

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領(1998 年 9 月)に準拠して作成

β - ブロッカー

指定医薬品、処方せん医薬品

カルテオロール
塩酸塩錠 5mg「タイヨー」

CARTEOLOL HCl

カルテオロール塩酸塩錠

剤 形	錠 剤
規 格 ・ 含 量	1 錠 中：カルテオロール塩酸塩……………5mg
一 般 名	和名：カルテオロール塩酸塩（塩酸カルテオロール） 洋名：Carteolol hydrochloride
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製 造 販 売 承 認 年 月 日：2008 年 10 月 7 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日：2009 年 3 月 24 日 発 売 年 月 日：1990 年 8 月 1 日
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製 造 販 売 元：大洋薬品工業株式会社
担 当 者 の 連 絡 先 ・ 電 話 番 号 ・ F A X 番 号	

本 I F は 2009 年 3 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

ＩＦ利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床成績等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

1 . 概要に関する項目	1	8 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1 - 1 . 開発の経緯	1	8 - 1 . 警告内容とその理由	19
1 - 2 . 製品の特徴及び有用性	1	8 - 2 . 禁忌内容とその理由	19
2 . 名称に関する項目	2	8 - 3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
2 - 1 . 販売名	2	8 - 4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2 - 2 . 一般名	2	8 - 5 . 慎重投与内容とその理由	20
2 - 3 . 構造式又は示性式	2	8 - 6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
2 - 4 . 分子式及び分子量	2	8 - 7 . 相互作用	21
2 - 5 . 化学名（命名法）	2	8 - 8 . 副作用	22
2 - 6 . 慣用名、別名、略号、記号番号	2	8 - 9 . 高齢者への投与	22
2 - 7 . CAS 登録番号	2	8 - 10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
3 . 有効成分に関する項目	3	8 - 11 . 小児等への投与	23
3 - 1 . 有効成分の規制区分	3	8 - 12 . 臨床検査結果に及ぼす影響	23
3 - 2 . 物理化学的性質	3	8 - 13 . 過量投与	23
3 - 3 . 有効成分の各種条件下における安定性	3	8 - 14 . 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	23
3 - 4 . 有効成分の確認試験法	3	8 - 15 . その他の注意	23
3 - 5 . 有効成分の定量法	3	8 - 16 . その他	23
4 . 製剤に関する項目	4	9 . 非臨床試験に関する項目	24
4 - 1 . 剤形	4	9 - 1 . 一般薬理	24
4 - 2 . 製剤の組成	4	9 - 2 . 毒性	24
4 - 3 . 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	10 . 取扱い上の注意等に関する項目	25
4 - 4 . 製剤の各種条件下における安定性	4	10 - 1 . 有効期間又は使用期限	25
4 - 5 . 調製法及び溶解後の安定性	5	10 - 2 . 貯法・保存条件	25
4 - 6 . 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	10 - 3 . 薬剤取扱い上の注意点	25
4 - 7 . 混入する可能性のある夾雑物	5	10 - 4 . 承認条件	25
4 - 8 . 溶出試験	6	10 - 5 . 包装	25
4 - 9 . 生物学的試験法	9	10 - 6 . 同一成分・同効薬	25
4 - 10 . 製剤中の有効成分の確認試験法	9	10 - 7 . 国際誕生年月日	25
4 - 11 . 製剤中の有効成分の定量法	9	10 - 8 . 製造販売承認年月日及び承認番号	25
4 - 12 . 力価	9	10 - 9 . 薬価基準収載年月日	25
4 - 13 . 容器の材質	9	10 - 10 . 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
4 - 14 . その他	9	10 - 11 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
5 . 治療に関する項目	10	10 - 12 . 再審査期間	25
5 - 1 . 効能又は効果	10	10 - 13 . 長期投与の可否	25
5 - 2 . 用法及び用量	10	10 - 14 . 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
5 - 3 . 臨床成績	10	10 - 15 . 保険給付上の注意	26
6 . 薬効薬理に関する項目	11	11 . 文献	27
6 - 1 . 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	11 - 1 . 引用文献	27
6 - 2 . 薬理作用	11	11 - 2 . その他の参考文献	27
7 . 薬物動態に関する項目	16	12 . 参考資料	28
7 - 1 . 血中濃度の推移・測定法	16	12 - 1 . 主な外国での発売状況	28
7 - 2 . 薬物速度論的パラメータ	17	13 . 備考	29
7 - 3 . 吸収	17	13 - 1 . その他の関連資料	29
7 - 4 . 分布	17		
7 - 5 . 代謝	17		
7 - 6 . 排泄	18		
7 - 7 . 透析等による除去率	18		

1 . 概要に関する項目

1 - 1 . 開発の経緯

カルテオロール塩酸塩（塩酸カルテオロール）は、内因性交感神経刺激様作用を持つ β -ブロッカーで、1980年に国内で発売されている。弊社は、後発医薬品として薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき、「ランテロール錠」を開発企画し、1988年11月に承認を取得、1990年8月発売に至った。その後、再評価（品質再評価）の結果、2000年5月、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2000年9月19日付 医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、販売名を「ランテロール錠」から有効成分・含有量を表示した「カルテオロール塩酸塩錠5mg「タイヨー」」に変更し、2008年10月に承認された。

1 - 2 . 製品の特徴及び有用性

1. カルテオロール塩酸塩は、持続的アドレナリン β -受容体遮断作用とともに内因性交感神経刺激様作用を併有し、高血圧症及び狭心症等の心疾患の改善を示す。
2. 重大な副作用として、循環器において、房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止等の高度の徐脈性不整脈、うっ血性心不全（又はその悪化）、冠攣縮性狭心症等、高度な徐脈に伴う失神があらわれることがある。

2 . 名称に関する項目

2 - 1 . 販売名

和名

カルテオロール塩酸塩錠 5mg 「タイヨー」

洋名

CARTEOLOL HCl

名称の由来

主成分「カルテオロール塩酸塩」より命名

2 - 2 . 一般名

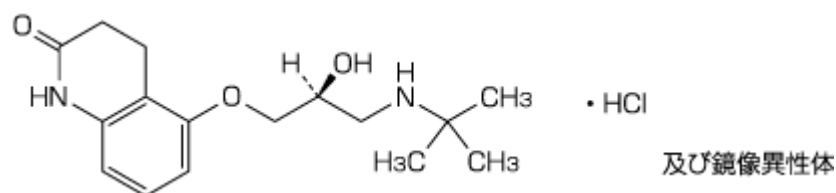
和名（命名法）

カルテオロール塩酸塩（塩酸カルテオロール）

洋名（命名法）

Carteolol hydrochloride

2 - 3 . 構造式又は示性式



2 - 4 . 分子式及び分子量

分子式： $C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

分子量：328.83

2 - 5 . 化学名（命名法）

5-[(2*RS*)-3-(1,1-dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride

2 - 6 . 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

2 - 7 . CAS 登録番号

51781-21-6

3 . 有効成分に関する項目

3 - 1 . 有効成分の規制区分

劇薬、指定医薬品

3 - 2 . 物理化学的性質

外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

溶解性

溶 媒	溶解性 (1gを溶かすに要する溶媒量)
水	10mL以上 30mL未満
メタノール	30mL以上 100mL未満
エタノール (95)	1000mL以上 10000mL未満
酢酸 (100)	1000mL以上 10000mL未満
ジエチルエーテル	10000mL以上

溶解度 ¹⁾: pH1.2 : 49mg/mL

pH4.0 : 59mg/mL

pH6.8 : 59mg/mL

水 : 61mg/mL

吸湿性

該当資料なし

融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 277 (分解)

酸塩基解離定数 ¹⁾

pKa : 9.74

分配係数

該当資料なし

その他の主な示性値

pH 本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.0 ~ 6.0 である。

旋光度 本品の水溶液 (1 → 20) は旋光性を示さない。

3 - 3 . 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3 - 4 . 有効成分の確認試験法

(1) ライネッケ塩試液による沈殿反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法

(4) 塩化物の定性反応

3 - 5 . 有効成分の定量法

0.1mol/L 過塩素酸による電位差滴定法

4 . 製剤に関する項目

4 - 1 . 剤形

剤形の区別及び性状

剤形の区別：素錠

販 売 名	性 状	外 形		
		直径 (mm)	重量 (mg)	厚さ (mm)
カルテオロール塩酸塩錠 5mg「タイヨー」	白色の素錠	6.0	78	2.7

製剤の物性

該当資料なし

識別コード

販 売 名	PTP識別コード	薬剤本体識別コード
カルテオロール塩酸塩錠 5mg「タイヨー」	 MF3 	MF 3

pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

4 - 2 . 製剤の組成

有効成分（活性成分）の含量

1錠中 カルテオロール塩酸塩を 5mg 含有

添加物

カルメロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

4 - 3 . 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4 - 4 . 製剤の各種条件下における安定性 ^{2) ~ 4)}

● 加速試験

保存条件： 40 ± 1 、 75 ± 5%RH

試験項目	規 格	保存形態	試験開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性 状	白色の素錠	PTP 包装	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
		ガラス製容器包装	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
崩壊試験 (分)	30 分以内	PTP 包装	5 ~ 8	5 ~ 9	5 ~ 8	5 ~ 9
		ガラス製容器包装	5 ~ 8	5 ~ 8	5 ~ 8	5 ~ 9
定量(%)	95 ~ 105	PTP 包装	100.0 ± 0.6	99.6 ± 0.5	100.4 ± 0.8	100.2 ± 0.8
		ガラス製容器包装	100.0 ± 0.6	100.7 ± 0.7	100.2 ± 1.3	100.0 ± 0.6

● 無包装時の安定性

保存条件	性 状	色 差 (dE)	硬 度 (kg)	溶出試験 (%) (規格:85%以上)	定量 ^{注4)} (%)
試験開始時	白色の素錠で、 においはなかった。	-	5.0	86.6 ~ 91.4	100
40 3ヵ月 ^{注1)}	白色の素錠で、 においはなかった。	0.59	5.0	88.0 ~ 90.4	98.2
25・75%RH 3ヵ月 ^{注2)}	白色の素錠で、 においはなかった。	1.81	2.8	87.5 ~ 93.4	100.6
60万 lx・hr ^{注3)}	白色の素錠で、 においはなかった。	1.79	4.6	92.0 ~ 93.1	101.4

注 1) 遮光気密瓶で保管した。

注 2) 遮光開放瓶で保管した。

注 3) 透明気密容器で保管した。

注 4) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

● 粉砕時の安定性

保存条件	性 状	定量 ^{注5)} (%)
試験開始時	白色の粉末であった。	100
25 75%RH 遮光開放 2週間	白色の粉末であった。	100.6
25 75%RH 遮光開放 4週間	白色の粉末であった。	98.6

注 5) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

4 - 5 . 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

4 - 6 . 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

4 - 7 . 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

4 - 8 . 溶出試験

(1) 溶出挙動における類似性⁵⁾

(「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について：平成11年10月18日 医薬審第1530号」)

カルテオロール塩酸塩錠 5mg「タイヨー」につき、標準製剤を対照として、品質再評価で指定された4種類の試験液を用いて溶出試験を実施した。

1. 試験条件

試験方法： 日本薬局方（JP15）一般試験法溶出試験法パドル法

試験条件：

試験液温：37 ±0.5

試験液量：900mL

試験液：

<回転数：毎分50回転>

- ・日本薬局方溶出試験第1液(pH1.2)
- ・0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.0)
- ・日本薬局方溶出試験第2液(pH6.8)
- ・水(日局精製水)

ベッセル数：各6ベッセル

試験時間：通常、pH 1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。

但し、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で試験を終了することができる。

測定方法：紫外可視吸光度測定法

2. 試験結果

試験製剤：カルテオロール塩酸塩錠 5mg 「タイヨー」

標準製剤：錠剤、5mg

判定基準：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日
医薬審第487号）」に基づく

1) pH1.2, 50rpm

標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。

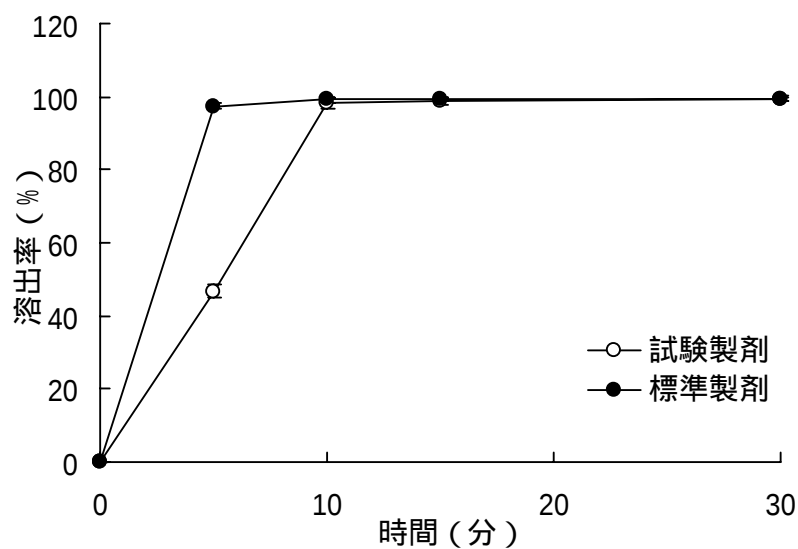


図1 溶出曲線 (pH1.2, 50rpm)

2) pH4.0, 50rpm

標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。

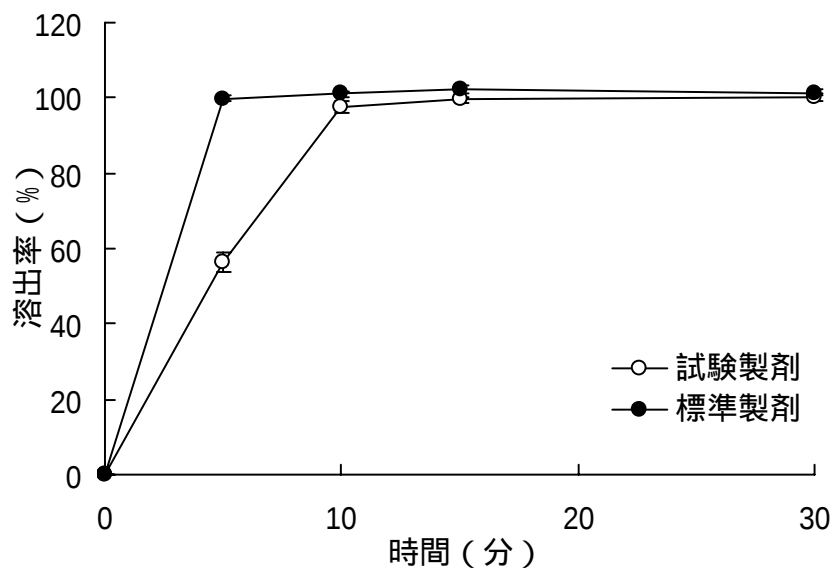


図2 溶出曲線 (pH4.0, 50rpm)

3) pH6.8, 50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。

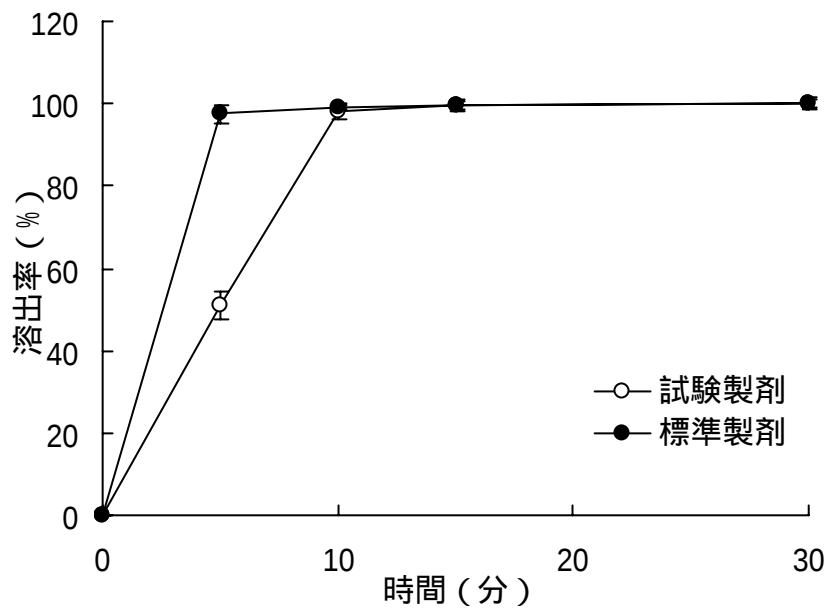


図 3 溶出曲線 (pH6.8, 50rpm)

4) 水, 50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。

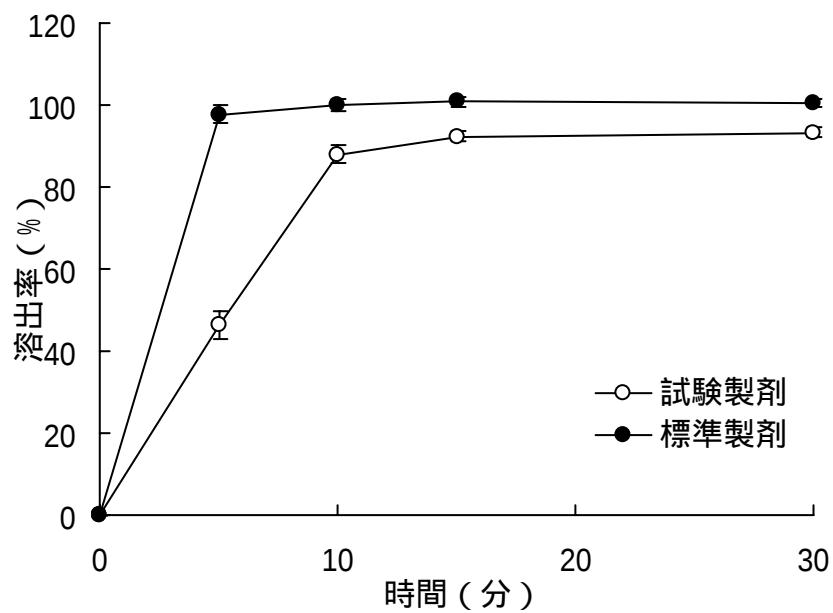


図 4 溶出曲線 (水, 50rpm)

3. カルテオロール塩酸塩錠5mg「タイヨー」の溶出挙動の類似性

試験条件				標準製剤 (%)	カルテオロール塩酸塩錠 5mg「タイヨー」(%)	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率	平均溶出率	
パドル法	50回転	pH1.2	15	99.3	98.8	範囲内
		pH4.0	15	102.2	99.5	範囲内
		pH6.8	15	99.6	99.5	範囲内
		水	15	100.8	92.3	範囲内

(2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方外医薬品規格第三部 に定められたカルテオロール塩酸塩錠5mgの溶出規格に適合していることが確認されている。

4 - 9 . 生物学的試験法

該当資料なし

4 - 10 . 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ライネッケ塩試液による沈殿反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 薄層クロマトグラフィー

(4) 塩化物の定性反応(2)

4 - 11 . 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定

4 - 12 . 力価

該当しない

4 - 13 . 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

4 - 14 . その他

特になし

5 . 治療に関する項目

5 - 1 . 効能又は効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）、心臓神経症、不整脈（洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮）、狭心症

5 - 2 . 用法及び用量

通常、成人にはカルテオロール塩酸塩として、1日10～15mg（本剤2～3錠）より投与をはじめ、効果が不十分な場合には30mg（本剤6錠）まで漸増し、1日2～3回に分割経口投与する。
なお、年齢・症状に応じ適宜増減する。

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、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

5 - 3 . 臨床成績

臨床効果

該当資料なし

臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

該当資料なし

3)安全性試験

該当資料なし

4)患者・病態別試験

該当資料なし

治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当しない

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

6 . 薬効薬理に関する項目

6 - 1 . 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ピンドロール、ペンブトロール硫酸塩 等

6 - 2 . 薬理作用

作用部位・作用機序⁶⁾

カルテオロール塩酸塩は、持続的アドレナリン β -受容体遮断作用とともに内因性交感神経刺激様作用を併有し、高血圧症及び狭心症等の心疾患の改善を示す。

薬効を裏付ける試験成績

(1) β -受容体遮断作用

< 試験方法 >

シロシゴピン前処置(6mg/kg, i.p.) 投与を行ったSD系雄性ラットにおいて、コントロールとしてイソプロテレノール 100ng/kgを右大腿静脈内投与し、心拍数反応を記録した。次に各被検溶液を投与し、その後イソプロテレノールの投与を行い、心拍数反応を記録し、イソプロテレノール心拍数反応の抑制率を求め、イソプロテレノールによる心拍数反応を50%抑制する用量(ID_{50})を算出した。

< 実験結果 >

カルテオロール塩酸塩 (ID_{50} : 2.8 μ g/kg, i.v.) はシロシゴピン前処置ラットにおいて、イソプロテレノールによる陽性変時作用に対する抑制作用を示し、その作用はピンドロールと同等(効力比: 0.8)、プロプラノロール及びアテノロールよりも強い(効力比: 10~15)ことが認められた。

薬 物	投与量 (μ g/kg)	阻害率% (平均 $\pm$ S.E.)	ID_{50} (μ g/kg, i.v.) (95%C.L.)
カルテオロール	1	21.9 $\pm$ 1.3	2.8 (1.0-7.8)
	4	63.0 $\pm$ 2.6	
	14	85.8 $\pm$ 2.0	
プロプラノロール	10	31.5 $\pm$ 1.1	27.4 (7.2-104.3)
	40	54.2 $\pm$ 4.7	
	140	82.3 $\pm$ 1.7	
ピンドロール	1	31.3 $\pm$ 2.2	2.2 (0.7-6.8)
	3	58.8 $\pm$ 2.6	
	6	71.5 $\pm$ 3.2	
アテノロール	10	15.5 $\pm$ 1.7	41.4 (14.9-114.6)
	30	42.0 $\pm$ 4.4	
	100	73.0 $\pm$ 2.6	

(n = 5)

(2)内因性交感神経刺激様作用 (ISA)

< 実験方法 >

シロシゴピン (6mg/kg, i.p.) 投与を行ったSD系雄性ラットにイソプロテレノールおよび各被検溶液を右大腿静脈内に累積投与し、心拍数を血圧脈波に基づいて記録し、心拍数増加反応を観察した。

< 実験結果 >

カルテオロール塩酸塩はシロシゴピン前処置ラットにおいて軽度の心拍数増加反応を示し、緩和なISAが認められた。

薬 物	投与量 (μ g/kg)	心拍数増加 (beats/min)
イソプロテレノール (n=4)	0.001	6 $\pm$ 2
	0.003	10 $\pm$ 3
	0.01	33 $\pm$ 7
	0.03	62 $\pm$ 12
	0.1	107 $\pm$ 5
	0.3	120 $\pm$ 8
カルテオロール (n=5)	3	10 $\pm$ 2
	10	14 $\pm$ 3
	30	21 $\pm$ 2
	100	26 $\pm$ 2
	300	37 $\pm$ 5
ピンドロール (n=5)	3	24 $\pm$ 2
	10	33 $\pm$ 3
	30	38 $\pm$ 5
	100	48 $\pm$ 3
	300	59 $\pm$ 6
プロプラノロール (n=5)	30	1 $\pm$ 1
	100	2 $\pm$ 1
	300	7 $\pm$ 2
	1000	6 $\pm$ 1

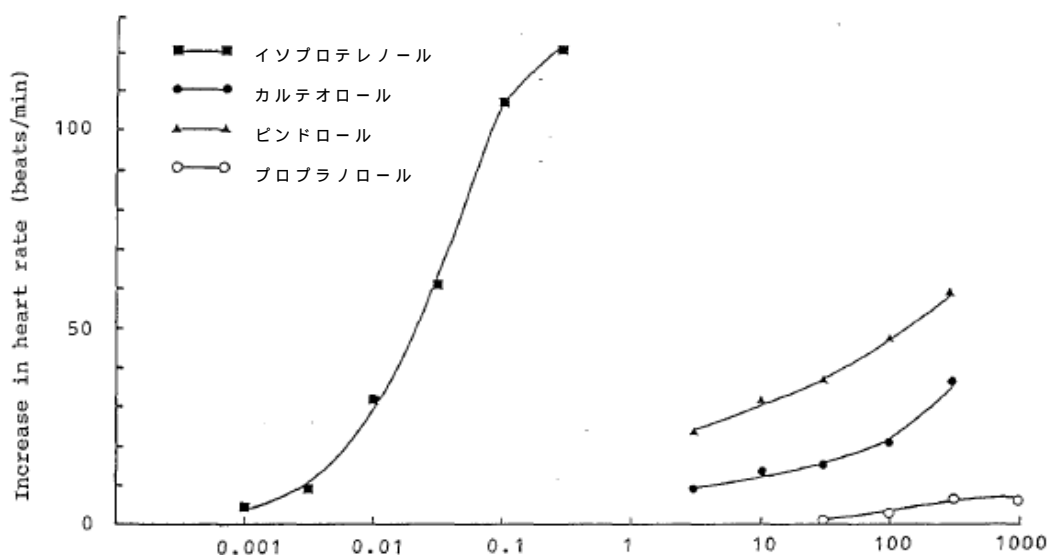


Fig. シロシゴピン前処置ラットにおける
イソプロテレノール、カルテオロール、ピンドロール、プロプラノロールの
各累積投与量による心拍数増加率

(3) 降圧作用

< 試験方法 >

高血圧自然発症雄SHRラットを使用し、平均動脈圧を被検薬投与前と投与後1、2、4、6、8および24時間に記録し、同時に血圧脈波よりタコメーターを駆動させて心拍数を記録した。

< 試験結果 >

カルテオロール塩酸塩（10，30mg/kg，p.o.）はSHR（高血圧自然発症ラット）において、有意な血圧下降作用を示した。

また、心拍数に対する作用においては、カルテオロールおよびピンドロールは用量依存的に心拍数を増加し、プロプラノロールおよびアテノロールは用量依存的に心拍数を減少した。

カルテオロールおよびピンドロールの心拍数増加作用はISA（内因性交感神経興奮様作用）に基づくものであり、プロプラノロールおよびアテノロールの心拍数減少作用は β_1 遮断作用に起因するものと考えられた。

Table 1. 雄SHRラットにおける各 β -遮断薬の平均動脈圧に対する作用

薬 物	投与量 (mg/kg, p.o.)	N	初期値 (mmHg)	平均動脈圧の変化 (mmHg)					
				投与後時間 (hr)					
				1	2	4	6	8	24
コントロール	-	5	171 ± 4	2 ± 4	-5 ± 5	-2 ± 4	-5 ± 3	-1 ± 6	0 ± 4
カルテオロール	3	4	170 ± 5	-9 ± 7	-12 ± 7	-8 ± 5	-2 ± 4	-11 ± 10	-1 ± 8
カルテオロール	10	4	166 ± 6	-19 ± 6*	-25 ± 8	-29 ± 7*	-23 ± 9	-16 ± 5	-1 ± 5
カルテオロール	30	4	168 ± 3	-22 ± 9*	-22 ± 8	-29 ± 7*	-17 ± 6	-23 ± 6*	-9 ± 7
ピンドロール	0.3	4	168 ± 6	-23 ± 9*	-27 ± 7*	-29 ± 7**	-29 ± 3***	-24 ± 5	-6 ± 7
ピンドロール	3	4	176 ± 6	-41 ± 7***	-45 ± 5***	-38 ± 6**	-35 ± 10	-29 ± 14	-16 ± 13
プロプラノロール	10	4	166 ± 3	-2 ± 3	-2 ± 5	-10 ± 2	-10 ± 3	-3 ± 3	-1 ± 3
プロプラノロール	30	4	173 ± 3	-2 ± 6	-12 ± 3	-17 ± 5*	-12 ± 3	-13 ± 5	-3 ± 2
アテノロール	3	4	177 ± 2	-9 ± 8	-18 ± 6	-15 ± 4*	-17 ± 4	-0 ± 4	-4 ± 4
アテノロール	10	4	171 ± 3	-13 ± 6	-19 ± 6	-32 ± 6**	-22 ± 9	-13 ± 6	-6 ± 4

対コントロール：*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001

Table 2. 雄SHRラットにおける各 β -遮断薬の心拍数に対する作用

薬 物	投与量 (mg/kg, p.o.)	N	初期値 (beats/min)	心拍数の変化 (beats/min)					
				投与後時間 (hr)					
				1	2	4	6	8	24
コントロール	-	5	386 ± 19	27 ± 15	6 ± 19	-2 ± 26	8 ± 25	1 ± 28	-9 ± 29
カルテオロール	3	4	406 ± 18	27 ± 19	26 ± 13	-4 ± 13	17 ± 5	-17 ± 4	-22 ± 20
カルテオロール	10	4	396 ± 11	66 ± 15	63 ± 9	41 ± 16	38 ± 21	16 ± 20	-16 ± 29
カルテオロール	30	4	371 ± 12	96 ± 19*	108 ± 15**	107 ± 21*	89 ± 25	28 ± 16	-16 ± 12
ピンドロール	0.3	4	379 ± 12	74 ± 12*	70 ± 15*	59 ± 8	55 ± 13	34 ± 12	-6 ± 21
ピンドロール	3	4	373 ± 12	80 ± 14*	77 ± 13*	80 ± 23	58 ± 21	61 ± 31	38 ± 25
プロプラノロール	10	4	398 ± 18	-16 ± 9	-20 ± 11	-20 ± 12	-40 ± 15	-39 ± 10	-25 ± 15
プロプラノロール	30	4	401 ± 15	-45 ± 10**	-41 ± 7	-44 ± 6	-61 ± 7	-60 ± 10	-37 ± 17
アテノロール	3	4	392 ± 13	-44 ± 19*	-52 ± 14*	-33 ± 11	-37 ± 7	-39 ± 11	2 ± 13
アテノロール	10	4	364 ± 16	-53 ± 10**	-57 ± 14*	-41 ± 21	-53 ± 17	-64 ± 20	-30 ± 12

対コントロール：*P<0.05、**P<0.01

(4) 抗不整脈作用

< 試験方法 >

雄性SDラットに薬物を大腿静脈投与し、その後、アコニチン($3\mu\text{g/kg/min}$)を持続注入することにより不整脈を誘発させた。不整脈の判定は標準四肢第 誘導の心電図記録によって行い、下降性の大きなQRS complexの発現をもって心室性期外収縮(Fig. (b))とし、さらに心室細動(Fig. (c))の発現まで観察し、それぞれの不整脈発現に要したアコニチン量($\mu\text{g/kg}$)を算出した。

< 試験結果 >

Tableに心室性期外収縮および心室細動までに要したアコニチン量($\mu\text{g/kg}$)を示した。

心室性期外収縮に関しては、ピンドロール(3mg/kg)が有意な抑制($P<0.05$)を示したにすぎなかったが、心室細動に関しては、カルテオロール(10mg/kg)、プロプラノロール(3mg/kg)、ピンドロール(1mg/kg , 3mg/kg)およびアテノロール(10mg/kg)でいずれも有意な抑制($P<0.01$)が認められた。

以上の結果より、カルテオロールは他の β 遮断薬と同様にアコニチン誘発不整脈に対し抑制効果を示すことが明らかとなった。

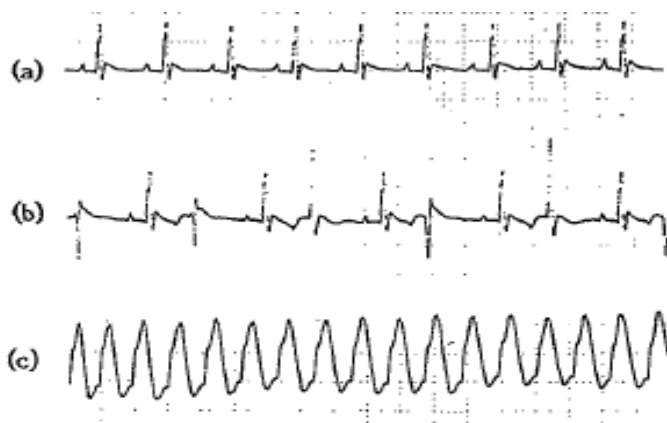


Fig. ラットにおけるアコニチン誘発の心電図変化

- (a) コントロール
- (b) 心室性期外収縮
- (c) 心室細動

Table 麻酔下ラットにおける、カルテオロール、プロプラノロール、ピンドロールのアコニチン誘発不整脈に対する作用

薬 物	投与量(mg/kg i.v.)	心室性期外収縮	心室細動
コントロール	-	16.5 ± 0.7	27.0 ± 1.5
カルテオロール	3	15.7 ± 1.1	24.6 ± 2.1
	10	23.7 ± 3.0	$37.8 \pm 2.3^{**}$
プロプラノロール	1	16.2 ± 0.5	30.0 ± 1.3
	3	18.6 ± 1.0	$38.1 \pm 1.9^{**}$
ピンドロール	1	18.9 ± 1.2	$37.6 \pm 2.0^{**}$
	3	$26.1 \pm 2.3^{*}$	$46.2 \pm 3.4^{***}$
アテノロール	3	15.9 ± 0.6	31.2 ± 2.6
	10	19.5 ± 1.3	$37.5 \pm 2.2^{**}$

($n=5$, 平均 $\pm$ S.E.) 対コントロール: $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$

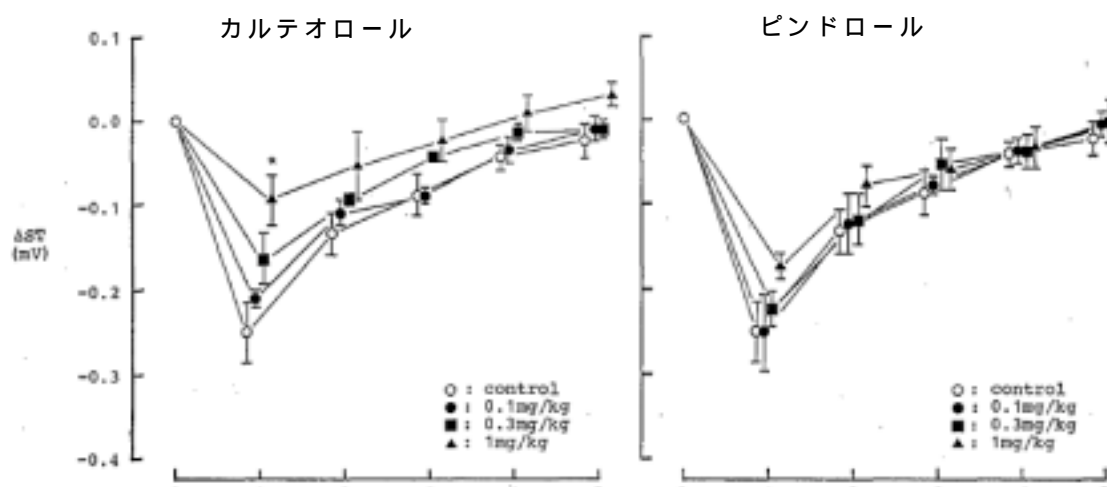
(5) 抗狭心症作用

< 試験方法 >

雄 Donryu 系 ラット に 被 検 溶 液 を 静 脈 内 に 投 与 し、その 後 バソ プレッシン (0.21U/kg) を 静 脈 内 に 注 入 し、バソ プレッシン 投 与 前 お よ び 投 与 1、2、3、4 お よ び 5 分 後 に 心 電 図 を 記 録 し、ST 下 降 度 (mV) を 求 め た。比 較 対 照 薬 と し て、ピ ン ド ロ ー ル、ア テ ノ ロ ー ル お よ び プ ロ プ ラ ノ ロ ー ル を 使 用 し た。

< 実 験 結 果 >

カルテオロール塩酸塩 (0.1 ~ 1mg/kg, i.v.) はラットのバソプレシン誘発狭心症に対し心電図 ST 下降を用量依存的に抑制し、抗狭心症作用が認められた。



(n=5、平均 ± S.E.) 対コントロール : *P<0.05

Fig. ラットにおけるカルテオロールとピンドロールのバソプレッシン誘発 ST 下降に対する作用

7. 薬物動態に関する項目

7-1. 血中濃度の推移・測定法

治療上有効な血中濃度

該当資料なし

最高血中濃度到達時間⁷⁾

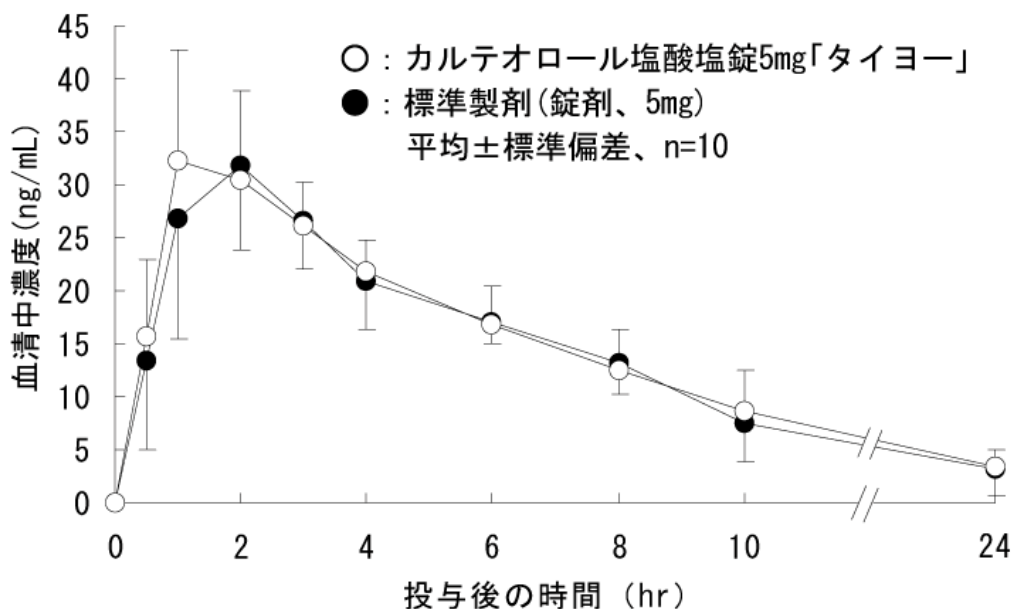
約 1.4 時間

通常用量での血中濃度⁷⁾

生物学的同等性試験

〔「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱いについて」(昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号)に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」による〕

カルテオロール塩酸塩錠 5mg「タイヨー」と標準製剤を、2 剤 2 期のクロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠(カルテオロール塩酸塩として 10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して、HPLC 法に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、C_{max})について統計解析を行った結果、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=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
カルテオロール塩酸塩錠 5mg「タイヨー」	10	272.3 ± 49.2	35.1 ± 6.3	1.4 ± 0.7	8.3 ± 3.1
標準製剤 (錠剤、5mg)	10	259.9 ± 48.4	35.2 ± 5.3	1.8 ± 0.6	8.4 ± 4.9

血清中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

7 - 2 .薬物速度論的パラメータ

吸収速度定数

該当資料なし

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

消失速度定数

該当資料なし

クリアランス

該当資料なし

分布容積

該当資料なし

血漿蛋白結合率

該当資料なし

7 - 3 .吸収

該当資料なし

7 - 4 .分布

血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

胎児への移行性

該当資料なし

乳汁中への移行性

該当資料なし

髄液への移行性

該当資料なし

その他の組織への移行性

該当資料なし

7 - 5 .代謝

代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

7 - 6 .排泄

排泄部位

該当資料なし

排泄率

該当資料なし

排泄速度

該当資料なし

7 - 7 .透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

該当資料なし

直接血液灌流

該当資料なし

8 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8 - 1 . 警告内容とその理由

該当記載事項なし

8 - 2 . 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支筋収縮作用により、喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある〕
- (3)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〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある〕
- (4)高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅰ度、Ⅱ度）、洞不全症候群、洞房ブロックのある患者〔刺激伝導系に対し抑制的に作用し、症状を悪化させるおそれがある〕
- (5)心原性ショックの患者〔心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある〕
- (6)肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量抑制作用により、症状が悪化するおそれがある〕
- (7)うっ血性心不全のある患者〔心収縮力抑制作用により、症状が悪化するおそれがある〕
- (8)低血圧症の患者〔降圧作用により症状を悪化させるおそれがある〕
- (9)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）
- (10)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）

8 - 3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

8 - 4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「5 . 治療に関する項目」を参照すること

8 - 5 . 慎重投与内容とその理由

次の患者には慎重に投与すること

- (1) うっ血性心不全のおそれのある患者 [心収縮力抑制作用により、症状を悪化させるおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること]
- (2) 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、かつ症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること]
- (3) 徐脈、房室ブロック (度) のある患者 [心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある]
- (4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者 [薬物代謝の遅延等で副作用が出現するおそれがある]
- (5) 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) [末梢血管収縮作用により、症状が悪化するおそれがある]
- (6) 甲状腺中毒症の患者 [頻脈等の中毒症状をマスクすることがある] [「重要な基本的注意」の項(3)参照]
- (7) 異型狭心症の患者 [類薬で症状を悪化させたとの報告がある]
- (8) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (9) 小児 (「小児等への投与」の項参照)

8 - 6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピン硫酸塩水和物を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 類似化合物 (プロプラノロール塩酸塩) 使用中の狭心症の患者で、急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (3) 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、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- (4) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (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) には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8 - 7 . 相互作用

併用禁忌とその理由（併用しないこと）

該当記載事項なし

併用注意とその理由（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	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に交感神経抑制作用を増強させる。
血糖降下剤 インスリン トルブタミド アセトヘキサミド 等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、 β 遮断作用により低血糖の回復を遅れさせる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には用量に注意すること。	相互に作用が増強される。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 β 遮断剤を先に中止し、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩を徐々に減量すること。	クロニジン塩酸塩は α_2 受容体を選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコラミンの上昇が起こる。この時、 β 受容体遮断薬を併用すると上昇したカテコラミンの作用のうち、 β 受容体刺激作用が遮断され、 α 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こるおそれがある。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予想される。
クラス 抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド プロカインアミド塩酸塩 アジマリン 等	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に心機能抑制作用を増強させる。
ジギタリス製剤	徐脈、房室ブロック等の伝導障害があらわれるおそれがあるので、心機能に注意すること。	相加的に心刺激伝導抑制作用を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、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。
降圧作用を有する他の薬剤 降圧剤 硝酸剤 等	降圧作用が増強するおそれがある。 併用する場合には、用量に注意すること。	降圧作用を増強させる。

8 - 8 . 副作用

副作用の概要

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）と初期症状

- (1) 循環器 房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止等の高度の徐脈性不整脈、うっ血性心不全（又はその悪化）、冠攣縮性狭心症等があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、必要に応じ、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 失神 高度な徐脈に伴う失神があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻 度 不 明
循環器	めまい・ふらつき・立ちくらみ、徐脈、動悸、息切れ、低血圧、胸痛等
精神神経系	頭痛・頭重感、眠気、不眠、振戦、耳鳴、抑うつ感、不安感、悪夢、耳の蟻走感等
消化器	腹部不快感、嘔気、下痢、食欲不振、腹痛、便秘、鼓腸、口内炎等
呼吸器	呼吸困難、咳・痰、喘息様症状、上気道閉塞感等
眼	目がしょぼつく、霧視、涙液分泌減少 ^{注1)} 等
過敏症 ^{注2)}	皮疹、皮膚掻痒感等
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH の上昇
その他	倦怠感、脱力感、浮腫、ほてり、疲労感、頻尿、筋肉痛 ^{注2)} 、血糖値の低下、総コレステロール値の上昇、手足のしびれ、下肢冷感、発汗、腓腸筋痙攣（こむらがり） ^{注2)} 、血清 CK (CPK) 値の上昇

注 1) β 遮断剤の投与により発現したとの報告があるので、このような場合には投与を中止すること。

注 2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8 - 2(1)(2)、8 - 8 2)「過敏症」の項参照

8 - 9 . 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少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。

- (1) 高齢者では一般に過度の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）
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

8 - 10. 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]
- (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）で乳汁中へ移行することが報告されている]

8 - 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。[小児用カルテオロール塩酸塩製剤で、低血糖による意識障害、痙攣が報告されている。低血糖症状があらわれた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察すること]

8 - 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

8 - 13. 過量投与

- (1) 徴候・症状：過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。
- (2) 処置：過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、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、下記等の適切な処置を行うこと。
 - 1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプロテレノール等の投与や心臓ペースングを適用すること。
 - 2) 心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
 - 3) 気管支痙攣： β_2 刺激剤又はアミノフィリン水和物を静注等の投与や補助呼吸を適用すること。これらの処置の間は常に観察下におくこと。

8 - 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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）

8 - 15. その他の注意

β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告がある。

8 - 16. その他

該当記載事項なし

9 . 非臨床試験に関する項目

9 - 1 . 一般薬理

該当資料なし

9 - 2 . 毒性

単回投与毒性試験

該当資料なし

反復投与毒性試験

該当資料なし

生殖発生毒性試験

該当資料なし

その他の特殊毒性

該当資料なし

10 . 取扱い上の注意等に関する項目

10 - 1 . 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年

10 - 2 . 貯法・保存条件

室温・気密容器保存

10 - 3 . 薬剤取扱い上の注意点

- 規制区分：指定医薬品、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）

- 取扱い上の注意：

安定性試験結果の概要²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、カルテオロール塩酸塩錠 5mg「タイヨー」は通常の市場流通下において安定であることが推測された。

10 - 4 . 承認条件

該当しない

10 - 5 . 包装

PTP 包装：100 錠（10 錠×10）

10 - 6 . 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミケラン錠 5mg（大塚製薬）

同 効 薬：プロプラノロール塩酸塩製剤、ピンドロール製剤、アテノロール製剤

10 - 7 . 国際誕生年月日

該当しない

10 - 8 . 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008 年 10 月 7 日

承認番号：22000AMX02300000

10 - 9 . 薬価基準収載年月日

2008 年 3 月 24 日

10 - 10 . 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10 - 11 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価結果公示日：2000 年 5 月 11 日

10 - 12 . 再審査期間

該当しない

10 - 13 . 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による薬剤投与期間の制限をうけない。

10 - 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
2123005F1230

10 - 15. 保険給付上の注意
本剤は保険診療上の後発医薬品である。

11 . 文 献

11 - 1 . 引用文献

- 1)日本公定書協会編：“医療用医薬品 品質情報集” No.4 , 2000
- 2)大洋薬品工業(株)社内資料（安定性試験）
- 3)大洋薬品工業(株)社内資料（安定性試験）
- 4)大洋薬品工業(株)社内資料（安定性試験）
- 5)大洋薬品工業(株)社内資料（溶出試験）
- 6)大洋薬品工業(株)社内資料（薬効薬理試験）
- 7)大洋薬品工業(株)社内資料（生物学的同等性試験）

11 - 2 . その他の参考文献

特になし

12 . 参考資料

12 - 1 . 主な外国での発売状況 該当しない

13 . 備 考

13 - 1 . その他の関連資料 特になし

<文献請求先>

大洋薬品工業株式会社 タイヨー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 - 080 - 601 FAX (052) 459 - 2853