

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

---

### 作成又は改訂年月

\*\*2002年12月改訂(第5版)

\*2002年10月改訂

### 日本標準商品分類番号

872149

### 日本標準商品分類番号等

再審査結果公表年月(最新)

\*アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg 再審査期間中

\*アーチスト錠 10mg 2002年3月 再審査期間中<sup>注)</sup>

アーチスト錠 20mg 2002年3月

\*注) 虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全

効能又は効果追加承認年月(最新)

\*アーチスト錠 10mg 2002年10月

国際誕生年月

1990年4月

### 薬効分類名

アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg 慢性心不全治療剤

アーチスト錠 10mg 持続性 高血圧・狭心症治療剤、慢性心不全治療剤

アーチスト錠 20mg 持続性 高血圧・狭心症治療剤

### 承認等

販売名

アーチスト錠 1.25mg

### 販売名コード

2149032F3024

### 承認・許可番号

承認番号

\*21400AMZ00625000

商標名

Artist Tablets 1.25mg

### 薬価基準収載年月

\*\*2002年12月

### 販売開始年月

\*\*2002年12月

### 貯法・使用期限等

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

**規制区分**

指定医薬品

要指示医薬品 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

**組成**

\*1錠中カルベジロール含量 1.25mg

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

**性状**

\*剤形 フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）


\*色 黄色

\*大きさ（mm） 10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）

\*重量（mg） 約135

\*外形 

\*識別コード D316

*アーティスト錠 1.25mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ（mm）	重量（mg）	外形	識別コード
1.25mg	注1)	フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）	黄色	10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）	約135		D316

注 1) 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，黄色三二酸化鉄，カルナウバロウ

販売名 アーティスト錠 2.5mg

販売名コード 2149032F4020

**承認・許可番号**

承認番号 \*21400AMZ00626000

商標名 Artist Tablets 2.5mg

薬価基準収載年月 \*\*2002年12月

販売開始年月 \*\*2002年12月

**貯法・使用期限等**

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

**規制区分**

指定医薬品

要指示医薬品 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

**組成**

\*1錠中カルベジロール含量 2.5mg

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

**性状**

\*剤形 フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）


\*色 白色～微黄白色

\*大きさ（mm） 10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）

\*重量（mg） 約135

\*外形 

\*識別コード D317

*アーチスト錠 2.5mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ（mm）	重量（mg）	外形	識別コード
2.5mg	注2)	フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）	白色～微黄白色	10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）	約135		D317

注2) 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，カルナウバロウ

販売名 アーチスト錠 10mg

販売名コード 2149032F1021

**承認・許可番号**

承認番号 (05AM) 0009

商標名 Artist Tablets 10mg

薬価基準収載年月 1993年3月

販売開始年月 1993年5月

**貯法・使用期限等**

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

**規制区分**

指定医薬品

要指示医薬品 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

**組成**

1錠中カルベジロール含量 10mg

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

**性状**

剤形 フィルムコーティング錠


色 黄色

大きさ (mm) 6.8 (直径)、3.7 (厚さ)

重量 (mg) 約 117



識別コード D318

アーチスト錠 10mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ (mm)	重量 (mg)	外形	識別コード
10mg	*注 1)	フィルムコーティング錠	黄色	6.8 (直径)、3.7 (厚さ)	約 117		D318

\*注 1) 乳糖, トウモロコシデンプン, クロスカルメロースナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース, 無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, 酸化チタン, タルク, プロピレングリコール, ジメチルポリシロキサン, 二酸化ケイ素, 黄色三二酸化鉄, カルナウバロウ

販売名 アーチスト錠 20mg

販売名コード 2149032F2028

**承認・許可番号**

承認番号 (05AM) 0010

商標名 Artist Tablets 20mg

薬価基準収載年月 1993年3月

販売開始年月 1993年5月

**貯法・使用期限等**

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

**規制区分**

指定医薬品

要指示医薬品 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

**組成**

1錠中カルベジロール含量 20mg

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

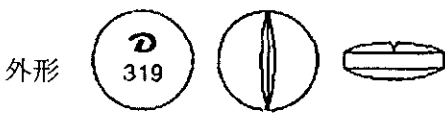
**性状**

剤形 フィルムコーティング錠（割線入）

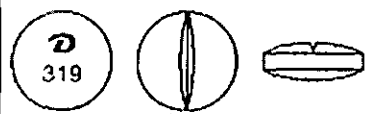
色 白色～微黄白色

大きさ（mm）8.6（直径）、3.3（厚さ）

重量（mg）約169



識別コード D319

アーチスト錠 20mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ（mm）	重量（mg）	外形	識別コード
20mg	*注2)	フィルムコーティング錠（割線入）	白色～微黄白色	8.6（直径）、3.3（厚さ）	約169		D319

\*注2) 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，カルナウバロウ

## 一般的名称

カルベジロール錠

### 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。

### 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. \*強心薬また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. 妊婦また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

## 効能又は効果

### 効能又は効果／用法及び用量

1. ○本態性高血圧症（軽症～中等症）  
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。
2. ○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。
3. ○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。
4. \*○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  
表「<参考>」参照。

\*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。

表「<参考>」参照。

*<参考>効能・効果				
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	—	—	○	○
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○	—

○：効能あり

—：効能なし

*<参考>用法・用量			
適応症	投与方法	1回投与量	投与錠数
本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症	1日1回投与	10mg	錠10mg：1錠または錠20mg：0.5錠
本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症	1日1回投与	20mg	錠10mg：2錠または錠20mg：1錠
狭心症	1日1回投与	20mg	錠10mg：2錠または錠20mg：1錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	1.25mg	錠1.25mg：1錠または錠2.5mg：0.5錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	2.5mg	錠1.25mg：2錠または錠2.5mg：1錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	5mg	錠1.25mg：4錠または錠2.5mg：2錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	10mg	錠2.5mg：4錠または錠10mg：1錠

## 用法及び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、 $\alpha$ 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に $\alpha$ 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、腎実質性高血圧症または狭心症の患者では、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またはさらに低用量の、1日2回投与から開始し、忍容性およ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) 本剤の投与初期および増量時は、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、およ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) 本剤の投与初期また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または中止すること。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または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。

## 使用上の注意

### 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、長期間絶食状態の患者  
〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
2. \*糖尿病を合併した慢性心不全患者  
〔血糖値が変動するおそれがある。〕
3. 重篤な肝機能障害のある患者  
〔血中濃度が上昇するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能が悪化するおそれがある。〕
4. 重篤な腎機能障害のある患者  
〔血中濃度の上昇が報告されている（「薬物動態」の項参照）。また、特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。〕
5. 房室ブロック（I度）のある患者  
〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕



6. 徐脈のある患者  
〔症状が悪化するおそれがある。〕
7. \*末梢循環障害のある患者（レイノー症候群，間欠性跛行症等）  
〔末梢血管の拡張を抑制し，症状を悪化させるおそれがある。〕
8. \*過度に血圧の低い患者  
〔血圧をさらに低下させるおそれがある。〕
9. 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

### 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。特に徐脈となったときおよび低血圧を起こした場合には，十分な観察を行い本剤を減量または中止すること（本項の2）参照）。また，必要に応じてアトロピン，ドブタミン，イソプロテレンオール，エピネフ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，およ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. \*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，本剤の投与初期およ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。

### 相互作用

#### 併用注意

（併用に注意すること）

#### 1. 薬剤名等

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）

#### 臨床症状・措置方法

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。

#### 機序・危険因子

相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。

2. 薬剤名等

血糖降下薬

臨床症状・措置方法

血糖降下作用が増強されることがある。

機序・危険因子

非選択性  $\beta$  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。

3. 薬剤名等

カルシウム拮抗薬（塩酸ベラパミル等）

臨床症状・措置方法

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。

機序・危険因子

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。

4. 薬剤名等

\*ヒドララジン

臨床症状・措置方法

本剤の作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子

ヒドララジンにより、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。

5. 薬剤名等

クロニジン

臨床症状・措置方法

クロニジン中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。

クロニジンから本剤へ変更する場合、クロニジン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を中止しない。

機序・危険因子

クロニジン中止により末梢でのノルエピネフリン遊離が増加するが、 $\beta$  遮断薬併用の場合、ノルエピネフリンの作用のうち、 $\alpha$  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。

6. 薬剤名等

クラス I 抗不整脈薬（ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等）

臨床症状・措置方法

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。

機序・危険因子

相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。

7. 薬剤名等

\*アミオダロン

臨床症状・措置方法

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。

機序・危険因子

アミオダロンにより、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。

8. 薬剤名等

\*シクロスポリン

臨床症状・措置方法

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・危険因子

機序不明。

9. 薬剤名等

リファンピシン

臨床症状・措置方法

本剤の作用が減弱されるおそれがある。

機序・危険因子

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。

10. 薬剤名等

\*シメチジン

臨床症状・措置方法

本剤の作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子

シメチジンにより、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。

11. 薬剤名等

ジギタリス製剤（ジゴキシン等）

臨床症状・措置方法

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。

機序・危険因子

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。

副作用

副作用等発現状況の概要

1. <本態性高血圧症，腎実質性高血圧症，狭心症>

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

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

2. \*<慢性心不全>

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

○海外データ（FDA 申請時データ）：海外で実施された主に軽症～中等症を対象とした第 II 相試験および第 III 相試験において、本剤 6.25～100mg/日を投与された 1,869 例中報告された副作用は 54.9% (1,027 例) で、主な副作用はめまい 21.1% (394 件)、頭痛 4.4% (82 件) 等の精神神経系症状、心不全 9.3% (174 件)、低血圧 7.0% (130 件)、徐脈 6.3% (117 件) 等の循環器症状、血糖値上昇 2.1% (39 件)、体重増加 3.3% (62 件) 等の代謝系症状、呼吸困難 12.0% (225 件) 等の呼吸器症状、嘔気 4.0% (74 件)、下痢 3.3% (61 件) 等の

消化器症状、疲労 16.2% (302 件)、無力症 4.4% (82 件) 等のその他の症状等であった。また、海外で実施された重症を対象とした第 III 相試験において、本剤 6.25~50mg/日を投与された 1,156 例中報告された副作用は 44.1% (510 例) で、主な副作用は無力症 5.5% (64 件) 等の一般的全身症状、低血圧 9.3% (107 件)、徐脈 8.3% (96 件)、うっ血性心不全 4.2% (49 件)、失神 3.7% (43 件) 等の循環器症状、めまい 16.4% (190 件)、頭痛 2.1% (24 件) 等の精神神経系症状、呼吸困難 3.6% (42 件) 等の呼吸器症状等であった。

## 重大な副作用

1. 高度な徐脈  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
  2. 完全房室ブロック  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
  3. 心不全  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
  4. \*心停止  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
  5. 肝機能障害、黄疸  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
  6. \*アナフィラキシー様症状  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
1. 上記 1) ~4) について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または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
  2. 上記 5) について、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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するなど適切な処置を行うこと。
  3. \*上記 6) について、アナフィラキシー様症状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。

## その他の副作用

1. 過敏症  
0.1~5%未満  
発疹等
2. 過敏症  
0.1%未満  
そう痒感等
3. \*循環器  
0.1~5%未満  
徐脈、低血圧
4. \*循環器  
0.1%未満  
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
5. \*循環器  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
房室ブロック、狭心症
6. \*呼吸器  
0.1~5%未満  
喘息様症状、咳嗽
7. \*呼吸器

- 0.1%未満  
呼吸困難，息切れ，鼻閉
- 8. \*精神神経系
  - 0.1～5%未満  
めまい，眠気，頭痛
- 9. \*精神神経系
  - 0.1%未満  
失神，不眠，抑うつ，注意力低下，異常感覚（四肢のしびれ感等）
- 10. 消化器
  - 0.1～5%未満  
悪心，胃部不快感
- 11. 消化器
  - 0.1%未満  
嘔吐，便秘，下痢，食欲不振，腹痛
- 12. \*代謝
  - 0.1～5%未満  
血糖値上昇，尿酸上昇，CK（CPK）上昇，総コレステロール上昇
- 13. \*代謝
  - 0.1%未満  
低血糖，尿糖，A/P上昇，LDH上昇，トリグリセリド上昇，カリウム上昇
- 14. \*代謝
  - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
糖尿病悪化，カリウム低下，ナトリウム低下
- 15. 肝臓
  - 0.1～5%未満  
AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇等
- 16. \*腎臓・泌尿器
  - 0.1～5%未満  
腎機能障害（BUN上昇，クレアチニン上昇等）
- 17. \*腎臓・泌尿器
  - 0.1%未満  
尿失禁，頻尿，蛋白尿
- 18. \*血液
  - 0.1%未満  
貧血，白血球減少
- 19. \*血液
  - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
血小板減少
- 20. 眼
  - 0.1%未満  
霧視
- 21. \*眼
  - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
涙液分泌減少
- 22. \*その他
  - 0.1～5%未満  
浮腫，脱力感，けん怠感
- 23. \*その他
  - 0.1%未満  
勃起不全，耳鳴，疲労感，胸痛，疼痛，発汗，口渇

24. \*過敏症  
0.1～5%未満  
発疹，そう痒感等
25. \*循環器  
0.1～5%未満  
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
26. \*循環器  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
心胸比増大，狭心症，顔面潮紅
27. \*呼吸器  
0.1～5%未満  
呼吸困難，息切れ
28. \*呼吸器  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
喘息様症状，咳嗽，鼻閉
29. \*精神神経系  
5%以上  
めまい
30. \*精神神経系  
0.1～5%未満  
不眠，頭痛
31. \*精神神経系  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
失神，眠気，抑うつ，注意力低下，異常感覚（四肢のしびれ感等）
32. \*消化器  
0.1～5%未満  
悪心，便秘，下痢，食欲不振，胃部不快感
33. \*消化器  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
嘔吐，腹痛
34. \*代謝  
5%以上  
血糖値上昇，尿糖，LDH 上昇，総コレステロール上昇，CK（CPK） 上昇
35. \*代謝  
0.1～5%未満  
糖尿病悪化，A/P 上昇，尿酸上昇，カリウム上昇，ナトリウム低下
36. \*代謝  
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
低血糖，トリグリセリド上昇，カリウム低下
37. \*肝臓  
5%以上  
AST（GOT） 上昇，ALT（GPT） 上昇等
38. \*腎臓・泌尿器  
5%以上  
腎機能障害（BUN 上昇，クレアチニン上昇等）
39. \*腎臓・泌尿器  
0.1～5%未満  
蛋白尿
40. \*腎臓・泌尿器

頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
尿失禁，頻尿

41. \*血液

0.1～5%未満  
貧血，白血球減少，血小板減少

42. \*眼

頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
霧視，涙液分泌減少

43. \*その他

0.1～5%未満  
浮腫，けん怠感，疲労感，胸痛

44. \*その他

頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）  
脱力感，勃起不全，耳鳴，疼痛，発汗，口渇

1. 上記 1) ～23) 本態性高血圧症，腎実質性高血圧症，狭心症
2. 上記 24) ～44) 慢性心不全
3. 上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。
4. 上記 1) ～23) の副作用発現頻度は，承認時までの調査および市販後調査の結果に基づく。
5. 上記 24) ～44) の副作用発現頻度は，承認時までの調査の結果に基づく。

### 高齢者への投与

1. \*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。

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1. 妊婦

妊婦また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および妊娠初期投与試験において，臨床用量の約 900 倍（300mg/kg）で黄体数の減少および骨格異常（13 肋骨の短小）の増加が報告されている。〕

2. 授乳婦

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

### 小児等への投与

1. \*小児等に対する安全性およ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，幼児および小児には使用経験が少ない）。

## 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  
まず硫酸アトロピン（0.25～1mg 静注）を投与し、さらに必要に応じて塩酸イソプロテレノール（初期投与量 25 $\mu$ g を徐々に静注）または硫酸オルシプレナリン（0.5mg を徐々に静注）のような $\beta$ 刺激薬を投与してもよい。もし $\beta$ 刺激薬を増量しなければならぬ場合は、血圧が過剰に低下しないように留意すること。
  - (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  
 $\beta_2$ 刺激薬また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。

## 適用上の注意

### 1. 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）。

## 薬物動態

### 1. 吸収<sup>1)</sup>

参考（海外データ）

健康成人にカルベジロール 12.5mg 静脈内投与（1時間注入）、25mg および 50mg の経口投与を 1～2 週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は 22～24%であった。

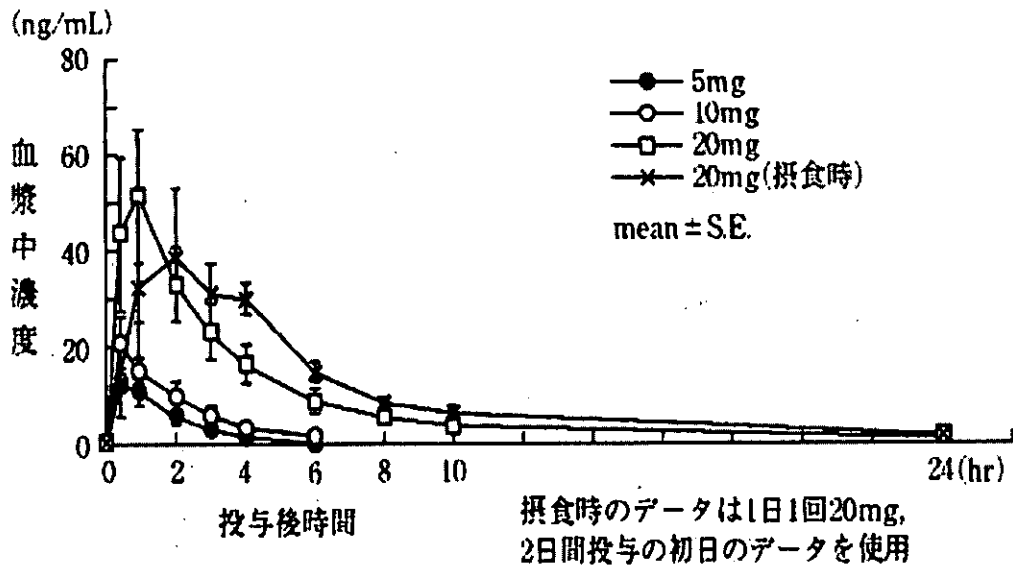
### 2. 血中濃度

#### (1) \*血漿中濃度の推移

健康成人にカルベジロールを 5, 10, 20mg 単回経口投与した場合、 $C_{max}$  はそれぞれ 13.5 $\pm$ 2.3, 22.6 $\pm$ 4.7, 53.1 $\pm$ 14.7ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した<sup>2)</sup>。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。なお、効果発現時間は、投与後約 1 時間と報告されている<sup>3)</sup>。



### カルベジロール単回経口投与時の血漿中濃度推移



表「単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメーター」参照。

(2) 血清蛋白結合率

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

(3) \*患者での体内動態

1) 本態性高血圧症患者

本態性高血圧症患者にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合、投与 2 時間後の血漿中濃度は 25.1±8.0ng/mL であった。健康成人にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度 (21.8±5.6ng/mL) と同程度であり、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。

2) 狭心症患者

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

3) 慢性心不全患者

軽症~中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを 1 回 2.5, 5, 10mg, 1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の C<sub>max</sub> はそれぞれ 10.1±1.7, 25.0±5.0, 52.8±10.4ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、1 回 10mg, 1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の薬物動態パラメーターは以下のとおりであり、健康成人に比して慢性心不全では C<sub>max</sub> が約 2 倍、AUC が約 4 倍に上昇する傾向が認められた。

表「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ー」参照。

3. 分布

参考（動物実験）

<sup>14</sup>C-カルベジロールをラットに経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度に達した。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった。

4. 代謝

(1) 参考（海外データ）

<sup>14</sup>C-カルベジロール 50mg を健康成人に経口投与した場合、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。

(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<sup>4)</sup>

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 および CYP2C9 であり、次いで CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 が関与する。

5. 排泄<sup>2)</sup>

健康成人に本剤 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。

6. 肝機能障害患者および腎機能障害患者での体内動態

本剤は肝代謝胆汁排泄型であるため肝硬変患者では全身クリアランスが健康成人の 64%に低下し、 $C_{max}$  は 4.4 倍に上昇した。一方、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以下の腎機能障害患者では、 $C_{max}$  の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが<sup>5)</sup>、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べ  $C_{max}$  が上昇する傾向が認められた。

7. 透析患者での体内動態<sup>6)</sup>

透析患者では健康成人に比して  $t_{max}$  がやや遅延したが、 $C_{max}$  には差がなかった。

薬物動態の表

*単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメーター			
投与量	5mg	10mg	20mg
$t_{max}$ (hr)	0.6±0.1	0.8±0.3	0.9±0.1
$C_{max}$ (ng/mL)	13.5±2.3	22.6±4.7	53.1±14.7
$t_{1/2}$ (hr)	1.95±0.39	3.60±1.82	7.72±2.23
AUC (ng・hr/mL)	36.3±8.4	57.3±15.8	239.1±64.9

mean±S. E.

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

mean±S. E.

## 臨床成績

### 1. 本態性高血圧症<sup>3) 7) 8) 9)</sup>

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

長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

### 2. 腎実質性高血圧症<sup>10)</sup>

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

長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

### 3. 狭心症<sup>11) 12)</sup>

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

長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

### 4. \*慢性心不全

慢性心不全（軽症～中等症）に対する有効率（中等度改善以上）は、47.3%（79例/167例）であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、左室駆出率の用量依存的な改善（観察期からの変化：プラセボ群+6.6%，5mg/日群+8.7%，20mg/日群+13.2%），ならびに心血管系の理由による入院率の用量依存的な低下（入院率：プラセボ群 24.5%，5mg/日群 4.3%，20mg/日群 3.9%）が認められた<sup>13)</sup>。慢性心不全（軽症～中等症）を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、死亡率の有意な低下（死亡率：プラセボ群 7.8%，カルベジロール群 3.0%）が認められた<sup>14)</sup>。慢性心不全（重症）を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、死亡率の有意な低下（死亡率：プラセボ群 16.8%，カルベジロール群 11.2%）が認められた<sup>15)</sup>。

## 薬効薬理

1. カルベジロールは、 $\beta$  受容体遮断作用に加え、 $\alpha_1$  受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗および主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる。

#### (1) 交感神経 $\beta$ 受容体遮断作用

無麻酔犬におけるイソプロテレノール頻脈に対して持続的な非選択的  $\beta$  受容体遮断作用を示した。また、狭心症患者で運動負荷時の心拍数増加を単回投与後 24 時間においても抑制した。

#### (2) 降圧作用

高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット<sup>16)</sup>において速やかで持続的な降圧作用を示した。本態性高血圧症患者に 1 日 1 回投与した場合、血圧日内変動に影響を与えず、24 時間にわたって安定した降圧作用を示した<sup>7)</sup>。

#### (3) 血管拡張作用

各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序には  $\alpha_1$  受容体遮断作用が主に関与していると考えられている<sup>17)</sup>。健康成人においても  $\alpha$  および  $\beta$  受容体遮断作用を示し、その作用比はおおよそ 1:8 である<sup>18)</sup>。

#### (4) 血行動態改善作用

高血圧自然発症ラットにおいて、脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した。

本態性高血圧症患者では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者<sup>19)</sup>では、左室拡張末期容積の減少および安静時の左室駆出分画の増加が認められた。

(5) 腎機能への影響

腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し<sup>20)</sup>、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した<sup>16)</sup>。麻酔犬を用いた実験により、腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加し、糸球体濾過量を維持することが明らかにされている<sup>21)</sup>。

(6) 抗狭心症作用

イヌおよび健康成人でイソプロテレノール負荷、あるいは運動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。また、狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少およびST下降、とくに無症候性ST下降の抑制を示し<sup>22)</sup>、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加およびST変化の抑制が認められている。

(7) 虚血心筋保護作用

ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ $[(ATP + 1/2ADP) / (ATP + ADP + AMP)]$ の減少を有意に抑制した。また、ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズをプロプラノロールに比し有意に減少した<sup>23)</sup>。

(8) \*抗心不全作用

冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、本剤投与群（結紮の翌日より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室駆出率、左室拡張末期圧）の改善を示した。Dahl食塩感受性ラットにおいて、本剤投与群（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）および生存率の改善を示した。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、本剤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（左室収縮末期容積および左室拡張末期容積の縮小）を示した<sup>24)</sup>。

(9) \*その他の薬理作用

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

さらにラット脳ホモジネートにおいて脂質過酸化抑制作用が認められた<sup>25)</sup>。

## 有効成分に関する理化学的知見

1. 一般名

carvedilol（カルベジロール）

2. 化学名

(±) -1- (carbazol-4-yloxy) -3- [[2- (o-methoxyphenoxy) ethyl] amino] -2-propanol

3. 分子式

$C_{24}H_{26}N_2O_4$

4. 分子量

\*406.47

5. 融点

114～119°C