

平成 23 年 6 月 15 日

厚生労働省 医薬食品局
安全対策課 俵木 登美子 殿

グラクソパシフィック株式会社
代表取締役社長 フィリップ・フォシエ

ラベタロール塩酸塩（トランデート錠）妊婦への投与禁忌見直しに関する企業見解

ラベタロール塩酸塩（以下、本剤）は、昭和 57 年 10 月に承認され、昭和 58 年 2 月に販売開始し、現在「本態性高血圧症」および「褐色細胞腫による高血圧症」の効能・効果を有する α β 遮断性降圧剤として用いられております。

現在、本剤は妊婦に対しての投与は禁忌となっておりますが、海外での使用状況等を鑑み、本邦でも妊婦への投与が可能となるべく、【禁忌】および【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】に関する添付文書の改訂に関しご検討いただきたく、宜しくお願い申し上げます。

以下に現在の記載の経緯、妊婦への使用実績等についてお示しいたします。

1. 現在の添付文書の記載状況(平成 23 年 5 月時点)

【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)

6. 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への移行が認められたとの報告がある]。

2. 【禁忌】となった経緯

本剤は、承認時、ラットおよびウサギの生殖試験が行われており、ラット経口投与における妊娠前および妊娠初期投与試験では 150mg/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、周産期および授乳期投与試験では 50mg/kg/日以下の投与量において繁殖能に及ぼす影響や催奇形性、発育抑制は認められず、またウサギ経口投与における器官形成期投与試験では 100m/kg/日以下の投与量において発育抑制および催奇形性は認められなかったとの結果が得られておりました。しかしながら、ヒトにおける使用経験が少ないことから、【妊婦・授乳婦への投与】において、「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。」とした注意喚起をしておりました。この時点では特に【次の患者には投与しないこと】（現在の添付文書の「禁忌」の項に該当）には妊婦に関しての記載はしていませんでした。

その後、本剤の再審査期間が満了し、再審査申請を平成元年 1 月に行いましたところ、当時、他のβ遮断薬である酒石酸メトプロロール、ピンドロールも再審査申請を行っており、いずれも同様の記載となっていたことから、当時厚生省での審議の結果、β遮断作用をも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にとした指示（平成元年 12 月 20 日発、薬安第 201 号および薬発第 1131 号）が発出されました。これに基づき、【次の患者には投与しないこと】の項に妊婦を追記したという経緯があります。

3. 諸外国の添付文書およびガイドラインの記載

欧米等の諸外国の高血圧に関するガイドラインによると、本剤は妊婦高血圧治療の選択薬の一つとして推奨されております。

また、欧米等の添付文書においても、米国、カナダでは禁忌に妊婦が設定されておらず、英国においては「Hypertension in Pregnancy」が適応を取得しているといった状況です。

4. 本邦での妊婦使用例（再審査申請資料より妊婦使用例でのその後の転帰、および自発報告等から得られた妊婦使用による副作用個別症例報告例）

- 再審査（昭和 57 年 10 月 7 日～昭和 63 年 10 月 6 日）申請時の使用成績調査結果より：
使用成績調査にて 10,190 例の調査症例が得られておりますが、このうち妊婦に投与した例は 3 例ありました。追跡調査可能であった 2 例においては、胎児、出生児に異常は認められておりませんでした。

- 販売開始以降、平成 23 年 4 月 30 日までに弊社にて収集し、規制当局に報告した妊婦使用による副作用個別症例報告より：
昭和 58 年 2 月の販売開始以降、平成 23 年 4 月 30 日までの約 28 年間に弊社にて収集し、厚生省/厚生労働省/独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した副作用報告は 5 例あります。
詳細情報不明である 1 例の流産症例を除き、他 4 例はいずれも出生後まもなく低血圧、徐脈、低体温等みられたと報告されておりますが、その後重大な転帰に至ったとの情報はございませんでした。

5. 妊婦を禁忌から削除する改訂について

市販後の新生児の副作用報告状況、海外での添付文書、ガイドラインの記載状況を鑑みますと、【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項には、児においても低血圧、徐脈等の異常が認められることもある旨の注意喚起は必須であると考えられるものの、諸外国の添付文書同様、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみの投与とすることで、本邦においても【禁忌】から妊婦を削除し、妊婦に関しても本剤を投与できるような状況にすることは、妥当であるものと考えます。