

◎アーチスト錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】カルベジロール (U) Carvedilol 【分類】高血圧・狭心症治療剤, 慢性心不全治療剤 [α β 遮断薬]

【単位】△1.25mg・◎2.5mg・◎10mg・▼20mg/錠

【常用量】■高血圧: 10~20mg/日 ■狭心症: 20mg/日 ■慢性心不全: 2.5~10mg/日

【用法】■高血圧・狭心症: 1日1回 ■慢性心不全: 1日2回 [ACE-I, 利尿薬, ジギタリスの基礎治療に併用]

【透析患者への投与方法】減量の必要なし (1,3,5)

【その他の報告】低心機能例には低用量隔日投与による導入も選択肢 (平位有恒, 他: Circ J 66 (suppl 2) :S965, 2002)

HD 患者の1年間のアウトカム評価 (死亡, CV 死, HD 間血圧低下) ではメトプロロールに比べて有意にリスクが高く, HD 中の血圧が低下しやすいことが影響している可能性 (Assimon MM, et al: Am J Kidney Dis 72: 337-348, 2018 PMID: 29653770)

高血圧管理においてはメトプロロールよりも有用であった (Chandra A, et al: Int Urol Nephrol 2021 PMID: 33387227)

【保存期 CKD 患者への投与方法】減量の必要なし (1,3,5,12)

【その他の報告】Ccr<10mL/min : 75%に減量 (10) 腎障害時にはAUCが増加 (U) 腎機能障害は副作用発現のリスクとなる (飯塚智子, 他: 臨床医薬 23: 889-906, 2007) 腎障害患者では繰り返し投与により R 体が蓄積するが, β 遮断作用を有する S 体は蓄積しない (Gehr TWB, et al: Eur J Clin Pharmacol 55: 269-77,1999) 腎不全で血中濃度が上昇する可能性もある (12)

【特徴】β受容体遮断作用に加えα受容体遮断作用による血管拡張作用をも有する。他のβ遮断薬と異なり総末梢血管抵抗および主要臓器の血管抵抗を維持、減少させインスリン感受性を高め、腎血流量にも変化がないため腎保護作用がある。抗酸化作用が強く心筋梗塞後の壊死を抑制する。虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全に対する少量療法の有用性が認められている。

【主な副作用・毒性】心不全増悪、肝機能障害、黄疸、徐脈、低血圧、息切れ、めまい、SJS、TEN、アナフィラキシー、顔面潮紅、房室ブロック、喘息様症状、眠気、けん怠感、頭痛、消化器症状、急性腎不全、血糖値上昇、頻尿、霧視、浮腫、ED など

【安全性に関する情報】過度の徐脈ではアトロピン、イソプレナリン、心臓ペースティングなどを適用 (1)

【吸収】80%、食事の影響は受けない (1) Ka7.266/hr (1)

【F】22~24% (1) 25% (10) S 体 25%, R 体 31%、肝硬変で上昇 (13) 吸収率は高いが初回通過効果を受け 25~35% (U)

【tmax】0.9hr (1) 食後で 2.6hr (1) 1.3hr (13) 【Cmax】健常者に 12.5mg を 1 日 2 回、1 週間経口投与時の Cmax は 105ng/mL (13)

【代謝】CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 が関与して代謝 (1) 主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体で、脱メチル体の M2 の呼吸・循環器系への作用は未変化体と同等だが血漿での存在比は 1/8 と低い。胆汁排泄されたものは肝臓循環する (1) 3 つの活性代謝物が生成し、α受容体遮断作用は未変化体より弱いが、4' 水酸化フェニル体のβ受容体遮断作用は 13 倍高いという報告もある (U) α遮断作用は R 体と S 体で差がなく、β遮断作用は R 体よりも S 体が強い (Bartsch W, et al: Eur J Clin Pharmacol 38: S104-7,1990) P-gp の基質になる (1)

【排泄】尿中未変化体排泄率約 0.2% [po, 48hr まで] (1) 2%以下 (12,13) 糞中未変化体排泄率: 22.7% (1)

【CL】8.7mL/min/kg、肝硬変で低下 (13) 35.3L/hr (1) 【非腎 CL/総 CL】98% (10)

【t1/2】4.26hr (10mg) ~8.03hr (20mg) (1) 5.8hr (10) 4~8hr (11) 2.2hr (13) 5~10hr 腎不全でも同じ (12) 7~10hr (U) ke=0.815/hr (1)

【蛋白結合率】94.2~96.1% (1) 95% (12,13) 98% [Alb] (U)

【Vd】247~347L/man、用量増加とともに増大傾向を示す (1) 1.5~2.0L/kg (10) 1.5L/kg、肝硬変で増大 (13) 1.2~1.8L/kg (12) 115L/man (U) 1.5~2.0L/kg (Wood AJ, et al: N Engl J Med 339: 1759-65, 1998)

【MW】406.5

【透析性】除去されない (U) QB 300mL/min 台にて透析クリアランス 24mL/min と、β遮断薬の中では低い (Tieu A, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2018 PMID: 29519953)

【TDM のポイント】TDM の対象にならない

【薬物動態】Cmax, AUC の R 体と S 体の比は約 2~3 (1) CYP2D6 の遺伝的多型と小腸の P-gp, MRP2 発現量が薬物動態の個人差を説明 (Giessmann T, et al: Clin Pharmacol Ther 75: 213-22, 2004)

【OW 係数】3.8 (11) 184.2 [1-オクタノール水系, pH7.1] (1) 【pKa】7.8 (1)

【相互作用】ジゴキシンの血中濃度を用量依存的に増加させる (1) リファンピシンによるカルベジロールの血中濃度低下は腸管 P-gp, MPR2 の誘導であり CYP2D6 関連ではない (Giessmann T, et al: Clin Pharmacol Ther 75: 213-222, 2004) アミオダロン活性代謝物のデスエチルアミオダロンは CYP2C9 阻害によりカルベジロールの S 体クリアランスを低下させる (Fukumoto K, et al: Drug Metab Pharmacokinet 20: 423-327, 2005) CYP2D6 阻害剤 [パロキセチンなど] によるカルベジロールの血中濃度上昇 (1)

【肝疾患患者における情報】門脈圧亢進症に対してプロプラノーロールよりも効果的である可能性 (Sinagra E, et al: Aliment Pharmacol Ther 39: 557-68, 2014)

【主な臨床報告】

CKD を合併した CHF 患者の予後や心イベント抑制効果がある (Wali RK, et al: Circ Heart Fail 4: 18-26, 2011 PMID: 21036889)

収縮不全 (EF<45%) を有する 13 名の HD 患者に HD 時に 5mg を 2 年間投与して心機能の改善を認めた (Nakayama M, J Cardiol 47: 285-91, 2006 PMID: 16800371)

【備考】受容体遮断比 α : β = 1 : 8 (1) DCM 患者の心機能だけでなくインスリン抵抗性を改善する可能性がある (Hara Y, et al: Circ J 67: 701-704, 2003)

【更新日】20210801

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各業務の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。