

貯 法：室温保存
有効期間：3 年

日本標準商品分類番号
872149

慢性心不全治療剤
日本薬局方 カルベジロール錠
処方箋医薬品^{注)}
カルベジロール錠 1.25mg 「タナベ」

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
処方箋医薬品^{注)}
カルベジロール錠 2.5mg 「タナベ」

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
処方箋医薬品^{注)}
カルベジロール錠 10mg 「タナベ」

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
処方箋医薬品^{注)}
カルベジロール錠 20mg 「タナベ」

Carvedilol Tablets

	錠 1.25mg	錠 2.5mg	錠 10mg	錠 20mg
承認番号	22800AMX00333	22800AMX00334	22200AMX00034	22200AMX00035
販売開始	2016 年 6 月	2016 年 6 月	2011 年 11 月	2011 年 11 月

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

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(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. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	有 効 成 分	添 加 剤	
カルベジロー ル錠 1.25mg 「タナベ」	1 錠中 日本薬局方 カルベジロー ル 1.25mg	D-マンニトール、 トウモロコシデ ンブ、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	黄色 三 酸化 鉄
カルベジロー ル錠 2.5mg 「タナベ」	1 錠中 日本薬局方 カルベジロー ル 2.5mg		—
カルベジロー ル錠 10mg 「タナベ」	1 錠中 日本薬局方 カルベジロー ル 10mg	乳糖水和物、トウモ ロコシデンブ、 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	黄色 三 酸化 鉄
カルベジロー ル錠 20mg 「タナベ」	1 錠中 日本薬局方 カルベジロー ル 20mg		—

3.2 製剤の性状

販 売 名	性 状	外形・大きさ		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		識別コード		
カルベジロー ル錠 1.25mg 「タナベ」	黄色の楕円形 をした割線入 りフィルム コーティング 錠			
		(長径)10.1 (短径) 5.1	3.2	135
		TG020		
カルベジロー ル錠 2.5mg 「タナベ」	白色の楕円形 をした割線入 りフィルム コーティング 錠			
		(長径)10.1 (短径) 5.1	3.2	135
		TG021		
カルベジロー ル錠 10mg 「タナベ」	黄色のフィル ムコーティン グ錠			
		6.8	3.6	117
		TG022		
カルベジロー ル錠 20mg 「タナベ」	白色～微黄白 色の割線入り フィルムコー ティング錠			
		8.7	3.3	182
		TG023		

4. 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

5. 効能・効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 〈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

〈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。

6. 用法・用量

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉

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

〈狭心症〉

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

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

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

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

〈頻脈性心房細動〉

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

7. 用法・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・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・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・用量に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

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、ドブタミン硫酸塩、イソプレナリン硫酸塩、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。[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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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]

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。

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。

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。

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。

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]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。 用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	心不全や低血圧を引き起こすことがある。	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
クロニジン塩酸塩	クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。クロニジン塩酸塩から本剤へ変更する場合、クロニジン塩酸塩を中止した数日後から本剤を投与する。また、本剤中止後数日間はクロニジン塩酸塩を中止しない。	クロニジン塩酸塩中止により末梢でのノルアドレナリン遊離が増加するが、 β 遮断薬併用の場合、ノルアドレナリンの作用のうち、 α 刺激作用が優位になり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている。
クラスⅠ抗不整脈薬 ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。用量を調節する。	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。
アミオダロン塩酸塩	心刺激伝導抑制障害(徐脈、心停止等)があらわれるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する。	アミオダロン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。用量を調節する。	機序不明
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	リファンピシンにより、薬物代謝酵素 P450(主に CYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている。
シメチジン	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。

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

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。

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)

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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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

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スングを適用する。

13.2.2 心不全、低血圧

強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。

13.2.3 気管支痙攣

β_2 刺激薬又はアミノフィリンを静注する。

13.2.4 痙攣発作

ジアゼパムを徐々に静注する。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にカルベジロールを 10 及び 20mg (各投与量 5 例) を単回経口投与したとき、Cmax はそれぞれ 22.6 ± 4.7 、 53.1 ± 14.7 ng/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¹⁾。

単回経口投与時のカルベジロールの薬物動態パラメータ

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

算術平均値±標準誤差

16.1.2 本態性高血圧症患者

(1) 単回投与

本態性高血圧症患者 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中濃度は 25.1ng/mL であった。健康成人男性 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度 (21.8 ± 5.6 ng/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¹⁾⁻³⁾。

16.1.3 狭心症患者

(1) 単回投与

狭心症患者 15 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中濃度は 18.8 ± 4.1 ng/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 ± 5.6 ng/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^{1)、4)}。

16.1.4 慢性心不全患者

(1) 反復投与

軽症～中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを 1 回 2.5、5、10mg (各投与量 9 例)、1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の Cmax はそれぞれ 10.1、25.0、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^{3)、5)}。

慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

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

算術平均値

16.1.5 生物学的同等性試験

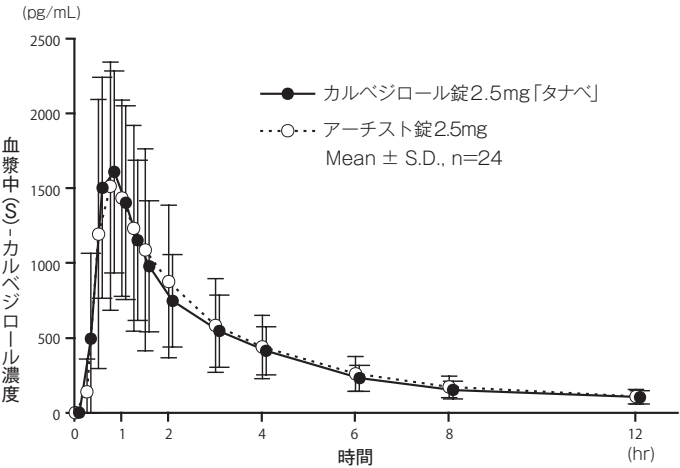
〈カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」〉

カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」とアーチスト錠 2.5mgのそれぞれ1錠(カルベジロールとして2.5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中(S)-カルベジロール(未変化体)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→12hr}、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⁶⁾。

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→12hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」	4.757 ±1.656	1.836 ±0.724	0.80 ±0.51	4.52 ±1.52
アーチスト錠 2.5mg	4.940 ±2.086	1.911 ±0.857	0.91 ±0.45	4.61 ±1.08

(Mean ± S.D., n = 24)



血漿中(S)-カルベジロール濃度推移

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

〈カルベジロール錠 10mg「タナベ」〉

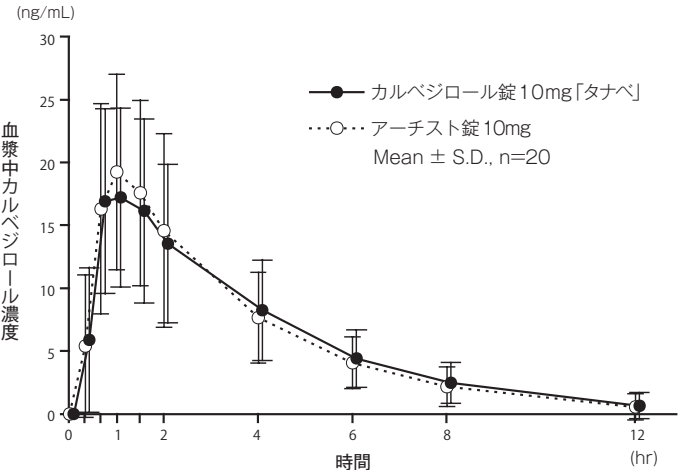
カルベジロール錠 10mg「タナベ」とアーチスト錠 10mgのそれぞれ1錠(カルベジロールとして10mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中カルベジロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ

(AUC_{0→12hr}、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⁷⁾。

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→12hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 10mg「タナベ」	73.867 ±32.319	20.722 ±6.793	1.05 ±0.43	3.058 ±1.063
アーチスト錠 10mg	73.359 ±32.386	21.393 ±8.246	1.07 ±0.48	3.031 ±0.973

(Mean ± S.D., n = 20)



血漿中カルベジロール濃度推移

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。

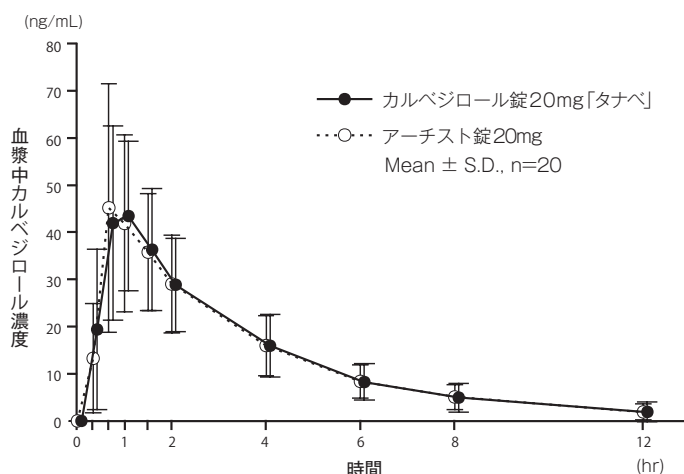
〈カルベジロール錠 20mg「タナベ」〉

カルベジロール錠 20mg「タナベ」とアーチスト錠 20mgのそれぞれ1錠(カルベジロールとして20mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中カルベジロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→12hr}、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⁸⁾。

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→12hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 20mg「タナベ」	159.718 ±62.413	47.240 ±17.689	0.89 ±0.30	3.019 ±1.071
アーチスト錠 20mg	158.851 ±58.663	51.961 ±21.337	0.93 ±0.40	3.093 ±0.806

(Mean ± S.D., n = 20)



血漿中カルベジロール濃度推移

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。

16.2 吸収

健康成人男性 20 例(19～45 歳)にカルベジロール 12.5mg 静脈内投与^{注)}(1 時間注入)、25 及び 50mg の経口投与(カプセル)を 1～2 週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は 22～24%であった⁹⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 組織分布

ラットに ¹⁴C-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¹⁰⁾。

16.3.2 蛋白結合率

ヒト血清蛋白に対する結合性を 50～1,000ng/mL の濃度範囲で検討したところ、94.2～96.1%の結合率であった³⁾。

16.4 代謝

16.4.1 血漿及び尿中代謝物

健康成人に ¹⁴C-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^{3)、11)}。

16.4.2 薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクローム P450 分子種
カルベジロールの代謝に関与するチトクローム P450 の主な分子種は CYP2D6 及び CYP2C9 であり、次いで CYP3A4、CYP1A2、CYP2E1 が関与した¹²⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

¹⁴C-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¹³⁾(外国人データ)。

健康成人男性 5 例にカルベジロール 20mg を単回経口投与した場合、投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約 0.2%、糞中未変化体排泄率は約 22.7%であった¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎実質性高血圧患者 9 例にカルベジロール 5mg を単回及び連続経口投与したとき、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以下の腎機能障害患者では、Cmax の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べ Cmax が上昇する傾向が認められた¹⁴⁾。[9.2.1 参照]

16.6.2 透析患者

透析患者 6 例にカルベジロール 10mg を透析直前に単回経口投与し、投与 5 時間まで透析を実施したときの血漿中未変化体濃度推移は、健康成人に比して Tmax がやや遅延したが、Cmax には差がなかった¹⁵⁾。[13.2 参照]

16.6.3 肝機能障害患者

肝硬変患者 6 例にカルベジロール 25mg を空腹時単回経口投与したとき、全身クリアランスが健康成人の 64%に低下し、Cmax は 4.4 倍に上昇した¹⁶⁾。[9.3.1 参照]

16.8 その他

カルベジロール錠 1.25mg「タナベ」は、カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁷⁾。

注) 本剤の承認された投与経路は、経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本態性高血圧症(軽症～中等症)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽・中等度本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 5～20mg^{注1)}を 114 例に、ラベタロール 150～450mg を 115 例に 12 週間経口投与した。著明下降あるいは下降の降圧効果(下降以上)を示したのは、カルベジロール群で 52.3%(56/107 例)、ラベタロール群で 62.5%(70/112 例)であった。また、12 週間投与された完了例において、投与終了時の平均血圧降下度が 13mmHg 以上の下降症例はそれぞれ、63.3%(50/79 例)、66.3%(53/80 例)であった。副作用発現率はカルベジロール群で 8.4%(9/107 例、11 件)であり、主なものは徐脈、ふらつきが各 2 件であった¹⁸⁾。

17.1.2 国内臨床試験(長期)

本態性高血圧症患者 94 例に対して、カルベジロール単独(5～20mg^{注1)})又は利尿薬との併用で 1 年以上投与したとき、著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは 66.3%(59/89 例)であった。副作用発現率は 11.7%(11/94 例、16 件)であり、主なものは徐脈 3 件、めまい、全身倦怠感が各 2 件であった¹⁹⁾。

注 1) 本剤の本態性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

〈腎実質性高血圧症〉

17.1.3 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²⁰⁾。

注 2) 本剤の腎実質性高血圧症に対する承認用量は 10～20mg である。

〈狭心症〉

17.1.4 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²¹⁾。

17.1.5 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²²⁾。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、カルベジロール 20mg を 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²³⁾。

注 3) 本剤の狭心症に対する承認用量は 20mg である。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

17.1.7 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²⁴⁾。

17.1.8 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⁾。

17.1.9 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²⁶⁾。

17.1.10 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^{27)、28)}。

17.1.11 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^{29)、30)}。

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

a) log-rank 検定

17.1.12 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^{31)、32)}。

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

〈頻脈性心房細動〉

17.1.13 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^{33)、34)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カルベジロールは、 β 受容体遮断作用に加え、 α_1 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³⁵⁾。

18.2 交感神経 β 受容体遮断作用

無麻酔犬におけるイソプレナリン頻脈に対して持続的な非選択的 β 受容体遮断作用を示した³⁶⁾。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⁴⁾。

18.3 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^{37)、38)}。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³⁹⁾。

18.4 血管拡張作用

各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序には α_1 受容体遮断作用が主に関与していると考えられている⁴⁰⁾。健康成人においても α 及び β 受容体遮断作用を示し、その作用比はおおよそ1:8であった⁴¹⁾。

18.5 血行動態改善作用

脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した³⁸⁾。本態性高血圧症患者では⁴²⁾、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⁴³⁾、左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた。

18.6 腎機能への影響

腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し⁴⁴⁾、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した^{37)、44)}。

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⁴⁵⁾。

18.7 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⁴⁶⁾。

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⁴⁷⁾、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及びST変化の抑制が認められた。

18.8 虚血心筋保護作用

ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ $[(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)]$ の減少を有意に抑制した⁴⁸⁾。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⁴⁹⁾。

18.9 抗心不全作用

冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、カルベジロール投与群(結紮の翌日より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室駆出率、左室拡張末期圧)の改善を示した⁵⁰⁾。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⁵¹⁾。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⁵²⁾。

18.10 その他の薬理作用

ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、ラットにおいて内因性交感神経刺激作用は認められなかった³⁷⁾。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⁵³⁾(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

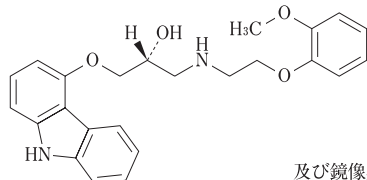
一般名：カルベジロール(Carvedilol)

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

分子式： $C_{24}H_{26}N_2O_4$

分子量：406.47

構造式：



及び鏡像異性体

融点：114~119℃

性状：・白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
・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、水にはほとんど溶けない。
・メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

22. 包装

〈カルベジロール錠 1.25mg「タナベ」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈カルベジロール錠 2.5mg「タナベ」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

100錠[瓶、バラ]

〈カルベジロール錠 10mg「タナベ」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

〈カルベジロール錠 20mg「タナベ」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) 藤巻正慶ほか：臨床薬理 1990；21(2)：415-424 (L20240227)
- 2) 萩原俊男ほか：臨床と研究, 1989；66(5)：1660-1666 (L20240228)
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書, 2021：C-1406-C-1410 (L20240210)
- 4) 都築雅人ほか：臨床薬理, 1990；21(3)：521-534 (L20240229)
- 5) 慢性心不全患者(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.2.1) (L20240230)
- 6) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 2.5mg)
- 7) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 10mg)
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 20mg)
- 9) Möllendorff EV, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1987；33(5)：511-513 (L20240231)
- 10) 組織分布(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.6) (L20240232)
- 11) 血漿及び尿中代謝物(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.6) (L20240233)
- 12) Oldham HG, et al. : Drug Metab Dispos. 1997；25(8)：970-977 (L20240234)
- 13) 排泄(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.6) (L20240235)
- 14) Hokusui H, et al. : Drugs 1988；36(S-6)：144-147 (L20240236)
- 15) 三木茂裕ほか：日本透析医学会雑誌 1991；24(4)：515-521 (L20240237)
- 16) Neugebauer, G. et al. : Drugs, 1988；36(Suppl 6)：148-154 (L20240238)
- 17) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 1.25mg)
- 18) 五島雄一郎ほか：臨床と研究, 1990；67(6)：1869-1894 (L20240239)
- 19) 五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990；67(3)：965-984 (L20240240)
- 20) 武田忠直ほか：診断と治療, 1994；82(3)：506-522 (L20240241)
- 21) 加藤和三ほか：臨床と研究, 1990；67(3)：985-995 (L20240242)
- 22) 加藤和三ほか：臨床と研究 1990；67(2)：618-631 (L20240243)
- 23) 加藤和三ほか：臨床と研究, 1990；67(2)：632-648 (L20240244)

- 24)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)(L20240245)
- 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)(L20240246)
- 26)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.1.3.3)(L20240247)
- 27)Hori M, et al. : Am Heart J. 2004 ; 147(2) : 324-330 (L20240248)
- 28)国内第Ⅱ相試験①(虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.2)(L20240249)
- 29)Packer M, et al. : N Engl J Med. 1996 ; 334(21) : 1349-1355(L20240250)
- 30)海外第Ⅲ相試験(虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.2.3.1.1)(L20240251)
- 31)Packer M, et al. : N Engl J Med. 2001 ; 344(22) : 1651-1658(L20240252)
- 32)海外第Ⅲ相試験(重症)(虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全)(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.2.4.1、ト.3.2.2)(L20240253)
- 33)Inoue H, et al. : J Cardiol. 2017 ; 69(1) : 293-301 (L20240254)
- 34)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)(L20240255)
- 35)作用機序(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.2.2、ホ.4)(L20240256)
- 36)Sponer, G. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987 ; 9(3) : 317-327(L20240257)
- 37)Nakamoto H, et al. : Drugs 1988 ; 36(S-6) : 160-164 (L20240258)
- 38)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)(L20240259)
- 39)吉永馨ほか：臨床と研究, 1989 ; 66(11) : 3684-3692 (L20240260)
- 40)Seki, N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988 ; 246(3) : 1116-1122(L20240261)
- 41)Tomlinson, B. et al. : Drugs, 1988 ; 36(S-6) : 37-47 (L20240262)
- 42)Nagakawa, Y. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1990 : 38(Suppl 2) : S115-S119(L20240263)
- 43)Lahiri A, et al. : Am J Cardiol. 1987 ; 59(8) : 769-774 (L20240264)
- 44)Kohno, M. et al. : Drugs, 1988 ; 36(S-6) : 165-168 (L20240265)
- 45)Tamaki T, et al. : Drugs 1988 ; 36(S-6) : 155-159 (L20240266)
- 46)Kawada, T. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1990 ; 16(1) : 147-153(L20240267)
- 47)岸田 浩ほか：診断と治療 1989 ; 77(11) : 3024-3032(L20240268)
- 48)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(L20240269)
- 49)Feuerstein GZ, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1992 ; 19(S-1) : S138-S141(L20240270)
- 50)抗不整脈作用①(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.1.3)(L20240271)
- 51)抗不整脈作用②(アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.1.1)(L20240272)

52)Mishima T, et al. : Circulation 2000 ; 102(18) : 534 (L20240273)

53)Yue TL, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1992 ; 263(1) : 92-98(L20240274)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号

TEL 0120-226-898

FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号