

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

添付資料イ-1、2

米国 (Coreg®) およびドイツ (Dilatrend®) におけるカルベジロールの添付文書を和訳し、それぞれ表イ-6、7に示した。

表イ-6 米国におけるカルベジロール (Coreg®) の添付文書

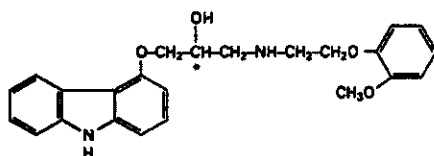
添付文書

COREG®

カルベジロール錠商標

組成

カルベジロールは α_1 遮断作用を有する非選択的 β 遮断薬である。化学名は(±)-1-(Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(*o*-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanol である。本剤はラセミ混合体であり、構造式は次の通りである。



カルベジロール

経口錠：

Coreg (カルベジロール) は白色の楕円型フィルムコート錠で、カルベジロール 3.125 mg、6.25 mg、12.5mg、25 mg を含む。6.25 mg、12.5 mg、25 mg 錠は Tiltab® 錠である。不活性成分として、コロイド状シリコンジオキシド、クロスポビドン、ヒドロキシプロピル・メチルセルロース、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレン・グリコール、ポリソルベート 80、ポビドン、ショ糖、二酸化チタンを含む。

カルベジロールは白色ないし微黄白色の粉末で、分子量は 406.5、分子式は $C_{24}H_{26}N_2O_4$ である。ジメチルスルホキシドに溶解やすく、塩化メチレン、メタノールにやや溶解やすく、95%エタノール、イソプロパノールにやや溶解にくく、エチルエーテルに溶解にくく、水、胃液(人工胃液、TS、pH 1.1)、腸液(人工腸液、パンクレアチンなしの TS、pH 7.5)にほとんど溶解しない。

臨床薬理

Coreg はラセミ混合体で、非選択的 β 遮断作用は S(-)鏡像体に認められる。一方、 α 遮断作用は R(+)および S(-)鏡像体に存在し、その強度はほぼ同程度である。Coreg には内因性交感神経刺激作用はない。

体内動態

Coreg は経口投与後、急速かつ高率に吸収される。初回通過効果が大きいいためその絶対生物学的利用率は約 25-35%である。カルベジロール経口投与後の、みかけの平均消失半減期は通常 7~10 時間の範囲である。血漿中濃度は投与量に比例する。食物とともに服用した場合、最高血漿中濃度到達時間の延長から分かるように、吸収速度は低下するが、生物学的利用率に有意な差は認められない。Coreg を食物とともに服用した場合、起立性低血圧のリスクは低下すると考えられる。

カルベジロールはそのほとんどが代謝される。放射標識カルベジロールを健康成人に経口投与したところ、カルベジロールは血漿中濃度曲線下面積 (AUC) から測定すると、血漿中には放射活性の約 7%を占めるに過ぎなかった。尿中への未変化体排泄量は投与量の 2%以下であった。カルベジロールは主として芳香環の酸化およびグルクロン酸抱合により代謝される。酸化代謝物はさらにグルクロン酸抱合や硫酸抱合される。カルベジロールの代謝物は主に胆汁を介して糞便中に排泄される。フェノール環での脱メチル化、ヒドロキシル化により β 遮断作用を持つ 3 種類の活性代謝物が生成される。前臨床試験によると、4'-ヒドロキシフェニル代謝物の β 遮断作用はカルベジロールの約 13 倍であるという。

これら 3 種類の活性代謝物はカルベジロールに比べ弱い血管拡張作用を呈する。また、それらの血漿中濃度はカルベジロールの約 10 分の 1 で、その体内動態は親化合物と同様である。

カルベジロールを健康成人に経口投与した場合、初回通過効果により立体選択的な代謝を受け、血漿中 R(+)カルベジロール濃度は S(-)カルベジロールの約 2~3 倍に達する。R(+)カルベジロールのみかけの平均消失半減期は 5~9 時間、S(-)カルベジロールは 7~11 時間である。

ヒト肝ミクロソームにおいて R(+)および S(-)カルベジロールの代謝に関与する主な P450 酵素は CYP2D6 および CYP2C9 であり、ついで CYP3A4、2C19、1A2、2E1 であった。CYP2D6 はカルベジロールの 4'および 5'ヒドロキシル化の主要酵素と考えられており、3A4 の関与も考えられる。CYP2C9 は S(-)カルベジロールの O-脱メチル化代謝経路に主要な役割を果たしていると考えられる。

カルベジロールは、デブリソキン(チトクローム P450 2D6 のマーカー)の代謝能低下者では血漿中 R(+)カルベジロール濃度が代謝能正常者の 2~3 倍に達するという遺伝子多型の影響がみられる。一方、代謝能低下者における血漿中 S(-)カルベジロール濃度は約 20~25%上昇するに過ぎないことから、この鏡像体は R(+)カルベジロールに比べチトクローム P450 2D6 で代謝される割合が少ないことが示唆される。S-メフェニトインの代謝能低下者(チトクローム P450 2C19 欠損患者)では、カルベジロールの体内動態に違いは見られない。

カルベジロールの血漿蛋白結合率(主としてアルブミン)は 98%以上である。治療域以上の濃度では血漿蛋白結合はカルベジロール濃度に依存しない。カルベジロールは塩基性、親油性化合物で、定常状態における分布容積は約 115 L であることから、血管外組織にかなり分布していることが示唆される。血漿クリアランスは 500~700 mL/min である。

うっ血性心不全：うっ血性心不全患者では、定常状態の血漿中カルベジロールおよび鏡像体濃度は投与量 6.25~50 mg 範囲で比例的に上昇した。うっ血性心不全患者では健康成人に比べカルベジロールおよび鏡像体平均 AUC および C_{max} が上昇し、NYHA 心機能分類 IV 度の心不全患者 6 例では 50%~100%高かった。見かけの平均消失半減期は健康成人と同程度であった。

体内動態上の薬物-薬物相互作用

カルベジロールはかなり酸化的代謝を受けるため、その代謝および体内動態はチトクローム P450 酵素の誘導/阻害の影響を受けるものと考えられる。

リファンピシン：健康成人男性 8 例において、リファンピシン(600 mg/日、12 日間)によりカルベジロールの AUC および C_{max} は約 70%低下した。

シメチジン：健康成人男性 10 例において、シメチジン(1000 mg/日)により、定常状態のカルベジロールの AUC は 30%上昇したが、 C_{max} は不変であった。

グリブリド：健康成人 12 例において、カルベジロール(25 mg 1 日 1 回)とグリブリド単回投与との併用により、両剤間に临床上重要な体内動態相互作用は認められなかった。

ヒドロクロロチアジド：高血圧症患者 12 例において、カルベジロール 25 mg の単回経口投与により、ヒドロクロロチアジド 25 mg 単回経口投与後の体内動態に変化は認められなかった。同様に、ヒドロクロロチアジドによるカルベジロールの体内動態への影響は認められなかった。

ジゴキシン：高血圧症患者 12 例において、カルベジローラ(25 mg 1 日 1 回)とジゴキシン(0.25 mg 1 日 1 回)との 14 日間の経口併用投与により、ジゴキシンの定常状態の AUC およびトラフ濃度は各 14%、16%上昇した。

トラセミド：健康成人 12 例において、カルベジローラ 25 mg 1 日 1 回とトラセミド 5 mg 1 日 1 回との 5 日間の経口併用投与により、各単独投与に比べ体内動態に有意な変化は認められなかった。

ワーファリン：健康成人 9 例において、カルベジローラ(12.5 mg 1 日 2 回)とワーファリンの経口併用投与により、定常状態でのプロトロンビン時間比、ならびに R(+) および S(-)ワーファリンの体内動態に変化は認められなかった。

特定患者群

高齢者：高齢者では若年者に比べ血漿中カルベジローラ濃度が平均約 50%高い。

肝機能低下患者：肝硬変患者では、単回投与後のカルベジローラ濃度が健康成人に比べ有意に高い(約 4~7 倍) ("警告、肝障害"を参照のこと)。

腎機能低下患者：カルベジローラは主に肝臓で代謝されるが、腎機能低下患者では血漿中カルベジローラ濃度が上昇することが報告されている。平均 AUC データによると、中等症~重症腎機能低下を伴う高血圧症患者では、腎機能正常の高血圧症対照群に比べ、血漿中カルベジローラ濃度が約 40%~50%高かった。しかし、AUC 値の変動幅は両群ほぼ同様であった。腎機能低下患者における平均最高血漿中濃度の上昇はさほど顕著でなく、12%~26%程度であった。

カルベジローラは血漿蛋白結合率が高いため、血液透析によりカルベジローラは除去されにくい。

薬力学(薬理作用)と臨床試験

うっ血性心不全

薬力学

Coreg(カルベジローラ)のうっ血性心不全に対する効果の根拠は確立されていない。

2つのプラセボ対照比較試験において、利尿薬、ACE 阻害薬、ジギタリスを投与中の NYHA 心機能分類 II-IV 度の心不全患者(59 例、49 例)を対象に、Coreg の血行動態に及ぼす急性効果が検討された。カルベジローラ投与にて、全身血圧、肺動脈圧、肺毛細管楔入圧、心拍数の有意な低下が認められた。心拍出量、一回拍出係数、全身血管抵抗に対する急性効果は軽微で、バラツキがみられた。

これらの試験では、再度 12～14 週に血行動態を測定した。Coreg にて全身血圧、肺動脈圧、右房圧、全身血管抵抗、心拍数は有意に低下したが、一回拍出係数は上昇した。

NYHA 心機能分類の II～III 度の心不全患者 839 例を対象として 26～52 週間の治療を行った米国でのプラセボ対照比較試験 4 試験では、25～50 mg 1 日 2 回の目標用量において平均左室駆出率(EF)(放射性核種を用いた心室造影により測定)が Coreg 投与患者では 9 EF 単位(%）、プラセボ投与患者では 2 EF 単位増加した。カルベジロールの駆出率に対する効果は用量と関連していた。6.25 mg 1 日 2 回、12.5 mg 1 日 2 回および 25 mg 1 日 2 回の用量では、EF がそれぞれ 5 EF 単位(プラセボ修正 EF)、6 EF 単位および 8 EF 単位増加し、名目上統計的に有意であった。

高血圧症

薬力学

β 遮断による降圧作用発現メカニズムは確立していない。動物試験、臨床試験において認められているカルベジロールの β 遮断作用は以下の通りである。すなわち、(1)健康成人の心拍出量を減少させる、(2)運動負荷およびイソプロテレノール誘発性の頻脈を抑制する、(3)反射性起立性頻脈を抑制する。通常、投与後 1 時間以内に明らかな β 遮断作用が観察される。

臨床試験、動物試験において認められているカルベジロールの α_1 遮断作用は以下の通りである。すなわち、(1)フェニレフリンの昇圧作用を減弱させる、(2)血管を拡張する、(3)末梢血管抵抗を減少する。これらの作用は血圧低下に寄与し、通常、投与後 30 分以内に観察される。

カルベジロールはその α_1 遮断作用から、臥位に比べ立位血圧の低下が顕著で、稀であるが失神を含む起立性低血圧症状が生じることがある(1.8%)。経口投与後の起立性低血圧は一過性である。また、推奨初期量を食物と同時に投与し、増量を指示通りに行った場合は、起立性低血圧の発現は稀である("用法・用量"を参照のこと)。

腎機能正常の高血圧症患者に Coreg 治療量を投与したところ、腎血管抵抗は低下したが、糸球体濾過率や腎血漿流量は不変であった。腎機能正常の高血圧症患者では、Coreg 群、プラセボ群ともに、ナトリウム、カリウム、尿酸、リン排泄量の変化はほぼ同じであった。

Coreg による血漿中カテコラミン、アルドステロン、電解質への影響はほとんど認められないが、4 週間以上の投与では、血漿レニン活性は有意に低下する。また、心房ナトリウム利尿ペプチドは上昇する。

臨床試験

うっ血性心不全

3946 例の軽症～重症の心不全患者を、カルベジロールのプラセボ対照比較試験により評価した。

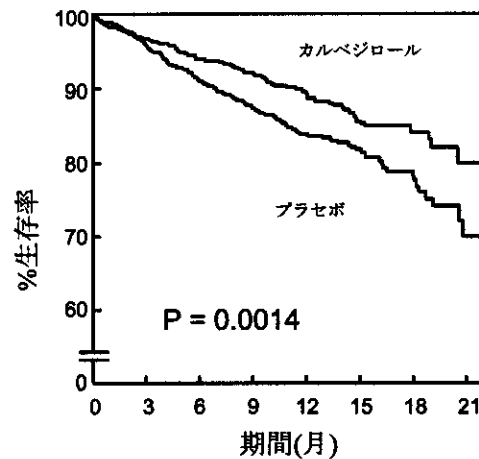
最大規模の試験(COPERNICUS)においては、ジギタリス(66%)、利尿薬(99%)、および ACE 阻害薬(89%)治療にもかかわらず、安静時またはわずかな労作時に心不全を呈し、左室駆出率が 25%未満(平均 20%)の患者 2289 例を対象として、プラセボ群またはカルベジロール群に無作為割付けした。カルベジロールは、開始用量である 3.125 mg 1 日 2 回から最大忍容量または 25 mg 1 日 2 回まで 6 週間以上かけて漸増した。被験者の大半は 25 mg の目標用量に到達した。本試験は東および西ヨーロッパ、米国、イスラエル、およびカナダで実施された。漸増期間中に、各群(約 100 例)で同程度の数の被験者が試験を中止した。

試験の主要エンドポイントは全ての原因による死亡であったが、原因別死亡および死亡リスクまたは入院(全ての原因、心血管系の原因またはうっ血性心不全)についても検討した。進行中の試験データはデータモニタリング委員会が追跡し、死亡率解析については多重性の調整が行われた。本試験は、死亡率 35%の減少が観察された(患者年について、プラセボ群での 19.7%がカルベジロール群では 12.8%になった、ハザード比 0.65、95% CI 0.52-0.81、 $p=0.0014$ 、補正後)ことから、10 ヶ月間を中央値とする追跡調査後に中止された。COPERNICUS 試験の結果を表 1 に示す。

表 1. COPERNICUS の結果

エンドポイント	プラセボ N = 1133	カルベジロール N = 1156	ハザード比 (95% CI)	%減少率	名目上の P 値
死亡	190	130	0.65 0.52 – 0.81	35	0.00013
死亡+全ての原因による入院	507	425	0.76 0.67 – 0.87	24	0.00004
死亡+心血管系の原因による入院	395	314	0.73 0.63 – 0.84	27	0.00002
死亡+心不全による入院	357	271	0.69 0.59 – 0.81	31	0.000004

図 1. COPENICUS の生存率解析 (intent-to-treat 解析)



COPENICUS および後述する米国試験の両データを基にすると、糖尿病の有無に関わらず効果は同程度であった。

死亡率に対する効果は、心不全の悪化のない患者では突然死の割合が減少したことがその主な要因であった。

COPENICUS では、カルベジローレルによる治療後、患者の総合評価において有意な改善がみられた。

プロトコールでは、各入院についても評価するように規定されていた。Coreg 群ではプラセボ群に比して、何らかの原因(198 対 268、 $p=0.0001$)、心血管系の原因(246 対 314、 $p=0.0003$)、または心不全の悪化(372 対 432、 $p=0.0029$)による入院患者数が少なかった。

全試験対象集団および検討したすべてのサブグループ(男性と女性、高齢者と非高齢者、黒人と非黒人など)において、Coreg は全ての原因による死亡と同様に全ての原因による死亡+入院(全体、心血管系または心不全について)の複合エンドポイントに対しても一貫して有益な効果を示した。

カルベジローレルは、他の多施設プラセボ対照比較試験 5 試験においても検討された。

米国で実施されたプラセボ対照多施設二重盲検比較試験 4 試験において、NYHA 心機能分類 II-III 度かつ、左室駆出率<35%の慢性心不全患者 1094 例(カルベジロール割りつけ群 696 例)が対象とされた。患者の大半は試験開始時、ジギタリス、利尿薬、ACE 阻害薬を服用中であった。患者を運動能にもとづいて 4 つの試験に割付けた。オーストラリア - ニュージーランドプラセボ対照二重盲検比較試験には、軽症～中等症心不全患者 415 例(半数がカルベジロール群) が参加した。

すべてのプロトコールにおいて、二重盲検による追跡期間である 7.5～15 ヶ月の間に心移植が予想される患者は除外された。無作為割付けされた患者はすべて、カルベジロール 6.25 mg 1 日 2 回の 2 週間の投与期間において忍容性を示した。

各試験では、1 次エンドポイントを、心不全の進行(米国 1 試験)、もしくは運動耐容能(米国 2 試験、オーストラリア - ニュージーランド試験) としている。2 次エンドポイントは様々で、NYHA 心機能分類、患者および医師の総合評価、心血管イベントによる入院などである。死亡については、いずれの試験も特定のエンドポイントとしていないが解析は行っている。プロスペクティブに計画せずに解析している項目としては、他に、死亡と心血管イベントによる入院の合計などがある。1 次エンドポイントに有意な効果が認められていない状況では、有意性を他の結果に求めるのは複雑で、そのような評価は慎重に解釈する必要がある。

米国およびオーストラリア - ニュージーランド試験結果は次の通りであった：

心不全の進展抑制：米国多施設試験 1 試験(366 例)では、1 次エンドポイントを心血管死亡率、心血管イベントによる入院、心不全治療薬の継続的増加の合計とした。平均追跡期間 7 ヶ月間において、心不全の進展は 48%低下した($p=0.008$)。

オーストラリア - ニュージーランド試験では、追跡期間 18～24 ヶ月において、死亡および総入院件数が約 25%低下した。米国大規模試験のうち 3 試験では、死亡および総入院件数が、各々 19%、39%、49%低下し、後者 2 試験はわずかに統計的に有意であった。オーストラリア - ニュージーランド試験の結果は統計的に有意水準のボーダーライン上であった。

機能的評価項目：これら多施設試験では NYHA 心機能分類を 1 次エンドポイントとしているものは皆無であったが、いずれも二次エンドポイントとしている。いずれの試験も、NYHA 心機能分類に少なくとも改善傾向が認められた。3 試験では運動耐容能を主要エンドポイントとしていたが、いずれも統計的有意な効果は認められなかった。

自覚的評価項目:所定の質問表を用いて quality of life(1 試験で 1 次エンドポイント)を評価したが、カルベジロールによる影響は認められなかった。しかし、大半の試験では、患者および医師による総合評価で有意な改善が認められた。

死亡率:全体として、これらの 4 件の米国試験では死亡率が減少し、2 件では減少は名目上有意であった。

高血圧症

プラセボ対照比較試験 2 試験では、Coreg 1 日 2 回、1 日量 12.5～50 mg が用いられている。これらの試験では、初期量は 12.5 mg 以下であった。Coreg 50 mg/日にて、座位トラフ血圧(12 時間後)は約 9/5.5 mmHg 低下した。25 mg/日では約 7.5/3.5 mmHg 低下した。TP 比を比較したところ、約 65%であった。心拍数は 50 mg/日で約 7.5 拍/分減少した。一般に、他の β 遮断薬と同様、効果は非黒人に比べ黒人で劣った。年齢、性による効果の違いは認められなかった。

最大降圧効果は投与後 1～2 時間に発現した。用量相関的血圧反応に伴い、用量相関的に副作用の増加が認められた("副作用"参照のこと)。

適応

うっ血性心不全

Coreg は虚血性または心筋症由来の軽症～重症の心不全を適応症とし、通常、利尿薬、ACE 阻害薬、およびジギタリスと併用して、生存率を増加させ、また入院リスクを減少させるために用いられる。本剤は ACE 阻害薬に忍容性のない患者に使用可能で、ジギタリス、ヒドララジン、または硝酸薬服用の有無にかかわらず用いることができる。

高血圧症

Coreg(カルベジロール)は、本態性高血圧症も適応症とする。単独もしくはその他の降圧薬、特に、サイアザイド系利尿薬との併用が可能である("使用上の注意、薬物相互作用"を参照のこと)。

禁忌

Coreg は気管支喘息(Coreg の単回投与を受けた患者の中で、喘息状態からの死亡が 2 例報告されている)または関連した気管支痙攣の病態、II 度または III 度の AV ブロック、洞機能不全症候群または高度の徐脈(永久的ペースメーカーを植え込んでいない限り)のある患者、あるいは強心薬の静脈内投与を必要とする心原性ショック患者または非代償性の心不全患者には禁忌である。このような患者では、Coreg 開始の前にまず強心薬の離脱を図ること。

明らかに肝機能異常が認められる患者には *Coreg* の使用は望ましくない。

本剤に過敏症の患者には禁忌である。

警告

肝障害：高血圧治療において、まれに *Coreg* 投与による軽度の肝細胞障害が起こった（再投与により確認）。高血圧患者を対象とした無作為化試験において、有害事象として報告された肝機能異常発現率は *Coreg* 投与群では 1.1%（患者 1,142 例中 13 例）、プラセボ投与群では 0.9%（患者 462 例中 4 例）であった。プラセボ対照比較試験において、カルベジロール投与患者 1 例が肝機能異常のために中止された。

主として軽症～中等症のうっ血性心不全を対象とした無作為化試験において、有害事象として報告された肝機能異常は *Coreg* 投与群では 5.0%（患者 765 例中 38 例）、プラセボ投与群では 4.6%（患者 437 例中 20 例）であった。プラセボ対照比較試験（複数）において、*Coreg* 投与患者 3 例（0.4%）およびプラセボ投与患者 2 例（0.5%）が肝機能異常のために中止された。同様に、重症心不全を対象とした長期プラセボ対照比較試験において、有害事象として報告された肝機能異常発現率には *Coreg* 投与群とプラセボ投与群間で差がなかった。肝炎による中止例は、プラセボ投与群では 1 例（0.09%）あったが *Coreg* 投与群ではなかった。さらに、*Coreg* 投与群ではプラセボ投与群に比して肝トランスアミナーゼ値が低く、これは *Coreg* による心機能の改善が肝うっ血の軽減および/または肝血流の改善をもたらしたことによるものと考えられる。

肝障害は可逆的であり、短期および/または長期投与後に軽微な臨床症状と共に起きている。*Coreg* の使用に関連した肝機能異常による死亡は報告されていない。

肝機能異常症状、徴候（例えば、掻痒、褐色尿、食欲不振の持続、黄疸、右上腹部圧痛、インフルエンザ様症状）が最初に観察された場合は、臨床検査を行うこと。臨床検査にて肝障害もしくは黄疸が認められた場合は、カルベジロールを中止し、再投与しないこと。

末梢血管疾患： β 遮断薬は、末梢血管疾患患者では、動脈不全症状を促進もしくは悪化させることがある。これらの患者には慎重に投与すること。

麻酔および大手術：*Coreg* を手術中も継続する予定で、エーテル、シクロプロパン、トリクロロエチレンなどの心機能を抑制する麻酔薬を使用する場合には、特に慎重に投与すること。徐脈および高血圧症に対する処置に関しては、“過量投与”を参照のこと。

糖尿病および低血糖：一般に、 β 遮断薬は低血糖、特に頻脈徴候をマスクすること

がある。非選択的 β 遮断薬はインスリン誘発性低血糖を促進し、血糖値回復を遅延させることがある。自然発現性低血糖を呈する患者やインスリンもしくは経口糖尿病薬を使用中の患者では、低血糖症状に留意すること。

特発性低血糖症をきたしやすい患者、あるいはインスリンまたは経口血糖降下薬を服用中の糖尿病患者は、これらの可能性について注意すること。

うっ血性心不全患者では高血糖が悪化することがある("使用上の注意"を参照のこと)。

甲状腺中毒： β 遮断薬は頻脈などの甲状腺機能亢進症の臨床徴候をマスクすることがある。 β 遮断薬を突然中止した場合は、甲状腺機能亢進症状が悪化したり、甲状腺中毒症状が促進されることがある。

使用上の注意

全般

Coreg (カルベジロール) は β 遮断作用を持つため、特に虚血性心疾患患者では突然中止してはならない。可能な限り、1～2週間かけて投与中止すること。

臨床試験では *Coreg* による徐脈が高血圧症患者の約2%、うっ血性心不全患者の9%に報告されている。脈拍が55拍/分以下に減少した場合には、減量すること。

主として軽症～中等症の心不全を対象とした臨床試験において、*Coreg* 投与群では低血圧および起立性低血圧が9.7%、失神が3.4%発現したが、プラセボ投与群ではそれぞれ3.6%および2.5%であった。これらのイベントのリスクは投与の最初の30日間(増量期間に相当する)に最も高く、プラセボ群の0.4%に比して *Coreg* 群では0.7%の患者において投与中止の原因となった。重症心不全を対象とした長期プラセボ対照比較試験(COPERNICUS)において、*Coreg* 投与群では低血圧および起立性低血圧が15.1%、失神が2.9%発現したのに対し、プラセボ投与群ではそれぞれ8.7%および2.3%であった。これらのイベントは、プラセボ群での0.8%に比して *Coreg* 群では1.1%の患者において投与中止の原因となった。

高血圧症患者におけるカルベジロール投与後(主に初回投与後もしくは増量時)の起立性低血圧頻度は1.8%、失神頻度は0.1%で、起立性低血圧もしくは失神による投与中止率は1%であった。

失神もしくは過度の低血圧を回避するには、初期量をうっ血性心不全患者で3.125 mg 1日2回、高血圧症患者で6.25 mg 1日2回とする。ついで、"用法・用量"の内容に従い、徐々に増量すると共に、食物と同時に服用する。治療開始時には、運転や危

険な仕事などを控えるよう、患者に注意を促す。失神が起こった場合、損傷を負う恐れがあるためである。

うつ血性心不全患者にカルベジロールを使用した場合、稀に、腎機能悪化を来すことがある。リスクファクターとしては、低血圧(収縮期血圧<100 mmHg)、虚血性心疾患、びまん性血管疾患、腎機能低下が考えられる。カルベジロールを中止した場合、腎機能は回復する。これらのリスクファクターを伴う患者には、カルベジロール増量時に腎機能をモニターし、腎機能悪化がみられた場合は、投与中止もしくは減量する。

カルベジロール増量時に心不全の悪化や体液貯留がみられることがある。このような症状が生じた場合には、利尿薬を増量し、臨床状態が安定するまでカルベジロールを増量してはならない("用法・用量"を参照のこと)。時にカルベジロールの減量や一時中止が必要な場合がある。

このような症状の発現は、その後のカルベジロール増量の成功、またはカルベジロールに対する良好な反応を妨げるものではない。重症心不全患者を対象としたプラセボ対照比較試験では、最初の3ヵ月間における心不全悪化の報告は、カルベジロール群とプラセボ群で同程度であった。3ヵ月を越えて治療が続けられた場合、心不全悪化の報告はプラセボ投与群に比してカルベジロール投与群では頻度が低かった。長期治療の間に観察された心不全の悪化は、カルベジロール投与よりもむしろ患者の基礎疾患と関係していると思われた。

褐色細胞腫患者には、 β 遮断薬使用に先立ち、 α 遮断薬を開始すること。カルベジロールは α 、 β 2つの遮断作用を持つが、褐色細胞腫での使用経験はない。従って、本疾患が疑われる患者には、カルベジロールを慎重に投与すること。

Prinzmetal 異型狭心症患者では、非選択的 β 遮断薬にて胸痛が誘発されることがある。 α 遮断作用はこの症状を予防すると考えられるが、本疾患患者におけるカルベジロールの臨床経験はない。しかし、Prinzmetal 異型狭心症が疑われる患者にカルベジロールを投与する場合には、慎重に投与すること。

糖尿病のあるうつ血性心不全患者においてカルベジロール投与は高血糖の増悪を来すことがあり、血糖降下療法の強化が必要となる。カルベジロールを開始、用量調整または中止する場合は、血糖値をモニタリングすることが望ましい。

アナフィラキシー反応リスク

各種アレルゲンに対して重症アナフィラキシー反応の既往のある患者では、 β 遮断薬投与中に、再チャレンジにより(再チャレンジの理由は偶然、診断、治療いずれにせよ)さらに強く反応することがある。この場合、アレルギー反応時に使用するエピネフリン常用量では無効かもしれない。

非アレルギー性気管支痙攣(慢性気管支炎、気腫など)

気管支痙攣疾患患者には、一般に β 遮断薬を投与しないこと。しかし、その他の降圧薬が無効な者や、忍容性のない者には、Coregを慎重に投与することも考えられる。Coreg(カルベジロール)を投与する場合、最低有効量を使用し、内因性や外因性の β 刺激物質に対する阻害を極力抑えることが重要である。

うっ血性心不全を対象としたこれまでの臨床試験では、たとえ気管支痙攣疾患を併発していても、気管支痙攣疾患に対して経口薬や吸入薬を必要としない患者であれば、試験対象としている。この種の患者にカルベジロールを使用する場合は、慎重に投与することが望ましい。添付文書の用法・用量を厳守し、増量中、気管支痙攣が認められた場合は、減量すること。

患者指導

Coreg 投与患者には次の点を指導すること。

- － 医師に相談なく Coreg を中断したり、中止したりしない。
- － うっ血性心不全患者については、体重増加や息切れ多発など心不全悪化症状を来した場合、医師に連絡する。
- － 起立時、血圧が低下し、めまいや稀に失神を来すことがある。このような低血圧症状が生じた場合は、座るか横になる。
- － めまいや疲労感を覚えた場合は、運転や危険な作業は控える。
- － 用量調節時にめまいや失神を来した場合は、医師に連絡すること。
- － 食物と一緒に Coreg を服用すること。
- － 糖尿病患者は血糖値が変化した場合、医師に報告する。
- － コンタクト使用者では涙液分泌が減少することがある。

薬物相互作用

(“臨床薬理”、薬物動態的薬物－薬物相互作用も参照のこと)

CYP2D6 阻害薬: デブリンソキンの代謝能低下者; CYP2D6 の強力な阻害薬(キニジン、フルオキセチン、パロキセチン、およびプロパフェノンなど)とカルベジロールとの相互作用は検討されていないが、これらの薬物はカルベジロール R(+)鏡像体血中濃度を上昇させることが予想される(“臨床薬理”を参照)。臨床試験における副作用のレトロスペクティブ解析では、2D6 代謝能低下者で増量時にめまいが高率に発現するこ

とが認められており、これは、おそらく α 遮断作用のあるR(+)鏡像体濃度上昇による血管拡張作用に起因するものと考えられる。

カテコラミン枯渇薬： β 遮断薬とカテコラミン枯渇薬(例えば、レセルピン、モノアミンオキシダーゼ阻害薬)を併用中の患者では、低血圧および重症徐脈の徴候を嚴重に観察すること。

クロニジン：クロニジンと β 遮断薬とを併用した場合、血圧低下作用や心拍数減少作用が増強されることがある。 β 遮断薬とクロニジンとの併用を中止する場合には、最初に β 遮断薬を中止すること。ついで、数日後に漸減しながらクロニジンを中止する。

シクロスポリン：慢性血管拒絶反応を呈する21例の腎移植患者にカルベジロールを使用すると平均トラフ・シクロスポリン濃度の軽度上昇が認められている。約30%の患者ではシクロスポリンの治療域を維持するためシクロスポリンの減量が必要であった。一方、他の患者では調整は不要であった。それらの患者ではシクロスポリンの投与量を平均約20%減量した。用量調整にあたっては個体差が大きいため、カルベジロール投与後厳密にシクロスポリン濃度を測定し、シクロスポリンの投与量を適切に調整すべきである。

ジゴキシン：ジゴキシンとカルベジロールとを併用した場合、ジゴキシン濃度が約15%上昇する。ジゴキシン、Coreg共にAV伝導を遅延させる。従って、Coregを開始、用量調節あるいは中止する場合は、ジゴキシンのモニタリングを強化することが望ましい。

肝代謝誘導剤および阻害剤：リファンピシンにて血漿中カルベジロール濃度は約70%低下した。シメチジンにてAUCは約30%上昇したが、C_{max}への影響は認められなかった。

カルシウム拮抗薬：Coregとジルチアゼムとの併用にて、単発的な伝導障害例が観察されている(稀に血行動態代償を伴う)。Coreg(カルベジロール)をベラパミルやジルチアゼムタイプのカルシウム拮抗薬と経口併用する場合は、他の β 遮断薬と同様、心電図、血圧モニターが望ましい。

インスリンもしくは経口糖尿病用薬： β 遮断薬はインスリンや経口糖尿病用薬の血糖低下作用を増強することがある。従って、インスリンもしくは経口糖尿病用薬を投与中の患者には、定期的な血糖モニタリングが望ましい。

がん原性、遺伝毒性、受胎能

カルベジロールをマウスに最大 200 mg/kg/日(mg/m^2 換算で臨床最大推奨量[MRHD]の16倍)もしくはラットに最大 75 mg/kg/日(mg/m^2 換算でMRHDの12倍)を2年間投与したところ、がん原性は認められなかった。

カルベジロールは、遺伝子突然変異誘発性については Ames 試験と CHO/HGPRT 試験で陰性、また染色体異常誘発性についても、ハムスターを用いた *in vivo* 小核試験とヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陰性であり、遺伝毒性を示さなかった。

成熟ラットへのカルベジロール 200 mg/kg/日以上(mg/m^2 換算でMRHDの32倍以上)の投与で、鎮静および体重増加抑制ならびに交尾成立動物数の減少、交尾成立に要した日数の延長、1母体当たりの黄体数および着床数の有意な減少、妊娠動物の18%の母体での全胚死亡が認められた。症状、体重および受胎能に対する無毒性量は 60 mg/kg/日(mg/m^2 換算でMRHDの10倍)であった。

妊娠：催奇形性。カテゴリーC

妊娠ラットにカルベジロール 300 mg/kg/日(mg/m^2 換算でMRHDの50倍)、妊娠ウサギに 75 mg/kg/日(mg/m^2 換算で25倍)を投与したところ、着床後死亡率の増加が認められた。ラットでは、母体毒性用量 300 mg/kg/日(mg/m^2 換算でMRHDの50倍)にて、胎児体重の減少と共に、骨格発達が遅延している胎児の頻度の上昇が認められた(13肋骨の消失もしくは発育不全)。発生に関する無毒性量は、ラットでは 60 mg/kg/日(mg/m^2 換算でMRHDの10倍)、ウサギでは 15 mg/kg/日(mg/m^2 換算でMRHDの5倍)であった。なお、妊婦に対する安全性は確立されていない。したがって、妊婦に対しては、有用性が胎児に対するリスクを上回ると考えられた場合のみ Coreg を使用すること。

授乳婦

カルベジロールのヒト母乳中への排泄は知られていない。ラットでは、他の β 遮断薬と同様に、カルベジロールおよびその代謝物の胎盤関門の通過および母乳中への排泄が認められている。周産期から授乳第22日まで、60 mg/kg/日(mg/m^2 換算でMRHDの10倍)以上を投与したラットの新生仔に出生後1週間の死亡率上昇が認められた。ヒト母乳中に排泄される薬物は多く、また哺乳中に乳児に β 遮断薬による重篤な副作用、特に徐脈の恐れがあることから、母親への薬物の(相対的)重要性を考慮して、哺乳を中止するか、投薬を中止するかを決定すること。その他の α 、 β 遮断薬の影響としては、周産期および新生児仮死がある。

小児への使用

18 歳以下の若年患者における安全性および効果は確立されていない。

高齢者への使用

米国心不全臨床試験において、*Coreg* に無作為割付けされた 765 例中、65 歳以上は 31%(235 例)であった。

重症の心不全を対象とした長期プラセボ対照比較試験 (COPERNICUS) において、*Coreg* 投与群に無作為割付けされた患者 1156 例中、65 歳以上は 47%(547 例)であった。うっ血性心不全試験における *Coreg* 投与患者 3,025 例中、65 歳以上は 42%であった。高齢患者と若年患者間で有効性または有害事象発現率に特筆すべき違いは認められなかった。

米国高血圧症臨床試験では、2,065 例においてカルベジロールの効果、安全性が検討された。うち 65 歳以上は 21%(436 例)であった。高血圧症臨床試験において、*Coreg* 投与患者 3,722 例中、24%が 65 歳以上であった。高齢患者と若年患者との間に効果、有害事象発現頻度について特筆すべき違いは認められていない。めまい(発現率：高齢群 8.8% vs. 若年群 6%)を除き、高齢群の発現率が若年群のそれを 2%以上上回る有害事象は認められなかった。

同様の結果は、*Coreg* 投与患者 3,328 例の医薬品市販後調査でも認められており、65 歳以上は約 20%であった。

副作用

うっ血性心不全

うっ血性心不全における *Coreg* の安全性については 3,000 例以上の患者を対象に評価がなされており、これらのうち 2,100 例以上がプラセボ対照比較臨床試験に参加していた。全治療集団のうち 6 ヶ月以上 *Coreg* の投与を受けていた患者は 60%、12 ヶ月以上は 30%であった。うっ血性心不全患者における *Coreg* の有害事象プロフィールは、本剤の薬理作用および患者の健康状態と一致していた。軽症～中等症の心不全を対象とし、*Coreg*、最大 100 mg/日まで(n=765)とプラセボ(n=437)とを比較した米国心不全試験において、有害事象のために投与を中止したのは *Coreg* 群では 5.4%であったのに対し、プラセボ群では 8.0%であった。重症心不全を対象とし、*Coreg*、最大 50 mg/日まで(n=1156)とプラセボ(n=1133)とを比較した国際共同プラセボ対照比較試験(COPERNICUS)において、有害事象のために投与を中止したのは *Coreg* 群では 9.4%であったのに対し、プラセボ群では 11.2%であった。

表 2 に、米国のプラセボ対照比較試験に登録した軽症～中等症の心不全患者から報告された有害事象を示した。ここに示したのは、プラセボ群に比して *Coreg* 投与群で

より高頻度に発現した、薬剤との因果関係を問わない発現率>2%の有害事象である。試験薬投与期間中央値は、カルベジロール群およびプラセボ群のいずれにおいても6.33ヵ月であった。

表 2. 米国心不全試験に登録した軽症～中等症の心不全患者において、プラセボ群に比して Coreg 投与群でより高頻度に発現した有害事象(%発現率および%投与中止率)(因果関係を問わず、発現率>2%)。

	有害事象		投与中止	
	Coreg (n=765) % 発現率	プラセボ (n=437) % 発現率	Coreg (n=765) % 投与中止率	プラセボ (n=437) % 投与中止率
自律神経系				
発汗亢進	3	2	—	—
全身				
疲労感	24	22	0.7	0.7
疼痛	9	8	—	0.2
ジゴキシン濃度上昇	5	4	—	0.2
全身浮腫	5	3	—	—
浮腫、疾患関連	4	2	—	—
発熱	3	2	—	—
下肢浮腫	2	—	0.1	0.2
心血管系				
徐脈	9	1	0.8	—
低血圧	9	3	0.4	0.2
房室ブロック	3	1	—	—
中枢神経系				
めまい	32	19	0.4	—
頭痛	8	7	0.3	—
消化器				
下痢	12	6	0.3	—
悪心	9	5	—	—
嘔吐	6	4	0.1	—
代謝				
高血糖	12	8	0.1	—
体重増加	10	7	0.1	0.5
BUN 上昇	6	5	0.3	0.2
NPN 上昇	6	5	0.3	0.2
高コレステロール血症	4	3	—	—

筋骨格				
関節痛	6	5	0.1	0.2
防御機構				
感染症	2	1	—	—
呼吸器				
副鼻腔炎	5	4	—	—
気管支炎	5	4	—	0.2
尿路/腎				
血尿	3	2	—	—
視覚				
視覚異常	5	2	0.1	—

表2のイベントに加えて以下も報告されたが、発現率はプラセボ投与群と同等かまたはプラセボ投与群のほうが高かった：無力症、胸痛、傷害、心不全、失神、高血圧、腹痛、鼓腸放屁、食欲不振、消化不良、心悸亢進、期外収縮、痛風、高カリウム血症、脱水症、背部痛、筋肉痛、関節炎、狭心症、不眠症、抑うつ、貧血、上気道感染、ウイルス感染、呼吸困難、咳、ラ音、咽頭炎、鼻炎、発疹、尿路感染、および下腿痙直。

軽症～中等症の心不全患者を対象とした米国プラセボ対照比較試験では、以下の有害事象が1%を越えるが2%以下の頻度で報告され、Coreg群のほうが頻度が高かった。

1%＜発現率≤2%

全身：アレルギー、倦怠感、血液量減少

心血管系：輸液過多、起立性低血圧、狭心症の悪化

中枢および末梢神経系：感覚鈍麻、めまい、知覚異常

消化器：メレナ、歯周炎

肝臓および胆管系：血清 GPT 上昇、血清 GOT 上昇

代謝および栄養：高尿酸血症、低血糖、低ナトリウム血症、アルカリフォスファターゼ上昇、糖尿、血液量過多

血小板・出血および凝血：プロトロンビン減少、紫斑病、血小板減少症

精神：傾眠

男性生殖器：インポテンス

泌尿器系：腎不全、蛋白尿

表3に、COPERNICUS試験に登録した重症心不全患者で報告された有害事象を示す。ここに示したのは、プラセボ群に比してカルベジロール投与群でより高頻度に発現した、薬剤との因果関係を問わない発現率>2%の有害事象である。試験薬投与期間

中央値は、カルベジロール群およびプラセボ群のいずれにおいても 10.4 ヶ月であった。

表 3. COPERNICUS 試験において、プラセボ群に比して *Coreg* 投与群でより高頻度に発現した有害事象(%発現率および%投与中止率)(因果関係を問わず、発現率>2%)。

	有害事象		投与中止	
	<i>Coreg</i> (n=1156) % 発現率	プラセボ (n=1133) % 発現率	<i>Coreg</i> (n=1156) % 投与中止率	プラセボ (n=1133) % 投与中止率
全身				
無力症	11	9	0.4	0.7
感染症	3	2	—	—
背部痛	3	1	—	—
心血管系				
低血圧	14	8	0.6	0.4
徐脈	10	3	0.6	—
失神	8	5	0.4	0.4
狭心症	6	4	0.1	0.1
高血圧	3	2	—	0.1
消化器				
下痢	5	3	0.3	—
悪心	4	3	—	0.1
代謝および栄養				
体重増加	12	11	0.1	0.1
末梢浮腫	7	6	0.2	0.1
全身浮腫	6	5	0.2	0.2
高血糖	5	3	0.0	0.1
高カリウム血症	3	2	0.2	0.1
クレアチニン上昇	3	1	—	0.1
神経系				
めまい	24	17	1.3	0.6
頭痛	5	3	—	0.1
呼吸器				
上気道感染症	14	13	0.1	—
咳増加	5	4	0.1	0.2
ラ音	4	2	0.1	—

感覚器

霧視	3	2	0.2	0.1
----	---	---	-----	-----

表3のイベントに加えて以下も報告されたが、発現率はプラセボ群と同等かまたはプラセボ群のほうが高かった：心房細動、心不全、末梢血管障害、不安定狭心症および心室性頻脈、腹痛、四肢の疼痛、貧血、痛風、低カリウム血症、呼吸困難、気管支炎、肺水腫、肺炎、腎機能異常および尿路感染。

COPERNICUS 試験では、以下の有害事象が1%を越えるが2%以下の頻度で報告され、Coreg 群のほうが頻度が高かった。

1%＜発現率≤2%

心血管系：心悸亢進、起立性低血圧

代謝および栄養：糖尿病、GGT 上昇、体重減少

筋骨格系：筋痙攣

神経系：知覚異常

呼吸器系：副鼻腔炎

尿生殖器：腎不全

有害事象の比率は、各人口統計学的サブグループ(男性と女性、高齢者と非高齢者、黒人と非黒人)にわたり概して同程度であった。

市販後報告

以下の有害事象が市販後に報告された。

再生不良性貧血はまれであり、本事象と関連がある薬剤と併用投与した際にのみ報告されている。

高血圧症

高血圧症の安全性については、米国臨床試験 2,193 例、米国の内外臨床試験 2,976 例において検討されている。Coreg 全投与患者のうち、約 36%が投与期間 6 ヶ月以上であった。一般に、Coreg は 50 mg/日までは忍容性良好であった。Coreg 投与中の有害事象は大半が軽症～中等症であった。米国比較試験では、Coreg 50 mg/日まで単独療法(n=1,142)とプラセボ(n=462)とを直接比較しているが、有害事象による投与中止率は Coreg 群で 4.9%、プラセボ群で 5.2%であった。全体の投与中止率については、両群間に差異は認められなかったものの、起立性低血圧による投与中止率はカルベジロール群で高かった(1% vs. 0%)。米国プラセボ比較試験では、Coreg の投与量増加と

ともに、有害事象発現率も上昇することが認められた。個々の有害事象でこの関係が認められたのはめまいだけで、1日投与量 6.25 mg から 50 mg への増加に伴い、発現率は 2%から 5%に上昇した。

表 4 は米国高血圧症プラセボ比較臨床試験において、(Coreg との)因果関係に関係なく、1%以上の発現率で、しかもプラセボ群に比べ高頻度を示した有害事象を示す。

表 4. 米国高血圧症プラセボ比較臨床試験における有害事象
発現率 $\geq$ 1%で薬物との因果関係を問わない有害事象による投与中止率

	有害事象		投与中止	
	Coreg (n=1,142) % 発現率	プラセボ (n=462) % 発現率	Coreg (n=1,142) % 投与中止率	プラセボ (n=462) % 投与中止率
心血管系				
徐脈	2	—	0.4	—
起立性低血圧	2	—	1.0	—
末梢浮腫	1	—	0.2	—
中枢神経系				
めまい	6	5	0.4	1.3
不眠	2	1	—	0.2
消化器				
下痢	2	1	0.1	—
血液				
血小板減少症	1	—	—	—
代謝				
高トリグリセリド血症	1	—	—	—
抵抗力				
ウイルス感染症	2	1	—	—
呼吸器				
咽頭炎	2	1	—	—
尿路/腎				
尿路感染症	2	1	—	—

表 4 のイベントに加えて以下も報告されたが、発現率はプラセボ投与群と同等かまたはプラセボ群のほうが高かった：腹痛、背部痛、胸痛、疾患関連浮腫、消化不良、呼吸困難、疲労、頭痛、損傷、悪心、疼痛、鼻炎、副鼻腔炎、傾眠、および上気道感染。

上に示していない以下の有害事象は、高血圧またはうっ血性心不全の患者を対象とした *Coreg*(カルベジロール)のオープン試験または無作為化試験において *Coreg* との関連性が考えられる、または *Coreg* との関連性がきわめて高いとして報告された。

0.1%<発現率≤1%

心血管：末梢虚血、頻脈

中枢および末梢神経：寡動

消化器：ビリルビン血症、肝酵素の上昇(肝酵素上昇による投与中止は、高血圧症患者で 0.2%、うっ血性心不全で 0.4%であった。"警告、肝障害"を参照のこと。)

精神：神経過敏、睡眠障害、抑うつ悪化、集中力低下、思考異常、悪夢、情動不安定

呼吸器：喘息("禁忌"を参照のこと)

生殖：男性：性欲の低下

皮膚および付属器：掻痒、紅斑性発疹、斑状丘疹性皮疹、乾癬様皮疹、光線過敏性反応

感覚器：耳鳴

泌尿器：頻尿

自律神経系：口渇、発汗亢進

代謝および栄養：低カリウム血症、高トリグリセリド血症

血液：貧血、白血球減少症

有害事象の比率は、各人口統計学的サブグループ (男性と女性、高齢者と非高齢者、黒人と非黒人)にわたり概して同程度であった。

以下のイベントが患者の 0.1%以下に認められ、潜在的重要性が考えられた：完全 AV ブロック、脚ブロック、心筋虚血、脳血管障害、痙攣、片頭痛、神経痛、不全麻痺、アナフィラキシー様反応、脱毛、剥脱性皮膚炎、健忘、消化管出血、気管支痙攣、肺水腫、聴力低下、呼吸性アルカローシス、BUN 上昇、HDL 低下、汎血球減少症、および異型リンパ球。

他に、散発的に単独で発現し、合併症によるものか、薬物によるものか区別できない有害事象が認められた。

高血圧症患者への *Coreg* 投与にて、一般臨床検査値に临床上重要な変化は認められていない。血清カリウム、空腹時血糖、総トリグリセリド、総コレステロール、HDL コレステロール、尿酸、血中尿素窒素、クレアチニンに临床上重要な変化は認められなかった。

過量投与

雌雄マウス、雌雄ラットにおける急性経口 LD₅₀ は 8000 mg/kg 以上である。

過量投与により、重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止を来すことがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識低下、全身発作を来すことがある。

患者を臥位に寝かせ、必要ならば監視下に置き、集中治療下で治療する。服用後もない場合は、胃洗浄や催吐薬を用いることがある。以下の薬物投与を考える：

過度の徐脈：アトロピン 2 mg 静注

心血管機能維持：グルカゴン 5～10 mg 30 秒で急速静注後、5 mg/h で点滴静注する。交感神経刺激薬(ドブタミン、イソプレナリン、アドレナリン)は体重、効果にもとづいた用量を投与。

末梢血管拡張が顕著な場合、循環状態を継続的にモニターしながら、アドレナリンあるいはノルアドレナリンの投与が必要かもしれない。治療抵抗性徐脈にはペースメーカー療法を行う。気管支痙攣にはβ刺激薬(エアゾールもしくは静注)、もしくはアミノフィリンを静注する。発作に対しては、ジアゼパムもしくはクロナゼパムを緩徐に静注することが望ましい。

注：ショック症状など重度の中毒に対しては、解毒薬による治療を、少なくとも 7～10 時間(カルベジロールの半減期) 継続する。

Coreg 単独もしくは多剤との併用時の過量投与例が報告されている。服用量は 1000 mg 以上であった。症状は低血圧、徐脈であった。標準的な維持療法にて、患者は回復した。

用法・用量

うっ血性心不全

用量は個々の患者に応じて設定し、増量中は医師により十分な観察がなされるべきである。Coreg の開始に先立ち、体液貯留を最小限にしておくことが望ましい。Coreg の推奨初期量は 3.125 mg 1 日 2 回を 2 週間である。3.125 mg 1 日 2 回の用量に忍容性のある患者には、各期間を最低 2 週間として連続的に用量を 6.25、12.5 および 25 mg、1 日 2 回に増量することができる。もし患者が高用量に忍容性がない場合は、低用量で維持すること。最大量である 50 mg 1 日 2 回は、体重 85 kg(187 ポンド)以上の軽症～中等症の心不全患者に投与がなされている。

投与開始時および(程度は軽いが)増量時には、投与後 1 時間以内にめまいまたはふらつき(まれに失神)という一過性の症状を来すことがあることを患者に注意しておくこと。従って、これらの期間には運転または危険を伴う仕事など、症状のために傷害を生じる可能性のある状況を避けさせること。吸収速度を遅らせるために、Coreg(カルベジロール)は食物と共に服用すること。血管拡張症状は治療を必要としないことが多いが、ACE 阻害薬と Coreg 服用の時間間隔をあけたり、ACE 阻害薬を一時的に減量することが有用な場合がある。心不全の悪化または血管拡張症状が安定化するまで Coreg を増量しないこと。

体液貯留(心不全症状の一過性の悪化の有無に関係なく)は、利尿薬の増量により治療すること。

もし患者が徐脈(心拍数<55 拍/分)を経験する場合、Coreg を減量すること。

Coreg 開始時のめまいまたは体液貯留の発現は、一般に治療を中止することなく管理可能であり、その後のカルベジロール増量の成功、またはカルベジロールに対する良好な反応を妨げるものではない。

高血圧症

投与量は個々の患者に応じて設定すること。Coreg の推奨初期量は 6.25 mg 1 日 2 回である。この用量で忍容性がある場合は、投与後約 1 時間の立位収縮期圧を治療の指標に用い、この投与量を 7~14 日間継続後、トラフ血圧値から増量が必要ならば、再度、投与後 1 時間の立位収縮期圧を忍容性の指標に用い、12.5 mg、1 日 2 回まで増量する。この投与量を 7~14 日間継続後、必要かつ忍容性があれば、さらに 25 mg、1 日 2 回まで増量可能である。Coreg の最大降圧効果は、7~14 日以内に観察される。1 日投与量は 50 mg を越えないこと。Coreg は食物と一緒に服用してもらい、吸収速度の低下と、起立性低血圧発現率の低減をはかる。

Coreg に利尿薬、あるいは逆に利尿薬に Coreg を併用することにより、相加作用の発現や Coreg による起立性低血圧の悪化が予想される。Coreg(カルベジロール) は重症肝機能障害患者には投与しないこと("禁忌"参照のこと)。

包装

錠：白色、楕円型、フィルムコート錠：3.125 mg、39 および SB を刻印。100 錠ビン入り；6.25 mg、4140 および SB を刻印。100 錠ビン入り；12.5 mg、4141 および SB を刻印。100 錠ビン入り；25 mg、4142 および SB を刻印。100 錠ビン入り。6.25 mg、12.5 mg、25 mg 錠は Tiltab[®]錠である。

30 °C(86 F)以下で貯蔵のこと。湿気を避けること。密閉遮光容器に入れ患者に配付のこと。

3.125 mg 100's : NDC 0007-4139-20

6.25 mg 100's : NDC 0007-4140-20

12.5 mg 100's : NDC 0007-4141-20

25 mg 100's : NDC 0007-4142-20

Coreg は商標登録である。

発行日：2001 年 11 月

©2001、GlaxoSmithkline

製造および配給：GlaxoSmithkline, Research Triangle Park, NC 27709

表イ-7 ドイツにおけるカルベジロール (Dilatrend®) の添付文書

—Dilatrend® 3.125mg/6.25mg/12.5mg/25mg—

1. 医薬品の名称

Dilatrend® 3.125 mg

Dilatrend® 6.25 mg

Dilatrend® 12.5 mg

Dilatrend® 25 mg

有効成分：カルベジロール

2. 規制区分

処方箋薬

3. 組成

3.1 薬効区分

心疾患治療薬、非選択性 β および α 、受容体遮断薬

3.2 薬理活性成分

Dilatrend 3.125 mg

1錠にカルベジロール 3.125 mg を含有

Dilatrend 6.25 mg

1錠にカルベジロール 6.25 mg を含有

Dilatrend 12.5 mg

1錠にカルベジロール 12.5 mg を含有

Dilatrend 25 mg

1錠にカルベジロール 25 mg を含有

3.3 その他の成分

Dilatrend 3.125 mg/6.25 mg/12.5 mg/25 mg

ラクトース水和物、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、クロスポビドン、ショ糖、コロイド二酸化ケイ素

Dilatrend 3.125 mg

上記に加え、酸化第2鉄 (E172)

Dilatrend 6.25 mg

上記に加え、含水酸化鉄 (E172)

Dilatrend 12.5 mg

上記に加え、含水酸化鉄（E172）および酸化第2鉄（E172）

4. 適応症

- ・ Dilatrend 25 mg

- 本態性高血圧症

- 慢性安定狭心症

- 安定な慢性心不全（重症度は問わない、原因は虚血性でも非虚血性でも可）。利尿薬、ACE 阻害薬、場合によってはジギタリス製剤と併用。

- ・ Dilatrend 3.125 mg/6.25 mg/12.5 mg

- 安定な慢性心不全（重症度は問わない、原因は虚血性でも非虚血性でも可）。利尿薬、ACE 阻害薬、場合によってはジギタリス製剤と併用。

警告（慢性心不全における使用）

Dilatrend を投与する患者は、左室駆出率が低く、投与開始前の約 4 週間の臨床状態が安定していること（NYHA 心機能分類や基本的な治療における変化がなく、心不全による入院がない）。

5. 禁忌

Dilatrend は次の状態において投与してはならない。

- カルベジロールまたは本剤の他の成分に対して過敏性を有する

- 心原性ショック

- 非代償性心不全

- 急性肺塞栓

- 急性心筋梗塞（過去 4 週間以内）

- プリンツメタル型狭心症

- 低血圧（収縮期血圧 < 90 mmHg）

- 徐脈（心不全治療のために Dilatrend 投与を受けている患者は、安静時心拍数が 65 拍/分以上であること。）

- II 度または III 度の房室（AV）ブロック、洞不全症候群、または洞房遮断（例外：ペースメーカー治療）

- 肺性心

- 気管支喘息または気管支痙攣を伴うその他の呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患など）

- 未治療の褐色細胞腫

- 重篤な肝機能障害

- 代謝性アシドーシス

—モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬との併用 (例外: MAO-B 阻害薬)

—ベラパミル、ジルチアゼム、または他の静注抗不整脈薬との併用

—授乳中

特別な警告および使用上の注意

Dilatrend は、十分な臨床データがないため、次の状態で使用してはならない。不安定または二次性高血圧、完全脚ブロック、起立性低血圧、急性炎症性心疾患、心臓弁または心流出路における血流関連性変化、末梢動脈閉塞症の終末期、 α_1 遮断薬または α_2 作動薬との併用、18 歳未満の患者。

褐色細胞腫患者は、 β 遮断薬による治療を受ける前に、 α 受容体の効果的な遮断を実施しなければならない。このような状況における Dilatrend の使用データがないため、褐色細胞腫が疑われた場合は本剤を使用しないこと。

Dilatrend とクロニジンがある根拠のもとに併用されている例外的な場合には、Dilatrend 治療終了後数日はクロニジンを中止してはならない。また、中止する際には徐々に行うこと。

不安定狭心症患者における Dilatrend の臨床経験が少ないため、このような状況下での投与は、特別な注意を払って行うこと。

Dilatrend を突然中止すると、狭心症の発作がより頻回および/またはより重症になる可能性、まれに心筋梗塞の発生および、突然の一過性血圧上昇を来す可能性が否定できないため、特に慢性安定狭心症患者や虚血性による心不全患者では、Dilatrend は突然中止しないこと。投与量を 1~2 週間かけて徐々に減らすよう推奨する。必要な場合、狭心症悪化を予防するために、抗狭心症薬を併用してもよい (投与法と投与期間も参照)。

Dilatrend の初回投与後または用量増加後に血圧が低下する可能性がある。特に重症心不全 (NYHA $\geq$ III 度) 患者、食塩欠乏性または脱水あるいはその両方の患者 (すなわち、高用量の利尿薬治療を受けている患者)、また、高齢者 (70 歳以上) および初期血圧の低い人 (収縮期血圧 < 100 mmHg) の場合はこの可能性が高い。したがって、コントロール不能な低血圧反応を防ぐために、このような患者では Dilatrend 初回投与後あるいは投与量増加後約 2 時間は医師の監督下におくこと。定期的かつ頻回に医学検査を実施すること。特に、投与量増量期間 (維持用量まで投与量を増加する期間) では気をつけること。検査項目: 腎機能、体重、血圧、心拍数、心調律 (投与法および投与期間も参照)。

内科医および/または心臓学専門医に限り、慢性心不全患者に対して Dilatrend を投与してもよい。

心不全患者は、特に治療開始時において症状悪化、特に体液貯溜増加を経験することがある。この対応策として、まず利尿薬の投与量を増加させる。しかし、Dilatrend 投与量減少や治療の一時的中断が必要なこともある。

虚血性心疾患、全身血管疾患、または腎不全を有する心不全患者および血圧低下患者（収縮期血圧<100 mmHg）では、Dilatrend 治療中に可逆的な腎機能の低下が生じることがある。このリスクファクターを有する患者においては、Dilatrend 治療の投与量漸増期では頻回に腎機能検査をすること。腎機能が悪化した場合、Dilatrend の投与量を減量するか、すべての治療を中止すること。

末梢血管疾患の患者では、β遮断薬により動脈血流障害の徴候・症状がひきおこされる、または悪化する可能性があるため、Dilatrend を末梢血管疾患の患者に投与する場合は慎重に行うこと。レイノー病患者では症状が悪化することがある。

Dilatrend は徐脈を生じることがある。原則として、心拍数が 55 拍/分より低くなった場合には、Dilatrend の投与量を減量する。

Dilatrend は房室伝導障害を起こしやすいため、I 度 AV ブロック患者に投与する場合は慎重に行うこと。

カルベジロールは低血圧、徐脈、および/または不整脈を悪化させることがある。このため、Dilatrend をカルシウム拮抗薬や抗不整脈薬と併用する場合は、血圧、心拍数、心リズム（ベラパミルやジアゼパムとの併用の場合は ECG 検査が必要）を十分に観察すること。

麻酔に関して、Dilatrend の陰性変力作用および血圧低下作用が麻酔剤および催眠薬の作用を相互に増強するため注意すべきである。

血糖値が大幅に変動する糖尿病患者の場合、急性低血糖の指標となる初期の徴候・症状が隠蔽される、または出現が遅れることがある。このため、このような患者に投与する場合は特に注意深く医学的モニタリングを行うこと。心不全と糖尿病の両方を有する患者では、Dilatrend により血糖値のコントロールが影響されることがある。このような患者では血糖値を、治療開始時および Dilatrend 投与量変更時には定期的に検査すること。また、必要な場合、低血糖治療を行うこと。

厳密な食事療法をうけている間も、血糖値のモニタリングを十分に行うこと。

Dilatrend は甲状腺亢進の徴候・症状をマスクすることがある。

重度の過敏反応歴がある患者、または脱感作療法を受けている患者は、アナフィラキシー反応を起こす可能性があるため、 β 遮断薬は特に注意して投与すること。

乾癬の病歴または家族歴のある患者に β 遮断作用のある薬剤を投与する際は、まず、リスクとベネフィットの検討を慎重に行うこと。

涙量減少の可能性があるため、コンタクトレンズ使用患者には配慮すること。

妊娠および授乳

妊娠中の Dilatrend 使用に関する十分なデータはない。動物実験では、カルベジロールの催奇形性を示すデータは得られていない。

β 遮断薬は胎盤血流量を減少させる。この結果、子宮内の成長障害、胎児死亡、または早産につながるおそれがある。さらに、胎児及び新生児に有害作用（特に低血糖と徐脈）が生じる可能性がある。生後、新生児は心肺合併症のリスクが高まる。

したがって、妊娠中は、母親における有用性が胎児または新生児に考えられる危険性を上回る場合のみ、カルベジロールを投与すること。

β 遮断薬は、出産予定時間の 72～48 時間前には投与中止すること。これが不可能な場合、新生児は出産直後から 48～72 時間の間モニターしなければならない。

カルベジロールはヒトの乳汁に移行し、ラットの乳汁に蓄積される。したがって、授乳中に Dilatrend 治療を受けている場合、授乳を中止すること。

6. 副作用

中枢神経系：

ときにめまい、頭痛、および疲労が生じる。これらの症状は通常軽度であり、特に治療開始時にみられる。

まれに幻覚、錯乱、うつ、睡眠障害、および悪夢が生じる。わずかな症例で精神異常が発現することがある。

心血管系：

Dilatrend の初回投与後および用量増加後は特に、また仰臥位から立位への起立時に、ときにめまいや視覚性ブラックアウトなどの症状を伴う低血圧を生じ、まれに失神する。

ときに徐脈の報告がある。まれに末梢血流障害（四肢冷感）、また間欠性跛行、レイノー病、狭心症、および浮腫の患者における症状の悪化が報告されている。AV ブロックは Dilatrend により悪化することがある。完全 AV ブロックが少数例で報告されている。

プリンツメタル狭心症患者は症状の悪化を経験することがある。

次の事象は、心不全患者で、特に用量増加時に観察されたものである。しばしばめまい、ときに重度の異なる様々な部位の浮腫、まれに完全 AV ブロックまたは心不全の悪化。

腎臓：

心不全患者、および全身血管疾患および/または腎機能障害の患者では、腎機能が悪化することがある。腎不全もまれに生じる（特別な警告および使用上の注意を参照）。

気道：

気道抵抗が増加する可能性があるため、気管支痙攣反応を生じやすい患者は喘息発作を生じる可能性がある。ときに呼吸困難、まれに鼻づまりの報告がある。

消化管：

ときに悪心、下痢、腹痛、嘔吐が、まれに便秘が生じる。

皮膚：

Dilatrend 治療中、皮膚反応（蕁麻疹、乾癬、扁平苔癬様の症状、まれにアレルギー性発疹）が観察された。

少数例で、 β 遮断作用を有する薬剤により、乾癬、乾癬の徴候・症状の悪化が生じることがあり、また乾癬様皮疹に至ることがある。

血液：

まれに血小板減少、白血球減少、および血清トランスアミナーゼ値の変化が観察される。

代謝：

β 遮断作用により、潜在性糖尿病が顕性化するおそれがある。顕性糖尿病は悪化し、血糖値の変動がおこることがある。低血糖の徴候や甲状腺機能亢進が隠されることがある。

心不全患者に、ときに高血糖、体重増加、および高コレステロール血症が生じることがある（糖尿病の既往患者に関する特別な警告および使用上の注意を参照）。

他の副作用：

ときに四肢の疼痛、まれに異常感覚、視覚障害、眼刺激、口渇、排尿障害、および勃起不全が報告される。

コンタクトレンズ使用者は特に、Dilatrend 投与中に涙量減少の可能性があることに留意すること。

次の副作用は用量依存的に生じる：めまい、視覚障害、徐脈および心不全悪化

運転者への注意：

患者の運転適正や機械操作の適性に関して Dilatrend の影響は検討されていない。

本剤を投与する患者は、通常の医学検査を受けるべきである。副作用の発現（めまいや疲労など）には個人差があるため、運転、機械操作、または管理されていない状態での作業の能力は低下する可能性がある。これは、特に投与開始時、用量増加後、医薬品の変更時、およびアルコールとの併用時に考えられる。

7. 医薬品相互作用

Dilatrend と他の医薬品の併用患者は、特に次の点に注意すること。

—Dilatrend と強心配糖体の併用は心拍数の大幅な低下、および AV 伝導遅延につながる可能性がある。

—Dilatrend とジゴキシンの併用時、血清ジゴキシン濃度が約 16% 上昇し、ジギトキシンの併用では血清ジギトキシン濃度が約 13% 増加した。このため、Dilatrend と他剤との併用開始時および終了時、ならびに治療中の用量変更時には、血清グリコシド濃度を十分にモニタリングすることが望ましい。

—他の降圧薬や副作用として低血圧を起こす可能性のある薬剤（バルビツレート類、

フェノチアジン類、三環系抗うつ薬、血管拡張薬、およびアルコールなど) の効果を増強することがある。Dilatrend とレセルピン、グアネチジン、メチルドパ、クロニジン、またはグアンファシンとの併用は心拍数減少を増強することもある。

—Dilatrend と経口カルシウム拮抗薬(特にベラパミルとジルチアゼムタイプの薬剤)、またはその他の抗不整脈薬と併用する場合、心抑制効果が増強することがある。このような条件下では、血圧、心拍数、心調律 (ECG) を注意深くモニターすること (特別な警告および使用上の注意も参照) 。

—麻酔中、Dilatrend の陰性変力作用および降圧効果が、特定の催眠薬や麻酔剤の作用を増強することがある。

—シクロオキシゲナーゼ阻害薬 (アセチルサリチル酸、コルチコステロイドなど) は Dilatrend の降圧効果を弱めることがある。

—インスリンや経口血糖降下薬の作用を増強することがある。低血糖 (特に心拍数の増加) の症状を隠蔽する、または減弱することがある。糖尿病患者では、血糖値の定期的な検査が必要である。

—シメチジン、ヒドララジン、およびアルコールは Dilatrend の生物学的利用率を増加することがある。これはこれらの薬剤によって薬物代謝酵素の作用が阻害され、カルベジロールの肝臓における代謝を低下させるためである。これらの薬剤投与中の患者では、慎重なモニタリングを推奨する。

—リファンピシンは、薬物代謝酵素誘導を通してカルベジロールの全身クリアランスを増加するため、Dilatrend の作用を低下させることがある。

8. 特別な警告

なし

9. 主要な配合禁忌

現在のところ、配合禁忌はない。

10. 1 回および 1 日投与量

・ 本態性高血圧症

投与開始時の 2 日間はカルベジロール 12.5 mg、その後はカルベジロール 25 mg を 1 日 1 回投与する。一般的に、カルベジロール 25 mg 1 日 1 回で十分な効果が得られる。

十分な効果が得られない場合、少なくとも 14 日間経過した後、カルベジロール 25 mg 1 日 2 回に増量することができる。

1 回のカルベジロール投与量は 25 mg、1 日の投与量は 50 mg を越えないようにする。

高齢者への投与：

高齢者も投与開始時には 1 日 12.5 mg を推奨する。患者によっては、この用量で十分な血圧低下が長期間にわたり得られる。効果が不十分な場合、投与量は短かくとも 14 日間間隔で、最大用量（カルベジロールの 1 回投与量：25 mg、1 日投与量：50 mg）まで増加することができる。

・ 慢性安定狭心症：

投与開始時の 2 日間はカルベジロール 12.5 mg を 1 日 2 回、その後はカルベジロール 25 mg を 1 日 2 回投与する。一般的に、カルベジロール 25 mg 1 日 2 回で十分な効果が得られる。

効果が不十分な場合は、短かくとも 14 日間間隔で、用量を 50 mg 1 日 2 回に増加することができる。

高齢者への投与：

高齢者では、カルベジロール 25 mg 1 日 2 回の用量を超えてはならない。

・ 慢性心不全：

投与開始時の 2 週間は、カルベジロール 3.125 mg 1 日 2 回投与とする。忍容性が認められたら、短かくとも 2 週間間隔で、6.25 mg 1 日 2 回、12.5 mg 1 日 2 回、および 25 mg 1 日 2 回に増量することができる。このように、患者の忍容性に応じて最大量まで徐々に増量すること。カルベジロールの最小有効用量は 6.25 mg 1 日 2 回である。最大用量は通常 25 mg 1 日 2 回である。軽症～中等症の慢性心不全患者の中で体重 85kg を越える場合には、十分なモニタリングのもと、慎重に最大用量であるカルベジロール 50 mg 1 日 2 回に増量することができる。

維持用量は、医師の観察下において患者ごとに設定すること。長期投与は、忍容可能な最大用量で行うこと。

腎不全患者への投与：

維持用量は患者ごとに設定すること。心不全ではカルベジロールの薬物動態パラメータに基づき用量を設定し、腎不全患者としての Dilatrend の用量調整は不要である。

11. 投与方法および投与期間

錠剤は十分な水分とともに全量をかまずに飲み込むこと。

カルベジロールの吸収を遅らせ、起立性障害を回避するために、Dilatrend は食事とともに服用するよう推奨する。Dilatrend 治療は通常長期間継続する。できるだけ急な服用中止は避け、1～2 週間かけて徐々に減量すべきである。

- ・ 本態性高血圧症：

Dilatrend25 mg は単独投与または他の降圧薬（特にサイアザイド利尿薬）との併用が可能である。既に利尿薬治療を受けている患者では、過度な血圧低下を避けるために、できれば Dilatrend 投与開始前に一時的に利尿薬投与を休薬することが望ましい（特別な警告と使用上の注意も参照）。

- ・ 慢性安定狭心症：

Dilatrend25 mg 治療を中止しなければならない場合、1～2 週間かけて投与量を減量することが望ましい。狭心症の悪化を避けるために、必要な場合はこの期間に抗狭心症治療を実施することができる。

- ・ 慢性心不全：

内科および/または心臓学の専門的な訓練を受けた医師のみが、慢性心不全患者において Dilatrend を使用することができる。

Dilatrend は常に心不全の標準的治療、すなわち利尿薬、ジギタリス、ACE 阻害薬および/またはその他の血管拡張薬と組み合わせて投与すること。患者が受けている基礎治療により心不全が安定するまでは Dilatrend 投与を開始してはならない。すなわち、Dilatrend 投与開始前少なくとも 4 週間はこの標準治療の投与量が安定していること。

Dilatrend の初回投与後および用量増加後、特に重症心不全患者（NYHA ≥ III）および/または高用量の利尿薬投与患者の場合、血圧が大幅に低下することがある。したがって、管理不能な血圧低下を避けるために、これらの患者では Dilatrend 初回投与後および増量後の約 2 時間は医師の監督下におくこと。

患者の臨床状態が十分に安定していれば、すなわち、心不全悪化を示す徴候や医学的に重大な副作用（特に血圧低下やめまいなど血管拡張作用に起因する症状）がみられなければ、Dilatrend の投与量を増加することができる。特に用量増加の前には

患者のこれらの症状に留意すること。定期的かつ必要であれば頻回な医学検査（腎機能、体重、血圧、心拍数、および心調律）を実施すべきであり、特に投与量増加期間（維持用量まで用量を増加する）では、投与量は患者ごとに調整しなければならない。心不全の徴候・症状の悪化や Dilatrend の血管拡張作用による副作用はしばしば短時間にのみ生じる。これは一時的な減量、または必要な場合は治療を中止することで対処する。しかし、症状が主に体液貯溜によるものであれば、利尿薬の投与量を一時的に増量することも可能である。

Dilatrend 治療が 2 週間を越えて中断した場合、再開はまずカルベジロール 3.125 mg を 1 日 2 回 2 週間投与し、以後上述したとおり、徐々に投与量を増加すること。

12. 緊急時：症状および徴候、ならびに対応策

a) 中毒の徴候および症状

過量投与は、重症な低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、および心停止を生じることがある。呼吸困難、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、および全身痙攣が生じることもある。

b) 中毒の治療

一般的な方法に加えて、集中治療とモニタリング、バイタルパラメータの補正を要する。人口呼吸器が必要な場合がある。

カルベジロールの消化管からの吸収は、胃洗浄、活性炭の投与、下剤投与により低下させることができる。

処置：

—徐脈：アトロピン 0.5～2 mg 静注：重篤な徐脈の場合、ペースメーカー療法を実施する。

—低血圧またはショック：代用血漿。必要な場合は交感神経作動薬。

Dilatrend の β 遮断作用は交感神経作動薬を徐々に静注することで用量依存的に低下し、拮抗する可能性がある（例、塩酸イソプレナリン：初回投与は約 5 μ g/分、ドブタミン：初回投与は 2.5 μ g/分）。対応処置が不十分な場合、ドブタミンと塩酸イソプレナリンを併用、またはグルカゴン（8-10 mg 静注）を投与することもできる。必要な場合、グルカゴン注を 1 時間後に再投与し、さらに必要な場合、1～3mg/時間の速度で持続する。

中毒が末梢血管拡張による症状の場合、ノルフェネフリンまたはノルエピネフリン

を投与する。その際、心血管系機能を継続的にモニタリングすること。

気管支痙攣がみられる場合、 β 刺激薬（エアロゾルで十分な効果が得られない場合は静注）またはアミノフィリン静注を行うこと。

痙攣が生じた場合、ジアゼパムまたはクロナゼパムを緩徐に静注すること。

重要な注意事項

ショックを伴う重症な中毒を生じた場合、対応処置は十分長期間にわたり継続すること。これは、カルベジロールの消失半減期の延長および組織からの再分布が考えられるからである。対応処置の期間は、過量投与の重症度に依存する。対応処置は、患者の状態が安定するまで継続すること。

13. 治療に関連する薬理学的および毒性特性、ならびに薬物動態およびバイオアベイラビリティ

13.1 薬理学的特性

カルベジロールは血管拡張作用を有する非選択性 β 遮断薬である。血管拡張は、主に選択的 α_1 受容体遮断により生じる。カルベジロールは内因性交感神経刺激作用はなく、膜安定化作用を有する。

カルベジロールは抗酸化作用を有し、フリー酸素ラジカル作用を阻害する。カルベジロールとその代謝物の抗酸化作用は、動物モデルでは *in vitro* と *in vivo*、多種のヒト細胞を用いた *in vitro* 試験や臨床試験では示されている。

非臨床試験では、4-ヒドロキシフェニル代謝物の β 遮断作用がカルベジロールの作用の約 13 倍強いことが示された。3 つの活性代謝物はカルベジロールより弱い血管拡張作用を示し、その濃度は親化合物の約 1/10 である。さらに、ヒドロキシカルバゾール代謝物のうち 2 つは抗酸化作用が非常に強く、カルベジロールの約 30~80 倍である。

カルベジロールはその血管拡張作用により、末梢血管抵抗を低下させ、 β 遮断作用により、血漿レニン活性を減少させる。

カルベジロールの臨床試験により以下の結果が得られた。

高血圧患者では、血圧低下作用に全末梢抵抗の増加を伴わず、また末梢血流は維持される。心拍数は中等度に低下する。腎血流と腎機能は一般的に変化しない。

カルベジロールは高血圧患者の血漿ノルエピネフリン濃度を増加させる。

冠動脈心疾患患者では、カルベジロールは抗虚血および抗狭心症作用を示す。急性血行動態作用をみた試験で、心室の前負荷と後負荷の低下が示された。

症候性心不全患者では、カルベジロールは血行動態パラメータに好ましい効果を示し、左室駆出率を改善し、心臓サイズを減少させる。虚血性心疾患や拡張型心筋症に起因する軽度～中等度の心不全患者（NYHA II および III に相当）では、カルベジロールは心不全の徴候・症状の改善、入院の必要性低下、生存期間の延長傾向が示される。

大規模国際多施設共同二重盲検プラセボ対照死亡率試験（COPERNICUS）において、原因が虚血・非虚血にかかわらず重症安定慢性心不全患者ですでに適切な標準治療（利尿薬、ACE 阻害薬、またはジギタリスおよび/または血管拡張薬）を受けている 2289 例を無作為にカルベジロール群（1156 例）またはプラセボ群（1133 例）に割り付けた。患者は左室収縮機能不全を有し、平均駆出率が 20%未満であった。カルベジロール群の 1 年間死亡率は 12.8%、プラセボ群の 19.7%より 35%低かった

（ $p=0.00013$ ）。患者生存率という観点からみたカルベジロール治療の利点は、ハイリスク患者（駆出率 $EF<20\%$ 、頻繁な再入院）などあらゆるサブポピュレーションで一定であった。突然死の発症リスクはカルベジロール群がプラセボ群より 41%低かった（5.3%対 8.9%）。

副次的な複合エンドポイント、すなわち心不全による死亡率または入院（31%減少）、死亡率または心血管系入院（27%減少）、全ての原因による死亡率または入院（24%減少）はすべてカルベジロール群の方がプラセボ群より有意に低かった（すべて $p \leq 0.00004$ ）。試験期間中の重度の副作用発現率はカルベジロール群の方がプラセボ群より少なかった（39.0%対 45.4%）。用量設定期間においても、カルベジロール群の心不全悪化の発現率はプラセボ群に比べ高くはなかった。

13.2 毒性特性

急性毒性（LD₅₀）：

マウス（雌）： 36 mg/kg 静注
 364 mg/kg 腹腔内投与
 >8000 mg/kg 経口

マウス（雄）： 27 mg/kg 静注
 568 mg/kg 腹腔内投与

>8000 mg/kg 経口

ラット（雌）： 25 mg/kg 静注
769 mg/kg 腹腔内投与
>8000 mg/kg 経口

ラット（雄）： 27 mg/kg 静注
1244 mg/kg 腹腔内投与
>8000 mg/kg 経口

長期毒性：

ラットおよびイヌにおける長期毒性試験では、カルベジロールが毒性効果を示す証拠は得られなかった。

癌原性および突然変異：

ラットに 75 mg/kg/日、マウスに 200 mg/kg/日を上限として投与した癌原性試験（それぞれヒトの用量の 150 倍と 400 倍）により、発癌作用を示すデータは得られなかった。

in vitro および *in vivo* 試験で、カルベジロールが変異原性を示すデータは得られなかった。

生殖毒性：

ラットおよびウサギの実験から、試験物質が関与する先天異常を示す証拠は得られなかった。ラットでは雌親に毒性を生じる用量範囲で胚毒性または胎仔毒性効果がみられた。ウサギでは雌親毒性より低い用量で胚毒性効果がみられた。受精能障害は 60 mg/kg より高い用量でのみみられた。

ラットの試験により、カルベジロールとその代謝物は乳汁へ排泄されることが示された。

13.3 体内薬物動態

吸収および分布：

カルベジロールは急速に吸収される。ピーク血清中濃度は約 1 時間後に到達する。用量と血清中濃度の間には線形性がみられる。カルベジロールは極めて親油性が高く、血漿蛋白への結合率が約 98～99%である。分布容積は約 2 L/kg。肝硬変患者では、分布容積は増加する。

代謝：

検討したいずれの動物種およびヒトにおいても、カルベジロールは、極性の高い水溶性の代謝物にほとんど完全に分解され、大部分は胆汁経路で排泄される。カルベジロールの経口投与後の初回通過効果は約 60～75%である。腸肝循環が動物で確認されている。フェノール環の脱メチル反応と水酸化により、 β 遮断作用を有する 3 つの活性代謝物が形成される。

低代謝能者では、血管拡張作用が増強されることがある。

消失：

カルベジロールの経口投与後の半減期は約 6～10 時間である。血漿クリアランスは 590 mL/分。排泄は主に胆汁経路である。

投与量の 60%は糞中に代謝物として排泄される。一部は腎臓を介して様々な代謝物として排泄される。

肝機能障害のある患者では、カルベジロールのバイオアベイラビリティが約 4 倍増加する。これは、肝機能の正常な被験者と比較して、初回通過効果が低下し、血漿薬物濃度が約 5 倍高いためである。高血圧患者と中等度から重度の腎不全の患者は、腎機能の正常な被験者と比較して AUC 増加傾向が示された。しかし、データはバラツキが大きく、腎機能の正常な被験者のデータとかなり重なる部分があった。現在まで様々な腎不全患者にカルベジロールを投与してきたが、腎機能障害の程度はカルベジロールの薬物動態にほとんど影響しないことがわかった。

高齢者におけるカルベジロールの血漿中濃度は、若年患者より約 50%高い。

13.4 生物学的利用率

カルベジロールの絶対生物学的利用率は約 25%で、食事の影響は受けない。しかし、食事によって最高血中濃度到達時間は延長する。

14. その他の情報

なし。

15. 有効期間

Dilatrend 3.125 mg 錠の有効期間は 3 年間。

Dilatrend 6.25 mg 錠の有効期間は 3 年間。

Dilatrend 12.5 mg 錠の有効期間は 4 年間。

Dilatrend 25 mg 錠の有効期間は 5 年間。

16. 保存に関する特別な指示

錠剤は光があたると退色することがある。密閉された容器で保存すること。

Dilatrend 3.125 mg 錠は+30℃を越える温度で保存してはならない。

17. 剤形と包装サイズ

Dilatrend 3.125 mg

28 錠 N1

病院パック：30 錠

Dilatrend 6.25 mg

14 錠 N1

28 錠 N1

100 錠 N3

病院パック：30 錠

Dilatrend 12.5 mg

28 錠 N1

50 錠 N2

100 錠 N3

病院パック：30 錠

Dilatrend 25 mg

28 錠 N1

50 錠 N2

100 錠 N3

病院パック：30 錠

18. 情報提供

2001 年 10 月

19. 医薬品会社の名称と住所

Hoffmann-La Roche AG

Emil-Barell-Str. 1

79639 Grenzach Wyhlen

電話：07624/14-0

Fax：07624/1019

共同販売

Galenus Mannheim GmbH

Sandhofer Straße 116

68305 Mannheim

8. 開発における業務分担

カルベジロールの慢性心不全に関する開発は、第一製薬㈱および日本ロシュ㈱（旧ベリンガー・マンハイム㈱）が行った。

前期第Ⅱ相試験は 年 月 から 年 月 より が開発を行い、後期第Ⅱ相試験を開始した 年 月 から 年 月 より で開発を進めたが、 年 月 より

開発を行った。各試験の分担状況を表イ-8 に示した。

なお、参考資料として外国試験成績を添付したが、外国ではホフマン・ラ・ロシュ社およびスミスクライン・ビーチャム社（現、グラクソ・スミスクライン社）が開発を行った。

表イ-8 試験分担状況

(参考)

区 分	項 目				国 内		外 国
					第一製薬㈱	日本ロシュ㈱	ホフマン・ラ・ロシュ社、 スミスクライン・ビーチャム社
ロ	物理的・化学的性質 並びに規格及び試験方法						
ハ	安定性						
ニ	毒 性						
ホ	薬理作用						
ヘ	吸収、分布、代謝、排泄						
ト	臨床 試験	軽症～ 中等症	第Ⅱ相	前期			
				後期			
		第Ⅲ相					
		重 症	第Ⅲ相				

引用文献

- 1) Brandenburg RO, Cazov E, Cherian G, et al. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980 ; 44 : 672-3.
- 2) Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996 ; 93:841-2.
- 3) Report of the joint ISFC/WHO task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979 ; 59 : 607-9.
- 4) 和泉 徹、加藤 公則. 心筋症の疫学—本邦での有病率、発症率、自然歴. 循環器 NOW 6 : 心筋症・心筋炎 : 南江堂 ; 1994. p.2-9.
- 5) 鬼平 聡、他. 秋田市における拡張型心筋症の疫学. 「厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班」平成 7 年度研究報告集 : 25-8.
- 6) 平成 8 年度患者調査 厚生省大臣官房統計情報編
- 7) 河合忠一、他. 特発性心筋症の予後調査「厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班」昭和 57 年度報告集 : 63-6.
- 8) Franciosa JA, Wilen M, Ziesches, et al. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983 ; 51 : 831-6.
- 9) Itoh A, Saito M, Hiramori K, et al. Prognosis of patients with congestive heart failure : Its determinants in various heart diseases in Japan. *Internal Medicine* 1992 ; 31 : 304-9.
- 10) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 293-302.
- 11) Johnston D, Limacher M, Rousseau M, et al. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 894-900.
- 12) Waagstein F, Hjalmarson Å, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975 ; 37 : 1022-36.