** 2025年11月改訂（第4版）
* 2025年 1 月改訂（第3版）

貯法：室温保存
有効期間：3年
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
872149

	承認番号	販売開始
錠 1.25mg	22800AMX00314000	2016年6月
錠 2.5mg	22800AMX00315000	2016年6月
錠 10mg	22700AMX00299000	2005年7月
錠 20mg	22700AMX00300000	2005年7月

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「TCK」

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「TCK」

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「TCK」

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「TCK」

CARVEDILOL Tablets「TCK」

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（1錠中）	添加剤
カルベジロール錠1.25mg「TCK」	カルベジロール（日局）1.25mg	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
カルベジロール錠2.5mg「TCK」	カルベジロール（日局）2.5mg	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
カルベジロール錠10mg「TCK」	カルベジロール（日局）10mg	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
カルベジロール錠20mg「TCK」	カルベジロール（日局）20mg	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

3.2 製剤の性状

販売名	外形 直径(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重量(mg)	色調 剤形	識別コード
カルベジロール錠1.25mg「TCK」	 10.1 × 5.1	 3.2	 135	黄色・楕円形 フィルムコーティング錠（割線入り）	TU-CR 1.25
カルベジロール錠2.5mg「TCK」	 10.1 × 5.1	 3.2	 135	白色・楕円形 フィルムコーティング錠（割線入り）	TU-CR 2.5
カルベジロール錠10mg「TCK」	 6.8	 3.6	 117	黄色 フィルムコーティング錠	Tu-CR 10
カルベジロール錠20mg「TCK」	 8.7	 3.3	 182	白色～微黄白色 フィルムコーティング錠（割線入り）	Tu-CR 20

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 〈参考〉

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

○：効能あり　－：効能なし

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

5.2 左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

6. 用法及び用量

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉

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

〈狭心症〉

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

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

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

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

〈頻脈性心房細動〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断薬を併用すること。[2.8 ,9.1.8 参照]

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症〉

7.2 頻脈性心房細動を合併する患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法及び用量は 1 日 1 回 5mg 投与から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

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

7.3 慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に従うこと。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

7.4 本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として段階的に半量ずつ、2.5mg 又は 1.25mg、1 日 2 回まで 1 ～ 2 週間かけて減量し中止すること。

7.5 2 週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、用法及び用量に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X 線等）を定期的に行うこと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。[8.2 ,11.1.1 参照]

8.2 狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるので、中止を要する場合は原則として 1 ～ 2 週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること（特に高齢者）。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。[8.1 ,9.8 参照]

8.3 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。

8.4 めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期や増量時）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

8.5 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。

8.6 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。

8.7 心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

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。
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 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	(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、眼気、頭痛	—	失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚（四肢のしびれ感等）、幻覚
消化器	胃部不快感、嘔吐	悪心	便秘、下痢、食欲不振、腹痛
代謝	CK 上昇	—	血糖値上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、LDH上昇、低血糖、尿糖、トリグリセリド上昇、カリウム上昇、糖尿病悪化、カリウム低下、ナトリウム低下
肝臓	AST上昇、ALT上昇	—	—
腎臓・泌尿器	—	—	腎機能障害（BUN上昇、クレアチニン上昇等）、尿失禁、頻尿、蛋白尿
血液	—	—	貧血、白血球減少、血小板減少
眼	—	—	霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感	—	浮腫、脱力感、勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渇

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

13.2.1 過度の徐脈

アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用する。

13.2.2 心不全、低血圧

強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。

13.2.3 気管支痙攣

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

± 14.7ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった[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約 25ng/mL であった[2]。健康成人男性 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度（21.8 ± 5.6ng/mL）と同程度であり[1]、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[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 ± 4.1ng/mL であった[4]。健康成人男性 4 例にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度（21.8 ± 5.6ng/mL）と同程度であり[1]、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]。

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[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
AUC（ng・hr/mL）	81.3	297.1

算術平均値

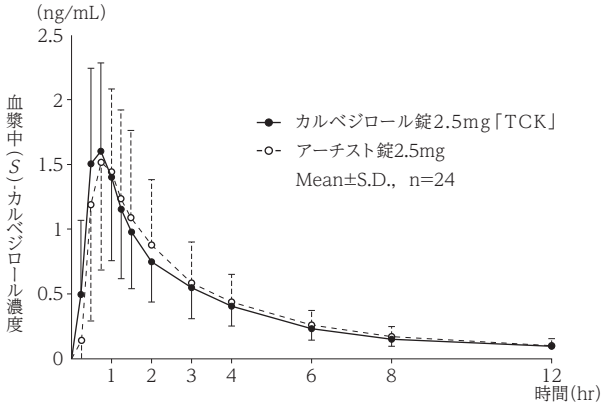
16.1.5 生物学的同等性試験

〈カルベジロール錠 2.5mg「TCK」〉

カルベジロール錠 2.5mg「TCK」とアーチスト錠 2.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カルベジロール 2.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中（*S*）- カルベジロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～ log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[6]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to 12hr}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
カルベジロール錠2.5mg「TCK」	4.76±1.66	1.84±0.72	0.80±0.51	4.52±1.52
アーチスト錠2.5mg	4.94±2.09	1.91±0.86	0.91±0.45	4.61±1.08

（Mean ± S.D.，n=24）

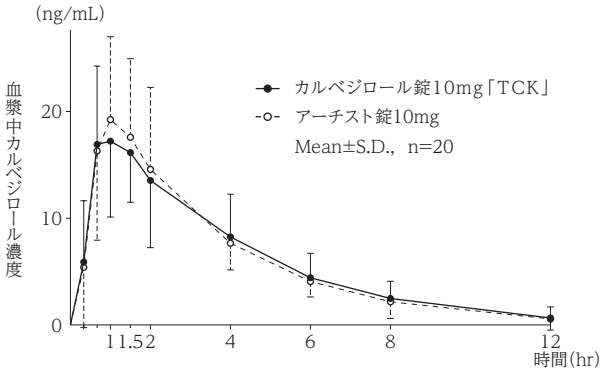


〈カルベジロール錠 10mg「TCK」〉

カルベジロール錠 10mg「TCK」とアーチスト錠 10mg 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 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～ log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[7]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to 12hr}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
カルベジロール錠10mg「TCK」	73.87±32.32	20.72±6.79	1.05±0.43	3.06±1.06
アーチスト錠10mg	73.36±32.39	21.39±8.25	1.07±0.48	3.03±0.97

（Mean ± S.D.，n=20）

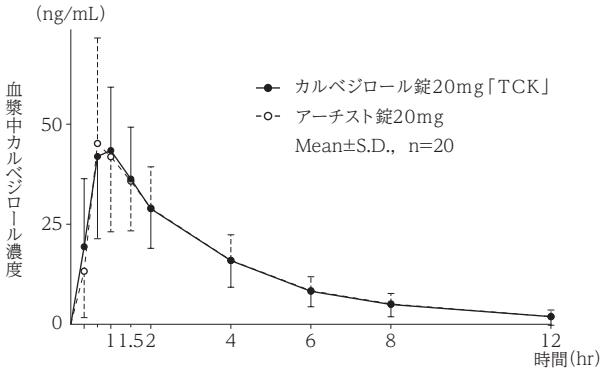


〈カルベジロール錠 20mg「TCK」〉

カルベジロール錠 20mg「TCK」とアーチスト錠 20mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カルベジロール 20mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～ log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[8]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to 12hr}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
カルベジロール錠20mg「TCK」	159.72±62.41	47.24±17.69	0.89±0.30	3.02±1.07
アーチスト錠20mg	158.85±58.66	51.96±21.34	0.93±0.40	3.09±0.81

（Mean ± S.D.，n=20）



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

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),10)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 組織分布

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

16.3.2 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は 94.2 ～ 96.1％（50 ～ 1,000ng/mL の濃度範囲）であった[10)]。

16.4 代謝

16.4.1 血漿及び尿中代謝物

健康成人に ^{14}C- カルベジロール 50mg を経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体［血漿中存在率 22%（投与後 1.5 時間）、尿中存在率 32.4%（投与後 12 時間までの蓄積尿）］であった[3),10)]（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[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

健康成人に ^{14}C- カルベジロール 50mg を経口投与した場合、放射能排泄率は投与 168 時間では尿中に 15.9%、糞中に 59.5% であった[3)]（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[10),13)]。［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[10),14)]。［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[15)]。［9.3.1 参照］

16.8 その他

〈カルベジロール錠 1.25mg「TCK」〉

カルベジロール錠 1.25mg「TCK」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、カルベジロール錠 2.5mg「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた[16)]。

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 国内臨床試験

本態性高血圧症に対する有効率（下降以上）は、67.0%（175/261 例）であった[2),17) ~ 19)]。

17.1.2 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[20)]。

17.1.3 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〉

17.1.4 国内臨床試験

腎実質性高血圧症に対して、カルベジロール 5 ～ 20mg[注2)] を投与したときの有効率（下降以上）は、61.9%（26/42 例）であった[21)]。

17.1.5 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[22)]。

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〉

17.1.6 国内臨床試験

狭心症に対する有効率（中等度改善以上）は、74.4%（67/90 例）であった[23),24)]。

17.1.7 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 [24]。

17.1.8 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 [25]。

〈虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉

17.1.9 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3] 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 [26]。

17.1.10 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 [27]。

17.1.11 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3] 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 [28]。

17.1.12 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%、5mg/ 日群 +8.7%、20mg/ 日群 +13.2%）、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 [29]。

17.1.13 海外第Ⅲ相試験

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3] 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 3.2%（22/696 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 [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）
用量探索	13/84（15.5）	12/261（4.6）	0.27（0.12 ～ 0.60）
軽度心不全	5/134（3.7）	2/232（0.9）	0.22（0.04 ～ 1.14）
中等度の心不全	11/145（7.6）	6/133（4.5）	0.57（0.21 ～ 1.54）
重度の心不全	2/35（5.7）	2/70（2.9）	0.53（0.07 ～ 3.76）
合計	31/398（7.8）	22/696（3.2）	-

17.1.14 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3] 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）であった [31]。

注 3）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〉

17.1.15 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）であった [32]。

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 [33]。

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 [34]。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 [33]、腎性高血圧ラット [35] 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 [17]。

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 [36]。健康成人においても α 及び β 受容体遮断作用を示し、その作用比はおよそ 1：8 であった [37]。

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 [33]。本態性高血圧症患者 [38] 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 [39] では、左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた。

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 [40]、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した [35]。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 [41]。

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[42]。

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[43]、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[25]。

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[44]。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[45]。

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[46]。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）[47]及び生存率[48]の改善を示した。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、カルベジロール投与群は無投与群に比べ左室機能（左室駆出率）の改善ならびに左室リモデリングの進展抑制（左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積の縮小）を示した[49]。

18.10 その他の薬理作用

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[33]。

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[50]（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カルベジロール（Carvedilol）

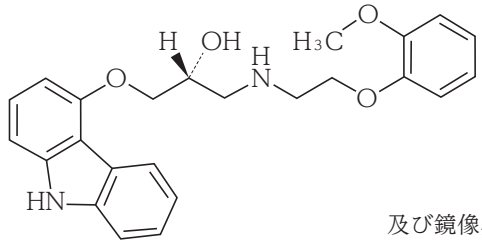
化 学 名：(2*RS*)-1-(9*H*-Carbazol-4-yloxy)-3-{[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino}propan-2-ol

分 子 式：$C_{24}H_{26}N_2O_4$

分 子 量：406.47

融　　点：114 ～ 119℃

構 造 式：



及び鏡像異性体

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「TCK」〉
100錠（10錠(PTP)×10）

〈カルベジロール錠2.5mg「TCK」〉
100錠（10錠(PTP)×10）
500錠（バラ、ポリエチレン容器）

〈カルベジロール錠10mg「TCK」〉
100錠（10錠(PTP)×10）
500錠（10錠(PTP)×50）
500錠（バラ、ポリエチレン容器）

〈カルベジロール錠20mg「TCK」〉
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
2) 荻原俊男ほか：臨床と研究. 1989；66（5）：1660-1666
3) 吸収、分布、代謝、排泄（アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.6）
4) 都築雅人ほか：臨床薬理. 1990；21（3）：521-534
5) 日本人の慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験（試験No.38）（アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.2.1）
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
10) 第十八改正　日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021：C1406-1410
11) カルベジロールのヒトにおける薬物代謝関連酵素（アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.4）
12) Oldham HG, et al.：Drug Metab Dispos. 1997；25（8）：970-977
13) Hakusui H, et al.：Drugs. 1988；36（S-6）：144-147
14) 三木茂裕ほか：日本透析医学会雑誌. 1991；24（4）：515-521
15) Neugebauer G, et al.：Drugs. 1988；36（Suppl 6）：148-154
16) 社内資料：生物学的同等性試験（錠1.25mg）
17) 吉永　馨ほか：臨床と研究. 1989；66（11）：3684-3692
18) 熊原雄一ほか：臨床と研究. 1989；66（12）：3968-3982
19) 五島雄一郎ほか：臨床と研究. 1990；67（3）：965-984
20) 五島雄一郎ほか：臨床と研究. 1990；67（6）：1869-1894
21) 武田忠直ほか：臨床と研究. 1990；67（1）：312-324
22) 武田忠直ほか：診断と治療. 1994；82（3）：506-522
23) 早川弘一ほか：診断と治療. 1990；78（7）：1799-1815
24) 加藤和三ほか：臨床と研究. 1990；67（2）：618-631
25) 加藤和三ほか：臨床と研究. 1990；67（2）：632-648
26) 血行動態に及ぼす影響（試験No.37）（アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.3.1）
27) 慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験（試験No.38）（アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.3.2）
28) 神経体液性因子に及ぼす影響（試験No.53）（アーチスト錠：2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.3.3）
29) Hori M, et al.：Am Heart J. 2004；147（2）：324-330
30) Packer M, et al.：N Engl J Med. 1996；334（21）：1349-1355
31) Packer M, et al.：N Engl J Med. 2001；344（22）：1651-1658
32) Inoue H, et al.：J Cardiol. 2017；69（1）：293-301
33) 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）
34) Sponer G, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1987；9(3)：317-327
35) Nakamoto H, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：160-164
36) Seki N, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1988；246（3）：1116-1122
37) Tomlinson B, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：37-47
38) Nagakawa Y, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1990；38（Suppl 2）：S115-S119
39) Lahiri A, et al.：Am J Cardiol. 1987；59（8）：769-774
40) Kohno M, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：165-168
41) Tamaki T, et al.：Drugs 1988；36（S-6）：155-159
42) Kawada T, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1990；

16（1）：147-153
43）岸田　浩ほか：診断と治療 . 1989；77（11）：3024-3032
44）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
45）Feuerstein GZ, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1992；19（S-1）：S138-S141
46）ラット冠動脈結紮モデル（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ .1.3）
47）Dahl 食塩感受性ラットの心機能パラメータ等に及ぼす影響（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ .1.1.2）
48）Dahl 食塩感受性ラットの生存率に及ぼす影響（アーチスト錠：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ホ .1.1.1）
49）Mishima T, et al.：Circulation 2000；102（18）：534-534
50）Yue TL, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1992；263（1）：92-98

24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社　薬事・学術課
〒 921-8164　金沢市久安 3 丁目 406 番地
TEL　076-247-2132
FAX　076-247-5740

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

辰巳化学株式会社
金沢市久安3丁目406番地