

使用上の注意改訂のお知らせ

2024年4月

東和薬品株式会社

慢性心不全治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 1.25mg 「トーフ」

慢性心不全治療剤 頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 2.5mg 「トーフ」

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

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 10mg 「トーフ」

持続性高血圧・狭心症治療剤 頻脈性心房細動治療剤

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 20mg 「トーフ」

選択的 β_1 アンタゴニスト

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/2.5mg/5mg 「トーフ」

このたび、標記製品の使用上の注意を改訂いたしましたのでお知らせいたします。
今後のご使用に際しましては、改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容（対象製品共通）

（_____：追記、_____：削除）

改訂後	改訂前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>（削除）</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>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><u>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。</u></p> <p><u>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）。</u></p> <p><u>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。</u></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><u>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]</u></p>

<ビソプロロールフマル酸塩錠「トーフ」での例> その他品目についても同様の記載であり、各電子添文を参照ください。

改訂後			改訂前		
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）			10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。	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

●対象製品共通

「2. 禁忌」「9.5 妊婦」の項

（令和6年4月9日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）

厚生労働省は「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」において、専門家で構成されるワーキンググループ（以下、「WG」）を設置し、国立成育医療研究センターの「妊娠と薬情報センター」に集積された情報の整理・評価を行い、妊婦等への医薬品投与に関する情報の電子添文への反映を推進する取組を行っています。

今般、WGにより、 β 遮断薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬含む）のうち、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カルベジロール及びビソプロロールについて、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、WG報告書が取りまとめられました。WG報告書を受けて、PMDAで妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査結果報告書が取りまとめられ、令和6年3月26日、厚生労働省医薬品等安全対策部会安全対策調査会においてこの内容が審議され、今回の改訂を行うこととなりました。

○調査結果の概要

<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。
- 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。

<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「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。
- 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、ビソプロロール：動物実験での胎児致死

- ・ピ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。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、臨床的に管理可能である。

<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。

また、動物試験における記載について記載整備もあわせて実施しました。

※参考情報：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 資料

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

●ピソプロロールフマル酸塩錠「トーワ」

「10.2 併用注意」の項（自主改訂）

販売中止品名を削除いたしました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No.326（2024年5月）に掲載の予定です。

最新の電子添文は、医薬品医療機器総合機構のホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 及び弊社「東和薬品医療関係者向けサイト」(<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/>) に掲載いたします。

また、専用アプリ「添文ナビ」で下記GS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等をご参照いただけます。

カルベジロール錠「トーワ」

ピソプロロールフマル酸塩錠「トーワ」



(01) 14987155143147



(01) 14987155107156

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

【製品情報お問い合わせ先】

学術部DIセンター

☎0120-108-932

○●医療関係者向けメール配信サービスのご案内●○

電子添文改訂等の適正使用情報に関するウェブサイト
更新情報をメールにてお知らせいたします。

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/mail.html>

