

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「トローワ」 カルベジロール錠10mg「トローワ」

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

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「トローワ」 カルベジロール錠20mg「トローワ」

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

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

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

製 品 名	カルベジロール錠 1.25mg「トローワ」	カルベジロール錠 2.5mg「トローワ」	カルベジロール錠 10mg「トローワ」	カルベジロール錠 20mg「トローワ」
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)} 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 日局 カルベジ ロール1.25mg 含有	1錠中 日局 カルベジ ロール2.5mg 含有	1錠中 日局 カルベジ ロール10mg 含有	1錠中 日局 カルベジ ロール20mg 含有
一 般 名	和 名：カルベジロール (JAN) 洋 名：Carvedilol (JAN、INN)			
製造販売承認年月日	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	
発 売 年 月 日	2016年 6月 17日		2002年 7月 5日	
開発・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	電話番号： FAX：			
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/			

本IFは2021年9月改訂(第23版、副作用の項)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.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 が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

[IFの様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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、今後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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	33
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	33
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	33
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	33
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	34
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	35
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	38
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	39
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	39
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	39
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	39
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	39
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	40
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	40
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	40
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	41
5. 調製法及び溶解後の安定性	15	1. 規制区分	41
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	16	2. 有効期間又は使用期限	41
7. 溶出性	17	3. 貯法・保存条件	41
8. 生物学的試験法	23	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	23	5. 承認条件等	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	23	6. 包装	42
11. 力価	23	7. 容器の材質	42
12. 混入する可能性のある夾雑物	23	8. 同一成分・同効薬	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	23	9. 国際誕生年月日	42
14. その他	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
V. 治療に関する項目	24	11. 薬価基準収載年月日	43
1. 効能・効果	24	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	44
2. 用法・用量	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
3. 臨床成績	25	14. 再審査期間	47
VI. 薬効薬理に関する項目	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27	16. 各種コード	47
2. 薬理作用	27	17. 保険給付上の注意	47
VII. 薬物動態に関する項目	28	XI. 文 献	48
1. 血中濃度の推移・測定法	28	1. 引用文献	48
2. 薬物速度論的パラメータ	31	2. その他の参考文献	48
3. 吸収	31	XII. 参考資料	49
4. 分布	31	1. 主な外国での発売状況	49
5. 代謝	32	2. 海外における臨床支援情報	49
6. 排泄	32	XIII. 備 考	49
7. トランスポーターに関する情報	32	その他の関連資料	49
8. 透析等による除去率	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルベジロール錠は持続性高血圧・狭心症治療剤、頻脈性心房細動治療剤(20mg 錠)／慢性心不全治療剤(10mg 錠)、慢性心不全治療剤(1.25mg 錠、2.5mg 錠)であり、本邦では 1993 年(10mg 錠、20mg 錠)に上市されている。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 月にそれぞれ承認を取得、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」と販売名をそれぞれ変更し、現在に至る。

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 月にそれぞれ承認を取得、2016 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：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」及びカルベジロール錠 20mg「トーワ」は、本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動に対して、本態性高血圧症、腎実質性高血圧症では、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、狭心症では、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、頻脈性心房細動では、カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与することにより、有用性が認められている。

また、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」及びカルベジロール錠 10mg「トーワ」は、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に対して、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、発疹、徐脈、低血圧、喘息様症状、咳嗽、めまい、眠気、頭痛、悪心、胃部不快感、血糖値上昇、尿酸上昇、CK(CPK)上昇、総コレステロール上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、腎機能障害(BUN 上昇、クレアチニン上昇等)、浮腫、脱力感、けん怠感等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、高度な徐脈、ショック、完全房室ブロック、心不全、心停止、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、アナフィラキシーがあらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤的特性

カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」

- ・錠剤両面に製品名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・バラ包装にはキャップ等へ貼付が可能な副片ラベルを採用。
- ・個装箱に、変動情報（使用期限，製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し，ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。

カルベジロール錠 2.5mg/10mg/20mg「トーワ」

- ・飲みやすさと分割性を考慮して割線を付与。
- ・錠剤両面に製品名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・分割後も製品名を類推可能な「カルベジ 2.5/カルベジ 10/カルベジ 20」の表示が残る。
- ・バラ包装にはキャップ等へ貼付が可能な副片ラベルを採用。
- ・個装箱に、変動情報（使用期限，製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し，ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カルベジロール錠 1.25 mg 「トーワ」

カルベジロール錠 2.5 mg 「トーワ」

カルベジロール錠 10 mg 「トーワ」

カルベジロール錠 20 mg 「トーワ」

(2) 洋名

CARVEDILOL TABLETS 1.25 mg “TOWA”

CARVEDILOL TABLETS 2.5 mg “TOWA”

CARVEDILOL TABLETS 10 mg “TOWA”

CARVEDILOL TABLETS 20 mg “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)

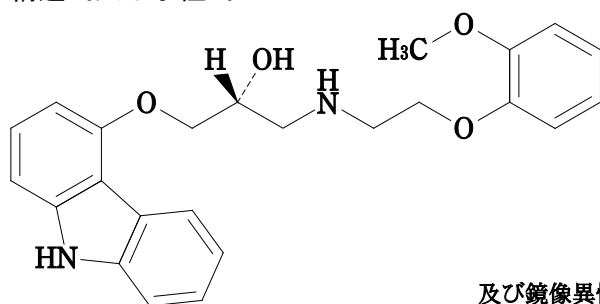
(2) 洋名(命名法)

Carvedilol (JAN、INN)

(3) ステム

-olol : 交感神経β受容体遮断剤

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：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

該当しない

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	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
酢酸(100)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
メタノール	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上	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

pKa：7.8(第二アミノ基、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：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

日局「カルベジロール」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

製品名		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」
剤形の区別		フィルムコーティング錠			
性状		黄色の楕円形の フィルムコーティ ング錠	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	黄色の割線入りの フィルムコーティ ング錠	白色～微黄白色の フィルムコーティ ング錠(割線入)
表示	表	カルベジロール 1.25 トーワ	2.5 カルベジ	カルベジ 10	カルベジ 20
	裏		カルベジロール 2.5 トーワ	カルベジロール 10 トーワ	カルベジロール 20 トーワ
外形	表				
	裏				
	側面				
錠径(mm)		10.1/5.1 (長径/短径)	10.1/5.1 (長径/短径)	8.1	8.6
厚さ(mm)		3.1	3.1	3.2	3.1
質量(mg)		135	135	154	169

(2) 製剤の物性

製品名	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(14.1kg 重)	139N(14.2kg 重)	63N(6.4kg 重)	4.4kg 重

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

カルベジロール錠 1.25mg 「トーワ」

1錠中 日局 カルベジロール 1.25mg を含有する。

カルベジロール錠 2.5mg 「トーワ」

1錠中 日局 カルベジロール 2.5mg を含有する。

カルベジロール錠 10mg 「トーワ」

1錠中 日局 カルベジロール 10mg を含有する。

カルベジロール錠 20mg 「トーワ」

1錠中 日局 カルベジロール 20mg を含有する。

(2) 添加物

カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg 「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	D-マンニトール、結晶セルロース、
崩壊剤	クロスカルメロース Na
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、酸化チタン
着色剤	黄色三二酸化鉄(錠 1.25mg のみ)

カルベジロール錠 10mg/20mg 「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	トウモロコシデンプン、乳糖水和物(錠 20mg のみ)、D-マンニトール(錠 10mg のみ)、結晶セルロース(錠 10mg のみ)
崩壊剤	クロスカルメロース Na
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース(錠 10mg のみ)、マクロゴール 6000(錠 20mg のみ)、酸化チタン、タルク
着色剤	黄色三二酸化鉄(錠 10mg のみ)

(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

カルベジロール錠 1.25mg 「トーワ」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 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

加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)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推測された。

カルベジロール錠 2.5mg 「トーワ」²⁾

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

カルベジロール錠 10mg 「トーワ」³⁾

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

カルベジロール錠 20mg 「トーワ」⁴⁾

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

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、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」及びカルベジロール錠 20mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期保存試験

カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」⁵⁾

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 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

カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」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 楕円形の割線入りの 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 楕円形の割線入りの 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

カルベジロール錠 10mg「トーワ」⁷⁾

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	黄色の割線入りの 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(%)	98~101	93~102
含量(%)	99.7~102.6	100.8~103.9

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	黄色の割線入りの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(%)	99~100	95~97
含量(%)	102.6	101.1

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 1.25mg「トーワ」、カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」及びカルベジロール錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが確認された。

カルベジロール錠 20mg「トーワ」⁸⁾

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

カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」⁹⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化あり (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> 日本病院薬剤師会の評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
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
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

カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」¹⁰⁾

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

*：163.8N(16.7kg 重)→113.3N(11.6kg 重、1 箇月)、101.1N(10.3kg 重、3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

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。

<参考>

日本病院薬剤師会の評価基準

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり (規格内)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上
変化あり (規格外)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満

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

カルベジロール錠 10mg 「トーワ」¹¹⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化あり (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> 日本病院薬剤師会の評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
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
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

カルベジロール錠 20mg 「トーワ」¹²⁾

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

*¹：白色→白色(1 箇月)、わずかにくすみ(3 箇月)

*²：4.4kg 重→2.2kg 重(1 箇月)、2.3kg 重(3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

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。

<参考> 日本病院薬剤師会の評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
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
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

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり (規格内)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上
変化あり (規格外)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、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

カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」¹³⁾

試験条件：25°C、60%RH、遮光保存、3ロット

試験項目	開始時	3 箇月
性状	分割された白色のフィルムコーティング錠	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	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	分割された白色のフィルムコーティング錠	同左	同左
溶出率(%)	101.6~104.2	101.0~101.7	99.6~102.4
含量(%)	101.0~101.5	99.3~100.1	99.9~100.6

分割後の安定性試験(25°C、相対湿度 60%、遮光保存、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」¹⁴⁾

試験条件：25°C、60%RH、遮光保存、3ロット

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月
性状	分割された黄色のフィルムコーティング錠	同左	同左
純度試験	規格内	同左	同左
溶出率(%)	99.9~103.9	101.1~105.6	100.7~102.0
含量(%)	102.0~102.7	102.1~102.3	101.6~102.0

試験条件：25°C、60%RH、3000lx、3ロット(n=3*)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr
性状	分割された黄色のフィルムコーティング錠	同左	同左
純度試験	規格内	同左	同左
溶出率(%)	95.8~109.0	95.9~105.2	91.1~102.8
含量(%)	102.0~102.7	101.7~102.0	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°C、相対湿度 60%、遮光保存、3 箇月、及び 25°C、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」¹⁵⁾

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	1 箇月	3 箇月
性状	表面	白色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
純度試験		規格内	同左	同左	同左
溶出率(%)		95.1~98.3	95.9~98.5	97.4~99.9	96.3~98.5
含量(%)		100.4	102.6	100.1	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 非照射面：微黄白色
	分割面	—	白色	照射面：淡黄白色 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%、遮光保存、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。

(5) PTP 包装における安定性

カルベジロール錠 1.25mg 「トーワ」¹⁶⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験項目	開始時	光 (60 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

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。

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)

■目的

カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」(らくらく服薬ゼリー、(株)龍角散)の配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 配合方法

各試験製剤 1 錠を服薬補助ゼリーに包み込むようにした。

(2) 保存条件

密栓、室内散光下、成り行き温湿度

(3) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認(色調、形状、懸濁、沈殿の有無等)
- 2) におい：においを確認
- 3) 残存率：液体クロマトグラフィー

(4) 測定時点

配合直後、3時間後

(5) 測定回数

各試験 n=1 とした(含量のみ n=3)。

■結果

表 1 配合服薬補助剤及び配合量

試験製剤	配合服薬補助ゼリー	販売元	配合量
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」	らくらく服薬ゼリー	(株)龍角散	15 mL

表 2 試験結果

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 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	試験製剤：なし 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

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg「トーワ」¹⁷⁾¹⁸⁾

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」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それぞれ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。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

カルベジロール錠 10mg/20mg「トーワ」¹⁹⁾²⁰⁾

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」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それぞれ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：30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 品質再評価

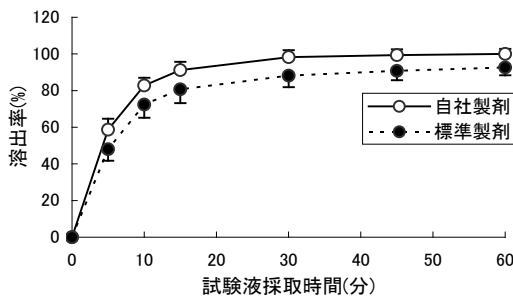
カルベジローレル錠 10mg「トーワ」²¹⁾

カルベジローレル錠10mg「トーワ」の溶出試験

カルベジローレル錠10mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第23次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

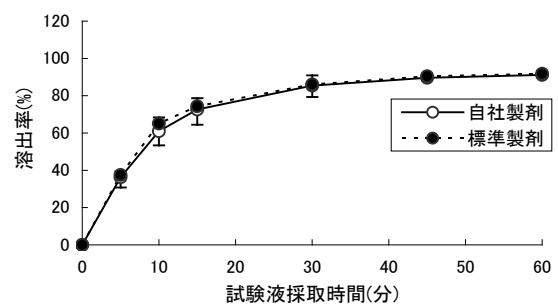
名称	販売名	カルベジローレル錠10mg「トーワ」		
	有効成分名	カルベジローレル		
	剤形	錠剤	含量	10mg
溶出試験条件	回転数	50rpm		
	界面活性剤	なし		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液 ② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) ③ pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) ④ 水 : 日本薬局方精製水		

① pH1.2



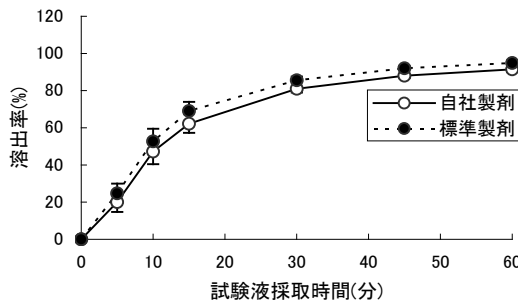
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分
自社製剤	0	58.7	82.8	91.2	98.2	99.4	100.0
標準製剤	0	48.0	72.4	80.7	88.2	90.8	92.6

② pH4.0



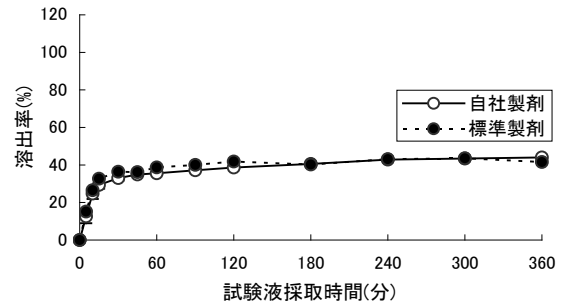
pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分
自社製剤	0	36.3	61.0	72.6	85.4	89.6	91.2
標準製剤	0	37.5	65.1	74.4	86.1	90.4	91.8

③ pH6.8



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分
自社製剤	0	20.0	47.2	62.2	81.0	88.0	91.5
標準製剤	0	24.7	52.7	69.1	85.6	92.1	94.9

④ 水



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
自社製剤	0	12.6	24.8	29.4	33.0	35.0	35.6	37.2	38.7	40.5	42.8	43.5	44.0
標準製剤	0	15.2	26.6	32.7	36.4	36.2	38.7	40.1	41.8	40.3	43.1	43.6	41.6

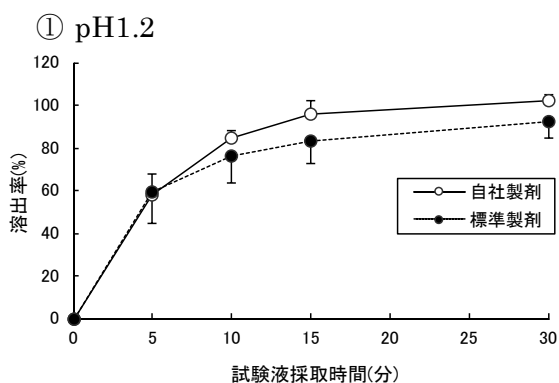
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

カルベジロール錠 20mg 「トーワ」²²⁾

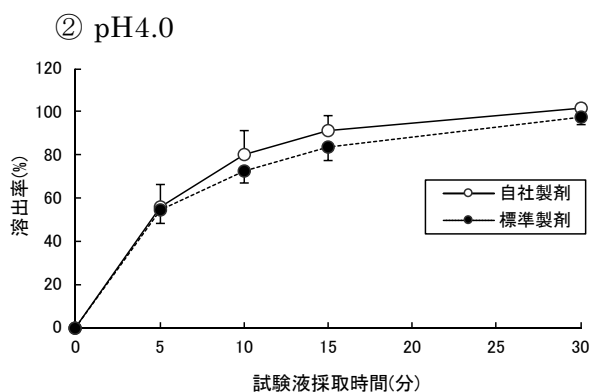
カルベジロール錠20mg「トーワ」の溶出試験

カルベジロール錠20mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第23次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

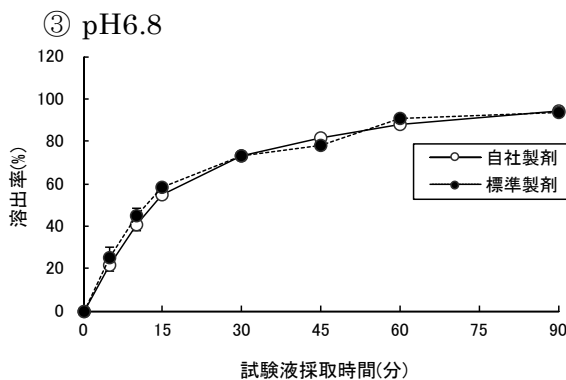
名称	販売名	カルベジロール錠20mg「トーワ」		
	有効成分名	カルベジロール		
	剤形	錠剤	含量	20mg
溶出試験条件	回転数	75rpm		
	界面活性剤	なし		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液 ② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) ③ pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) ④ 水 : 日本薬局方精製水		



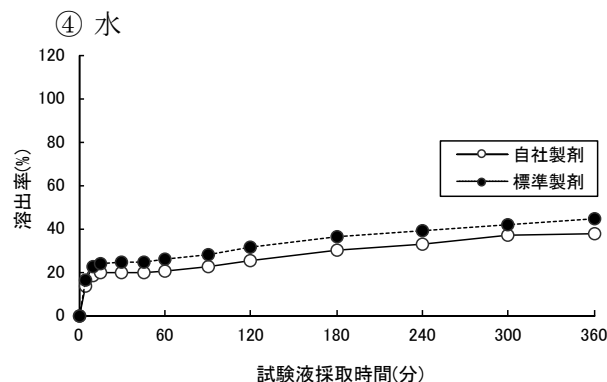
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	58.0	84.4	95.9	101.9
標準製剤	0	59.3	76.2	83.0	92.2



pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	56.2	80.4	90.9	101.8
標準製剤	0	54.3	72.2	83.7	97.6



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分
自社製剤	0	21.3	40.3	54.6	73.2	81.9	88.0	94.0
標準製剤	0	25.2	44.7	58.2	72.8	77.7	90.4	93.7



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
自社製剤	0	13.6	18.2	19.6	19.4	19.6	20.3	22.5	24.9	29.7	33.1	36.6	37.7
標準製剤	0	16.1	22.2	24.0	24.3	24.2	25.9	28.2	31.4	36.1	39.1	41.4	44.8

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。

(3) 生物学的同等性試験

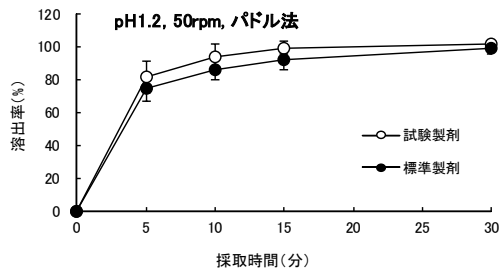
カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」²³⁾

「含量が異なる経口固形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。

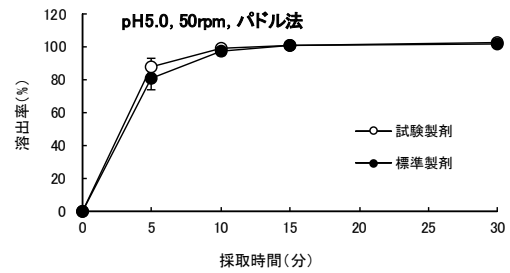
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : カルベジロール錠1.25mg「トーワ」

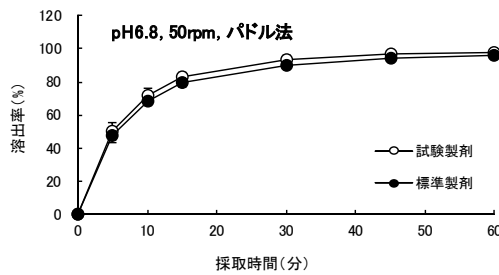
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : カルベジロール錠2.5mg「トーワ」



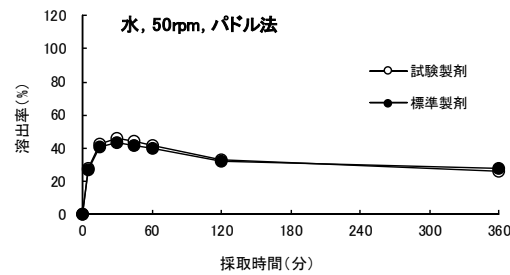
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	82.2	94.4	99.6	102.3
標準偏差	0	9.6	7.4	3.8	0.6
標準製剤	0	75.3	86.4	92.0	99.4
標準偏差	0	8.2	5.9	5.3	3.6



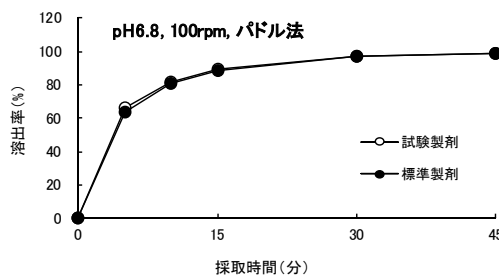
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	87.8	99.3	101.4	102.4
標準偏差	0	5.5	1.7	0.9	1.0
標準製剤	0	81.1	98.0	101.0	101.8
標準偏差	0	7.0	3.2	1.5	1.1



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	50.2	72.2	83.1	93.7	97.0	98.0
標準偏差	0	4.9	3.6	2.9	2.1	1.4	1.4
標準製剤	0	47.9	68.6	79.3	90.3	94.3	95.8
標準偏差	0	4.2	2.7	2.1	1.7	1.6	1.6



時間(分)	0	5	15	30	45	60	120	360
試験製剤	0	28.0	42.9	46.1	44.4	41.6	32.8	26.5
標準偏差	0	2.0	1.1	0.9	0.7	0.6	0.4	0.7
標準製剤	0	27.2	40.6	43.6	42.1	39.7	32.4	27.9
標準偏差	0	2.3	0.9	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	66.6	82.0	89.3	97.0	98.5
標準偏差	0	1.2	0.8	0.6	0.9	0.7
標準製剤	0	64.1	80.5	88.2	97.0	98.5
標準偏差	0	1.7	1.4	0.8	1.1	0.8

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤			
50	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			
	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		
100	pH6.8	15	89.3	88.2		15分以内に平均85%以上溶出	適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(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
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
50	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
100	pH6.8	15	88.5～90.9	74.3～104.3	0		適

(n=12)

試験条件			(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
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
50	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

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、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、生物学的に同等であるとみなされた。

カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」²⁴⁾

「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

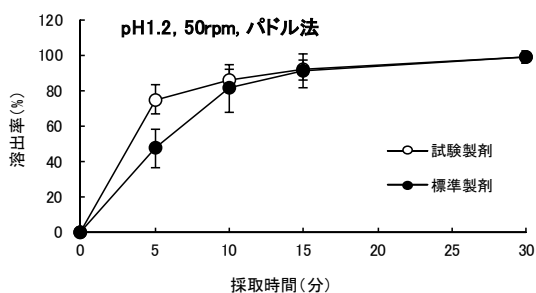
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : カルベジロール錠2.5mg「トーワ」

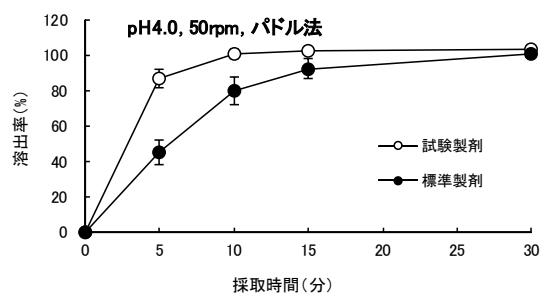
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

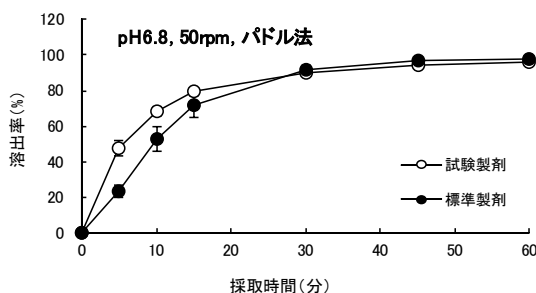
標準製剤 : 錠剤、2.5mg



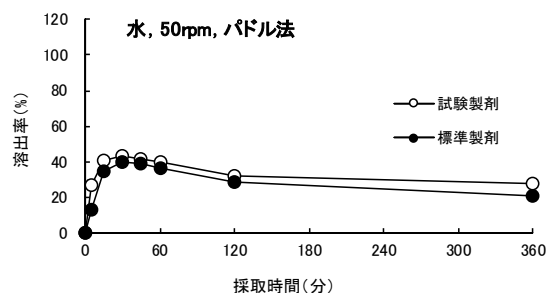
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	75.3	86.4	92.0	99.4
標準偏差	0	8.2	5.9	5.3	3.6
標準製剤	0	47.7	81.5	91.3	99.0
標準偏差	0	11.0	13.7	9.8	3.1



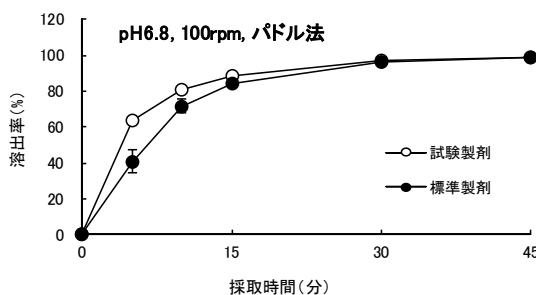
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	87.3	100.9	102.9	103.3
標準偏差	0	5.5	2.5	1.6	1.4
標準製剤	0	45.7	80.3	92.5	101.0
標準偏差	0	7.1	7.8	5.7	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	47.9	68.6	79.3	90.3	94.3	95.8
標準偏差	0	4.2	2.7	2.1	1.7	1.6	1.6
標準製剤	0	23.6	52.9	71.8	92.1	96.5	97.5
標準偏差	0	3.2	7.2	7.2	2.5	1.5	1.4



時間(分)	0	5	15	30	45	60	120	360
試験製剤	0	27.2	40.6	43.6	42.1	39.7	32.4	27.9
標準偏差	0	2.3	0.9	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
標準製剤	0	13.5	35.0	40.2	39.5	36.8	28.8	20.6
標準偏差	0	1.8	1.3	0.7	0.6	0.4	0.2	0.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	64.1	80.5	88.2	97.0	98.5
標準偏差	0	1.7	1.4	0.8	1.1	0.8
標準製剤	0	40.9	71.7	84.5	96.6	98.6
標準偏差	0	6.5	4.0	2.0	1.1	0.9

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤			
50	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		
100	pH6.8	15	88.2	84.5		15分以内に平均85%以上溶出	適

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「カルベジロール錠」の確認試験による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「カルベジロール錠」の定量法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

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

(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・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 10～20 mg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 20 mg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 1.25 mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回 1.25 mg、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1.25 mg、2.5 mg、5 mg又は10 mg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 2.5～10 mg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 5 mg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10 mgを1日1回、20 mg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20 mg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 1.25 mg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、2.5 mg又は1.25 mg、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5 mg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

該当資料なし

(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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁵⁾

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。 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

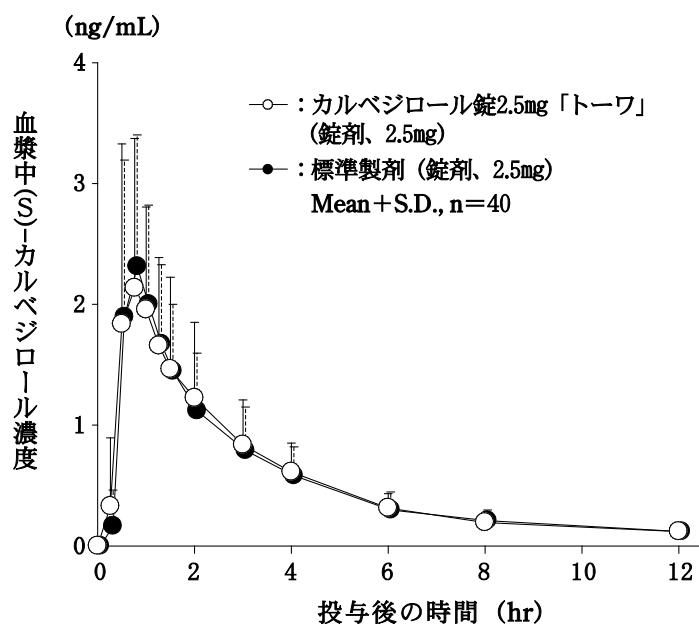
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

カルベジロール錠 2.5 mg 「トーワ」²⁶⁾

カルベジロール錠 2.5 mg 「トーワ」と標準製剤を、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 2.5 mg）健康成人男子（n=40）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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC 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」 (錠剤, 2.5mg)	6.72 ± 2.84	2.48275 ± 1.22932	0.788 ± 0.257	4.25 ± 1.54
標準製剤 (錠剤, 2.5mg)	6.58 ± 2.41	2.63915 ± 1.05209	0.813 ± 0.329	4.51 ± 1.46

(Mean ± S. D., n=40)

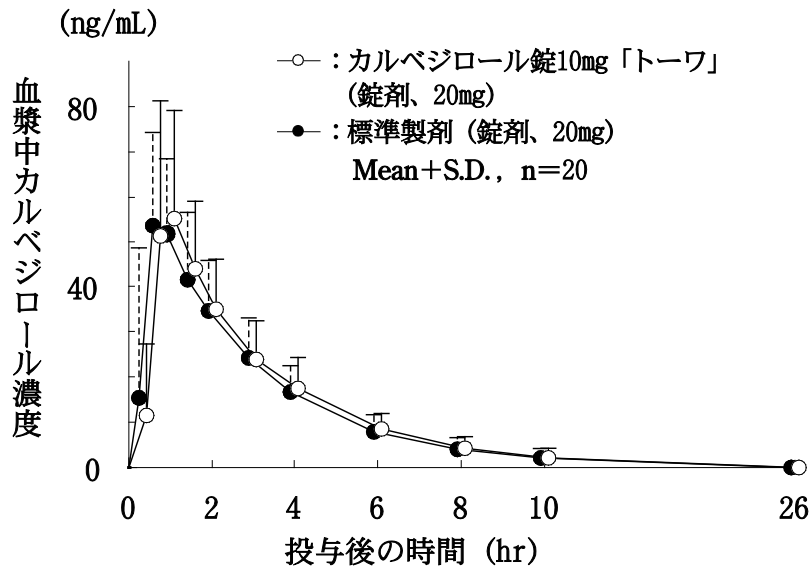
両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₁₂	C _{max}
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)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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 10 mg 「トーワ」²⁷⁾

カルベジロール錠 10 mg 「トーワ」と標準製剤を、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 20 mg)健康成人男子(n=20)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、C_{max})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

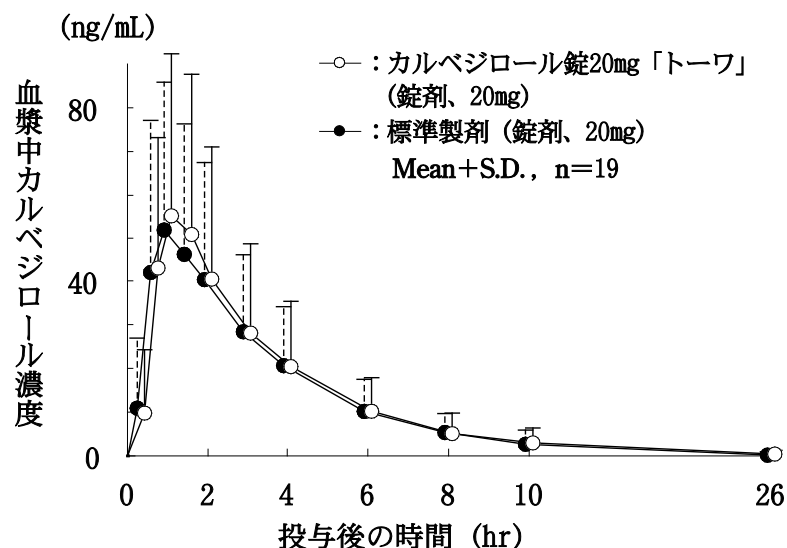
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₆ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 10mg「トーワ」 (錠剤、20mg)	187.32±72.32	60.84±24.14	0.93±0.38	2.35±0.55
標準製剤 (錠剤、20mg)	182.86±61.92	64.10±25.21	0.91±0.41	2.44±0.92

(Mean±S.D., n=20)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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 20 mg 「トーワ」²⁷⁾

カルベジロール錠 20 mg 「トーワ」と標準製剤を、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 20 mg)健康成人男子(n=19)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 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」 (錠剤、20mg)	216.16±165.02	61.54±38.08	1.09±0.32	3.36±2.62
標準製剤 (錠剤、20mg)	208.22±147.02	59.71±33.80	1.09±0.39	2.65±1.61

(Mean±S.D., 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

カルベジロール錠 2.5mg 「トーワ」²⁶⁾

kel : $0.1783 \pm 0.0483 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

カルベジロール錠 10mg 「トーワ」²⁷⁾

kel : $0.31071 \pm 0.07415 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

カルベジロール錠 20mg 「トーワ」²⁷⁾

kel : $0.27902 \pm 0.11079 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(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

該当資料なし

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

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(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

VIII. 13. 過量投与の項を参照

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女性 (「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・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・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1.25 mg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、2.5 mg又は1.25 mg、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げて使用すること。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

あるので、臨床症状に注意し、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を行う等、観察を十分に行うこと。

7) 慢性心不全の場合

- (1) 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。
- (2) 左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

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 選択的セロトニン再取 り込み阻害剤 パロキセチン塩酸塩 等	本剤の作用が増強されるおそれが ある。	これらの薬剤により、薬物代謝酵 素 P450 が阻害され、本剤の代謝が 抑制される結果、血中濃度が上昇 すると考えられている。
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	心刺激伝導抑制障害（徐脈、房室ブ ロック等）があらわれるおそれが ある。ジギタリスの濃度が上昇し、 中毒症状が発現する可能性もあ る。 用量を調節する。	相互に刺激伝導抑制作用を増強す る可能性がある。 また、ジギタリスの生物学的利用 率が上昇し、血中濃度が上昇する と考えられている。
利尿降圧剤	降圧作用が増強することがある。 併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。
交感神経刺激剤 アドレナリン 等	血圧上昇があらわれることがあ る。	本剤の β 遮断作用により、 α 刺激 作用が優位になると考えられてい る。
非ステロイド性消炎鎮 痛剤	本剤の降圧作用が減弱するおそれ がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血 管拡張作用を有するプロスタグラ ンジンの合成・遊離を阻害する。

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。
- ① 高度な徐脈
 - ② ショック
 - ③ 完全房室ブロック
 - ④ 心不全
 - ⑤ 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。

	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、低血糖、尿酸、Al-P 上昇、LDH 上昇、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、けん怠感、勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、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

添付文書より抜粋

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

② ショック

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

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。

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感等

9. 高齢者への投与

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

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女性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(300 mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(13 肋骨の短小)の増加が報告されている。]
- 2) 授乳中の女性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

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

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、更には穿孔を起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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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

Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(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)}

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. 有効期間又は使用期限

カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg/10mg 「トーワ」

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

カルベジロール錠 20mg 「トーワ」

使用期限：5年(外箱に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有(錠 10mg、錠 20mg)、無(錠 1.25mg、錠 2.5mg)

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」	PTP包装	100錠
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」	PTP包装	100錠、500錠、140錠(14錠×10)
	バラ包装	300錠
カルベジロール錠 10mg「トーワ」	PTP包装	100錠、500錠
	バラ包装	500錠
カルベジロール錠 20mg「トーワ」	PTP包装	100錠、300錠

7. 容器の材質

製品名	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(乾燥剤入り) : 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg、アーチスト錠 10mg、アーチスト錠 20mg
 同効薬：アロチノロール塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

1990年4月18日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」	2016年2月15日	22800AMX00043000	
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」	2016年2月15日	22800AMX00044000	
カルベジロール錠 10mg「トーワ」	2002年2月25日	21400AMZ00115000	
	2013年2月15日	22500AMX00417000	販売名変更による
カルベジロール錠 20mg「トーワ」	2002年2月25日	21400AMZ00116000	
	2013年2月15日	22500AMX00418000	販売名変更による

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」	2016年6月17日	
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」	2016年6月17日	
カルベジロール錠 10mg「トーワ」	2002年7月5日	
	2013年6月21日	販売名変更による
カルベジロール錠 20mg「トーワ」	2002年7月5日	
	2013年6月21日	販売名変更による

12. 効能・効果追加、用法・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 「トローワ」

効能・効果、用法・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・効果	<p>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 虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全</p>	<p>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 <u>頻脈性心房細動</u></p>
用法・用量	<p>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。 虚血性心疾患また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。</p>	<p>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。</p>

	旧	新
用法・用量		<p><u>頻脈性心房細動：</u> <u>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。</u></p>

カルベジロール錠 20mg 「トーワ」

効能・効果、用法・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・効果	<p>本態性高血圧症(軽症～中等症) 腎実質性高血圧症 狭心症</p>	<p>本態性高血圧症(軽症～中等症) 腎実質性高血圧症 狭心症 <u>頻脈性心房細動</u></p>
用法・用量	<p>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。</p>	<p>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。 <u>頻脈性心房細動：</u> <u>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。</u></p>

カルベジロール錠 10mg 「トーワ」

効能・効果追加、用法・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・効果	<p>本態性高血圧症(軽症～中等症) 腎実質性高血圧症 狭心症</p>	<p>本態性高血圧症(軽症～中等症) 腎実質性高血圧症 狭心症 <u>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</u> <u>虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u></p>
用法・用量	<p>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。</p>	<p>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。 <u>虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全：</u> <u>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。</u></p>

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：該当しない

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。

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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

ただし、Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の項に注意喚起の記載がある。

16. 各種コード

製品名	HOT 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「トーワ」	124792301	2149032F3016 (統一名) 2149032F3091 (個別)	622725300 (統一名) 622479201 (個別)
カルベジロール錠 2.5mg「トーワ」	124793001	2149032F4012 (統一名) 2149032F4098 (個別)	622725400 (統一名) 622479301 (個別)
カルベジロール錠 10mg「トーワ」	114702501	2149032F1013 (統一名) 2149032F1129 (個別)	622725200 (統一名) 621470201 (個別)
カルベジロール錠 20mg「トーワ」	114704901	2149032F2125	621470401

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 1.25mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 2.5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 10mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 20mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 1.25mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 2.5mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 10mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 20mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 1.25mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 2.5mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 10mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 20mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 2.5mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 10mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 20mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：PTP 包装における安定性試験(錠 1.25mg)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 1.25mg)
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 2.5mg)
- 19) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 10mg)
- 20) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 20mg)
- 21) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 10mg)
- 22) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 20mg)
- 23) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 1.25mg)
- 24) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 2.5mg)
- 25) 第十六改正日本薬局方解説書，C-1156，2011
- 26) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 2.5mg)
- 27) 新井 俊彦ほか：医学と薬学，48(3)，475，2002 (錠 10mg/20mg)

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

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