

※※印：2012年4月改訂(第10版、社名変更等に伴う改訂)
 ※印：2011年7月改訂

日本標準商品分類番号
872149

貯法：室温保存
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。
 取扱い上の注意：「取扱い上の注意」の項参照
 規制区分：処方せん医薬品
 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)

	錠10	錠20
承認番号	21500AMZ00133000	21500AMZ00134000
薬価収載	2003年7月	2003年7月
販売開始	2003年7月	2003年7月
再評価結果 (品質再評価)	2005年1月	2005年1月

※日本薬局方

カルベジロール錠

持続性 高血圧・狭心症治療剤

アテノート[®]錠10

アテノート[®]錠20

ATENOTE

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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〕
- 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〕
- 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〕
- 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〕
- 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〕
- うっ血性心不全のある患者〔心収縮力抑制作用により、うっ血性心不全が悪化するおそれがある〕
- 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)
- 妊婦又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)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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

【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。



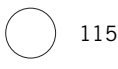

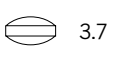

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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、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。

【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)
 - うっ血性心不全のおそれのある患者〔症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス製剤を併用するなど、慎重に投与すること〕
 - 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〔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〕
 - 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。また、肝機能が悪化するおそれがある〕
 - 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〕
 - 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〕
 - 徐脈のある患者〔症状が悪化するおそれがある〕
 - 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〕
 - 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〕
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 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(本項(2)参照)。必要に応じアトロピン、ドブタミン、イソプロテレノール、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。
 - 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。
 - 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
 - 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。

【組成・性状】

	アテノート錠10	アテノート錠20	
組成	1錠中： カルベジロール ……………10mg 〈添加物〉 酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、黄色三酸化鉄	1錠中： カルベジロール ……………20mg 〈添加物〉 酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000	
性状	黄色のフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の片面1/2割線入りのフィルムコーティング錠	
※※ 識別コード(PTP)	t 031	t 032	
外形サイズ	表(直径mm)	 6.6	 8.6
	裏(重量mg)	 115	 170
	断面(厚さmm)	 3.7	 3.1



(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。

3 相互作用

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	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	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。	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。
ヒドラルラジン	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドラルラジンにより、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。
クロニジン	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、本剤中止後数日はクロニジンを中止しない。	クロニジン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 アジマリン等	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	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。	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。
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	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。

4 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 下記の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又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ① 高度な徐脈
- ② ショック
- ③ 完全房室ブロック
- ④ 心不全
- ⑤ 心停止

2) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、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) 急性腎不全 急性腎不全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。

4) アナフィラキシー様症状 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。

(2) その他の副作用

下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。

	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感等
循環器	徐脈、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、顔面潮紅、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)
消化器	悪心、胃部不快感、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹痛
代謝	血糖値上昇、尿酸上昇、CK(CPK)上昇、総コレステロール上昇、低血糖、尿糖、AI-P上昇、LDH上昇、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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等
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	浮腫、脱力感、倦怠感、勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渇

5 高齢者への投与

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。

6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又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及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約900倍(300mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(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]

7 小児等への投与

小児等に対する安全性及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、幼児及び小児には使用経験が少ない)。重症心不全を有する幼児及び小児において、カルベジロール製剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例も報告されている。

8 過量投与

- 1) 徴候・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。
- 2) 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：まずアトロピン硫酸塩水和物(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25μgを徐々に静注)又はオルシプレナリン硫酸塩(0.5mgを徐々に静注)のようなβ刺激薬を投与してもよい。もしβ刺激薬を増量しなければならない場合は、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：β₂刺激薬又はアミノフィリン水和物を静注する。
 - 4) 痙攣発作：ジアゼパムを徐々に静注する。

9 適用上の注意

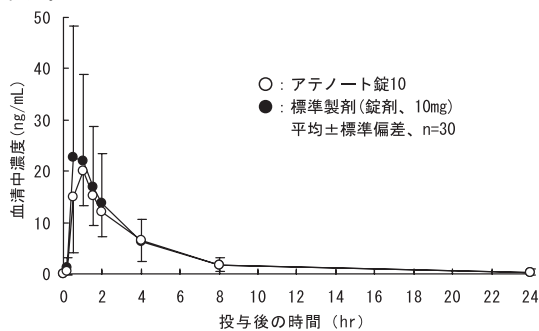
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

【薬物動態】

1 生物学的同等性試験¹⁾

●アテノート錠10

アテノート錠10と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(カルベジロールとして10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血清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。



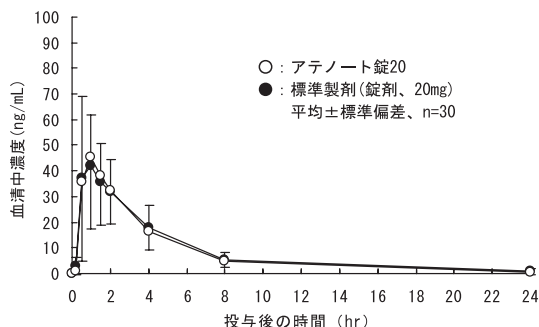
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=30)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アテノート錠10	10	78.2±29.5	23.3±6.9	1.0±0.7	3.3±3.6
標準製剤(錠剤、10mg)	10	86.1±59.9	27.0±23.6	0.9±0.5	3.4±2.6

血清中濃度並びに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。

●アテノート錠20

アテノート錠20と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(カルベジロールとして20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血清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。



※※製造販売元

テバ製薬株式会社

名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

薬物動態パラメータ

(平均±標準偏差、n=30)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アテノート錠20	20	197.4±79.2	52.1±24.5	1.0±0.4	3.2±2.1
標準製剤(錠剤、20mg)	20	209.9±76.8	52.1±26.2	1.0±0.6	4.2±2.5

血清中濃度並びに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。

※2 溶出性²⁾

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

※※【薬効薬理】³⁾

カルベジロールは、交感神経α及びβ受容体に拮抗作用を示す薬物であるが、主体はβ遮断作用で、降圧作用も主としてこれに基づく。β遮断薬投与により内因性カテコールアミンのα作用が強まり血管収縮が起こることがあるので、これを抑制するためにα遮断作用を付加した薬物である。

【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-yl-oxy)-3-{[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino}propan-2-ol

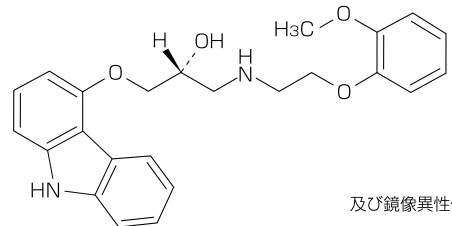
分子式：C₂₄H₂₆N₂O₄

分子量：406.47

融点：114～119℃

※性状：カルベジロールは白色～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。

※構造式：



【取扱い上の注意】⁴⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、アテノート錠10及びアテノート錠20は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

●アテノート錠10

PTP包装：100錠(10錠×10)、600錠(10錠×60)、420錠(14錠×30)

●アテノート錠20

PTP包装：100錠(10錠×10)、600錠(10錠×60)

【主要文献】

- 1) テバ製薬㈱社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) テバ製薬㈱社内資料(溶出試験)
- ※※3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) テバ製薬㈱社内資料(安定性試験)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

テバ製薬株式会社 DIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093 FAX 052-459-2853

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)