アーチスト®（カルベジロール）に関する資料

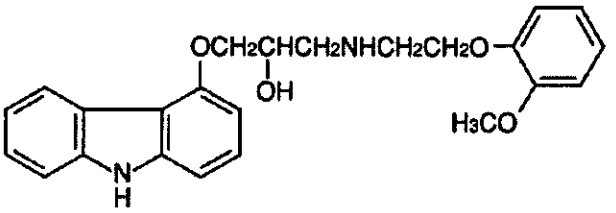
第一製薬株式会社

内容の権利・責任は第一製薬株式会社に帰属する。

名　称

本概要書およびその他の添付資料中、以下に示す記載はすべてカルベジロールおよびその製剤を示す。

構 造 式 ：



化 学 名

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

（日本名）　(±)-1-(ｶﾙﾊﾞｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙｵｷｼ)-3-[[2-(*o*-ﾒﾄｷｼﾌｪﾉｷｼ)ｴﾁﾙ]ｱﾐﾉ]-2-ﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ

一 般 名 ： カルベジロール　Carvedilol（JAN、Rec. INN）

治験記号 ： DQ-2466

商 品 名 ： （日本）

アーチスト®錠　1.25 mg

アーチスト®錠　2.5 mg

アーチスト®錠　10 mg

アーチスト®錠　20 mg

（アメリカ）

Coreg®錠　3.125 mg

Coreg®錠　6.25 mg

Coreg®錠　12.5 mg

Coreg®錠　25 mg

（ドイツ）

Dilatrend®錠　3.125 mg

Dilatrend®錠　6.25 mg

Dilatrend®錠　12.5 mg

Dilatrend®錠　25 mg

アーチスト 申請概要書 目次

イ. 起原または発見の経緯および外国における使用状況 1

1. 起原または発見の経緯および開発の経緯 1

1.1 起原または発見の経緯 1
1.1.1 拡張型心筋症および虚血性心筋症（虚血性心疾患）について 1
1.1.2 発見の経緯 4
1.1.3 医療現場からの要望 5
1.1.3.1 難治疾患・希少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究結果 5
1.1.3.2 学会からの要望 5
1.1.4 国内における適応外使用状況 6
1.1.5 医学薬学上公知としての根拠 7
1.2 開発の経緯 10
1.2.1 カルベジロールの既効能承認までの経緯 10
1.2.2 慢性心不全に対する開発の経緯 10
1.2.2.1 非臨床試験 10
1.2.2.2 臨床試験 12
1.2.2.2.1 国内における試験 13
1.2.2.2.2 外国における試験（米国申請資料および公表学術論文：参考資料） 16
1.3 申請内容 20

2. 特徴および有用性 25

2.1 薬理試験成績における特徴 25
2.2 臨床試験成績における特徴 25
2.3 臨床的有用性の確保について 26

3. 特許状況 27

4. 外国における使用状況 28

5. 一般的名称 30

5.1 JAN 30
5.2 INN 30

6. 同種同効品一覧 30

7. 米国およびドイツにおけるカルベジロールの添付文書 51
8. 開発における業務分担 93

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法 95

ハ. 安定性 157

ニ. 毒　性 191

総　　括 191

1. 一般毒性試験 194

1.1 ラット2週間経口反復投与毒性試験 194

2. 遺伝毒性試験 196

2.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 196

2.2 チャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験 198

2.3 ラットを用いた小核試験 200

3. 参考 201

ホ. 薬理作用 205
総　括 205
効力を裏付ける薬理試験 208
1. 各種心不全モデルにおける有効性 208
1.1 Dahl 食塩感受性ラット 208
1.1.1 Dahl 食塩感受性ラットの生存率に及ぼす効果 208
1.1.2 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 211
1.2 アドリアマイシン誘発ラット心筋症モデル 216
1.3 ラット冠動脈結紮モデル 219
1.4 イヌ冠動脈塞栓モデル 221
2. 作用機序 226
2.1 β遮断作用－ 省略（初回時申請資料概要） 226
2.2 作用機序について 226
3. 薬理試験における考察 228
3.1 各試験の成績について 228
3.2 投与量の妥当性について 229
4. 参考 230

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄 237
総　括 237
1. 定量法 239
1.1 LC/MS/MS による分析法 239
1.2 立体選択的分析法 240
1.3 カルベジロール分析法のパラメータ 240
2. ヒトにおける成績 241
2.1 健康成人男性における薬物動態 241
2.1.1 日本人および米国人の健康成人男性を対象とした薬物動態試験（試験 No. 39） 241
2.1.2 健康成人男性を対象とした 1 日 2 回、8 日間反復投与時の薬物動態試験（試験 No. 40） 248

2.2 慢性心不全患者における薬物動態 250
2.2.1 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）. 250
2.2.2 米国人の慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験（試験 No. 233：参考資料）..... 253
2.2.3 慢性心不全患者における薬物動態に関する考察 254
3. 製剤の生物学的同等性 256
3.1 10 mg 錠と 2.5 mg 錠の生物学的同等性試験（試験 No. 54） 256
3.2 2.5 mg 錠と 1.25 mg 錠の溶出試験 258
4. カルベジロールのヒトにおける薬物代謝関連酵素 264
5. 併用薬との薬物相互作用に関する考察 266
6. 参考 273

ト. 臨床試験 279
総　括 279
1. 国内における臨床試験成績 290
1.1 薬物動態試験 290
1.1.1 日本人および米国人の健康成人男性を対象とした薬物動態試験（試験 No. 39） 290
1.1.2 健康成人男性を対象とした 1 日 2 回、8 日間反復投与時の薬物動態試験（試験 No. 40） 292
1.1.3 10 mg 錠と 2.5 mg 錠の生物学的同等性試験（試験 No. 54） 293
1.2 後期第Ⅱ相試験（軽症～中等症慢性心不全、試験 No. 52） 294
1.3 一般臨床試験（軽症～中等症慢性心不全） 362
1.3.1 血行動態に及ぼす影響（試験 No. 37） 362
1.3.2 慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験（試験No. 38） 381
1.3.3 神経体液性因子に及ぼす影響（試験No. 53） 394
1.4 前期第Ⅱ相試験（軽症～中等症慢性心不全、試験No. 51：参考資料） 409
2. 外国における臨床試験成績（米国申請資料および公表学術論文：参考資料） 424
2.1 薬物動態試験 424
2.1.1 慢性心不全患者および健康成人男性を対象とした薬物動態試験

（試験 No. 233） 424
2.2 第Ⅱ相試験（主に軽症～中等症慢性心不全） 426
2.2.1 プラセボ対照二重盲検比較試験（試験 No. 33） 426
2.2.2 プラセボ対照二重盲検比較試験（試験 No. 35） 446
2.3 第Ⅲ相試験（主に軽症～中等症慢性心不全） 465
2.3.1 米国における試験 465
2.3.1.1 第Ⅲ相試験 4 試験の合計 467
2.3.1.2 用量設定を目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験
（試験No. 220） 469
2.3.1.3 運動耐容能を主要評価としたプラセボ対照二重盲検比較試験
（試験No. 221） 497
2.3.1.4 Quality of Life を主要評価としたプラセボ対照二重盲検比較試験
（試験No. 239） 520
2.3.1.5 心不全の進展を主要評価としたプラセボ対照二重盲検比較試験
（試験No. 240） 542
2.3.2 オセアニアにおける試験（試験No. 223） 571
2.4 第Ⅲ相試験（重症慢性心不全） 595
2.4.1 重症慢性心不全患者を対照としたプラセボ対照二重盲検比較試験
（試験 No. 287） 595
3. 臨床試験成績のまとめ 610
3.1 国内 610
3.1.1 有効性のまとめ 610
3.1.2 安全性のまとめ 616
3.2 外国 635
3.2.1 有効性のまとめ 635
3.2.2 安全性のまとめ 646
3.3 高齢者および長期投与における安全性 664
3.3.1 高齢者における安全性 664
3.3.2 長期投与における安全性 666
3.4 併用薬との薬物相互作用に関する考察 668
3.5 国内における適応外使用状況 673
3.6 有効性に及ぼす人種差の影響 677
4. 医学薬学上公知としての根拠 679
4.1 国際的に標準的と考えられる教科書 679
4.2 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説およびメタアナリシス .. 682

4.3 国際的に認知されている学会の診療ガイドライン 686
4.4 重症慢性心不全に対するβ遮断薬の有用性 688
4.5 小児慢性心不全に対するβ遮断薬治療 688

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠
1. 効能・効果及びその設定根拠 689
2. 用法・用量及びその設定根拠 690
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 696

◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 711