

## 調査結果報告書

平成 23 年 6 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目の概要

【一般名】	ラベタロール塩酸塩
【販売名】	別添 1 のとおり
【承認取得者】	別添 1 のとおり
【効能・効果】	別添 1 のとおり
【用法・用量】	別添 1 のとおり
【備考】	特になし
【調査担当部】	安全第二部

## II. これまでの経緯

## 1. 国内における状況

ラベタロール塩酸塩（以下「本剤」という。）は、昭和 58 年 2 月に販売が開始され、現在、「本態性高血圧症」及び「褐色細胞腫による高血圧症」の効能・効果を有する  $\alpha\beta$  遮断性降圧薬として用いられている。

本剤の「使用上の注意」の「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が記載された背景については、以下のとおりである。

承認申請時に提出された資料によると、ラット経口投与における妊娠前及び妊娠初期投与試験では 150 mg/kg/日以下の投与量において、あるいは器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験では 50 mg/kg/日以下の投与量において、繁殖能に及ぼす影響、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。また、ウサギ経口投与における器官形成期投与試験では、100 mg/kg/日以下の投与量において、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。しかしながら、ヒトにおける使用経験が少ないことを考慮し、【妊婦・授乳婦への投与】の項に「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。」と記載され、現在の添付文書の禁忌に相当する【次の患者には投与しないこと】の項に「妊婦」は記載されなかった。

その後、平成元年 1 月に本剤に係る再審査申請が行われ、同時期に  $\beta$  ブロッカー（メトプロロール酒石酸塩及びピンドロール）の再審査も行われており、いずれも【妊婦・授乳婦への投与】は同様の記載となっていたことから、厚生省（現厚生労働省）での審議の結果、 $\beta$  遮断作用を持つ薬剤はすべて表現が統一され、【次の患者には投与しないこと】の項に「妊婦」の記載をするよう指示され、追記するに至った。なお、再審査申請資料においては、使用成績調査期間に得られた 10,190 例中、妊婦に本剤を投与した例は 3 例あり、2 例が追跡調査可能であった。結果、その 2 例の児に異常は認められていなかった。

平成 18 年 2 月に社団法人日本産科婦人科学会から「塩酸ラベタロール錠の妊産婦への投与についての要望」（別添 2）が厚生労働省医薬食品局安全対策課に提出されたことを踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構」という。）は、本剤における当該禁忌事項の解除の妥当性について検討を行った。

## 2. 海外における状況

米国、英国、カナダ、オーストラリア等における本剤の添付文書の記載状況を確認した。なお、国内において、本剤は錠剤のみ承認されているため、錠剤での記載状況を確認した（別添 3）。

米国においては、妊婦は禁忌に設定されていない。ラット及びウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ 6 倍と 4 倍の経口投与量で催奇形性は認められず、ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の投与量を静脈内投与したところ、本剤による胎児への有害作用は認められなかった。しかし、妊婦における適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されておらず、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下「FDA」という。）による薬剤胎児危険度分類基準（FDA Pregnancy Category）では、カテゴリー C（動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされており、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物）とされている。

また、英国においては、妊婦における高血圧症「Hypertension in Pregnancy」が適応症として承認されているが、本剤を妊娠第 1 三半期の妊婦に投与する場合には、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とされている。

カナダにおいても、妊婦は禁忌に設定されていないが、妊娠中の投与における本剤の安全性は確立しておらず、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合に投与するという記載になっている。

オーストラリアにおいては、妊娠初期「early pregnancy」のみ本剤の投与は禁忌である。ラット及びウサギにおける催奇形性は見られなかったが、50mg/kg の経口投与で胚致死作用が認められているとされている。妊娠後期及び分娩中における投与においては、胎児及び新生児に徐脈を引き起こす可能性があり、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合に投与するとされている。なお、オーストラリア薬物評価委員会（Australian Drug Evaluation Committee、ADEC）における本剤の胎児危険度分類（Prescribing medicines in pregnancy - An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）は、カテゴリー C（催奇形性はないが、薬理作用によって胎児や新生児に可逆的な障害を与える、または与える可能性がある薬物）とされている。

## III. 機構における調査

### 1. ラベタロール塩酸塩の妊婦への使用に関する公表文献等、関連ガイドライン

#### (1) 公表文献等

本剤の妊婦への使用に係る安全性に関する文献について、動物試験に関する文献 6 報、臨床研究等に関する文献 43 報を収集・調査した（別添 4）。主なものは以下のとおりである。

## ア 動物試験

本剤の承認申請時に提出されたラット及びウサギの主な催奇形性試験 4 報を以下に示す。

- Wistar ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験。雌のラット（各群 20 匹）に、9 週齢から 2 週間と妊娠 7 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 300 mg/kg/日）し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。300 mg/kg/日を投与された母動物は、投与 4 日から帝王切開まで有意に体重増加の抑制が認められた。胎児においては、300mg/kg/日投与群で胚致死率が軽度増加傾向を示したが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。<sup>1</sup>
- 妊娠 Wistar ラット（各群 30 匹）に、妊娠 7 日から 17 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 350 mg/kg/日）し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、350mg/kg/日投与群で妊娠 15 日から分娩 4 日までの体重が低値であった。胎児においては、350mg/kg/日投与群で胚致死率の軽度の増加と体重の抑制傾向が、150mg/kg/日以上投与群で尾椎骨の骨化遅延が見られたが、催奇形性は認められなかった。出生児においては、350mg/kg/日投与群で出生時体重が軽度に抑制されたが、その他異常は認められなかった。<sup>2</sup>
- 日本白色種の妊娠ウサギ（各群 10 匹）に、妊娠 6 日から 18 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、100 及び 200mg/kg/日）し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、200mg/kg/日投与群で、投与中期から帝王切開時まで軽度の体重増加抑制が認められた。胎児においては、同投与量で胚致死率の軽度の増加傾向が認められたが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。<sup>3</sup>
- 妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）に、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 300 mg/kg/日）し、母動物及び児に及ぼす影響を検討した。母動物では、300mg/kg/日投与群で流産、流涙が発現し、難産や授乳期間中の死亡が認められた。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水量の低値が認められた。児では同投与量で生後 4 日までに死亡児が増加したが、4 日以降変化は見られなかった。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制が認められたが、発育分化、機能検査や外形、内臓及び骨格検査、繁殖能の検査に異常は認められなかった。<sup>4</sup>

また、他にも動物試験が行われ、その結果が報告されている。「Drugs in Pregnancy and Lactation」(Briggs GG ら, 2008, 8th ed) の動物試験の該当部分を以下に抜粋する。<sup>5</sup>

「ラベタロールはラットとウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ 6 倍と 4 倍の経口投与量で催奇形性は認められていない。しかしながら、ヒト最大投与量で胎児吸収の増加が両方の種で認められている。ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の量を静脈内投与したところ、本剤による胎児への有害作用は認められなかった。」

## イ 臨床研究等

催奇形性に関する疫学研究として、第 1 三半期の使用に係る疫学研究の報告は収集されなかった。

妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン 2009（日本妊娠高血圧学会編）によると、妊娠高血圧症候群に対して第一に使用が推奨されている降圧薬は、ヒドララジンの経口投与若しくはメチルドパの経口投与（効果不十分の場合、第二選択薬としてヒドララジン（静注）若しくはニカルジピン（持続静注））である。また、高血圧合併妊娠において、妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパである。<sup>6</sup>そこで、妊娠の第2三半期以降の本剤の有効性及び安全性に関しては、既存の治療と本剤投与における比較試験を中心に調査した。以下に主な報告の概要を示す。

- 重症の妊娠高血圧腎症と妊娠中の高血圧患者を対象とした、本剤とヒドララジンの無作為化比較試験。急性期の治療として、本剤静脈内投与群（10例は20mgを投与、拡張期血圧が100mmHg以下になるよう10分毎に10～50mgを投与する群、30例は20、40、80、80、80mgを10分毎に投与し累積投与量が300mgになるまで、または拡張期血圧が100mmHg以下になるよう投与：計40例）とヒドララジン静脈内投与群（拡張期血圧が100mmHg以下になるよう5mgを10分毎に投与：20例）で有効性及び安全性を比較検討した。結果、本剤投与群はヒドララジン投与群と比較して早く血圧降下作用が発現したが、血圧降下度はヒドララジン投与群の方が大きかった。これは血圧をコントロールするのに必要な本剤の量が患者間でかなり変動があったためと考えられた。本剤投与群では、分娩中に母体において過度の血圧低下や胎児の心拍数の変化等は認められなかった。また、出生後において、本剤投与群で新生児に徐脈や低血圧は認められなかったが、ヒドララジン投与群では2例に新生児仮死が認められた。<sup>7</sup>
- 妊娠26週以降の軽度～中等度妊娠高血圧症候群の患者を対象とした、本剤とメチルドパの無作為化比較試験。本剤投与群（100mgを1日3回投与：54例）とメチルドパ投与群（250mgを1日3回：50例）において、有効性及び安全性を比較検討した。結果、メチルドパ投与群の10例は蛋白尿が認められたが、本剤投与群では認められなかった。また、本剤投与群はメチルドパ投与群と比較して効果的に血圧をコントロールすることができ母体の副作用が少なかった。治療期間や妊娠期間は両群で同様の結果であった。胎児又は新生児における転帰（分娩中の胎児心拍数、アプガースコア、出生体重、新生児室での管理率、胎盤重量）については両群で差は認められなかった。<sup>8</sup>
- 高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期のリスクを評価している無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った（1966年12月～1997年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む）。解析の結果、軽症から中等度の高血圧の妊婦における、降圧薬の経口投与の無作為化比較試験は23報（1349例）収集された。大部分は中等度の高血圧患者であり、第2三半期の遅い時期または第3三半期の試験であった。各試験において、治療薬群は、 $\alpha\beta$  ブロッカー、Ca拮抗薬及び他の治療薬（ヒドララジン、クロニジン、ketanserin等）群、対照群は最も一般的に使用されるメチルドパ等の群であった。うち本剤の比較試験は5報含まれていた。23報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果及び周産期のアウトカムに差は認められなかった。

また、第3三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下

または経口投与の無作為化比較試験は 12 報 (570 例) 収集された。各試験において、治療薬群は、本剤、ニフェジピン (経口又は舌下)、メチルドパ、ウラピジル及び ketanserin 群、対照群はヒドララジン及び diazoxide 群であった。うち本剤の比較試験は 5 報含まれていた。12 報の検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。新生児徐脈に関しては、本剤の試験のみでの解析であった。また、本剤投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、本剤投与群は対照群 (ヒドララジン及び diazoxide) と比較して、母体において追加治療を必要とする例に差は認められなかったが、本剤投与群で母体の低血圧の発現は有意に少ない結果であった。<sup>9</sup>

- 妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドララジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験 (1966 年～2002 年 9 月に公表) を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21 報が条件に一致し、ニフェジピン、本剤、ketanserin、ウラピジル、エポプロステノール及び isradipine の比較試験であり、このうち、ヒドララジンと本剤の比較試験が 5 報含まれていた。両群で母体の持続的な重症高血圧の発現に差はなかったが、母体の低血圧を含む副作用の発現は本剤投与群の方が少なかった。胎児心拍数への悪影響及び死産については両群に差は認められなかった。<sup>10</sup>
- 軽症から中等度高血圧の妊婦を対象に、経口  $\beta$  ブロッカーの有効性等を検討するため、無作為化比較試験を用いてシステマティックレビューを行った。本剤を含む  $\beta$  ブロッカーと他の治療 (多くはメチルドパ、ヒドララジン等) を比較している試験は、18 報収集された。結果、両群で母体と周産期における有益性に差は認められなかった。また、本剤を含む  $\beta$  ブロッカー投与群は、他の治療薬投与群と比較して妊娠週に比して小さい児のリスクが低い結果 (Relative Risk : 0.69) であったが、95%信頼区間は 0.48-0.99 であった。<sup>11</sup>

本剤の予測可能な新生児への影響として、薬理学的作用から交感神経遮断症状が考えられるが、当該作用を検討している報告の概要を以下に示す。

- 出産前に少なくとも 7 日間本剤を投与されていた (最後の投与は出産 12 時間以内) 母親から出生した児 11 例と、正常血圧で未治療の母体から出生した児 11 例において、生後 72 時間にわたり交感神経遮断症状を比較検討した。結果、本剤の治療を受けた母親から出生した児は、軽度の一過性収縮期血圧低下を示したが、72 時間後には対照群との差は消失した。血糖値については正常範囲内であったが下限値付近であった。低血糖や低酸素症を起こした児は認められなかった。<sup>12</sup>

また、本剤投与後の母体及び胎児の血流に関する報告があり、以下に主な報告の概要を示す。

- 高血圧の妊婦 15 例を対象に、第 3 三半期に本剤 1 mg/kg を静脈内投与し、胎盤内の放射活性をシンチグラフィで測定した。子宮胎盤血流は本剤投与前と投与 30 分後に測定された。結果、投与後に母体の血圧は投与前と比較して有意に下がったにもかかわらず、

子宮胎盤血流の低下は見られなかった。<sup>13</sup>

- 妊娠高血圧腎症の妊婦を対象に、1～2週間、本剤を300～600 mg/日経口投与する群9例と、安静群10例に分け、止血帯なしで静脈血を採取し、血流レオロジー、血圧等を測定した。本剤投与群は投与前と投与後に、安静群は安静前と安静後に測定された。結果、本剤投与群では投与前と比較して投与後の血圧は有意に下降した。血流レオロジーについて、いずれの群でも変化は認められなかった。<sup>14</sup>
- 妊娠高血圧腎症の妊婦13例(妊娠30～39週で出産3～10日前)を対象に、本剤1 mg/kgを静脈内投与し、胎盤及び胎児の血流を測定した。血流は投与前と投与30～40分後に測定された。結果、母親の収縮期及び拡張期の動脈圧や平均の動脈圧は低下したが、母体及び胎児の脈拍に影響は認められなかった。胎児の絨毛間腔、胎児臍静脈及び下行大動脈にも影響しなかったが、胎盤の血管抵抗は減少した。<sup>15</sup>

## (2) 関連ガイドライン

### ア 国内ガイドライン

妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン2009において、妊娠高血圧症候群(妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないもの、pregnancy induced hypertension、以下「PIH」という。)の患者に降圧療法が推奨される状態として、以下の記載がある。<sup>6</sup>

「軽症高血圧のPIH妊婦に対し、原則として降圧薬療法を控える。重症高血圧のPIHに対しては母体脳血管障害の防止と早期発症型の妊娠継続を図るためにも降圧薬療法が必要である。」

そして、PIH管理の基本の項の高血圧薬物療法②に、妊婦に対して使用する降圧薬として以下の記載がある。

「第一選択薬のヒドララジン(経口)、あるいはメチルドパ、効果が不十分な場合には、第二選択薬として(静注)、あるいはニカルジピン(持続静注)、もしくはニフェジピン(長時間作用型錠剤;本邦妊婦禁忌薬)、ラベタロールに変更するか、またはラベタロール(経口)あるいはニフェジピン(経口)を第一選択薬に追加して用いる。ただし、重症妊娠高血圧症候群(PIH)に対する有益性が明らかなニフェジピン錠、ならびにラベタロールの投与に際しては、我が国では禁忌薬であるので十分な説明と同意が求められ、特に前者では過度な降圧にならないよう管理することが重要である。」

また、高血圧合併妊娠(妊娠前または妊娠20週以前に140/90 mmHg以上の高血圧を認め、分娩後も12週以降に高血圧が持続する場合)の管理においては、以下の内容が推奨されている。

「1. 降圧療法開始の判断は血圧の重症度、臓器障害の合併の有無によって異なる。

- ・軽症高血圧(血圧140～160/90～100 mmHg)で臓器障害のない一次性高血圧は経過観察してもよい。
- ・重症高血圧例(160～180/110 mmHg以上)では降圧薬投与を考慮し、軽症高血圧を降圧目標とする。

- ・臓器障害のある高血圧合併妊娠の場合は、重症高血圧および軽症高血圧でも降圧薬投与を考慮し、140/90 mmHg 未満（110～140/80～90 mmHg）を降圧目標とする。
2. 妊娠初期から長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパが推奨される。
    - ・妊娠中期以降または第二選択薬としては  $\alpha\beta$  ブロッカー、Ca 拮抗薬を考慮してもよいが、ニカルジピン注以外は添付文書上妊婦禁忌であり、十分な説明と同意が必要である。」

なお、当該ガイドラインにおいて、重症 PIH の薬物療法の選択肢の一つとして本剤が挙げられているが、胎児徐脈に注意すべきとの情報が掲載されている。

産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011 においては、D. 妊娠中期・後期の異常・処置の「CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは？」の項に、2. 入院後の管理として、メチルドパ、ヒドララジン以外に、以下の記載がある。<sup>16</sup>

「ニフェジピン、ラベタロール、ニカルジピンの経口投与も妊娠高血圧腎症時の降圧に有効で妊婦にも比較的安全に使用できる。しかし、保険適用はなく添付文書中では妊婦への投与は禁忌となっている。したがって、これら薬剤はインフォームドコンセント後に使用する。」

高血圧治療ガイドライン 2009 においては、第 9 章女性の高血圧の項の【妊娠に関連した高血圧】において、「主たる降圧薬はメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロールである。必要により、慎重にかつ患者との十分なインフォームドコンセントのもとに Ca 拮抗薬を用いる。」との記載であった。<sup>17</sup>

## イ 米国ガイドライン

米国心肺血液研究所（National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI）の関連組織である米国高血圧教育プログラム（National High Blood Pressure Education Program、以下「NHBPEP」という。）の報告によると、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパとされ、メチルドパの認容性が悪ければ、代替薬として本剤を選択するとなっている。また、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧症の治療として、一般的に使用されるのはヒドララジンの静脈内又は筋肉内投与であるが、第二選択薬として本剤の静脈内投与も効果的であり、その際、喘息とうっ血性心不全の患者には避けるべきであるとされている。<sup>18</sup>なお、国内では注射剤は承認されていない。

米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists、以下「ACOG」という。）の妊娠中の高血圧に関するガイドラインでは、メチルドパが一般的に投与されるが、メチルドパの代替薬として本剤が使用されるとの記載がある。<sup>19</sup>

同学会の妊娠高血圧腎症と子癩の診断、管理に関するガイドラインにおいても、妊娠高血圧腎症にはヒドララジン若しくは本剤の静脈内投与が推奨されている。<sup>20</sup>

米国合同委員会（Joint National committee、以下「JNC」という。）による高血圧の予防、発見、診断及び治療に関する第 7 次報告においては、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパの投与である。他に本剤の経口投与、 $\beta$  ブロッカー、Ca 拮抗薬等が代替薬として挙げられているが、副作用が少ない点からメチルドパが好まれている。また、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧の治療として、ヒドララジン静脈内投与、第二選択薬として

本剤の静脈内投与やニフェジピンの投与が記載されている。<sup>21</sup>

#### ウ 欧州ガイドライン

欧州高血圧学会 (European Society of Hypertension, ESH)、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology, ESC) による高血圧管理ガイドラインにおいては、妊娠中の高血圧症の項に、重症でない高血圧症では、経口投与によるメチルドパ、本剤、Ca拮抗薬及び(頻度は低い)βブロッカーが選択される。また、緊急の治療が必要である場合、本剤の静脈内投与やメチルドパ又はニフェジピンの経口投与が推奨されている。<sup>22</sup>

#### エ 英国ガイドライン

英国の関連学会等 (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, NCC-WCH) がまとめた、妊娠中の高血圧疾患管理のガイドラインでは、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性には本剤が第一選択として使用される。妊婦、胎児及び新生児に対する副作用プロファイルを考慮した上で、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性に、本剤以外の降圧薬の使用を提示することとしている。本剤の代替薬には、ニフェジピン及びメチルドパが含まれる。また、救命医療下の重症高血圧には、降圧薬の投与経路における利点は明らかになっていないが、本剤の経口又は静脈内投与、ニフェジピンの経口投与及びヒドララジンの静脈内投与が推奨されている。<sup>23</sup>

英国高血圧学会 (British Hypertension Society、以下「BHS」という。) による高血圧管理ガイドラインでは、妊娠中の高血圧にはメチルドパが選択され、Ca拮抗薬 (特にニフェジピンの徐放製剤)、ヒドララジン及び本剤は第二選択薬である。<sup>24</sup>

#### オ カナダにおけるガイドライン

カナダ産科婦人科学会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada、以下「SOGC」という。) による妊娠中の高血圧疾患の診断・教育・管理ガイドラインでは、重症の場合、本剤、ニフェジピンカプセル、ニフェジピン Intermediate 錠及びヒドララジンが選択薬としてあげられ、重症でない場合は、メチルドパ、本剤、他のβブロッカー (アセプトロール、メトプロロール、ピンドロール、プロプラノロール) 及びCa拮抗薬 (ニフェジピン) との記載がある。<sup>25</sup>

#### カ オーストラリア・ニュージーランドにおけるガイドライン

オーストラリア・ニュージーランドの関連学会である Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (以下「SOMANZ」という。) による、妊娠中の高血圧疾患の管理ガイドライン 2008 では、妊娠高血圧における重症高血圧の緊急治療には本剤、ニフェジピン、ヒドララジン及びdiazoxideが選択薬である。維持治療においては、第一選択薬としてメチルドパ、本剤及びオクスプレノロール、第二選択薬としてヒドララジン、ニフェジピン及びプラゾシンである。<sup>26</sup>

### (3) 国内の使用状況



- ア 旧日本妊娠中毒症学会（現日本妊娠高血圧学会）が平成7年に59施設を対象に行った重症妊娠中毒症ケースカード調査では36施設から回答があり、そのうち重症654例及び軽症652例について分析したところ、使用された薬剤は、ヒドララジン153例、Ca拮抗薬131例、硫酸マグネシウム71例、 $\alpha\beta$ （ $\beta$ ）ブロッカー60例等であった。<sup>27</sup>また、同学会が平成11年に90施設を対象に行った妊娠中毒症薬物療法の実態調査では70施設から回答があり、重症妊娠高血圧症例に対して、約60%の施設でCa拮抗薬や $\alpha\beta$ ブロッカーが選択されている実態が明らかになった。<sup>28</sup>
- イ 平成17年及び平成18年において産婦人科医及び内科医を対象に、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の選択、Ca拮抗薬の使用に対する医師の考え及び経験を調査するためのアンケート調査が報告されている。産科医からの回答115通、内科医からの回答50通を用いて解析した結果、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の第一選択として多かったのは、産婦人科医でヒドララジン経口製剤であり、次にメチルドパ経口製剤であった。一方内科医ではメチルドパ経口製剤、ヒドララジン経口製剤の順であり、第3選択薬以降では産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬又は $\alpha\beta$ ブロッカーの回答が多かった。妊娠前から高血圧症である妊婦への対応については、産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬が最も多く、次いで $\alpha\beta$ ブロッカー、 $\beta$ ブロッカー、 $\alpha$ ブロッカーの順であった。<sup>29</sup>
- ウ 全国の大学医学部附属病院及び日本産科婦人科学会周産期登録施設のうち、2007年現在、分娩を実際に取り扱っている208施設を対象として、妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関するアンケート調査を実施した。129施設からの回答を解析したところ、Ca拮抗薬の使用について、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は97%にのぼり、選択するとされた医薬品は、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピンの順に多かった。同様に、 $\alpha\beta$ ブロッカーの使用については、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は75%であり、選択するとされた医薬品は、プロプラノロール、プラゾシン、本剤、アテノロール、メトプロロール等であった。<sup>30</sup>
- エ 健康保険組合のレセプトデータ（（株）日本医療データセンター提供）を用いて本剤の処方を受けた女性について集計を実施した。平成17年1月から平成20年12月の間に本剤が処方された10～50歳の女性3名（平均年齢33歳）は、本剤処方月または前後1か月に産婦人科を受診しており、全員を対象者に設定した。（注：レセプトデータは「妊婦」を示す情報を持たないため、産婦人科を受診者は妊婦の可能性が高いと考え代替指標とした。）対象者のうち、本剤処方月または前後1か月に「妊娠高血圧症」関連の診断名（ICD-10病名）が付与された人は2名（66.7%/3名）であった。（ICD-10病名の内訳；O14 明らかなたんぱく<<蛋白>尿を伴う妊娠高血圧（症））

## 2. 国内副作用報告の集積状況

販売開始（昭和58年2月）以降平成23年4月30日までに企業が当局に報告した国内副作用報告を対象として、妊婦における本剤投与例を抽出した（別添5）。結果、5例の集積があり、内訳は、新生児の発汗異常、低体温が1例、新生児徐脈、新生児低血圧が2例（うち死亡1例）、新生児低血圧が1例であった。以上4例において、母親は妊娠高血圧のために妊娠中期以降に本剤を服用していた。もう1例は流産であり、情報が不足している症例であった。

機構は、海外における添付文書記載状況、公表文献、国内外の関連ガイドライン並びに国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下のとおり考える。

臨床現場における妊婦の高血圧症に投与可能な薬剤が限定され、妊娠継続が不可能となり胎児の予後を懸念しつつも早産に至らざるを得ない状況があることを考慮した上で、以下の理由から、本剤の使用に関する現状の妊婦に係る禁忌事項を改訂し、妊婦禁忌を解除することが妥当であると判断した。

- ① 欧米において、本剤は妊婦への投与が禁忌となっておらず、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こと。なお、英国においては妊婦における高血圧症「Hypertension in Pregnancy」が適応症として承認されている。
- ② 公表文献を調査した結果、動物試験では催奇形性が認められていないこと。また、ヒトでの催奇形性を調査した報告は抽出されなかったが、器官形成期を過ぎての使用についても、本剤の投与は、既存の治療法との比較において、有効性及び安全性が高い若しくは同等であること。
- ③ 国内外の関連ガイドラインにおいて、本剤は妊婦の降圧治療の選択薬となっていること。
- ④ 国内における使用実態として、多くの施設で使用されており、臨床上の必要性が一定程度認められること。
- ⑤ 国内の副作用報告を確認した結果、先天異常に係る副作用は報告されていないこと。
- ⑥ 胎児及び新生児において、徐脈が認められたとの報告等もあることから、投与に際して十分な観察を行うべき旨の注意喚起をすることが妥当であること。

専門委員より、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機構の判断は妥当と評価された。また、専門協議において以下の意見が示された。

- ・ 脈拍の測定とは異なり、血圧測定は新生児全例で行われるとは限らず低血圧の発見が困難となる可能性はあるが、新生児における本剤の投与にあたっては、徐脈だけでなく低血圧についても注意喚起すべきではないか。

上記の専門委員の意見を踏まえ確認したところ、本剤の投与を受けた母親から出生した児で軽度の一過性収縮期血圧低下が認められたとの報告<sup>12</sup>や国内においても新生児の低血圧症例が報告されていることから、徐脈だけでなく血圧低下も注意喚起することが必要であると判断した。

#### IV. 総合評価

機構は、ラベタロールについて、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

【改訂案】ラベタロール塩酸塩

現行	改訂案
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 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]</p> <p>(5) 略</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 削除</p> <p>(5) 略</p>
<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <p>(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。[動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。]</p> <p>(2) 略</p>	<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるときに投与すること。 投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下とならないよう注意すること。胎児及び新生児に血圧低下、徐脈等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[妊婦への投与例において、胎児に徐脈等、新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められたとの報告がある。]</p> <p>(2) 略</p>

## 引用文献一覧

- 1 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第1報) —ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 45-56
- 2 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第2報) —ラットの器官形成期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 57-73
- 3 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第3報) —ウサギの器官形成期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 74-83
- 4 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第4報) —ラットの周産期および授乳期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 85-99
- 5 Briggs GG et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1011-1013
- 6 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009, メジカルビュー社, 2009
- 7 Mabie WC et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1987, 70, 328-333
- 8 El-Qarmalawi-AM et al. Labetalol vs. methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995, 49, 125-130
- 9 Rubin PC ed. *Handbook of Hypertension. Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia.* Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295
- 10 Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 2003, 327, 955-960
- 11 Magee LA et al. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Issue 1, CD002863
- 12 Macpherson M et al. The effect of maternal labetalol on the newborn infant. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, 93, 539-542
- 13 Nylund L et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy. Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1984, Suppl 118, 71-73
- 14 Lang GD et al. Blood rheology in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: effects of blood pressure reduction with labetalol. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984, 91, 438-443
- 15 Jouppila P et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, 93, 543-547
- 16 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011, 日本産科婦人科学会事務局, 2011
- 17 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 2009
- 18 NHBPEP. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183, S1-S22
- 19 ACOG Committee on Practice Bulletin. Chronic Hypertension in Pregnancy. ACOG practice bulletin No.29. *Obstet Gynecol*, 2001, 98, 177-185
- 20 ACOG Committee on Practice Bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG practice bulletin No.33. *Obstet Gynecol*, 2002, 99, 159-167
- 21 Aram V et al. 7th report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment for High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003, 42, 1206-1252
- 22 Mancia G et al. 2007 Guidelines for Management Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25, 1105-1187
- 23 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy : the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf>)
- 24 Williams B et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004, 18, 139-185
- 25 SOGC. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. SOGC clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, No.206, S1-S48

- 
- 26 SOMANZ. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY 2008  
([http://www.somanz.org/pdfs/somanz\\_guidelines\\_2008.pdf](http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf))
- 27 日高敦夫ら. 重症妊娠中毒症の薬物療法【重症妊娠中毒症ケースカード調査 No.6】. *日本妊娠中毒症学会雑誌*, 1998, 6, 203-214
- 28 中本収ら. 妊娠中毒症薬物療法の実態調査報告—特に適応外処方を含めた降圧療法について—に適 *妊娠中毒症学会雑誌*, 2000, 8, 1-23
- 29 神山紀子ら. 妊婦における高血圧治療薬の産婦人科医と内科医の使用実態調査—カルシウム拮抗薬を中心として—. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2009, 35, 267-280
- 30 吉川裕之ら. 臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究 H18 年度総括・分担研究報告書, 2007, 1-18

## 調査対象医薬品一覧

ラベタローール塩酸塩

平成 23 年 4 月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
トランデール錠 50mg、同錠 100mg	グラクソ・スミスクライン (株)	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症	通常、成人にはラベタローール塩酸塩として 1 日 150mg より投与を開始し、効果不十分な場合には 1 日 450mg まで漸増し、1 日 3 回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
アスクール錠 50、同錠 100	東和薬品 (株)		
レスポリール錠 50mg、同錠 100mg	鶴原製薬 (株)		

平成 18 年 2 月 23 日

厚生労働省

医薬食品局長 福井 和夫 殿

社団法人 日本産科婦人科学会

理事長 武谷雄二

周産期委員会委員長 岡村州博

## 塩酸ラベタロール錠の妊産婦への投与についての要望

塩酸ラベタロール錠は広く世界で妊娠高血圧症の妊産婦に投与され、その有効性、安全性に関する情報が蓄積されております。我が国では、添付文書上、妊産婦への投与は禁忌事項となっており、その根拠は動物実験で胎仔への移行が認められたことによるとされております。また、文献的には胎児及び新生児に徐脈を認めた症例が報告されています。

しかしながら、母体および児の状態を十分にモニターしながら投与することによって上記のような報告されている有害事象に適切に対処すれば、本薬剤を使用することにより、妊産婦の高血圧症に対し、現状より有効な治療を行うことができると考えられます。

他方で、臨床の現場では、妊産婦の高血圧症に対して投与可能な薬剤が極めて限定され、その結果として、妊娠継続が不可能となり、児の予後を懸念しつつ早産にいたらざるを得ない症例が多数存在しています。日本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査を行いました。2199 施設に調査票を送付し、1141 施設から返信がありました。このうち塩酸ラベタロールについての回答があった施設は 507 施設でしたが、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 (35.1%)、「適応拡大してくれればありがたい」と回答した施設が 218 施設 (43.0%) に上りました。

以上を踏まえ、塩酸ラベタロール錠の添付文書の禁忌事項の記載から「妊産婦への投与禁忌」を削除することを検討いただきたく、日本産科婦人科学会を代表してお願い申し上げます。



社団法人 日本産科婦人科学会

〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目3番9号 ツインビュー御茶の水3階  
TEL : 03-5842-5452 FAX : 03-5842-5470 E-mail : nissanfu@jsog.or.jp

要約表 (様式)

<p>1. 周産期医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	トランデート錠 50mg、トランデート錠 100mg (塩酸ラベタロール) アスクール アドプロール アミタロール レスポリート
	関係企業	グラクソ・スミスクライン株式会社 重和 小林化工 鶴原
	剤型・規格	トランデート錠 50mg: 1錠中に塩酸ラベタロールを 50mg 含有する トランデート錠 100mg: 1錠中に塩酸ラベタロールを 100mg 含有する
	効能・効果	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症
	用法・用量	通常、成人には塩酸ラベタロールとして1日 150mg より投与を開始し、効果不十分な場合には1日 450mg まで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
その他	<p><b>【禁忌】</b> (次の患者には投与しないこと)</p> <p><u>(4)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)</u> <u>この禁忌条項を削除する。</u></p> <p><b>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p><u>(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</u> <u>〔動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある〕。</u> <u>この禁忌条項を削除する。</u></p> <p>(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること [母乳中へ移行することが報告されている]。</p>	



学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

	別添1の類型	2) 国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、妊婦の必要な効能がないもの。 (イ) 妊婦の他の適応もないに該当する。  妊婦すべてに対して投与が禁忌とされている。
2: 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	英国 (1977)、米国 (1985)、ドイツ (1977)、フランス (1979)、イタリア (1978) 等、世界約 70 カ国以上で承認取得。 ただし、現在、英国、米国等では GSK 以外の企業が販売
	販売名	Trandate Tablets Trandate Injection
	関係企業名	GlaxoSmithkline UCB Pharma Limited (英国) Watson Laboratories (米国) 他
	剤型・規格	Trandate Tablets : 1錠中に塩酸ラベタロールを 50mg, 100mg, 200mg, 300mg もしくは 400mg 含有する Trandate Injection : 5mg/ml の塩酸ラベタロールを 20ml アンプル中に含有する

	<p>効能・効果</p>	<p>&lt;代表例として英国の適応症を示す&gt;</p> <p>Trandate Tablets are indicated for the treatment of:-</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mild, moderate or severe hypertension</li> <li>2. Hypertension in pregnancy</li> <li>3. Angina pectoris with existing hypertension</li> </ol> <p>(訳：トランデート錠は以下の治療に適応がある。)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 軽症・中等症または重症の高血圧症</li> <li>2. 妊娠中の高血圧症</li> <li>3. 高血圧を合併した狭心症)</li> </ol> <p>Trandate Injection is indicated for the treatment of:-</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Severe hypertension, including severe hypertension of pregnancy, when rapid control of blood pressure is essential.</li> <li>2. Anaesthesia when a hypotensive technique is indicated.</li> <li>3. Hypertensive episodes following acute myocardial infarction.</li> </ol> <p>(訳：トランデート注は以下の治療の適応がある。)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重症の妊娠高血圧症を含む重症高血圧症で迅速な血圧のコントロールが必要なとき</li> <li>2. 低血圧麻酔が必要なとき</li> <li>3. 心筋梗塞後の高血圧発作時)</li> </ol>
--	--------------	---

	<p>用法・用量</p>	<p>&lt;代表例として英国の用法・用量を示す&gt;</p> <p>&lt;Tablets&gt; (抜粋)</p> <p><b>Hypertension</b></p> <p>Treatment should start with 100mg twice daily. In patients already being treated with antihypertensives and in those of low body weight this may be sufficient to control blood pressure. In others, increases in dose of 100mg twice daily should be made at fortnightly intervals. Many patients' blood pressure is controlled by 200mg twice daily and up to 800mg daily may be given as a twice daily regimen. In severe, refractory hypertension, daily doses up to 2400mg have been given. Such doses should be divided into a three or four times a day regimen.</p> <p><b>In the hypertension of pregnancy</b></p> <p>The initial dose of 100mg twice daily may be increased, if necessary, at weekly intervals by 100mg twice daily. During the second and third trimester, the severity of the hypertension may require further dose titration to a three times daily regimen, ranging from 100mg tds to 400mg tds. A total daily dose of 2400mg should not be exceeded. Hospital in-patients with severe hypertension, particularly of pregnancy, may have daily increases in dosage.</p> <p>(訳：妊娠高血圧症に対して)</p> <p>1日量 100mg 分 2 から開始し、1週間ごとに増量し、1回 100mg 1日 2回まで増量する。第2および第3 三半期では高血圧が重症化した場合 1回 100mg から 400mg、1日 3回投与まで増量することが可能である。1日量 2400mg を超えるべきではない。妊娠中の重症高血圧症で入院中の患者は投与量を連日増量してもよい)</p> <p>&lt;他の適応症の用法・用量等は省略&gt;</p>
--	--------------	--

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

用法・用量	<p><b>&lt;Injection&gt; (抜粋)</b></p> <p><b>Bolus injection</b></p> <p>If it is essential to reduce blood pressure quickly, as for example, in hypertensive encephalopathy, a dose of 50mg of Trandate should be given by intravenous injection over a period of at least one minute. If necessary, doses of 50mg may be repeated at five minute intervals until a satisfactory response occurs. The total dose should not exceed 200mg. After bolus injection, the maximum effect usually occurs within five minutes and the effective duration of action is usually about six hours but may be as long as eighteen hours.</p> <p><b>Intravenous infusion</b></p> <p>An alternative method of administering Trandate is intravenous infusion of a solution made by diluting the contents of two ampoules (200mg) to 200ml with Sodium Chloride and Dextrose Injection BP or 5% Dextrose Intravenous Infusion BP. The resultant infusion solution contains 1mg/ml of Trandate. It should be administered using a paediatric giving set fitted with a 50ml graduated burette to facilitate dosage.</p> <p><b>In the hypertension of pregnancy</b></p> <p>The infusion can be started at the rate of 20mg per hour and this dose may be doubled every thirty minutes until a satisfactory reduction in blood pressure has been obtained or a dosage of 160mg per hour is reached. Occasionally, higher doses may be necessary.</p> <p>(訳：妊娠高血圧症に対して)</p> <p>20mg/h から開始し、満足すべき血圧の下降が得られるまで、あるいは 160mg/h まで 30 分ごとに倍量に増量していく。ときにより大量投与が必要になることもある。</p>
その他	

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	アメリカ、イギリスで承認された効能・効果及び用法・用量を持つので、①に該当している。
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて  American College of Obstetricians and Gynecologists の Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists Number 29, 2001 "Chronic Hypertension in Pregnancy"において、first-line の降圧薬とされているのは Methyldopa と Labetalol である。  American College of Obstetricians and Gynecologists の Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists Number 33, 2002 "Diagnosis and Management of Preeclampsia and eclampsia"において、Labetalol は hydralazine と並んで第一選択の降圧薬とされている。  Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy (Can Med Assoc J Nov 1 1997; 157(9): 1245-54)によると、重症妊娠高血圧症に対しては hydralazine、labetalol、nifedipine の緊急投与が必要であり、それほど重症でない高血圧症に対しては methyldopa が first-line であり second-line は labetalol、pindolol、oxprenolol、nifedipine であると述べられている。	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	日本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査では、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 35.1%、「適応拡大してくれればありがたい」と回答した施設が 218 施設 43.0%に上った。このことから、わが国では母児の生命の危険を生じる重症妊娠高血圧症に対する有効な薬剤に乏しい状況にあり、本薬剤の欧米諸国と同様の使用が強く求められている状況にあると考えられるため①に該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性について	
	別添2 (イ) ③の該当性について	
	評価理由	本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査では、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 35.1%、「適応拡大してくれればありがたい」と回答した施設が 218 施設 43.0%に上った。このことから、わが国では母児の生命の危険を生じる重症妊娠高血圧症に対する有効な薬剤に乏しい状況にあり、本薬剤の欧米諸国と同様の使用が強く求められている状況にあると考えられる
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

4. (2) 周産期領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	
	別添2 (ウ) ②の該当性について	現在のわが国の状況では妊娠高血圧症に対してメチルドパとヒドララジン以外に使用可能な薬剤が存在しない。Labetalol が使用可能になれば、欧米の臨床試験で明らかのように、既存の治療法と比較して明らかにすぐれた治療を展開できるため②に該当する。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	
	評価理由	現在のわが国の状況では妊娠高血圧症に対してメチルドパとヒドララジン以外に使用可能な薬剤が存在しない。Labetalol が使用可能になれば、欧米の臨床試験で明らかのように、既存の治療法と比較して明らかにすぐれた治療を展開できるため
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の	位

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

6. 参考情報

根拠となる論文・試験については、**別表**に記載願います。



学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

7. 連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>日本産科婦人科学会 周産期委員会 海野信也 北里大学医学部産婦人科</p> <p>相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部 TEL: 042-778-8111 FAX: 042-778-9433 e-mail: unno@med.kitasato-u.ac.jp</p>
--------	--

ラベタロール塩酸塩 海外添付文書との記載比較

日本	米国	英国
<p>販売名 トランデート錠 2009年10月改訂</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂</p>
<p>効能又は効果 本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症</p>	<p><b>INDICATIONS AND USAGE:</b> Trandate Tablets are indicated in the management of hypertension. Trandate Tablets may be used alone or in combination with other antihypertensive agents, especially thiazide and loop diuretics.</p>	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b> Trandate Tablets are indicated for the treatment of:- 1. Mild, moderate or severe hypertension 2. Hypertension in pregnancy 3. Angina pectoris with existing hypertension</p>
<p>用法及び用量 通常、成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。</p>	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION:</b> DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED. The recommended initial dosage is 100 mg twice daily whether used alone or added to a diuretic regimen. After 2 or 3 days, using standing blood pressure as an indicator, dosage may be titrated in increments of 100 mg b.i.d. every 2 or 3 days. The usual maintenance dosage of labetalol HCl is between 200 and 400 mg twice daily.</p>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b> Trandate tablets should be taken orally with food. <i>Adults:</i> In the hypertension of pregnancy The initial dose of 100mg twice daily may be increased, if necessary, at weekly intervals by 100mg twice daily. During the second and third trimester, the severity of the hypertension may require further dose titration to a three times daily regimen, ranging from 100mg tds to 400mg tds. A total daily dose of 2400mg should not be exceeded. Hospital in-patients with severe hypertension, particularly of pregnancy, may have daily increases in dosage.</p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと） 4. 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）</p>	<p>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p>	<p>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p>
<p>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〔動物（ラット）において本剤の胎児</p>	<p><b>PRECAUTIONS:</b> Pregnancy: <i>Teratogenic Effects: Pregnancy Category C:</i> Teratogenic studies were performed with labetalol in rats and rabbits at oral doses up to approximately six and four</p>	<p><b>4.6 Pregnancy and lactation</b> Although no teratogenic effects have been demonstrated in animals, Trandate should only be used during the first trimester of pregnancy if the potential benefit outweighs the potential</p>

日本		米国		英国	
販売名 トランデート錠 2009年10月改訂 への移行が認められたとの報告がある <sup>3)</sup> 。 3) 藤野明治ほか：応用薬理, 21, 817-833 (1981)	販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. No reproducible evidence of fetal malformations was observed. Increased fetal resorptions were seen in both species at doses approximating the MRHD. A teratology study performed with labetalol in rabbits at IV doses up to 1.7 times the MRHD revealed no evidence of drug-related harm to the fetus. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Labetalol should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.  <i>Nonteratogenic Effects:</i> Hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression have been reported in infants of mothers who were treated with labetalol HCl for hypertension during pregnancy. Oral administration of labetalol to rats during late gestation through weaning at doses of two to four times the MRHD caused a decrease in neonatal survival.  Labor and Delivery: Labetalol HCl given to pregnant women with hypertension did not appear to affect the usual course of labor and delivery.	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂 risk. Trandate crosses the placental barrier and the possible consequences of alpha- and beta-adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind. Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms have developed a day or two after birth. Response to supportive measures (e.g. intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies.  Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, immature and premature deliveries. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the post-natal period. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported with Trandate but other drugs (e.g. vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine.	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂 risk. Trandate crosses the placental barrier and the possible consequences of alpha- and beta-adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind. Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms have developed a day or two after birth. Response to supportive measures (e.g. intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies.  Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, immature and premature deliveries. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the post-natal period. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported with Trandate but other drugs (e.g. vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine.	<b>4.8 Undesirable effects</b> Most side-effects are transient and occur during the first few weeks of treatment with Trandate. They include headache, tiredness, dizziness, depressed mood and lethargy, nasal congestion, sweating, and rarely, ankle oedema. Postural hypotension is uncommon except at very high doses or if the initial dose is too high or doses are increased too rapidly. A	

日本	米国	英国
販売名 トランデート錠 2009年10月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂 tingling sensation in the scalp, usually transient, also may occur in a few patients early in treatment. Tremor has been reported in the treatment of hypertension of pregnancy. Acute retention of urine, difficulty in micturition, ejaculatory failure, epigastric pain, nausea and vomiting have been reported.

カナダ	オーストラリア
<p>販売名 Trandate Tablet 2009年8月改訂</p> <p><b>INDICATIONS AND CLINICAL USE</b> For treatment of hypertension. TRANDATE® (labetalol hydrochloride) is usually used in combination with other drugs, particularly a thiazide diuretic. However, TRANDATE® may be tried alone as an initial agent in those patients in whom, in the judgement of the physician, treatment should be started with an alpha- beta-blocker rather than with a diuretic. TRANDATE® may be used in combination with diuretics and/or other antihypertensive agents to treat severe hypertension.</p> <p>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2009年7月改訂</p> <p><b>INDICATIONS:</b> Treatment of all grades of hypertension.</p>
<p><b>PRECAUTIONS</b> Use in pregnancy Although no teratogenic effects were seen in animal testing, the safety of the use of TRANDATE® during pregnancy has not been established. Labetalol crosses the placental barrier in women and has been found to bind to the eyes of fetal animals. TRANDATE® should be used in pregnant women only if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.</p>	<p><b>CONTRAINDICATIONS:</b> 10. Lactation and early pregnancy (see Use in Pregnancy and Lactation).</p> <p><b>PRECAUTIONS:</b> 1. Use in Pregnancy Pregnancy Category: C Beta-adrenergic blocking agents may cause bradycardia in the foetus and the newborn infant. During the final part of pregnancy and parturition these drugs should therefore only be given after weighing the needs of the mother against the risk to the foetus.</p> <p>Trandate is known to cross the placental barrier and has been found to bind to the eyes of foetal animals. Trandate has been used successfully in the treatment of hypertension arising in the second and third trimester of pregnancy. Trandate crosses the placental barrier and the possibility of the consequences of alpha-and beta- adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind.</p> <p>Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms developed a day or two after birth. Response to supportive measures (eg intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported but other drugs (eg vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience</p>

カナダ	オーストラリア
販売名 Trandate Tablet 2009年8月改訂	販売名 Trandate Tablet 2000年7月改訂
	warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine.
	Administration of Trandate in the first trimester of pregnancy is not recommended. Trandate does not appear to be teratogenic in rats or rabbits, but it is embryolethal when given in a dose of 50 mg/kg orally. <b>ADVERSE REACTIONS:</b> <b>Musculoskeletal System:</b> There has been one report of toxic myopathy. Tremor has been reported in the treatment of hypertension of pregnancy. Muscle cramps have been reported.

No	文献タイトル及び出典	対象成分名	文献の概要
非臨床試験			
1	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 1 報) —ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 45-56  報告書引用文献 1	ラベタロール	Wistar ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験。雌のラット (各群 20 匹) に、9 週齡から 2 週間と妊娠 7 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0、50、150 及び 300 mg/kg/日) し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。300 mg/kg/日を投与された母動物は、投与 4 日から帝王切開まで有意に体重増加の抑制が認められた。胎児においては、300mg/kg/日投与群で胚致死率が軽度に増加傾向を示したが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。
2	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 2 報) —ラットの器官形成期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 57-73  報告書引用文献 2	ラベタロール	妊娠 Wistar ラット (各群 30 匹) に、妊娠 7 日から 17 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0、50、150 及び 350 mg/kg/日) し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、350mg/kg/日投与群で妊娠 15 日から分娩 4 日までの体重が低値であった。胎児においては、350mg/kg/日投与群で胚致死率の軽度の増加と体重の抑制傾向が、150mg/kg/日以上の投与群で尾椎骨の骨化遅延が見られたが、催奇形性は認められなかった。出生児においては、350mg/kg/日投与群で出生時体重が軽度に抑制されたが、その他異常は認められなかった。
3	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 3 報) —ウサギの器官形成期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 74-83  報告書引用文献 3	ラベタロール	日本白色種の妊娠ウサギ (各群 10 匹) に、妊娠 6 日から 18 日までの期間、ラベタロールを投与 (0、50、100 及び 200mg/kg/日) し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、200mg/kg/日投与群で、投与中期から帝王切開時まで軽度の体重増加抑制が認められた。胎児においては、同投与量で胚致死率の軽度の増加傾向が認められたが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。
4	永岡隆晴ら、 Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 4 報) —ラットの周産期および授乳期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 85-99  報告書引用文献 4	ラベタロール	妊娠 Wistar ラット (各群 20 匹) に、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0、50、150 及び 300 mg/kg/日) し、母動物及び児に及ぼす影響を検討した。母動物では、300mg/kg/日投与群で流産、流涙が発現し、難産や授乳期間中の死亡が認められた。150mg/kg/日以上の投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水

			量の低値が認められた。児では同投与量で生後4日までに死亡児が増加したが、4日以降変化は見られなかった。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制が認められたが、発育分化、機能検査や外形、内臓及び骨格検査、繁殖能の検査に異常は認められなかった。
5	Judlin Ph et al. Rat neonates renal function after beta-receptors and adrenoceptors blockade during pregnancy. <i>Arch Int Physiol Biochim Biophys</i> , 1992, 100, 355-359	ラベタロール	妊娠 Wistar ラットに妊娠7日から18日にラベタロール10及び20mg/kg/日を注射し、児の腎機能等を調査した。20mg/kg/日投与群では対照群と比較して、出生した児の体重減少が認められた。また、10及び20mg/kg/日投与群でクレアチニンクリアランス、尿/血漿クレアチニン比や尿素クリアランス等も減少した。
6	Morgan MA et al. Effects of labetalol on uterine blood flow and cardiovascular hemodynamics in the hypertensive gravid baboon. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1993, 168, 1574-1579	ラベタロール	子宮血流量に対するラベタロールの影響を調べるため、6匹の妊娠後半期のヒヒを用いて測定を行った。ラベタロール(0.5、1及び2 mg/kg)が無作為にそれぞれ1分以上かけて注入された。ラベタロール1または2mg/kgという高用量では血圧の低下とともに子宮血流量が低下した。子宮血管抵抗は1及び2mg/kgの投与の後、増加する傾向があったが、統計的な有意差はみられなかった。低用量(0.5 mg/kg)のラベタロールは、明らかに妊娠ヒヒの血圧を子宮の血流に影響を与えることなく低下させた。
ヒト 疫学研究等			
7	Pasker-de Jong PC et al. Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study <i>BJOG</i> , 2010, 117, 1080-1086	ラベタロール及びメチルドパ	軽症から中等度の妊娠高血圧患者を対象に、ラベタロールまたはメチルドパを使用後に出生した児において、機能の発達度を調べるため後ろ向きコホート研究を行った。中枢神経の発達度は4~10歳まで測定された。主要評価項目は、IQ、集中力、運動機能、小学校での行動であり、202例の子供が解析対象であった(ラベタロール暴露群58例、メチルドパ暴露群61例、ベッド上安静群83例)。小学校時期のADHDのリスクについて、ラベタロール暴露群は、メチルドパ暴露群と比較して、オッズ比2.3(95%信頼区間:0.7-7.3)、ベッド上安静群と比較してオッズ比4.1(1.2-13.9)であった。睡眠障害はラベタロール暴露群又はベッド上安静群と比較して、メチルドパ暴露群で多く報告されたが有意差は認められなかった。他の機能発達項目についても3群で有意差は認められなかった。
8	Magee LA et al. Oral beta-blockers for mild to	経口βプロ	軽症から中等度高血圧の妊婦を対象に、経口βブロッカ



	<p>moderate hypertension during pregnancy (Review), Cochrane Database Syst Rev, 2009, Issue 1, CD002863</p> <p>報告書引用文献 11</p>	<p>ッカー (ラベタロールを含む)</p>	<p>一の有効性等を検討するため、無作為化比較試験を用いてシステマティックレビューを行った。ラベタロールを含むβブロッカーと他の治療(多くはメチルドパ、ヒドララジン等)を比較している試験は、18報収集された。結果、両群で母体と周産期における有益性に差は認められなかった。また、ラベタロールを含むβブロッカー投与群は、他の治療薬投与群と比較して妊娠週に比して小さい児のリスクが低い結果(Relative Risk: 0.69)であったが、95%信頼区間は0.48-0.99であった。</p>
9	<p>Cissoko H et al. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. <i>Arch Pediatr</i>, 2005, 12, 543-547</p>	<p>βブロッカー</p>	<p>子宮内でβブロッカーを曝露した新生児への影響を調査した。妊娠後期にβブロッカーを投与された44例の妊婦を報告した。フォローアップされた39例の児のうち、22例の新生児で副作用がみられ、そのうち19例で見られた副作用(例えば血糖低下、徐脈、低血糖及び低血圧)はβブロッカーの子宮内曝露によるものと考えられた。[Article in French]</p>
10	<p>Waterman EJ et al. Do commonly used oral antihypertensives alter fetal or neonatal heart rate characteristics? A systematic review. <i>Hypertens Pregnancy</i>, 2004, 23, 155-169</p>	<p>メチルドパ、ラベタロール、ニフェジピン及びヒドララジン</p>	<p>妊娠中の降圧薬の経口投与による胎児及び新生児の心拍数への影響を試験している無作為化試験等を用いて、システマティックレビューを行った。検索対象はラベタロール、ニフェジピン、メチルドパ、ヒドララジンとした。結果、18の無作為化比較試験(1,858例)、1の観察研究(22例)及び7のケースシリーズ(117例)がレビューされた。得られたデータからは、これらの薬剤が胎児又は新生児の心拍数等へ影響を及ぼすかどうかの結論を得ることはできなかった。最終的なデータが得られるまでは、胎児の心拍速度の変化が薬剤の影響を受けるとは結論付けられないが、当該影響には潜在的な母体又は胎盤の病態が関与するかもしれない。</p>
11	<p>Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. <i>BMJ</i>, 2003, 327, 955-960</p> <p>報告書引用文献 10</p>	<p>ヒドララジン、ニフェジピン、ラベタロール</p>	<p>妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドララジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験(1966年~2002年9月に公表)を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21報が条件に一致し、ニフェジピン、ラベタロール、ketanserin、ウラピジル、エポプロステノール及びisradipineの比較試験であり、このうち、ヒドララジンとラベタロールの比較試験が5報含まれていた。両群で母体の持続的な重症高血圧の発現に差はなかったが、母体の低血圧を含む副作用の発現はラベタロール投与群の方が少なかった。胎児心拍数への悪影響及び死</p>

			産については両群に差は認められなかった。十分なエビデンスではないが、ヒドララジンは妊娠中の重症高血圧に第一選択薬として支持されないと考えられる。
12	Elatrous S et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. <i>Intensive Care Med</i> , 2002, 28, 1281-1286	ラベタロール及びニカルジピン	妊娠 24 週以降の重症高血圧症患者を対象に、ニカルジピン、ラベタロールの有効性、安全性を比較した無作為化前向き試験。ラベタロール静脈内投与群 30 例とニカルジピン静脈内投与群 30 例の両群において、20%血圧を下げるというエンドポイントの達成率は同様だった。低血圧は認められなかった。目標血圧に到達する時間も両群で同様であった。両薬剤とも認容性は良好であったが、ニカルジピン投与群においては中等度の頻脈が認められた。母親の副作用として、両群で悪心、振戦が認められた。胎児についても、ラベタロール投与群で 1 例にわずかな一過性の動きの減速が見られたが、認容性は認められた。
13	Skoczynski M et al. Influence of labetalol on the resistance of human fetoplacental vessels in perfusion in vitro. <i>Ginekol Pol</i> , 2002, 73, 771-775	ラベタロール	ラベタロールのヒト胎児胎盤血管抵抗への影響に関する報告。ラベタロールは胎児胎盤血管の血流に影響しない。[Article in Polish]
14	Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21: Hypertension in Pregnancy. A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Elsevier Science Ltd, 2000, 221-256  報告書引用文献 9	降圧薬	高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期のリスクを評価している無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った(1966年12月～1997年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む)。解析の結果、軽症から中等度の高血圧の妊婦における、降圧薬の経口投与の無作為化比較試験は 23 報 (1349 例) 収集された。大部分は中等度の高血圧患者であり、第 2 三半期の遅い時期または第 3 三半期の試験であった。各試験において、治療薬群は、 $\alpha\beta$ ブロッカー、Ca 拮抗薬及び他の治療薬 (ヒドララジン、クロニジン、ketanserin 等) 群、対照群は最も一般的に使用されるメチルドパ等の群であった。うちラベタロールの比較試験は 5 報含まれていた。23 報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果及び周産期のアウトカムに差は認められなかった。  また、第 3 三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下または経口投与の無作為化比較試験は 12 報 (570 例) 収集された。各試験におい

			<p>て、治療薬群は、ラベタロール、ニフェジピン（経口又は舌下）、メチルドパ、ウラピジル及び ketanserin 群、対照群はヒドララジン及び diazoxide 群であった。うちラベタロールの比較試験は 5 報含まれていた。12 報の検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。新生児徐脈に関しては、ラベタロールの試験のみでの解析であった。また、ラベタロール投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、ラベタロール投与群は対照群（ヒドララジン及び diazoxide）と比較して、母体において追加治療を必要とする例に差は認められなかったが、ラベタロール投与群で母体の低血圧の発現は有意に少ない結果であった。</p>
15	<p>El-Qarmalawi AM et al. Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. <i>Int J Gynaecol Obstet</i>, 1995, 49, 125-130</p> <p>報告書引用文献 8</p>	ラベタロール及びメチルドパ	<p>妊娠 26 週以降の軽度～中等度妊娠高血圧症候群の患者を対象とした、ラベタロールとメチルドパの無作為化比較試験。ラベタロール投与群（100 mg を 1 日 3 回投与：54 例）とメチルドパ投与群（250 mg を 1 日 3 回：50 例）において、有効性及び安全性を比較検討した。結果、メチルドパ投与群の 10 例は蛋白尿が認められたが、ラベタロール投与群では認められなかった。また、ラベタロール投与群はメチルドパ投与群と比較して効果的に血圧をコントロールすることができ母体の副作用が少なかった。治療期間や妊娠期間は両群で同様の結果であった。胎児又は新生児における転帰（分娩中の胎児心拍数、アプガースコア、出生体重、新生児室での管理率、胎盤重量）については両群で差は認められなかった。</p>
16	<p>Hjertberg R et al. Comparison of outcome of labetalol or hydralazine therapy during hypertension in pregnancy in very low birth weight infants. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1993, 72, 611-615</p>	ラベタロール及びヒドララジン	<p>97 例の中等度から重症の妊娠高血圧腎症の妊婦を対象にラベタロール投与群とヒドララジン投与群に無作為に分け、出生児の転帰の比較検討を行った。それぞれ、7 例、8 例が超低出生体重児（<math>\leq 1500\text{g}</math>）を出産した。両群で、帝王切開による出産の割合は同様であった。出生 5 分後のアプガースコアはヒドララジン投与群で低い傾向にあった。NICU で管理された時間、呼吸窮迫症候群の発現数も両群で差は認められなかった。ヒドララジン、ラベタロールどちらかで高血圧の治療をした場合、超出生体重児の転帰に差は認められなかった。</p>
17	<p>Pickles CJ et al, A randomised placebo</p>	ラベタロー	<p>妊娠 20～38 週の軽症から中等度の PIH の妊婦を対象と</p>

	controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1992, 99, 964-968	ル	した、ラベタロール経口投与群 70 例とプラセボ群 74 例の無作為化比較試験。ラベタロール投与群では有意に血圧を低下させ、蛋白尿の発現頻度も低下した。しかし、出生前の入院日数、分娩誘発を必要とする例や選択的な帝王切開例、出生時の妊娠期間は両群で差は認められなかった。妊娠後期に発現した高血圧に対する薬物療法の適切性は疑問である。
18	Cruickshank DJ et al. Maternal obstetric outcome measures in a randomised controlled study of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy. <i>Clin Exp hypertens</i> , 1991, 10, 333-334	ラベタロール	妊娠 24~39 週の、最低血圧が 90mmHg 以上で蛋白尿を伴わない 114 例の妊婦を対象とした、ラベタロール経口投与群と降圧薬非投与群の無作為化比較試験。両群とも初妊婦と経産婦で層別された。初妊婦において、ラベタロール投与群で有意に出産前の入院期間の短縮が認められた。両群で早産、出産様式、出生児の平均体重に差は認められなかった。経産婦において、ラベタロール投与群の妊娠期間の延長、緊急帝王切開の減少、普通分娩の増加を示唆する傾向が認められた。
19	Pickles CJ et al. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. <i>Br J Obstet Gynecol</i> , 1989, 96, 38-43	ラベタロール	妊娠 20~38 週の、蛋白尿を認めない軽度~中等度 PIH 患者を対象とした、ラベタロール経口投与群 70 例とプラセボ群 74 例の無作為化比較試験。ラベタロール投与群はプラセボ群と比較して、母体の平均動脈圧の降下が大きかった。ラベタロール投与群で早産、新生児呼吸窮迫症候群と黄疸の発現が若干低かったが、子宮内発育遅延と新生児低血糖症は、両群で同じ頻度で認められた。周産期死亡の発現は認められなかった。ラベタロールは軽度~中等度の PIH に対して有効であると考えられた。
20	田中智子ら 塩酸ラベタロールによる妊娠中毒症の血圧管理 <i>日産婦東京会誌</i> , 37,82-85	ラベタロール	昭和 60 年 1 月 1 日から昭和 62 年 6 月 30 日までの 2 年半の間に国立病院医療センターで分娩した 1756 例のうち、妊娠中毒症は 72 例 (4.1%) で、そのうち重症妊娠中毒症は 24 例であった。24 例中、高血圧を主体とするものが 19 例で、そのうち中期ないし後期発症の 9 例にラベタロールを投与した。投与方法は 1 日 150~200mg から開始し、3~4 日ごとに増量し、最高 1 日 1000mg とした。結果、在胎週数は 35~39 週で、分娩様式は、9 例中 2 例は帝王切開、1 例は鉗子分娩であった。いずれの症例も 1 分後のアプガースコアは 8 ないし 9 点で、5 分後は 1 例を除き 10 点であった。低出生体重児は 7 例、SFD は 5 例であった。新生児への影響として低血圧、低血糖、呼吸抑制等が認められたが、出生後 3 日間の心拍

			<p>数は全例正常範囲で、呼吸数は2例が一過性の多呼吸を示したが、他7例は正常であった。いずれの児も順調に経過した。次にラベタロール投与前と投与中及び分娩後の Gestosis index を比較した。治療に抵抗した1例を除いて、Gestosis index は投与前の平均4.11と比較して投与中は3.44であり、有意に低かった。</p> <p>ラベタロールを重症妊娠中毒症に用いてその効果と副作用について検討したが、9例中6例は600mg/日以上の投与を必要とした。血压管理は良好で、母児共に副作用は認められなかった。</p>
21	<p>Lardoux H et al. Randomized, comparative study on the treatment of moderate arterial hypertension during pregnancy: methyldopa, acebutolol, abetalol. <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i>, 1988, 81, 137-140</p>	ラベタロール、メチルドパ及びアセプトロール	<p>妊娠中の高血圧患者を対象に、<math>\beta</math>、<math>\alpha\beta</math> ブロッカーと標準治療薬のメチルドパを比較するために、63例の妊婦を3つのサブグループ（メチルドパ、アセプトロール、ラベタロール）に分け検討した。妊娠中の高血圧の標準治療であるメチルドパ投与群と比較して、アセプトロール及びラベタロール投与群は、母体及び胎児への有効性、安全性は同程度であった。ラベタロール投与群は、アセプトロール投与群と比較して新生児への低血糖のリスクが低いことから、より強力で安定な降圧薬と考えられた。[Article in French]</p>
22	<p>Ramanathan J et al. The use of labetalol for attenuation of the hypertensive response to endotracheal intubation in preeclampsia. <i>Am J Obstet Gynecol</i>, 1988, 159, 650-654</p>	ラベタロール	<p>帝王切開予定の妊娠高血圧腎症患者を対象とした、ラベタロール静脈内投与群15例と対照群（麻酔導入前に降圧薬を投与しない）10例の無作為化比較試験。ラベタロールの血圧への効果と喉頭鏡検査、気管内挿管に関連した頻脈の反応について調査した。ラベタロール投与群において、20mgより至適血圧になるまで10mgずつ投与し全量1mg/kgになるまで投与したところ、喉頭鏡検査と気管内挿管時の高血圧と頻脈の減弱を認めた。ラベタロール投与群では平均動脈圧の過剰な減少を認めず、帝王切開における失血量は通常量であった。新生児アプガースコア、臍動脈pH、臍静脈pH及び血液ガスは両群で同程度であった。新生児における血圧低下、徐脈、低血糖などの副作用は、ラベタロール投与群で認められなかった。</p>
23	<p>Sibai BM et al, A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term.</p>	ラベタロール	<p>妊娠26~35週の軽症妊娠高血圧腎症の患者200例を対象に、ラベタロール投与かつ安静の群と安静のみの群にわけ、ラベタロールの有効性を検討した無作為化比較試験。結果、ラベタロール投与群において収縮期、拡張期</p>

	<i>Obstet Gynecol</i> , 1987, 70,323-327		共に血圧が降下した。両群において、クレアチニン値、尿酸や尿蛋白値は、開始時と比較し出産時に有意に上昇した。平均妊娠期間の延長、出生体重、集中治療が必要な児の数、血ガスも両群で同程度であった。しかし、妊娠週に比して小さい児はラベタロール投与群で有意に多く、周産期死亡が1例認められた。ラベタロールの投与は出生前のアウトカムに影響しないが、胎児発育不全と関連していた。
24	Mabie WC et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. <i>Obstet Gynecol</i> , 1987, 70, 328-333  報告書引用文献 7	ラベタロール及びヒドラルラジン	重症の妊娠高血圧腎症と妊娠中の高血圧患者を対象とした、ラベタロールとヒドラルラジンの無作為化比較試験。急性期の治療として、ラベタロール静脈内投与群(10例は20mgを投与、拡張期血圧が100mmHg以下になるよう10分毎に10~50mgを投与する群、30例は20、40、80、80、80mgを10分毎に投与し累積投与量が300mgになるまで、または拡張期血圧が100mmHg以下になるよう投与：計40例)とヒドラルラジン静脈内投与群(拡張期血圧が100mmHg以下になるよう5mgを10分毎に投与：20例)で有効性及び安全性を比較検討した。結果、ラベタロール投与群はヒドラルラジン投与群と比較して早く血圧降下作用が発現したが、血圧降下度はヒドラルラジン投与群の方が大きかった。これは血圧をコントロールするのに必要なラベタロールの量が患者間でかなり変動があったためと考えられた。ラベタロール投与群では、分娩中に母体において過度の血圧低下や胎児の心拍数の変化等は認められなかった。出生後において、ラベタロール投与群で新生児に徐脈や低血圧は認められなかったが、ヒドラルラジン投与群では2例に新生児仮死が認められた。
25	Plouin PF et al. Maternal effects and perinatal safety of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy. Comparison with methyldopa in a randomized cooperative trial <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i> , 1987, 80, 952-955	ラベタロール及びメチルドパ	軽度から中程度の高血圧妊婦176例を対象とした、ラベタロールとメチルドパの無作為化比較試験。ラベタロール投与群の方が少量で至適血圧に到達した。メチルドパ投与群において4例が子宮内胎児死亡で中絶し、ラベタロール投与群においては1例の新生児が生後一日で死亡した。出生体重、未熟児及びSGAの割合は同程度であった。心拍、血圧、呼吸回数及び血糖値においても両群で差は認められなかった。メチルドパよりもラベタロールで良好な血圧コントロールが得られ、胎児や新生児に対しても安全であると考えられた。

			[Article in French]
26	<p>Macpherson M et al. The effect of maternal labetalol on the newborn infant. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 1986, 93, 539-542</p> <p>報告書引用文献 12</p>	ラベタロール	<p>出産前に少なくとも 7 日間ラベタロールを投与されていた（最後の投与は出産 12 時間以内）母親から出生した児 11 例と、正常血圧で未治療の母体から出生した児 11 例において、生後 72 時間にわたり交感神経遮断症状を比較検討した。結果、ラベタロールの治療を受けた母親から出生した児は、軽度の一過性収縮期血圧低下を示したが、72 時間後には対照群との差は消失した。血糖値については正常範囲内であったが下限値付近であった。低血糖や低酸素症を起こした児は認められなかった。</p>
27	<p>Jouppila P et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 1986, 93, 543-547</p> <p>報告書引用文献 15</p>	ラベタロール	<p>妊娠高血圧腎症の妊婦 13 例（妊娠 30～39 週で出産 3～10 日前）を対象に、ラベタロールを 1 mg/kg 静脈内投与し、胎盤及び胎児の血流を測定した。血流は投与前と投与 30～40 分後に測定された。結果、母親の収縮期及び拡張期の動脈圧や平均の動脈圧は低下したが、母体及び胎児の脈拍に影響は認められなかった。胎児の絨毛間腔、胎児臍静脈及び下行大動脈にも影響しなかったが、胎盤の血管抵抗は減少した。ラベタロールはプロスタサイクリンまたはトロンボキササン A<sub>2</sub> に影響は及ぼさなかった。これらの知見は、臨床的にラベタロールが胎盤または胎児の血流を妨げず、母親の血圧を下げることに関連する。</p>
28	<p>Gerard J et al. Treatment of arterial hypertension in pregnancy with an alpha-beta blocker. 58 Cases treated with labetalol. <i>Rev Fr Gynecol Obstet</i>, 1984, 79, 713-717</p>	ラベタロール	<p><math>\alpha\beta</math> ブロッカーによる PIH の治療において、58 例がラベタロールの投与を受けた。認容性は良好で、催奇形性は認められなかった。高血圧に対して一定の効果を得られたのは 91% で、胎児の体重に良い影響を与えた。しかしながら、この治療は、すべての妊婦に対して注意深い監視が要求され、また特に新生児に対しては低血糖について注意が必要である。</p> <p>[Article in French]</p>
29	<p>Nylund L et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy. Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i>, 1984, Suppl 118, 71-73</p> <p>報告書引用文献 13</p>	ラベタロール	<p>ラベタロールの薬物動態学と胎盤の血流についての報告。高血圧の妊婦 15 例を対象に、第 3 三半期にラベタロール 1 mg/kg を静脈内投与し、胎盤内の放射活性をシンチグラフィで測定した。子宮胎盤血流はラベタロール投与前と投与 30 分後に測定された。結果、投与後に母体の血圧は投与前と比較して有意に下がったにもかかわらず、子宮胎盤血流の低下は見られなかった。このこ</p>

			とはラベタロールによって、母親の胎盤の血管抵抗が低下したことを示すものであった。
30	Lang GD et al. Blood rheology in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: effects of blood pressure reduction with labetalol. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1984, 91, 438-443  報告書引用文献 14	ラベタロール	妊娠高血圧腎症の妊婦を対象に、1~2 週間、ラベタロールを 300~600 mg/日経口投与する群 9 例と、安静群 10 例に分け、止血帯なしで静脈血を採取し、血流レオロジー度、血圧等を測定した。ラベタロール投与群は投与前と投与後に、安静群は安静前と安静後に測定された。結果、ラベタロール投与群では投与前と比較して投与後の血圧は有意に下降した。血流レオロジーについて、いずれの群でも変化は認められなかった。血液濃縮を引き起こし、血液粘性度を増加させることが知られている利尿薬と対照的に、ラベタロールによる血圧の制御は、レオロジーに悪影響を与えない。
ヒト ケースレポート			
31	中村雅憲ら 妊娠に合併した副腎褐色細胞腫の 1 例。 <i>日臨外会誌</i> , 2005, 66, 945-949	ラベタロール	38 歳女性。妊婦検診にて高血圧を指摘され、精査にて褐色細胞腫と診断された。診断時妊娠 23 週であり、ラベタロール 150mg/日、ドキサゾシンにて血圧コントロールが可能であったため妊娠 28 週で待機手術を施行し、術後経過は母児共に良好であった。
32	Kannan S et al. Refractory hypotension during caesarean section following pre-operative administration of anti-hypertensive agents. <i>Int J Obstet Anesth</i> , 2003, 12, 135-137	ラベタロール及びニフェジピン	31 歳の妊婦が高血圧のため、ラベタロール 200mg を 1 日 3 回経口投与されていたが、分娩中も血圧高値であったため徐放性ニフェジピンを経口投与された。その後母体の血圧が急激に下がり、胎児に徐脈が発現した。胎盤早期剥離の診断がなされ、帝王切開が行われた。
33	Ito A et al. A case of renovascular hypertension due to bilateral renal artery microaneurysm who succeeded in baby delivery. <i>Hypertens Res</i> , 2001, 24, 83-85	ラベタロール	19 歳女性。高血圧 (200/130mmHg) と高レニン活性 (13.4ng/ml/hr) があり、腎動脈造影で葉間動脈と弓状動脈との間に多発性微小動脈瘤を認めた。7 年後妊娠し、ラベタロール投与 (100mg/日から開始、150mg/日まで増量) により血圧をコントロールし出産に成功した。出産時は母子共に異常なく、出産後 8 年間にわたる追跡調査でも異常は認められていない。
34	Crooks BNA et al. Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> , 1998, 79, 150-151	ラベタロール	妊娠中の高血圧に対し、ラベタロールを長期に経口投与している母体より出生した新生児 2 例において、重症 $\beta$ アドレナリン遮断作用が発現した。1 例は呼吸窮迫症候群を発現し、低血圧、徐脈、低血糖を呈していた。もう 1 例も、胎児徐脈のため帝王切開にて出生したが、低血圧、低血糖、頻脈を発現し、心外膜液と心筋肥大であった。



35	Stevens TP et al. Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy. <i>J Pediatr</i> , 1995, 127,151-153	ラベタロール	32歳妊婦が妊娠32週より高血圧のためラベタロールの静脈内投与を開始された。その後、母体の血圧は安定したが、胎児は低血圧、徐脈を発現し、帝王切開で出生した。低血糖を起こしたため、グルコースの投与を開始。また、グルカゴンが非選択性β作動薬として投与された。
36	Klarr JM et al. Neonatal adrenergic blockade following single dose maternal labetalol administration. <i>Am J Perinatol</i> , 1994, 11, 91-93	ラベタロール	重症PIHの妊婦において、妊娠35週に帝王切開前にラベタロール30mgを20分間投与したところ、出生した双生児において交感神経遮断（低血糖、徐脈、低血圧）が見られた症例報告。出生児に、臍帯血中に治療域のラベタロールが検出された（180及び150ng/mL）。
37	Olsen KS et al. Fetal death following labetalol administration in pre-eclampsia. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , 1992, 71, 145-147	ラベタロール	27歳の妊娠高血圧腎症の妊婦に、麻酔中の血圧上昇のリスクを軽減するためラベタロール50mgを投与した。母体の血圧は、170/110から115/85に急速に低下し、胎児は死産であった。ラベタロールの経口投与は、妊娠高血圧腎症にほぼ問題ない治療薬である。しかし、静脈内投与がもし必要であれば、初回は5～10mgが推奨される。
38	Haraldsson A et al. Severe adverse effects of maternal labetalol in a premature infant. <i>Acta Paediatr Scand</i> , 1989, 78, 956-958	ラベタロール	妊娠33週の母親は妊娠高血圧腎症のため、手術前の数時間、ラベタロールの静脈内投与を受けていた。高用量の静注投与を受けたにもかかわらず、血圧はほんのわずかな降下であった。母親はジノプロストンの投与も受け、帝王切開により出産したが、新生児は重篤な徐脈、脈拍減少、蒼白及び呼吸困難を発現した。
総説等			
39	F Cunningham et al. <i>Williams Obstetrics</i> 23 <sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill, 2009, 707-756	降圧薬	産科の書籍。妊娠中の高血圧の項において、軽症から中等度の高血圧には降圧薬（ラベタロール、ニフェジピン、isradipine）のベネフィットを示した試験はない。重症の高血圧には、北アメリカ、ヨーロッパで最も一般的に使用されるのは、ヒドララジン、ラベタロール、ニフェジピンである。長年、非経口投与はヒドララジンとされていたが、非経口ラベタロールも同等の有効性として使用されている。経口投与のニフェジピンは第一選択薬として、支持を得てきた。
40	Briggs GG et al. <i>Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk</i> , 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1011-1013	ラベタロール	妊娠中あるいは授乳期に薬剤を使用した場合の母児への影響について記載している書籍。 Risk Factor：カテゴリーC（動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされてお

報告書引用文献 5

り、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物。)

FETAL RISK RECOMMENDATION : Human Data Suggest Low Risk (この薬剤や類薬のヒトでのデータは限られるが、妊娠のいかなる時期でも重大なリスクは示さない。限られたヒト妊婦のデータは動物生殖データに勝る。)

ラベタロールはラットとウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ6倍と4倍の経口投与量で催奇形性は認められていない。しかしながら、ヒト最大投与量で胎児吸収の増加が両方の種で認められている。ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の量を静脈内投与したところ、ラベタロールによる胎児への有害作用は認められなかった。

SUMMARY: 母親の高血圧治療のためのラベタロールの投与は、第1三半期を除いて、胎児にリスクをもたらすものでないようだ。そして、β遮断のみの薬剤よりも利点がある。2000年のメタ解析は、遅い時期にラベタロールの静脈内投与を開始した妊婦は、ヒドララジンまたは diazoxide の静脈内投与よりも、妊婦の低血圧が少ない、帝王切開が少ない点より、安全であると結論づけた。しかし、ある報告によると、軽症の妊娠高血圧腎症患者に投与した場合、子宮内胎児発育不全が見られた。いくつかのβブロッカーは子宮内胎児発育不全を引き起こし、胎盤の重量を落としかねない。特に、交感神経興奮作用 (ISA) を欠いているものである。第3三半期に限った治療が胎盤の重量にのみ影響するのに対して、第2三半期の早い時期に投与すると、最も体重が減少する。ラベタロールはISAを持たない。しかしながら子宮内胎児発育不全と胎盤重量の減少は、このクラスの薬剤全てで起こりうる。子宮内胎児発育不全は深刻な事象であるが、ラベタロールによって得られる母親の利益は胎児へのリスクよりも重いとされる症例もあり、症例ごとに判

			断されるべきである。出産間近に使用する際は、新生児のβ遮断作用の徴候を24～8時間は観察すべきである。子宮内での長期の影響は研究されていない。
41	Duley L et al. Management of pre-eclampsia. <i>BMJ</i> , 2006, 332, 463-468	降圧薬	妊娠高血圧腎症の管理に関する総説。 妊娠高血圧腎症の二次予防として、軽症から中等度の高血圧には、メチルドパが度々使用される。代替薬として、ラベタロールやCa拮抗薬が含まれる。アテノロールは胎児の発育が妨げられるため避ける。
42	Sibai B et al. Pre-eclampsia. <i>Lancet</i> , 2005, 365, 785-799	降圧薬	妊娠高血圧腎症に関する診断、リスクファクター、病因とその予測、予防、管理における総説。 重症妊娠高血圧腎症における重症高血圧の緊急治療として、非経口のヒドララジンやラベタロール、短時間作用型の経口ニフェジピンが最も一般的に用いられる。しかし、ヒドララジンの静脈内投与も重症患者では、第一選択として使用されている。Mageeらは21の試験のメタ解析を行っており、その中には8つのニフェジピンとヒドララジンの比較試験、5つのラベタロールとヒドララジンの比較試験が含まれる。ヒドララジンは有意に母親の副作用の発現と母親の悪化、児の周産期アウトカムがニフェジピンとラベタロール投与群より多く認められた。著者は十分なパワーのある試験を持って比較する必要があると述べている。
43	日高敦夫ら 重症妊娠高血圧症（重症妊娠中毒症）に対する各種降圧剤の文献的考察 <i>周産期医学</i> , 2002, 32, 1285-1287	降圧薬	ラベタロール（経口剤） ラベタロール（20～80mg、最大投与総量 300mg）では胎児仮死発症をみないが、ヒドララジン（5mg ボールス）では30%（2/6）に胎児仮死を認めた。安静療法のみとの比較でも、妊娠期間、出生児体重、NICU入院率、また臍帯動脈血流脈波にも影響しない。したがって、薬剤による積極的に児予後改善に必ずしもつながらない。
44	Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia., Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295	降圧薬	妊娠中の高血圧管理に関する書籍。 重症の妊娠高血圧腎症の降圧治療には、一般的にヒドララジンの静脈内投与が用いられる。ニフェジピン（10～20mg）の経口投与もまた血圧コントロールに有効であり、徐放性製剤が好まれる。他の降圧薬として、ラベタロール、diazoxideが用いられる。
その他関連文献			
45	Houlihan DD et al. Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation:	ラベタロール、ヒドラ	降圧薬と胎児胎盤循環の報告。妊娠中の高血圧治療に用いる降圧薬の影響について、臍帯動脈を用いて比較検討

	effects on umbilical artery resistance. <i>J Perinat Med</i> , 2004, 32, 315-319	ラジン、 $\alpha$ メチルドパ、ニフェジピン及び硫酸マグネシウム	を行った。ラベタロール、ヒドララジン、 $\alpha$ メチルドパ、ニフェジピン及び硫酸マグネシウムを用いた。 $\alpha$ メチルドパを除き、すべての薬剤で臍帯動脈に対して明らかな弛緩作用を示した。 $\alpha$ メチルドパは、他の薬剤に比して明らかに収縮作用を示した。妊娠中の高血圧治療に用いる降圧薬のうち、 $\alpha$ メチルドパ以外の薬剤については、明らかに胎児胎盤循環に直接の作用を示すことが示された。これらの結果から、 $\alpha$ メチルドパの妊娠中の投与は、他の薬剤より胎児の血流循環への直接的な影響は少ない可能性が示唆された。
46	Caetano M et al. A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. <i>Hypertens Pregnancy</i> , 2004, 23, 61-74	メチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール、ジアゼパム及び硫酸マグネシウム	妊娠中の高血圧管理におけるカナダの開業医の使用実態調査。カナダの開業医が妊娠中の高血圧症をどのように管理しているのか、特に1997年のCanadian Hypertension Society (CHS)により示されたガイドラインの関連も含め明らかにされていない。カナダの産科医及び婦人科医の組織の会員(1757例)を対象に調査を行った。また、追加で腎臓病専門医(191例)及び内科医の25%(450例)を対象とした。回答のあった1187名(49.5%)のうち、466例は研究に用いるには回答内容に不足があり、最終的な解析数は721例であった。非重症の高血圧では、薬物治療(ほとんどがメチルドパ又はラベタロール)が行われていた。重症高血圧の治療には、一般的にヒドララジン、ラベタロール又は硫酸マグネシウムの注射剤が用いられていた。短時間作用型又は長時間作用型製剤のニフェジピンの使用は開業医ではまれであった。おおよそ、産科医及び家庭医の3分の1は、子癩の治療にジアゼパムが使われていた。妊娠高血圧腎症には広く硫酸マグネシウムが予防投与的に使われていた。本調査は、妊娠における高血圧の管理の現状等を明らかにした。
47	Belfort MA et al. Labetalol decreases cerebral perfusion pressure without negatively affecting cerebral blood flow in hypertensive gravidas. <i>Hypertens Pregnancy</i> , 2002, 21, 185-197	ラベタロール	妊娠高血圧症の妊婦における、ラベタロールの脳の血行動態への影響に関する前向き観察研究。8例の高血圧の妊婦を対象に、ラベタロール200mgの経口投与前後の中心大脳動脈の血流速度を測定した。5例は重症妊娠高血圧腎症を、3例は妊娠高血圧腎症と慢性の高血圧を患っていた。結果、ラベタロールは脳の灌流に影響を与えず、最初に全身の血圧を下げることにより、脳灌流圧を効果的に低下させた。重症高血圧の妊婦の血

			圧管理に理想的な薬剤である。
48	<p>関博之ら 妊娠中毒症の病態別にみた 各種治療の有効性とその限 界 日本臨床栄養学会雑誌, 1994, 16, 63-67</p>	<p>ラベタロー ル、アモス ラロール、 ニフェジピ ン及びニカ ルジピン</p>	<p>妊娠中毒症患者において、<math>\alpha\beta</math> ブロッカー（ラベタロー ル又はアモスラロール）と Ca 拮抗薬（ニフェジピン又 はニカルジピン）のいずれか一方、または両方を投与さ れ、かつ評価可能であった 34 例を対象とし有効性を比 較した試験。結論として、<math>\alpha\beta</math> ブロッカー、Ca 拮抗薬の 降圧効果は即効性があり有効であった。これらの降圧薬 により平均動脈圧を 20~30% 下降させても胎児胎盤循 環にほとんど影響が見られなかった。降圧薬治療にもか かわらず、胎児仮死の発症率や主に胎児仮死が適応であ る帝王切開率は高く、降圧治療は胎児胎盤循環不全の改 善に対しては不十分であった。</p>
49	<p>Lardoux H et al. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. <i>Eur Heart J</i>, 1983, 4, 35-40</p>	<p>アテノロー ル及びラベ タロール</p>	<p>妊娠中の高血圧症に用いられる 2 つの異なる機序の薬、 選択的 <math>\beta</math> ブロッカーのアテノロールと <math>\alpha\beta</math> ブロッカーの ラベタロールについて評価した報告。56 例の高血圧症 の妊婦が、アテノロール又はラベタロールにより治療さ れた。患者は、その治療及び分娩をはじめにあたり、 年齢、妊娠歴、通常の血圧レベル、尿酸血、タンパク尿 を伴う妊娠高血圧腎症に関して、統計的に差のない 2 つのサブグループに分けられた。試験の結果、2 剤は同 程度の降圧作用を持ち、出生体重はラベタロール投与群 の方が重かった。死産はアテノロールで 2 例認められ、 妊娠中及び新生児期の副作用は両薬剤で認められなか った。両薬剤で母児の血漿中濃度より胎盤移行性が示さ れた。アテノロール及びラベタロールは安全で高血圧症 の妊婦の血圧コントロールに有効である。しかし、ラベ タロールは明らかに胎児の発育遅延の予防についてよ り有利であると考えられた。</p>

ラベタロール塩酸塩 妊婦投与例 国内当局報告ラインリスト 2011/4/30 データロック

No.	報告年	投与薬剤名	性別	年齢	副作用名	転帰	使用理由	母体投与開始妊娠週	母体投与終了妊娠週	備考
1	1992	トランデート	男	1日	新生児の発汗異常 新生児の低体温	回復	母親の妊娠中毒症に伴う高血圧	38週3日	40週5日	40週2日に出生
2	2000	トランデート	女	30歳	新生児の徐脈 新生児の低血圧	回復 回復	妊娠中毒症	26週	27週	27週に出産
3	2000	トランデート	女	25歳	新生児徐脈 新生児低血圧	回復 回復	妊娠性高血圧	約24週	継続	25週1日に出生
4	2001	トランデート	男	1日	新生児低血圧	回復	母親の高血圧	約16週	28週	28週に出生、母親は妊娠中毒症であった
5	2010	トランデート	女	40歳	流産	不明	高血圧	不明	不明	