

カルベジロール及びビソプロロールの「使用上の注意」の改訂について

令和6年3月26日
医薬安全対策課

1. 品目概要

<カルベジロール>

- [一般名] カルベジロール
[販売名] アーチスト錠 1.25mg、同錠 2.5mg、同錠 10mg、同錠 20mg 他
[承認取得者] 第一三共株式会社 他
[効能・効果] ○10mg、20mg :
本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症
○1.25mg、2.5mg、10mg :
次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
○2.5mg、10mg、20mg :
頻脈性心房細動

<ビソプロロールフマル酸及びビソプロロール（以下両成分を合わせて「ビソプロロール」という。）>

- [一般名] ① ビソプロロールフマル酸塩
② ビソプロロール
[販売名] ① メインテート錠 0.625mg、同錠 2.5mg、同錠 5mg 他
② ビソノテープ 2mg、同テープ 4mg、同テープ 8mg 他
[承認取得者] ① 田辺三菱製薬株式会社 他
② トーアエイヨー株式会社 他
[効能・効果] ①
○2.5mg、5mg :
本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動
○0.625mg、2.5mg、5mg :
次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
②
○4mg、8mg :
本態性高血圧症（軽症～中等症）
○2mg、4mg、8mg :
頻脈性心房細動

2. 経緯

- 国立研究開発法人国立成育医療研究センターでは、厚生労働省の委託事業として、医師、薬剤師、動物試験の専門家等で構成されるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、同センターが運営する「妊娠と薬情報センター」における相談事業により収集された情報等を踏まえ、妊婦等への医薬品投与に関する情報の電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）への反映を検討し、その結果を取りまとめた報告書を作成している。

- β 遮断薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬含む）のうち、カルベジロール及びビソプロロール（以下「両剤」という。）は虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全の適応を有し、収縮不全を伴う心不全や頻脈性心房細動への使用が推奨されている製剤であるが、以下の理由により、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」には投与しないこととされ、先発医薬品の製造販売承認時より禁忌に設定されている。

<カルベジロール> 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こと及びヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと

<ビソプロロール> 動物実験で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されていたこと

- 今般、WGにより、両剤について、添付文書の禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」の適正性が検討された。その結果、両剤ともに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に関しては、「禁忌」の項から削除し、「妊婦への投与」の項において治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起を記載することが適切であるとの報告書（以下「WG報告書」という。）が取りまとめられた（資料1-2別添2及び資料1-3別添2）。
- WG報告書を受け、当課が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に両剤の妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査を依頼したところ、機構により、当該依頼に基づく調査及び電子添文改訂の必要性の検討が行われ、調査結果報告書がそれぞれ取りまとめられた（資料1-2及び資料1-3）。

3. WG報告書を踏まえた機構の調査結果

<医療上のニーズ>

- 慢性心不全に関して、国内ガイドラインにおける両剤又は β 遮断薬の臨床的な位置付けを踏まえると、慢性心不全の妊婦での両剤又は β 遮断薬の医療上のニーズが考えられ、そのニーズは高齢出産の増加、先天性心疾患患者の予後の改善等から高まってきている。しかしながら、現行妊婦に投与可能な β 遮断薬（アテノロール、プロプラノロール、ラベタロール等）には慢性心不全の適応がなく、当該ニーズに対応する医薬品は現状においても十分とは言えない（資料1-2 5ページ及び資料1-3 5ページ）。
- 慢性心不全以外の両剤の各適応症（頻脈性心房細動、本態性高血圧症、腎実質性高血圧、狭心症、心室性期外収縮）についても、国内ガイドラインにおける両剤又は β 遮断薬の臨床的な位置付けを踏まえると、妊婦に対しても両剤の医療上のニーズが考えられ、慢性心不全同様、そのニーズは高まってきている（資料1-2 5ページ及び資料1-3 6ページ）。

<国内外のガイドラインや文献等における安全性に関する情報>

- 妊婦への両剤の使用に関しては、国内ガイドラインでは「カルベジロールとビソプロロールは妊娠中期以降では胎児発育不全や新生児 β 遮断症状のリスクとなるものの、妊娠初期の催奇形性や胎児毒性は否定的である」と記載されている（資料1-2 5ページ及び資料1-3 6ページ）。また、妊婦への β 遮断薬の使用に関して、国内ガイドラインにおいては、関連記載がある場合は「おそらく安全」とされており、欧米のガイドラインでは安全である旨（generally safe/a favorable safety profile）が記載されている（資料1-2 5ページ及び資料1-3 6ページ）。
- 両剤ともに、妊婦禁忌の設定理由とされている以下の疾患等について、ヒトでそのリスクを示唆する疫学研究結果は得られていない。
 - <カルベジロール> ラットでの骨格異常及び黄体関連事象（資料1-2 5ページ）
 - <ビソプロロール> 動物実験での胎児致死（資料1-3 6ページ）
- ビソプロロールについて、妊婦禁忌の設定理由とされている胎児・新生児の発育不全に関しては、ヒトでもリスクを示唆する疫学研究が報告されているが、胎児及び新生児の発育不全は、母体及び児の状態を観察し適切な処置を行うことで、臨床的に管理可能である（資料1-3 6ページ）。

<海外添付文書>

- 海外添付文書（米国、英国、カナダ、オーストラリア）において、両剤の妊

婦への使用は禁忌とされておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされている（資料 1-2 5 ページ及び資料 1-3 6 ページ）

<その他>

○ WGの文献調査等において、妊婦禁忌の設定理由とされている疾患の他に、胎児・新生児毒性（低血糖、哺乳不良、徐脈等）及び催奇形性（心奇形）を示唆する報告があるものの、以下の点から、現時点ではこれらの事象を根拠に両剤を引き続き妊婦禁忌とする必要性は乏しいと考えられる。ただし、これらの事象については、適切な注意喚起並びに情報提供を行った上で、引き続き副作用症例報告、公表文献の収集等の医薬品安全性監視活動を継続し、必要に応じ措置を検討する。（資料 1-2 6 ページ及び資料 1-3 6 ページ）

- ・ 胎児・新生児毒性（低血糖、哺乳不良、徐脈等）を示唆する報告があるが、母体及び児の状態を観察し適切な処置を行うことで、これらは臨床的に管理可能である。
- ・ 催奇形（心奇形）リスクを示唆する文献報告があったが、相反する文献報告もあり、催奇形（心奇形）リスクに関しては見解が一致していない。

4. 対応方針

以上を踏まえ、両剤について、以下の改訂を行ってはどうか（改訂案¹：資料 1-2 別添 4 及び資料 1-3 別添 4）。

- ・ 添付文書の禁忌から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与すること」の注意事項を記載する。
- ・ 上記の注意事項に加え、投与に際して母体及び胎児・新生児の状態を観察し異常が認められた場合には適切な処置を行う旨の注意喚起、文献や副作用報告で報告されている事象の情報提供を行う。

¹ 動物試験における記載について、所要の記載整備も合わせて実施。

<カルベジロール> ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験の臨床用量の約 900 倍（300mg/kg）の記載について、臨床での最大投与用量 20 mg は、ヒト体重を 60 kg とした場合、0.33 mg/kg に相当するため、ラットにおける投与量 300 mg/kg の約 900 倍量として算出されたものであった。そのため、体表面積換算に基づくヒト相当投与量（HED）による臨床用量との比（約 150 倍）の記載に修正。
<ビソプロロール> 報告されている有害事象は高用量投与に限られているため、それが分かるよう安全域を追記（本剤の最大臨床用量の 5 mg と動物試験における体表面積換算した無毒性量（体表面積換算に基づくヒト等価用量）との比較による）。