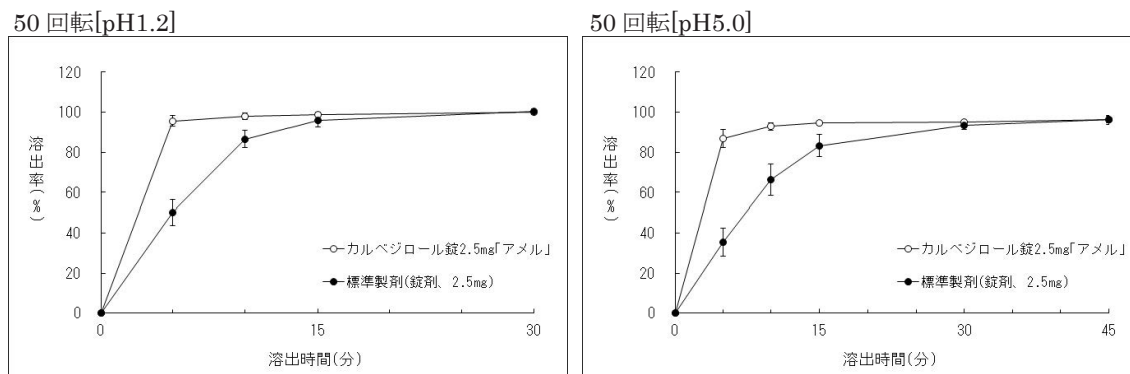
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準	回転数	試験液	判定	
	50	pH1.2		試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0		15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH6.8		規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		水		規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しない時、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。
100	pH6.8		標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。	

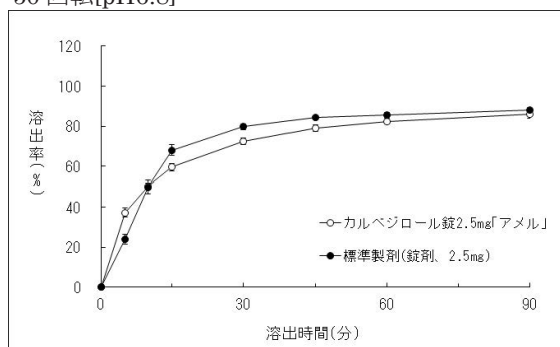
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

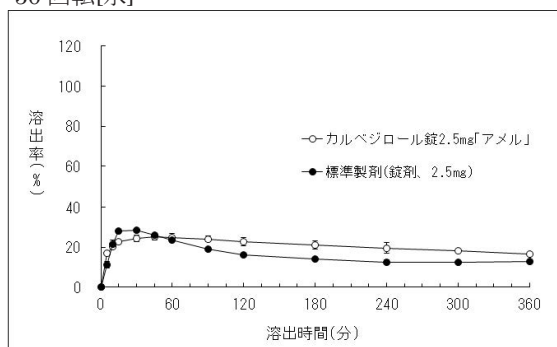
図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH6.8]

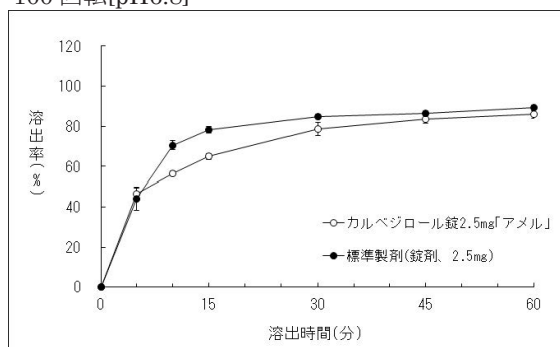


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

カルベジローレル錠 10mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)」に基づき、カルベジローレル錠 10mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

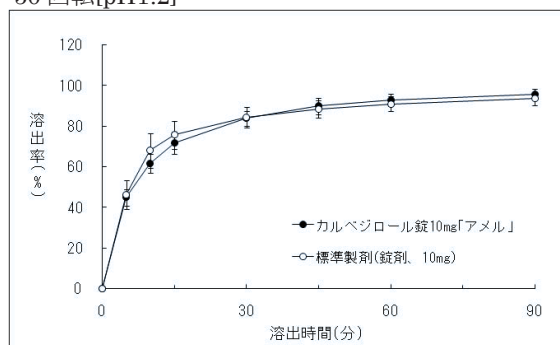
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH5.0	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		水	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範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

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

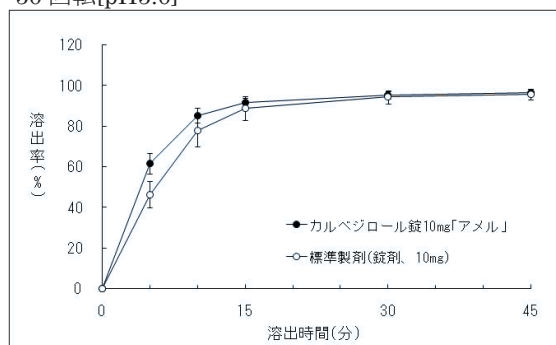
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.,)

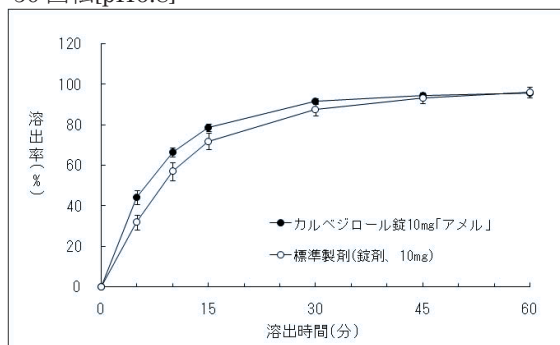
50 回転[pH1.2]



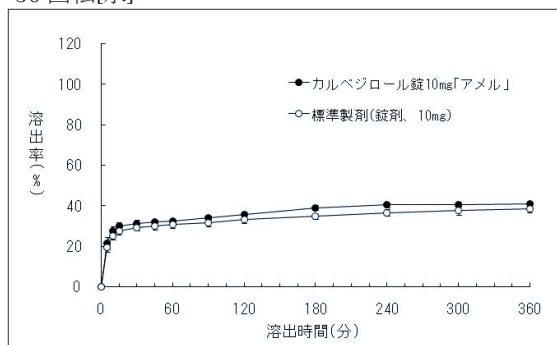
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

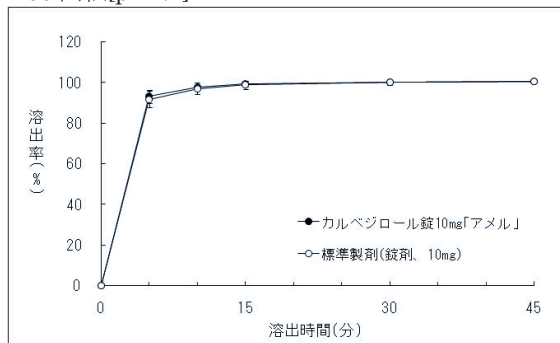


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

カルベジロール錠 20mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)」に基づき、カルベジロール錠 20mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

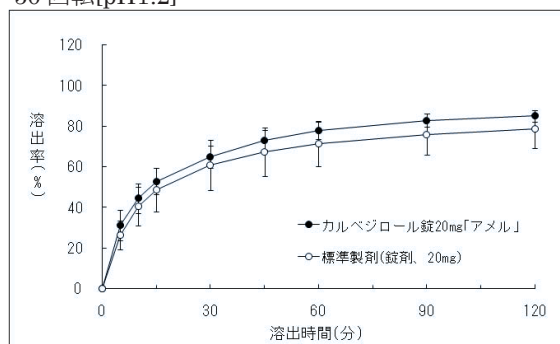
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH3.0 pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		水	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。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

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

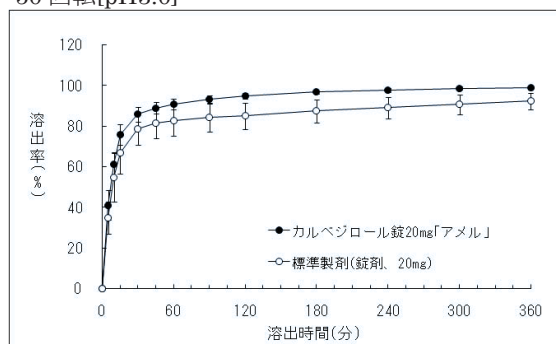
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

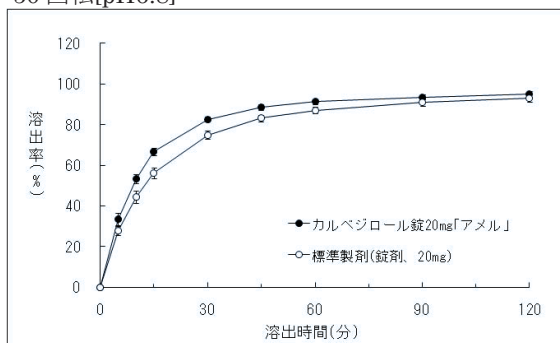
50 回転 [pH1.2]



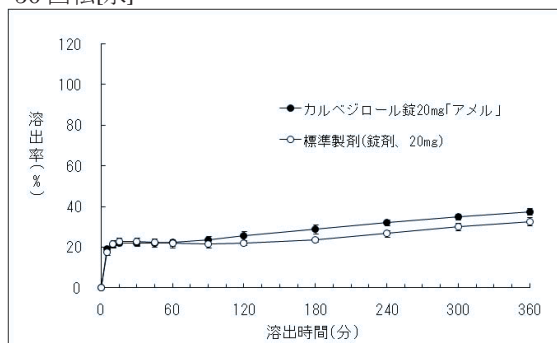
50 回転 [pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH3.0]

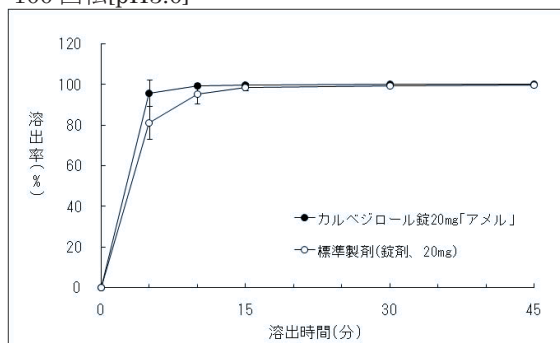


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

(2) 溶出規格

日本薬局方医薬品各条に定められたカルベジロール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

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

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

日本薬局方「カルベジロール錠」による
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「カルベジロール錠」による
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

〈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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾：

交感神経 α 及び β 受容体に拮抗作用を示す薬物であるが、主体は β 遮断作用で、降圧作用も主としてこれに基づく(プロプラノロール)。 β 遮断薬投与により内因性カテコールアミンの α 作用が強まり血管収縮が起こることがあるので、これを抑制するために α 遮断作用を付加した薬物である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・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⁵⁾：

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

0.80±0.51 時間(健康成人男子にカルベジロール錠 2.5mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

カルベジロール錠 10mg 「アメル」

1.05±0.43 時間(健康成人男子にカルベジロール錠 10mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

カルベジロール錠 20mg 「アメル」

0.89±0.30 時間(健康成人男子にカルベジロール錠 20mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾：

カルベジロール製剤であるカルベジロール錠 2.5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」又は各標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のカルベジロール濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	<u>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」</u> 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。		
	<u>カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」</u> 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。		
	いずれも初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。		
	試験製剤	健康成人男子の人数	休薬期間
錠 2.5mg	24 例(1 群 12 例)	7 日間以上	
錠 10mg、錠 20mg	20 例(1 群 10 例)	6 日間	

投与条件	<p>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にカルベジロールとして 10mg 含有するカルベジロール錠 10mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とした。</p> <p>カルベジロール錠 10mg 「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にカルベジロールとして 10mg 含有するカルベジロール錠 10mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とした。</p> <p>カルベジロール錠 20mg 「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にカルベジロールとして 20mg 含有するカルベジロール錠 20mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とした。</p>
採血時点	<p>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」 第 I 期及び第 II 期ともに採血は、投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間後の 13 時点とした。採血量は 1 回につき 10 mL (血漿として 3.0 mL 以上)とした。</p> <p>カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」 第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 20 分、40 分、1、1.5、2、4、6、8 及び 12 時間後の 10 時点とした。採血量は 1 回につき 10 mL とした。</p>
分析法	<p>カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」 LC/MS/MS 法</p> <p>カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」 液体クロマトグラフィー</p>

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

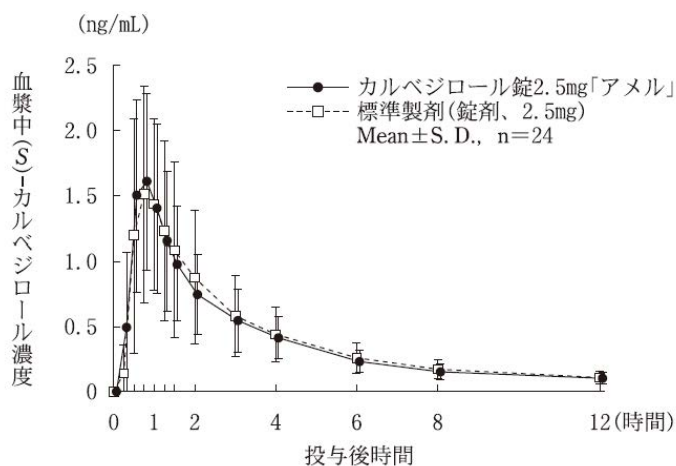
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→12) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」	4.76±1.66	1.84±0.72	0.80±0.51	4.52±1.52
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	4.94±2.09	1.91±0.86	0.91±0.45	4.61±1.08

(Mean±S.D.,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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



カルベジロール錠 10mg 「アメル」

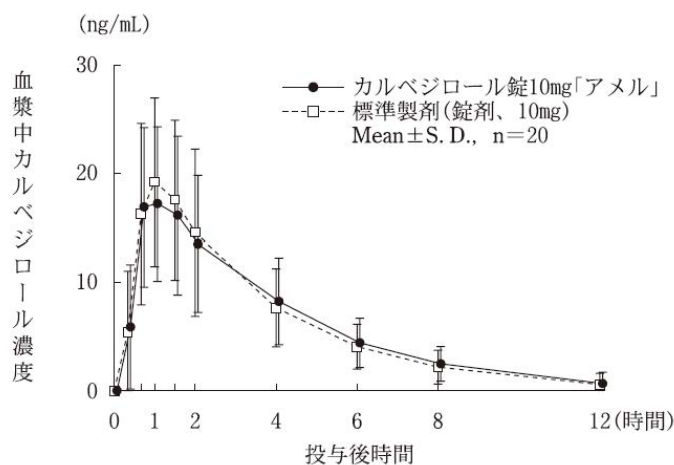
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→12) (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 10mg 「アメル」	73.87 ± 32.32	20.72 ± 6.79	1.05 ± 0.43	3.06 ± 1.06
標準製剤 (錠剤、10mg)	73.36 ± 32.39	21.39 ± 8.25	1.07 ± 0.48	3.03 ± 0.97

(Mean ± S. D., n=20)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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



カルベジロール錠 20mg 「アメル」

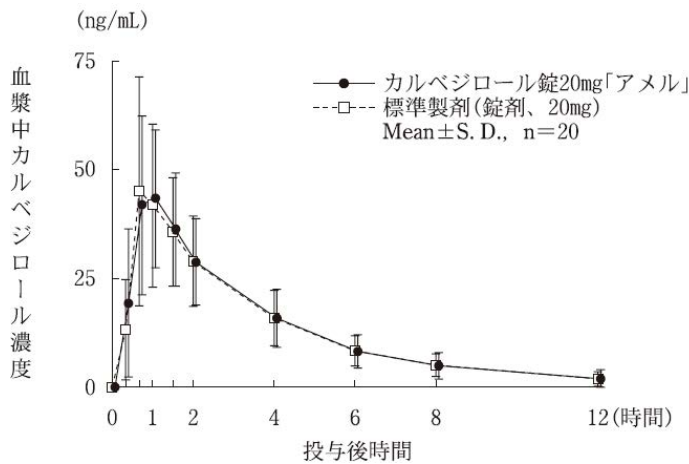
＜薬物動態パラメータ＞

	AUC _(0→12) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 20mg 「アメル」	159.72±62.41	47.24±17.69	0.89±0.30	3.02±1.07
標準製剤 (錠剤、20mg)	158.85±58.66	51.96±21.34	0.93±0.40	3.09±0.81

(Mean±S.D.,n=20)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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



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

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 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 :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁵⁾ :

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

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

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

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁾ :

94.2 ~ 96.1%

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考:ラット>

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。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考:ラット>

動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

主として肝臓

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種¹⁾ :

代謝に関与するチトクロム P450 の主な分子種は CYP2D6 及び CYP2C9 である。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(2) 排泄率 :

該当資料なし

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析により除去されにくい。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

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

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈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

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態、栄養状態が不良の患者[低血糖症状を起しやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]
- (2) 糖尿病を合併した慢性心不全患者[血糖値が変動するおそれがある。]
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること。また、肝機能が悪化するおそれがある。]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者[血中濃度の上昇が報告されている。また、特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。]
- (5) 房室ブロック(I 度)のある患者[房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。]
- (6) 徐脈のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (7) 末梢循環障害のある患者(レイノー症候群、間欠性跛行症等)[末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 過度に血圧の低い患者[血圧をさらに低下させるおそれがある。]
- (9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 投与が長期にわたる場合は、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行うこと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること(本項の(2)参照)。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるため、中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること(特に高齢者)。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。
- (3) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
- (4) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。
- (5) めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期や増量時)には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。
- (6) 心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全を悪化させる可能性があるため、臨床症状に注意し、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を行う等、観察を十分に行うこと。
- (7) 慢性心不全の場合
 - 1) 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。
 - 2) 左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。 用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

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

ア) 高度な徐脈

イ) ショック

ウ) 完全房室ブロック

エ) 心不全

オ) 心停止

2) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 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。

(3) その他の副作用：

その他の副作用

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

1) 本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

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

2)慢性心不全

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 重大な副作用として、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 過敏症(発疹、そう痒感等)があらわれた場合には、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約 900 倍(300mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(13 肋骨の短小)の増加が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等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

症 状：

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

処 置：

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

- (1) 過度の徐脈：アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用する。
- (2) 心不全、低血圧：強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。
- (3) 気管支痙攣： 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

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

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:カルベジロール 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について:

〈安定性試験〉²⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、カルベジロール錠1.25mg「アメル」・錠2.5mg「アメル」・錠10mg「アメル」・錠20mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等):

くすりのしおり:有り、患者向医薬品ガイド:有り

「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について:

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

カルベジロール錠1.25mg「アメル」

PTP100錠(10錠×10)

カルベジロール錠2.5mg「アメル」

PTP100錠(10錠×10)

カルベジロール錠10mg「アメル」

PTP100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

カルベジロール錠20mg「アメル」

PTP100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」、錠 2.5mg 「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

PTP サイズ：

錠 1.25mg、錠 2.5mg：10 錠シート 40×98 (mm)

錠 10mg、錠 20mg：10 錠シート 34×85.3 (mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アーチスト錠 1.25mg、錠 2.5mg、錠 10mg、錠 20mg (第一三共株式会社)

同効薬：アロチノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、ビソプロロールフマル酸塩、プロプラノロール塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

1990 年 4 月 18 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」：2016 年 2 月 15 日

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」：2016 年 2 月 15 日

カルベジロール錠 10mg 「アメル」：2011 年 1 月 14 日

カルベジロール錠 20mg 「アメル」：2011 年 1 月 14 日

承認番号

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」：22800AMX00312

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」：22800AMX00313

カルベジロール錠 10mg 「アメル」：22300AMX00347

カルベジロール錠 20mg 「アメル」：22300AMX00348

11. 薬価基準収載年月日

カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」、錠 2.5mg 「アメル」：2016 年 6 月 17 日

カルベジロール錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」：2011 年 6 月 24 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

カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」

2016年4月20日：「頻脈性心房細動」の効能効果・用法用量を追加

カルベジロール錠 10mg 「アメル」

2016年2月10日：「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」及び「頻脈性心房細動」の効能効果・用法用量を追加

カルベジロール錠 20mg 「アメル」

2016年2月10日：「頻脈性心房細動」の効能効果・用法用量を追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬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 (9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
カルベジロール錠 1.25mg 「アメル」	125003901	2149032F3016	622500301
カルベジロール錠 2.5mg 「アメル」	125004601	2149032F4012	622500401
カルベジロール錠 10mg 「アメル」	120490201	2149032F1013	622049001
カルベジロール錠 20mg 「アメル」	120491901	2149032F2087	622049101

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方 解説書,カルベジロール,廣川書店(2016)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料:安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料:安定性試験(無包装)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料:溶出試験
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料:生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

カルベジロール錠 1.25mg「アメル」

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

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
性状	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色粉末と黄色フィルム剤の混合物	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質*1	適合	適合	適合
定量法*2	95.0～105.0%	99.8	99.6	99.5

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

*2.3回の平均値(%)

カルベジロール錠 2.5mg「アメル」

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

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
性状	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色粉末と白色フィルム剤の混合物	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質*1	適合	適合	適合
定量法*2	95.0～105.0%	99.3	100.0	101.1

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

*2.3回の平均値(%)

カルベジロール錠 10mg「アメル」

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

室内(温湿度なりゆき、室内散乱光、開放)

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

カルベジロール錠 20mg「アメル」

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

室内(温湿度なりゆき、室内散乱光、開放)

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

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

経管栄養用カテーテル(8 Fr.チューブ)

ガストロボタンフィーディングチューブ(18 Fr.チューブ)

試験方法：

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

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

結果：

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

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

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

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