

2024 年 4-5 月

日 医 工 株 式 会 社
富 山 市 総 曲 輪 1 丁 目 6 番 21

「使用上の注意」改訂のお知らせ

選択的 β_1 アンタゴニスト

処方箋医薬品^{注)}

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 「日医工」

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社

慢性心不全治療剤

処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 1.25mg 「NIG」

慢性心不全治療剤／頻脈性心房細動治療剤

処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 2.5mg 「NIG」

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^{注)}

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 10mg 「NIG」

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^{注)}

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 20mg 「NIG」

製造販売元 日医工岐阜工場株式会社

発売元 日 医 工 株 式 会 社

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^{注)}

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 10mg 「TCK」

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^{注)}

日本薬局方 カルベジロール錠

カルベジロール錠 20mg 「TCK」

製造販売元 辰 巳 化 学 株 式 会 社

販売元 日 医 工 株 式 会 社

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

この度、上記製品において、「使用上の注意」の一部を改訂（下線部）しましたので、お知らせ申し上げます。今後の弊社製品のご使用に際しましては、下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容> ビソプロロール fumarate

(: 通知改訂、 : 削除箇所)

改訂後	改訂前																								
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.8 省略（変更なし） 2.9 省略（項番号のみの変更） 削除→	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.8 省略 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照] 2.10 省略																								
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。	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]																								
10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td colspan="3">省略（変更なし）</td></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン製剤等</td><td colspan="2">省略（変更なし）</td></tr><tr><td colspan="3">省略（変更なし）</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	省略（変更なし）			血糖降下剤 インスリン製剤等	省略（変更なし）		省略（変更なし）			10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド等</td><td colspan="2">省略</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	省略			血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド等	省略		省略		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
省略（変更なし）																									
血糖降下剤 インスリン製剤等	省略（変更なし）																								
省略（変更なし）																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
省略																									
血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド等	省略																								
省略																									

<改訂内容> カルベジロール

(: 通知改訂、 : 削除箇所)

改訂後	改訂前
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.8 省略（変更なし） 削除→ 2.9 省略（項番号のみの変更）	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.8 省略 2.9 <u>妊婦又は妊娠している可能性のある女性</u> [9.5 参照] 2.10 省略
9.5 妊婦 <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> <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、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。</u>	9.5 妊婦 <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。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]</u>

<改訂理由>

・ビソプロロールフマル酸塩及びカルベジロール

「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業¹⁾」(厚生労働省)において、医師、薬剤師、生殖毒性の専門家等で構成される情報提供ワーキンググループを設置し、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等を評価・整理し、妊婦・授乳婦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が行われております。

β 遮断薬(α β 遮断薬含む)のうち、ビソプロロール及びカルベジロール(以下、両剤)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あるが、以下の理由により、「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とされ、先発医薬品の製造販売承認時より禁忌に設定されておりました。

ビソプロロール

非臨床試験において、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²⁾

カルベジロール

非臨床試験において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³⁾

今般、両剤について、添付文書の禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」の適正性が検討された結果、両剤ともに「禁忌」の項から削除し、「9.5 妊婦」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規制当局により判断されたため、両剤製品の添付文書を改訂いたしました^{2) 3)}。

(参考)

- 1) 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)
- 2) 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1-3_ビソプロロール_調査結果報告書及び添付文書
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001232819.pdf>)
- 3) 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1-2_カルベジロール_調査結果報告書及び添付文書
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001232818.pdf>)

・ビソプロロールフマル酸塩のみ

すでに販売中止・経過措置期間満了となっているトルブタミド(販売名:ヘキストラスチノン)を、併用注意の項から削除しました。

<GS1 バーコード>

最新の注意事項等情報につきましては、添付文書閲覧アプリ「添文ナビ^{てんぶん}®」で下記GS1バーコードを読み取ることで、スマートフォンやタブレット端末でご覧いただけます。

なお、「添文ナビ^{てんぶん}®」アプリにつきましては、ご使用になれる端末に合わせて「App Store」または「Google Play」よりダウンロードしてください。

ビソプロロールフマル酸塩錠「日医工」
(01)14987376075319



カルベジロール錠「NIG」
(01)14987123003084



カルベジロール錠「TCK」
(01)14987376807019



今回の【使用上の注意】の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.326」(2024 年 5 月発行)に掲載の予定です。
また、改訂後の電子化された添付文書は医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>)
ならびに弊社ホームページ「医療関係者の皆さまへ」(<https://www.nichiiko.co.jp/medicine/>)に掲載致します。

ビソプロロールフマル酸塩・カルベジロール 24-002A