

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 －

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2024 年 4 月

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「Me」

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「Me」

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「Me」

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「Me」

販 売 元 **Meファルマ株式会社**
東京都中央区京橋 2-4-16

製造販売元 **Meiji Seika ファルマ株式会社**
東京都中央区京橋 2-4-16

選択的 β_1 アнта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「明治」

ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「明治」

ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「明治」

販 売 提 携 **Meiji Seika ファルマ株式会社**
東京都中央区京橋 2-4-16

製造販売元 **Meファルマ株式会社**
東京都中央区京橋 2-4-16

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しますので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、最新の「電子化された添付文書」をご参照賜りますようお願い申し上げます。

I. 改訂内容(該当部分のみ)

<対象製品共通>

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 改訂前の 2.10 から変更なし)	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 2.10 (省略)

.....: 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による削除箇所

<カルベジロール錠 1.25mg・2.5mg・10mg・20mg「Me」>

改 訂 後	改 訂 前
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、<u>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</u>。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>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. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には<u>投与しないこと</u>。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。

_____：厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂箇所

.....：厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による削除箇所

<ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg・2.5mg・5mg「明治」>

改 訂 後	改 訂 前												
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、<u>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</u>。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>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> <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>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には<u>投与しないこと</u>。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。												
10. 相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)（該当部分のみ） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン 製剤等</td><td>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。</td><td>β₂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。</td></tr></table>	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。	10. 相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)（該当部分のみ） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン 製剤 <u>トルブタミド</u>等</td><td>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。</td><td>β₂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。</td></tr></table>	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 <u>トルブタミド</u> 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。
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。											
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 <u>トルブタミド</u> 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。											

_____：厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂箇所

.....：厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による削除箇所

_____：自主改訂による削除箇所

II. 改訂理由

<対象製品共通>

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂

●「禁忌」「妊婦」の改訂

厚生労働省では、「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、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を行っています。

今般、 β 遮断薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬含む）のうち、カルベジロール及びビソプロロールについて検討された結果を受け、令和5年度第16回 医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和6年2月26日開催）にて検討され、禁忌から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には本薬を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は可能と判断されました。

医薬品等安全対策部会安全対策調査会で報告された調査結果は以下の通りです。

<カルベジロール、ビソプロロール共通>

- 慢性心不全に関して、国内ガイドラインにおける本薬又は β 遮断薬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本薬又は β 遮断薬の医療上のニーズが考えられ、そのニーズは高まってきている。しかしながら、現行妊婦に投与可能な β 遮断薬には慢性心不全の適応がなく、当該ニーズに対応する医薬品は現状においても十分とは言えない。
- 慢性心不全以外の本薬の各適応症についても、慢性心不全同様、そのニーズは高まってきている。
- 妊婦への本薬の使用に関しては、国内ガイドラインでは「カルベジロールとビソプロロール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。
- 海外添付文書において、本薬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。

<カルベジロールのみ>

- 妊婦禁忌の設定理由とされている骨格異常及び黄体関連事象に関して、ヒトで当該リスクを示唆する疫学研究結果は得られていない。

<ビソプロロールのみ>

- 妊婦禁忌の設定理由とされている胎児致死に関して、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。
- 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は臨床的に管理可能である。

<ビソプロロールのみ>

自主改訂

●「併用注意」の改訂

先発医薬品の電子化された添付文書における自主改訂に基づき改訂しました。

ーお願いー

弊社医薬品にて副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、下記問い合わせ先までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

<製品に関するお問い合わせ先>

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室（Meファルマ株式会社専用ダイヤル）

フリーダイヤル(0120)261-158 FAX(03)3272-2438

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に、最新の電子化された添付文書が掲載されます。また、以下の GS1コードを専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで最新の電子化された添付文書等をご参照いただけます。



GVCV202402M