

使用上の注意改訂のお知らせ

2024年4月

沢井製薬株式会社

慢性心不全治療剤

処方箋医薬品

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠1.25mg「サワイ」

持続性 高血圧・狭心症治療剤 / 慢性心不全治療剤 / 頻脈性心房細動治療剤

処方箋医薬品

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠10mg「サワイ」

慢性心不全治療剤 / 頻脈性心房細動治療剤

処方箋医薬品

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠2.5mg「サワイ」

持続性 高血圧・狭心症治療剤 / 頻脈性心房細動治療剤

処方箋医薬品

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠20mg「サワイ」選択的 β_1 遮断剤

処方箋医薬品

日本薬局方 ビソプロロールフマル酸塩錠

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」**ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」****ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」**

この度、下記のとおり使用上の注意を改訂致しますので、お知らせ申し上げます。

1. 改訂内容

・カルベジロール錠1.25mg/2.5mg/10mg/20mg「サワイ」

(―― 部、取り消し線部：通知に基づく改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 〈該当項目削除〉</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。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、体表面積換算で臨床用量の約150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。</p>	<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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。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。[2.9参照]</p>

(次頁につづく)



● **ビソプロロール fumarate 0.625mg/2.5mg/ 5 mg「サワイ」**

(— 部、取り消し線(—)部：通知に基づく改訂箇所、取り消し点線(-----)部：自主改訂箇所)

改 訂 後	改 訂 前												
<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) (該当項目削除)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている(安全域^{注)}：ラット胎児で58倍、ウサギ胎児で39倍、ラット新生児で19倍)。 注)本剤の最大臨床用量の5mg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。</p> <p>10. 相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血糖降下剤 インスリン製剤 等</td> <td>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。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。</td> <td>β₂遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血糖降下剤 インスリン製剤 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。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β ₂ 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。	<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 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。動物実験(ラット、ウサギ)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。[2.9参照]</p> <p>10. 相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血糖降下剤 インスリン製剤 -トルブタミド等</td> <td>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。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。</td> <td>β₂遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血糖降下剤 インスリン製剤 -トルブタミド等	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。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β ₂ 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
血糖降下剤 インスリン製剤 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。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β ₂ 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
血糖降下剤 インスリン製剤 -トルブタミド等	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。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β ₂ 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。											

2. 改訂理由

●厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知(令和6年4月9日付)に基づく改訂

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す。両剤の妊婦等への使用については、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」が禁忌とされてきましたが、今般、妊婦等に係る禁忌の適正性が検討されました。

厚生労働省の事業として設置された「妊娠と薬情報センター」のワーキンググループ(以下、「WG」)は、報告書を取りまとめ、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ついて、「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判断しました。

WG報告書を受け、医薬品医療機器総合機構により電子添文改訂の必要性についての調査・検討が行われ、令和5年度第16回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会にて検討された結果、上記提案が了承され、今回の改訂に関する通知が発出されました。

*ビソプロロールフマル酸塩及びビソプロロールの両成分を合わせて「ビソプロロール」という。

●自主改訂

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg/2.5mg/ 5 mg「サワイ」

相互作用相手薬の販売中止に基づき、改訂致しました。

3. 調査結果

- 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。
- 慢性心不全以外の両剤の各適応症についても、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。
- 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。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。
- 妊婦禁忌の設定理由とされている骨格異常及び黄体関連事象(カルベジロール)、胎児致死(ビソプロロール)に関して、ヒトでそれらのリスクを示唆する疫学研究結果は得られていない。
- ビソプロロールの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。しかしながら、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は臨床的に管理可能である。
- 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。

また、医薬品医療機器総合機構は、以下の点から、現時点ではこれらの知見に基づき両剤に妊婦禁忌を改めて設定する必要性は乏しいと考えるが、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こととしました。

- 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)リスクを示唆する報告があるが、相反する報告もあり、催奇形(心奇形)リスクに関しては見解が一致していない。

両剤を妊婦等にご使用される場合は、これらの情報をもとに投与の可否についてご検討いただき、適正使用をお願い申し上げます。

<参考情報>

令和5年度第16回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_38855.html



改訂後の電子添文につきましては、医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://www.pmda.go.jp>)および弊社の医療関係者向け総合情報サイト(<https://med.sawai.co.jp>)に掲載しております。

カルベジロール錠 1.25mg/2.5mg/10mg/20mg「サワイ」

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg/2.5mg/5mg「サワイ」



(01)14987080679018



(01)14987080003714

沢井製薬株式会社 大阪市淀川区宮原5丁目 2-30
TEL : 0120-381-999