

2

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

1. はじめに

妊娠中に医薬品を使用する場合は母体だけでなく胎児への影響にも注意する必要があります。一方で、妊娠中の安全性に関する情報が入手しにくいことから、持病で薬物治療をしている女性が妊娠に積極的になれない、必要な薬を中止してしまうなど望ましくない行動につながったり、さらには妊娠していることに気づかずに薬を使用した女性が妊娠継続について悩む例がみられます。

平成17年に厚生労働省により国立成育医療研究センター内に「妊娠と薬情報センター」（以下「センター」という。）が設置され、医薬品が母体や胎児に与える影響について最新のエビデンスを収集・評価し、それに基づいて、妊婦あるいは妊娠を希望している女性の相談に応じる業務を実施してきました。

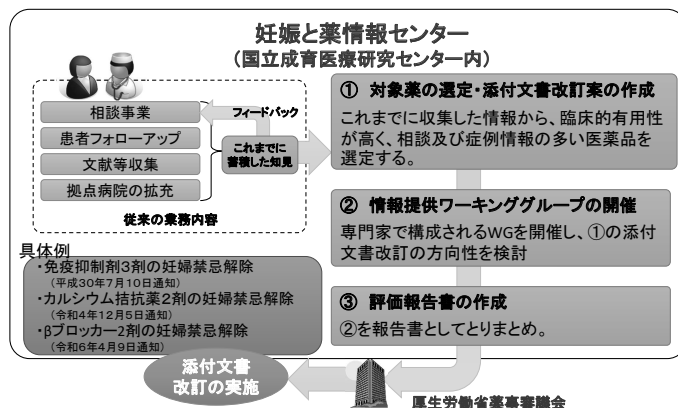
また、平成28年度からはこれまでにセンターに集積された情報の整理・評価を行い、妊産婦等への医薬品投与に関する情報の添付文書への反映を推進する取組を行っています。本取組では、専門家が参加するワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、候補医薬品を選定のうえ、これまでの集積情報の整理・評価を行い、当該医薬品の添付文書の改訂案を報告書として取りまとめることとされています（図1）。

今般、 β 遮断薬のうち、カルベジロール、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。）について、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）における審議を踏まえ、両剤の禁忌等に係る記載について見直しを行いましたので、その内容を紹介します。

（図1）

妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業

妊娠と薬情報センターに、添付文書の改訂案を検討するためのワーキンググループを設置し、これまでの集積情報の整理・評価を行い、妊産婦・授乳婦への投与に関する情報の添付文書への反映に向けた事業を平成28年度から開始。



2. WGでの検討内容について

カルベジロールは本態性高血圧症，腎実質性高血圧症，狭心症，虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全，頻脈性心房細動を効能・効果として本邦で製造販売承認されていますが，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倍で黄体数の減少及び骨格異常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から，先発医薬品の製造販売承認時より「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与が禁忌とされています。

また，ビソプロロールは，本態性高血圧症，狭心症，心室性期外収縮，虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全，頻脈性心房細動を効能・効果^{*}として本邦で製造販売承認されていますが，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から，先発医薬品の製造販売承認時より「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与が禁忌とされています。

これに対し，慢性心不全の妊婦でカルベジロール及びビソプロロール（以下，「両剤」という，）を含む 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おり，その一方で，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いこと，また，それ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，妊婦に対して両剤の医療上のニーズが考えられたことから，WGにより妊産婦等に係る禁忌の適正性が検討されました。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，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が取りまとめられました。

- （※）ビソプロロールフマル酸の効能・効果は，本態性高血圧症，狭心症，心室性期外収縮，虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全，頻脈性心房細動
ビソプロロールの効能・効果は，本態性高血圧症と頻脈性心房細動

3. 安全対策調査会での検討内容について

今般，WGでの検討内容及びWG報告書を受けて実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の調査結果を踏まえ，令和6年3月26日に実施された令和5年度第16回安全対策調査会にて審議を行い，両剤について以下のとおり改訂を行って差し支えないと判断されました。

- 「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し，「妊婦」の項に「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」の注意事項を追記する。
- 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。

4. おわりに

今回の添付文書の改訂は、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対し、一律禁止とされていたカルベジロールやビソプロロールの服用を無条件に行えるようにするものではなく、これらの医薬品を処方する医師が患者の疾患の状態等を十分に観察し、治療上の有益性及び危険性を十分勘案した上で投与の可否を慎重に判断していただく必要があります。医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただくとともに、引き続きこれらの医薬品の適正使用にご協力をお願いいたします。

5. 参考

○妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業について

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/ninshin_00002.html

○令和5年度第16回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和6年3月26日開催）資料1-1～1-3

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

○「使用上の注意」の改訂について（令和6年4月9日付医薬安発0409第1号）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11125000/001242432.pdf>