

調査結果報告書

令和6年2月1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] ①ビソプロロールフマル酸塩、②ビソプロロール
[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
[調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

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」¹において、医師、薬剤師、動物試験の専門家等で構成される情報提供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る。

ビソプロロールフマル酸塩及びビソプロロール（以下、両成分を合わせて「本薬」）については、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌に設定されている。これは、動物実験で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されていたことから、先発医薬品の初回承認時（ビソプロロールフマル酸塩：1990年9月、ビソプロロール：2013年6月）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たものである。

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本薬について、添付文書の禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」の適正性が検討され、報告書（以下、「WG報告書」）（別添2）が取りまとめられた。WG報告書を受けて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（令和5年7月31日付薬生安発0731第1号）により独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に本薬の妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査を依頼した。機構は、当該依頼に基づく調査及び添付文書改訂の必要性の検討を行った。

¹ 厚生労働省ウェブページ（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/ninshin_00002.html）
（最終確認：2023年9月26日）

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

III. WG における検討

本薬の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への注意事項の適切性について、表 1 に示す項目を含む WG 報告書（別添 2）が取りまとめられた。

表 1. WG 報告書の項目

1. 品目の概要	5. 臨床使用に関する報告
2. 背景	6. 国内外のガイドライン
3. 海外添付文書における記載状況	7. 禁忌解除の妥当性
4. 動物試験	8. 添付文書の改訂案

IV. 機構における調査

機構は、WG 報告書を踏まえ、以下の点について検討を行った。

1. 非臨床試験に基づく情報（WG 報告書「4. 動物試験」参照）

1-1. 公表文献

WG により、本薬の先発医薬品の承認時の生殖発生毒性試験が評価されている（WG 報告書「4. 動物試験」参照）。

WG での評価に追加して、本薬の製造販売承認後における本薬の生殖発生毒性に関する公表文献について、本薬の先発医薬品の製造販売承認取得者（田辺三菱製薬株式会社²、トーアエイヨー株式会社³）により検索が行われた。非臨床試験において生殖発生毒性のリスクを示す報告が 1 報抽出され、その概要は以下のとおりであった。高血圧ラットにおける胎児の死亡・発育抑制、出生児の発育毒性に関する報告であり、製造販売承認時に評価された生殖発生毒性に関しての知見に加え、新たな毒性所見は認められなかった。

① Effect of nebivolol treatment during pregnancy on the intrauterine fetal growth, mortality and pup postnatal development in the l-NAME-induced hypertensive rats (Eur J

² 検索データベース (JMEDPlus, MEDLINE)、検索条件(動物 or 人×ビソプロロール×妊娠・妊婦、胎児、子宮内、催奇形性、生殖発生毒)、対象期間 (JMEDPlus :1981 年 4 月～2023 年 8 月 15 日, MEDLINE: 1964 年～2023 年 8 月 21 日)。なお、抽出結果にはヒトで先天異常を認めたとする報告 2 報が含まれるが、いずれも WG 報告に記載の報告であった。

³ 検索データベース (MEDLINE, PhADOMs)、検索条件(MEDLINE : mesh.# (Bisoprolol) ORti,ab,subst (bisoprolol) , PhADOMs (2013 年 6 月 28 日～2014 年 3 月 31 日) : 「bisoprolol およびその塩」を有効成分とする医薬品 (単剤) の安全性情報 (副作用・感染症・安全性・相互作用・品質) および有効性欠如・無効の情報、PhADOMs (2014 年 4 月 1 日～2023 年 9 月 4 日) : 「bisoprolol およびその塩」を有効成分とする医薬品 (単剤) の安全性情報 (副作用・感染症・有害事象・自殺企図・毒性等・相互作用・職業上の曝露・品質・その他) および有効性欠如・無効の情報)、対象期間 (2013 年 6 月 28 日～2023 年 9 月 4 日)。

Pharmacol. 2016; 791: 465-72.)

N ω -ニトロ-L-アルギニンメチルエステル塩酸塩 (L-NAME) 誘発高血圧ラットに、妊娠 11~18 日目に本薬 (10mg/kg/日) 又は nebivolol (8mg/kg/日) (本邦未承認) を経口投与した。本薬群では、対照群 (本薬又は nebivolol 非投与群) に比べ、胎児の体重増加抑制、胎児の死亡率増加、出生時の体重増加抑制が認められた。

2. 臨床使用に基づく情報 (WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照)

2-1. 公表文献

WG により、本薬と妊娠に関する文献が検索され、16 報 (疫学研究 7 報、症例報告 9 報) が抽出された (検索日: 2021 年 1 月 15 日、追加検索日: 2023 年 3 月 23 日) (WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照)。

疫学研究 7 報については、妊娠第 1 三半期の曝露の影響を評価したものが 4 報 (WG 報告書文献番号 1、2、4、16)、妊娠第 2 三半期以降の曝露を評価したものが 4 報 (WG 報告書文献番号 1、3、4、15)、曝露時期不明のものが 1 報 (WG 報告書文献番号 14) であり (重複あり)、概要は以下のとおり。

妊娠第 1 三半期の曝露の影響を評価した 4 報のうち、1 報は妊娠初期の β 遮断薬 (β 遮断薬単独使用 778 例、本薬使用例 9 例) の曝露群は、非曝露集団に比べ児の心奇形の有意なリスク増加が認められたという報告であった (WG 報告書文献番号 2)。1 報は、妊娠第 1 三半期の β 遮断薬 (種類不明) の曝露群は、非曝露群に比べ、先天異常全体 (先天異常の種類を問わない) 及び心奇形を含む各種先天異常のリスク増加は認められなかったとの報告であった (WG 報告書文献番号 4)。1 報は、妊娠第 1 三半期の β 遮断薬 (本薬の使用例数不明) の曝露群は、非曝露群に比べ、先天性心疾患の有意なリスク増加が認められたものの、母親の年齢、BMI、併存疾患等の調整後は先天性心疾患のリスク増加は認められなかったとの報告であった (WG 報告書文献番号 16)。1 報は、少なくとも妊娠第 1 三半期に β 遮断薬 (本薬の使用例数不明) に曝露した群は、非曝露群に比べ、大奇形の有意な増加は認められなかったとの報告であった (WG 報告書文献番号 1)。

妊娠第 2 三半期以降の曝露の影響を評価した 4 報のうち、1 報は妊娠第 3 三半期の β 遮断薬 (種類不明) の曝露群は、非曝露群に比べ、出生児の呼吸不全、低血糖、周産期黄疸、消化器系障害及び哺乳不良の有意な増加が認められたとの報告であった (WG 報告書文献番号 4)。1 報は分娩の少なくとも 2 週間前から β 遮断薬 (種類不明) の曝露のあった群では非曝露群に比べ胎児発育不全の有意な増加が認められたとの報告であった (WG 報告書文献番号 3)。1 報は、妊娠第 1 三半期から分娩の少なくとも 2 週間前まで β 遮断薬に曝露した群は、妊娠第 1 三半期のみ β 遮断薬に曝露した群に比べ、児の出生体重が少なかったとの報告であった (WG 報告書文献番号 1)。1 報は、妊娠第 2 三半期以降の β 遮断薬 (本薬又はメトプロロール) の曝露群では、メチルドパ曝露群に比べ SGA (small-for-gestational age) の有意な増加が、非曝露 (非高血圧) 群に比べ SGA 及び切迫早産の有意な増加が認められたとの報

告であった（WG 報告書文献番号 15）。

母体での曝露時期不明の 1 報は、先天性心疾患は β 遮断薬曝露群及びカルベジロール曝露群で非曝露群に比べ有意な増加は認めなかったものの、新生児低血糖はカルベジロール曝露群で非曝露群に比べ有意に増加し、SGA は β 遮断薬曝露群で非曝露群又はカルベジロール曝露群に比べ有意に増加したとの報告であった（WG 報告書文献番号 14）。

なお、症例報告 9 報は、WG 報告書を参照のこと（WG 報告書文献番号 5-13）。

2-2. 副作用報告

機構の副作用等報告データベースに登録された国内副作用症例の中で、本薬の妊娠と新生児に関する副作用症例の集積状況は、別添 3 のとおりであり、8 例 10 件（重複除く）であった（データロック日：2023 年 8 月 31 日）。

2 件以上報告があった事象（PT）は、妊娠週に比して小さい児 4 件であった。

3. ガイドライン（WG 報告書「6. 国内外のガイドライン」参照）

3-1. ガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況

WG により、国内外のガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況が調査された（WG 報告書「6. 国内外のガイドライン」参照）。

WG 報告書の取りまとめ以降、WG 報告書に記載された国内ガイドラインのうち、「産婦人科診療ガイドライン産科編 2020」が「産婦人科診療ガイドライン産科編 2023」に更新された。「産婦人科診療ガイドライン産科編 2023」における妊婦への本薬の使用に関する記載状況は、以下のとおりであった。

① 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023（日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会）

CQ104-3. 表 3 において「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品」として、「カルベジロール、ビソプロロール（ただしこれらは、他の β 遮断薬同様、妊娠 14 週以降では胎児発育不全の可能性や新生児 β 遮断症状のリスクとなりうる）」と記載されている。

また、その解説として、「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。

3-2. ガイドラインにおける本薬の臨床的な位置付けに関する記載状況

WG での評価に追加して、機構は、本薬の適応疾患に対する臨床的な位置付けについて国内ガイドラインを調査した。

① 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年版）（日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン）

左室駆出率（LVEF）の低下した心不全に対して、有症状の患者に対する予後の改善を目的としたβ遮断薬の投与が推奨されており、β遮断薬の中でも、慢性心不全における大規模試験において生命予後改善効果、死亡率の低下が示されている本薬及びカルベジロールが推奨されている。

② **不整脈薬物治療ガイドライン（2020年改訂版）（日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン）**

頻脈性心房細動に対する心拍数調節療法に用いられる薬物療法として、心機能が低下した頻脈性心房細動に対する長期のβ遮断薬（本薬、カルベジロール）を用いた心拍数調節、心機能が保たれた頻脈性心房細動に対する長期のβ遮断薬（本薬、カルベジロール）を用いた心拍数調節が推奨されている。

心室期外収縮に対する薬物治療として、器質的心疾患のない症候性心室期外収縮患者に対するQOL改善を目的としたβ遮断薬の投与が推奨されている。

③ **高血圧治療ガイドライン2019（日本高血圧学会）**

β遮断薬（αβ遮断薬含む）は主要降圧薬の一つとされており、LVEFの低下した心不全、頻脈及び狭心症の合併例、心筋梗塞後例は積極的適応とされている。なお、本薬に関しては、「β遮断薬は高血圧の有無とは関係なく左室駆出率の低下した心不全治療の基本薬として使用され、わが国ではカルベジロールとビソプロロールがエビデンスに基づき保険適用がある。」と記載されている。

④ **2022年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 安定冠動脈疾患の診断と治療（日本循環器学会/日本医学放射線学会/日本核医学会/日本冠疾患学会/日本胸部外科学会/日本心血管インターベンション治療学会/日本心臓血管外科学会/日本心臓病学会合同ガイドライン）**

安定冠動脈疾患患者の症状緩和を目的に使用する抗狭心症薬の第一選択薬の一つとしてβ遮断薬が推奨されている。

V. WG報告書及び「IV. 機構における調査」を踏まえた機構の判断

1. 妊婦への投与の可否について

WG報告書及び上記の「IV. 機構における調査」の結果を踏まえ、機構は、以下の点から、本薬の添付文書の禁忌から「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した。

- 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。しかしながら、現行妊婦に投与可能なβ遮断薬（アテノロール、プロプラノロール、ラベタロール等）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(WG 報告書「7. 禁忌解除の妥当性」及び本報告書「IV.3-2. ガイドラインにおける本薬の臨床的な位置付けに関する記載状況」参照)。

- 慢性心不全以外の本薬の各適応症⁴(頻脈性心房細動、心室性期外収縮、本態性高血圧症、腎実質性高血圧、狭心症)についても、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、妊婦に対しても本薬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(WG 報告書「7. 禁忌解除の妥当性」及び本報告書「IV.3-2. ガイドラインにおける本薬の臨床的な位置付けに関する記載状況」参照)。
- 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(本報告書「IV.3-1. ガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況」参照)。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(WG 報告書「6. 国内外のガイドライン」及び本報告書「IV.3-1. ガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況」参照)。
- 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(WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照)
- 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(WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照)。
- 海外添付文書(米国、英国、カナダ、オーストラリア)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(WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」参照)。

なお、WGの文献調査等において、現行の妊婦禁忌の設定理由とされている胎児の致死及び胎児・新生児の発育不全の他に、胎児・新生児毒性(低血糖、哺乳不良、徐脈等)及び催奇形性(心奇形)に関する報告がある(WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」及び「3. 海外添付文書における記載状況」並びに本報告書「IV.2-2. 副作用報告」参照)。機構は、以下の点から、現時点ではこれらの知見に基づき本薬に妊婦禁忌を改めて設定する必要性は乏しいと考えるが、引き続き副作用症例報告、公表文献の収集等の医薬品安全性監視活動を継続し、必要に応じ措置を検討する。

- 胎児・新生児毒性(低血糖、哺乳不良、徐脈等)を示唆する報告があるが、胎児・新生児の発育不全と同様に、これらは臨床的に管理可能である。

⁴ ビソプロロールの適応は、本態性高血圧症と頻脈性心房細動のみ。

- 催奇形（心奇形）リスクを示唆する報告があるが、相反する報告もあり、催奇形（心奇形）リスクに関しては見解が一致していない。

2. 改訂案について

添付文書の改訂案について、機構は、WG の意見と同様に、投与に際して母体及び胎児・新生児の状態を観察し異常が認められた場合には適切な処置を行う旨の注意喚起、文献や副作用報告で報告されている事象の情報提供は必要と考える。なお、文献等で報告されている事象の情報提供については、徐脈等の事象も記載する必要性を専門協議の議論も踏まえ検討することとする。

VI. 専門協議

1. 妊婦への投与の可否について

本薬の添付文書の禁忌から「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する機構の判断は、全ての専門委員に支持された。

2. 改訂案について

添付文書の改訂案について、「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」の注意事項に加え、投与に際して母体及び胎児・新生児の状態を観察し異常が認められた場合には適切な処置を行う旨の注意喚起、文献や副作用報告で報告されている事象の情報提供は必要とする機構の判断は、以下の意見が出された上で、専門委員に概ね支持された。

- 胎児に対する処置と新生児に対する処置は異なるため、注意点は胎児と新生児に分けて述べるべき。
- 新生児への β 遮断薬の影響は十分に配慮されるべきであり、新生児に認められている有害事象の具体的な例示として、WG から提案のあった低血糖及び哺乳不良に加え、国内外のガイドライン、海外の添付文書等に記載されている徐脈を加える機構の判断は妥当である。

VII. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ別添 4 に示すとおり添付文書の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

別添 1

調査対象品目の概要（令和 5 年 12 月 1 日時点）

① ビソプロロールフマル酸塩

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
1	メインテート錠 0.625mg、同錠 2.5mg、同錠 5mg	田辺三菱製薬株式会社	○錠 2.5mg、錠 5mg 〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮〉
2	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「サワイ」、同錠 2.5mg 「サワイ」、同錠 5mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
3	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「サンド」、同錠 2.5mg 「サンド」、同錠 5mg 「サンド」	サンド株式会社	○錠 0.625mg、錠 2.5mg、錠 5mg 〈次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオ
4	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」、同錠 2.5mg 「テバ」、同錠 5mg 「テバ」	武田テバファーマ株式会社	テンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全〉
5	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「トーワ」、同錠 2.5mg 「トーワ」、同錠 5mg 「トーワ」	東和薬品株式会社	通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1 日 1 回 0.625mg 経口投与から開始する。1 日 1 回 0.625mg の用量で 2 週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1 日 1 回 1.25mg
6	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「日医工」、同錠 2.5mg 「日医工」、同錠 5mg 「日医工」	日医工株式会社	に増量する。その後忍容性がある場合には、4 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は 1 回投与量を 0.625、1.25、2.5、3.75 又は
7	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「日新」、同錠 2.5mg 「日新」、同錠 5mg	日新製薬株式会社	5mg として必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1 日 1 回経口投与とする。通常、維持量として 1 日 1 回 1.25～5mg

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
	「日新」		を経口投与する。
8	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「明治」、同錠 2.5mg 「明治」、同錠 5mg 「明治」	Me ファルマ株式会社	なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。
9	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「DSEP」、同錠 2.5mg 「DSEP」、同錠 5mg 「DSEP」	第一三共エスファ株式会社	○錠 2.5mg、錠 5mg
10	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」、同錠 2.5mg 「JG」、同錠 5mg 「JG」	日本ジェネリック株式会社	〈頻脈性心房細動〉
11	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」、同錠 2.5mg 「ZE」、同錠 5mg 「ZE」	全星薬品工業株式会社	通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。

② ビソプロロール

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
1	ビソノテープ 2mg、同テープ 4mg、同テープ 8mg	トーアエイヨー株式会社	<p>○テープ 4mg、テープ 8mg 〈本態性高血圧症（軽症～中等症）〉 通常、成人にはビソプロロールとして 8mg を 1 日 1 回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後 24 時間ごとに貼りかえる。 なお、年齢、症状により 1 日 1 回 4mg から投与を開始し、1 日最大投与量は 8mg とする。</p> <p>○テープ 2mg、テープ 4mg、テープ 8mg 〈頻脈性心房細動〉 通常、成人にはビソプロロールとして 1 日 1 回 4mg から投与開始し、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 8mg に増量する。本剤は胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後 24 時間ごとに貼りかえる。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 8mg とする。</p>

令和3年度
妊娠と薬情報センター情報提供
ワーキンググループ委員会
成果物

令和4年3月31日

(報告書：令和5年7月31日追加提出)

妊娠と薬情報センター

村島温子

ビソプロロール添付文書改訂資料

令和5年7月31日

(令和6年1月26日 一部記載整備)

1. 品目の概要

一般名	①ビソプロロールフマル酸塩 ②ビソプロロール
販売名	① メインテート錠 0.625 mg、同錠 2.5 mg、同錠 5 mg ② ビソノテープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 8 mg 他
承認取得者	① 田辺三菱製薬株式会社 ② トーアエイヨー株式会社 他
効能・効果	① ○2.5 mg、5 mg : 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動 ○0.625 mg、2.5 mg、5 mg : 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ② ○4 mg、8 mg : 本態性高血圧症（軽症～中等症） ○2 mg、4 mg、8 mg : 頻脈性心房細動
用法・用量	① ○ 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5 mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625 mg 経口投与から開始する。1日1回0.625 mg の用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25 mg に増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75 又は5 mg として必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5 mg を経口投与する。

	<p>なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。</p> <p>○頻脈性心房細動</p> <p>通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5 mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5 mgに増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。</p> <p>②</p> <p>○本態性高血圧症（軽症～中等症）</p> <p>通常、成人にはビソプロロールとして8 mgを1日1回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。</p> <p>なお、年齢、症状により1日1回4 mgから投与を開始し、1日最大投与量は8 mgとする。</p> <p>○頻脈性心房細動</p> <p>通常、成人にはビソプロロールとして1日1回4 mgから投与開始し、効果が不十分な場合には1日1回8 mgに増量する。本剤は胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は8 mgとする。</p>
<p>妊婦への投与</p>	<p>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）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。</p>

2. 背景

妊娠出産を希望する循環器疾患合併女性が増加している。その理由として母体の高齢化や、先天性心疾患を有する患者の予後が飛躍的に改善したこと、遺伝子検査により QT 延長症候群に代表される遺伝性不整脈や結合組織疾患が若年あるいは表現型が出揃う前の段階から診断されるようになったこと等が挙げられる。妊娠出産時に、母体循環動態はダイナミックに変化し、母体心血管にとって多大な負荷となる。そのため周産期には、不整脈や心不全、大動脈解離等の母体の心血管合併症が、非妊娠時よりも増加する。わが国の妊産婦死亡原因の約 1 割は心血管疾患によるものであり、その内訳は多い順に、大動脈解離、周産期心筋症、不整脈関連突然死である¹。循環器疾患を合併する女性の妊娠出産において、母体死亡を含む心血管合併症の予防、もしくは治療は必須である。

周産期の心不全リスクについては、妊娠時には、母体循環血漿量が非妊娠時の 1.5 倍まで増加するため、心機能低下、左室流出路狭窄（僧帽弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症等）、虚血性心疾患等の循環器疾患をもつ女性では高くなる。循環器疾患合併妊娠 1,321 人のレジストリ研究では、173 人（13.1%）に周産期の心不全の合併を認めた²。中でも、心筋症を持つ女性や妊娠前から心機能が低下している女性において、心不全の合併率が高かった。わが国の拡張型心筋症合併妊娠 30 人 35 妊娠のコホート研究（2000-2019 年、国立循環器病研究センター）では、6 妊娠（17%）に心不全の合併を認めた³。23 妊娠が妊娠中に β 遮断薬（以下、特記のない限り $\alpha\beta$ 遮断薬を含む）を内服し、12 妊娠では β 遮断薬を内服していなかった。 β 遮断薬内服の有無で二群比較したところ、より重症例（左室駆出率が低い症例）が β 遮断薬を内服していたが、周産期の心不全合併率や妊娠中の左室駆出率の更なる低下度は、両群で有意差を認めなかった。先行研究では、左室駆出率低下が重症であるほど、周産期の合併症リスクが高いと報告しており⁴、筆者らは、重症例が β 遮断薬の効果で、軽症例と変わらない周産期予後が得られた可能性があると考えしている。

周産期の不整脈リスクについては、若年突然死の原因としてよく知られる QT 延長症候群を有する女性では、周産期に不整脈イベントが増加する⁵。わが国の QT 延長症候群合併妊娠 136 妊娠を対象とした多施設共同研究では、不整脈イベントが β 遮断薬内服 44 妊娠では 2 件（4.5%）、 β 遮断薬非内服 94 妊娠では 12 件（12.8%）認められ、QT 延長症候群を有する妊産婦において β 遮断薬は周産期の不整脈リスクを有意に下げていることが報告されている⁶。

このように、母体死亡に直結するハイリスク妊娠において、 β 遮断薬の有効性が示唆される。なお、ヨーロッパの器質的心疾患を有する妊婦 1,321 人の検討では、291 人（22%）が妊娠中に β 遮断薬を使用していた（適応循環器疾患・合併症の内訳は、僧帽弁狭窄症をはじめとする弁膜症 61 人、不整脈 54 人、左室機能低下 48 人、高血圧 45 人、大動脈疾患 35 人、その他 32 人、心不全 16 人）⁷。

交感神経活性を抑制する β 遮断薬は、古くは降圧薬として、近年は慢性心不全治療や抗不整脈治療、血管保護目的に頻用される主な循環器治療薬の一つである。例えば、収縮不全を伴う心不全では、一般的にレニン・アンギオテンシン系抑制薬と β 遮断薬が至適薬物療法として実施される⁸。また、慢性期の頻脈性心房細動に対する心拍数調節療法の第 1 選択薬は β 遮断薬とされて

いる⁹。

妊娠中に使用できる β 遮断薬は添付文書上アテノロール、ラベタロール、プロプラノロール、ソタロール等があるが、ビソプロロール（以下、本薬）に関しては添付文書に「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）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。」と記載されている通り「禁忌」とされている。

β 遮断薬もしくは $\alpha\beta$ 遮断薬は、同群薬といえども、受容体の選択性や内因性交感神経刺激作用（intrinsic sympathomimetic activity: ISA）・膜安定化作用（membrane stabilizing activity: MSA）の有無により、各薬剤が特徴を持つ。そのため、疾患・病態ごとに有効性の高いものと低いもの、もしくは有効性を認めないものがある。本薬とカルベジロールは、他の β 遮断薬と比較して、心筋症や虚血性心疾患を原因とした慢性心不全患者の合併症リスクを下げ、生命予後を改善する効果が大きいという大規模試験結果が複数報告されている^{10,11}。また、アテノロール、ラベタロール等の現行妊婦に使用できる β 遮断薬にはない適応疾患「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」をもつ。さらに、慢性期の頻脈性心房細動に対する心拍数調節療法の薬物治療については、ISAのない β 遮断薬が用いられ、特に本薬、カルベジロールの使用が推奨されている⁹。

また、「妊娠と薬情報センター」に設置された「情報提供ワーキンググループ」（以下、「ワーキンググループ」）において、 β 遮断薬の国内使用実態を調査したところ、レセプト情報を利用した処方数の集計（参考資料1）、「妊娠と薬情報センター」の相談件数（参考資料2）から、妊娠年齢女性に対して β 遮断薬のうち本薬が頻用されていることが推察された。

今般、医療環境や最新の知見を含めた以上の背景に加え、日本循環器学会、日本小児科学会より妊婦禁忌の解除の要望を受けたことも踏まえ、ワーキンググループは、 β 遮断薬のうち、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本薬について、添付文書における「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。」の注意喚起の適正性を検討するに至った。

参考文献

1. 妊産婦死亡症例検討評価委員会, 日本産婦人科医会. 母体安全への提言 2018 Vol. 9.
https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2019/10/botai_2018.pdf
2. Ruys TPE, Roos-Hesselink JW, Hall R, Subirana-Domènech MT, Grando-Ting J, Estensen M, Crepaz R, Fesslova V, Gurvitz M, Backer JD, Johnson MR, Pieper GP. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from ROPAC. *Heart* 2014 ;100: 231-8.
3. Konishi TY, Kamiya CA, Shionoiri T, Nakanishi A, Iwanaga N, Izumi C, Yasuda S, Yoshimatsu J. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy: peripartum cardiovascular events predict post delivery prognosis. *J Cardiol.* 2021 ;77:217-23.
4. Silversides CK, Grewal J, Mason J, Sermer M, Kiess M, Rychel V, Wald RM, Colman JM,

- Siu SC. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 2419-2430.
5. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, Robinson JL, Goldenberg I, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ;49:1092-8.
 6. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 2017;103:1374-9.
 7. Ruys TPE, Maggioni A, Johnson MR, Sliwa K, Tavazzi L, Schwerzmann M, Nihoyannopoulos P, Kozelj M, Marelli A, Elkayam U, Hall R, Roos-Hesselink JW. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J of Cardiol.* 2014; 177: 124-128.
 8. 2021年 日本循環器学会/日本心不全学会ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf (retribed on January 27. 2022)
 9. 不整脈薬物治療ガイドライン (2020年改訂版), 日本循環器学会/日本不整脈心電図学会合同ガイドライン https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (retribed on January 27. 2022)
 10. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Scherhag A, Skene A; COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure--COMET. *Am Heart J.* 2005; 149: 370-376.
 11. Fröhlich H, Torres L, Täger T, Schellberg D, Corletto A, Kazmi S, Goode K, Grundtvig M, Hole T, Katus HA, Cleland JGF, Atar D, Clark AL, Agewall S, Frankenstein L. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2017 ;106:711-721.

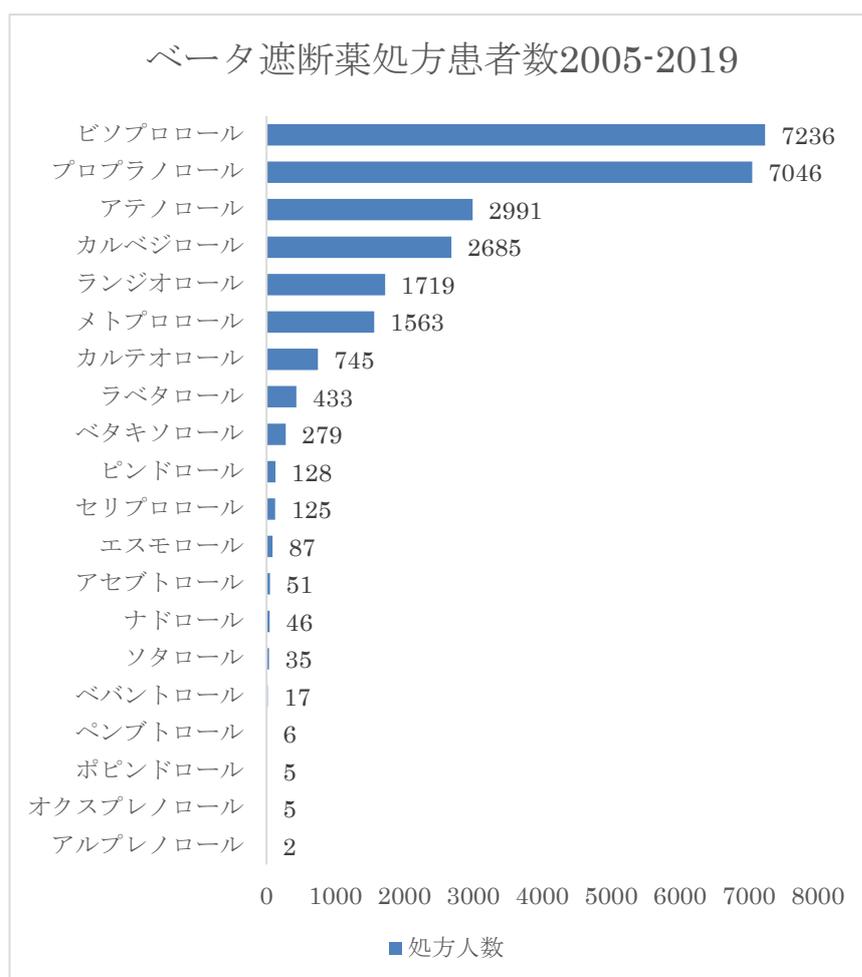
[参考資料 1]

レセプト情報を利用した処方数の集計

株式会社 JMDC（日本医療データセンター）では、健康保険組合の被保険者のレセプトデータ、健診データ、台帳データ等をデータベース化し、保険事業の支援や、アカデミアに対しては匿名化された情報を研究目的に有償で提供している。保険者データは 2005 年 1 月から蓄積されており、累計約 740 万人のデータを所有している。

β 遮断薬 ($\alpha \beta$ 遮断薬含む) の処方状況

JMDC データ（2005 年 4 月から 2019 年 11 月）の妊娠可能年齢女性（15-49 歳女性）264 万人の中で、児と紐づけできる母 21 万人を抽出した。ATC 分類（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）に基づいて、 β 遮断薬 C07A（A 非選択、B 選択的、G $\alpha \beta$ ）の薬剤処方データ（入院・外来含む）を利用し処方された人数の集計を行った。 β 遮断薬のうち、添付文書上、妊婦禁忌である薬剤では、本薬及びカルベジロールの処方数が多かった。なお、カルベジロールより処方患者数の多いプロプラノロール及びアテノロールは、妊婦禁忌にはされていない。



[参考資料 2]

妊娠と薬情報センターでの β 遮断薬相談事例

2005 年 10 月に国立成育医療研究センター内に設置された「妊娠と薬情報センター」では厚生労働省の事業として妊婦・胎児に対する服薬の影響に関する相談・情報収集を実施している。開設から 2021 年 12 月末までに妊娠中の β 遮断薬使用による児への影響に関する相談事例 288 例のうち、本薬の相談事例は 50 例であった。

薬剤名	相談件数	心臓血管系疾患有	高血圧有	精神系疾患有
プロプラノロール	100	13	4	71
本薬	50	33	8	13
アロチノロール	41	1	4	26
カルベジロール	33	27	9	3
アテノロール	21	5	11	6
ラベタロール	15	1	12	1
メトプロロール	14	9	2	3
カルテオロール	10	0	0	10
アセプトロール	2	0	2	1
セリプロロール	1	0	1	1
ピンドロール	1	0	0	1
ベタキソロール	0			
ニプラジロール	0			
ナドロール	0			
アモスラロール	0			
ベバントロール	0			
総計	288			

3. 海外添付文書における記載状況

本薬について、海外（米国、英国、加国及び豪州）におけるそれぞれの添付文書の記載状況を確認した¹。

これら海外の添付文書すべてにおいて、本薬は妊婦禁忌とはなっていない。潜在的有益性がリスクを上回る場合にのみ使用するべきと記載されている。英国、豪州及び加国の添付文書には、一般的に妊娠中のβ遮断薬の使用は、胎盤血流量の減少による胎児死亡や早産、胎児及び新生児の有害事象（低血糖、徐脈等）のリスクがあること、β遮断薬使用が必要とされる場合には、β1選択性薬剤が望ましいことが記載されている。また、胎盤血流量や胎児の発育のモニタリングを行い、異常が認められる場合には代替治療が推奨されること、新生児を注意深く観察する必要があることが記載されている。

経口剤（米国）

(1) 製品名 BISOPROLOL FUMARATE- bisoprolol fumarate tablet, film coated/Alembic Labs LLC.	
効能・効果	INDICATIONS AND USAGE Bisoprolol fumarate is indicated in the management of hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.
用法・用量	DOSAGE AND ADMINISTRATION The dose of BISOPROLOL FUMARATE must be individualized to the needs of the patient. The usual starting dose is 5 mg once daily. In some patients, 2.5 mg may be an appropriate starting dose (see Bronchospastic Disease in WARNINGS). If the antihypertensive effect of 5 mg is inadequate, the dose may be increased to 10 mg and then, if necessary, to 20 mg once daily.
妊婦への投与	PRECAUTIONS Pregnancy Pregnancy Category C. In rats, bisoprolol fumarate was not teratogenic at doses up to 150 mg/kg/day which is 375 and 77 times the MRHD on the basis of body-weight and body-surface-area, respectively. Bisoprolol fumarate was fetotoxic (increased late resorptions) at 50 mg/kg/day and maternotoxic (decreased food intake and body weight gain) at 150 mg/kg/day. The fetotoxicity in rats occurred at 125 times the MRHD on a bodyweight-basis and 26 times the MRHD on the basis of body-surface-area. The maternotoxicity occurred at 375 times the MRHD on a body-weight basis and 77 times the MRHD on the basis of body-surfacearea. In rabbits, bisoprolol fumarate was not teratogenic at doses up to 12.5 mg/kg/day, which is 31 and 12 times the MRHD based on body-weight and body-surface-area, respectively, but was embryolethal (increased early resorptions) at 12.5 mg/kg/day.

¹ 以下のウェブサイトを検索し、先発医薬品の添付文書を確認した（検索日：2022年2月6日）。なお、本報告書に添付文書の記載状況を記載した製品以外の製品の添付文書についても、同様の記載であることを確認している。

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

英国：<https://www.gov.uk/guidance/find-product-information-about-medicines>

加国：<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

豪州：<https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=&collection=tga-artg>

	There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Bisoprolol fumarate should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
--	---

経口剤（英国）

(2) 製品名	Bisoprolol 2.5 mg Film-coated Tablet/Accord Healthcare Limited
効能・効果	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Treatment of Hypertension</p> <p>Treatment of stable chronic angina</p> <p>Treatment of stable chronic heart failure with reduced systolic left ventricular function in addition to ACE inhibitors, and diuretics, and optionally cardiac glycosides</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Bisoprolol fumarate tablet should be taken in morning and can be taken with food in morning. They should be swallowed in liquid and should not be chewed.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris</p> <p>Adults</p> <p>The dosage should be individually adjusted. It is recommended to start with 5 mg per day. The usual dose is 10 mg once daily with a maximum recommended dose of 20 mg per day.</p> <p>Treatment of stable chronic heart failure</p> <p>Adults</p> <p>Standard treatment of CHF consists of an ACE inhibitor (or an angiotensin receptor blocker in case of intolerance to ACE inhibitors), a beta-blocker, diuretics, and when appropriate cardiac glycosides. Patients should be stable (without acute failure) when bisoprolol treatment is initiated.</p> <p>It is recommended that the treating physician should be experienced in the management of chronic heart failure.</p> <p><u>Titration phase</u></p> <p>The treatment of stable chronic heart failure with bisoprolol requires a titration phase</p> <p>The treatment with bisoprolol is to be started with a gradual uptitration according to the following steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.25 mg once daily for 1 week, if well tolerated increase to - 2.5 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to - 3.75 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to - 5 mg once daily for the 4 following weeks, if well tolerated increase to - 7.5 mg once daily for the 4 following weeks, if well tolerated increase to - 10 mg once daily for the maintenance therapy. <p>The maximum recommended dose is 10 mg once daily.</p>

妊婦への 投与	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Bisoprolol has pharmacological effects that may cause harmful effects on pregnancy and/or the fetus/newborn. In general, beta-adrenoceptor blockers reduce placental perfusion, which has been associated with growth retardation, intrauterine death, abortion or early labour. Adverse effects (e.g. hypoglycaemia and bradycardia) may occur in the fetus and newborn infant. If treatment with beta-adrenoceptor blockers is necessary, beta1-selective adrenoceptor blockers are preferable.</p> <p>Bisoprolol is not recommended during pregnancy unless clearly necessary. If treatment with bisoprolol is considered necessary, the uteroplacental blood flow and the fetal growth should be monitored. In case of harmful effects on pregnancy or the fetus alternative treatment should be recommended. The newborn infant must be closely monitored. Symptoms of hypoglycaemia and bradycardia are generally to be expected within the first 3 days.</p>
------------	--

経口剤（加国）

(3) 製品名 APO-BISOPROLOL/ APOTEX INC	
効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USAGE</p> <p>APO-BISOPROLOL (bisoprolol fumarate) is indicated in the management of patients with mild to moderate hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents, particularly thiazide diuretics.</p> <p>APO-BISOPROLOL is not recommended for the emergency treatment of hypertensive crisis.</p>
用法・用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>In the treatment of mild to moderate hypertension APO-BISOPROLOL (bisoprolol fumarate) must be individualized to the needs of the patient. The usual starting dose is 5 mg once-daily either added to a diuretic or alone. If the response to 5 mg is inadequate, the dose may be increased to 10 mg and then, if necessary, to 20 mg once daily. An appropriate interval for dose titration is 2 weeks. Increasing the dose beyond 20 mg once daily produces only a small incremental benefit.</p>
妊婦への 投与	<p>PRECAUTIONS</p> <p>Use in Pregnancy:</p> <p>Bisoprolol fumarate was not teratogenic in rats at doses up to 150 mg/kg/day, which is 375 times the maximum recommended human daily dose. Bisoprolol fumarate was fetotoxic (increased late resorptions) at 50 mg/kg/day and maternotoxic (decreased food intake and body-weight gain) at 150 mg/kg/day. Bisoprolol fumarate was not teratogenic in rabbits at doses up to 12.5 mg/kg/day, which is 31 times the maximum recommended human daily dose, but was embryolethal (increased early resorptions) at 12.5 mg/kg/day.</p>

	<p>There are no studies in pregnant women. APO-BISOPROLOL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>【以下 SIVEM PHARMACEUTICALS ULC 社製品のみ記載】</p> <p>Bisoprolol has pharmacological effects that may cause harmful effects on pregnancy and/or the foetus/newborn. In general, β - adrenoceptor blockers reduce placental perfusion, which has been associated with growth retardation, intrauterine death, abortion or early labour. Adverse effects (e.g. hypoglycaemia and bradycardia) may occur in the foetus and newborn infant. If treatment with β - adrenoceptor blockers is necessary, β1 - selective adrenoceptor blockers are preferable.</p> <p>Bisoprolol should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If treatment with bisoprolol is considered necessary, the uteroplacental blood flow and the foetal growth should be Page 7 of 40 BISOPROLOL TABLETS monitored. In case of harmful effects on pregnancy or the foetus alternative treatment should be considered. The newborn infant must be closely monitored. Symptoms of hypoglycaemia and bradycardia are generally to be expected within the first 3 days.</p>
--	--

経口剤（豪州）

(4) 製品名	BICOR /Alphapharm Pty Ltd
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic Indications</p> <p>Treatment of stable chronic moderate to severe heart failure in addition to ACE inhibitors, and diuretics, and optionally cardiac glycosides.</p>
用法・用量	<p>4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION</p> <p>Dosage (dose and interval) Treatment of CHF consists of an ACE inhibitor (or an angiotensin receptor blocker in case of intolerance to ACE inhibitors), a β-blocker, diuretics, and when appropriate cardiac glycosides. Patients should be stable (without acute failure) when bisoprolol treatment is initiated. It is recommended that the treating physician should be experienced in the management of chronic heart failure.</p> <p><u>Titration phase</u></p> <p>The treatment of stable chronic heart failure with bisoprolol requires a titration phase.</p> <p>The treatment with bisoprolol is to be started with a gradual uptitration according to the following steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 1.25 mg once daily for 1 week, if well tolerated increase to · 2.5 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to · 3.75 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to · 5 mg once daily for the 4 following weeks, if well tolerated increase to · 7.5 mg once daily for the 4 following weeks, if well tolerated increase to

	<p>· 10 mg once daily for the maintenance therapy. The maximum recommended dose is 10 mg once daily.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p>Use in pregnancy(Category C)</p> <p>Bisoprolol has pharmacological effects that may cause harmful effects on pregnancy and/or the foetus/newborn. In general, β-adrenoceptor blockers reduce placental perfusion, which has been associated with growth retardation, intrauterine death, abortion or early labour. Adverse effects (e.g. hypoglycaemia and bradycardia) may occur in the foetus and newborn infant. If treatment with β-adrenoceptor blockers is necessary, β1-selective adrenoceptor blockers are preferable.</p> <p>Bisoprolol should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If treatment with bisoprolol is considered necessary, the uteroplacental blood flow and the foetal growth should be monitored. In case of harmful effects on pregnancy or the foetus alternative treatment should be considered. The newborn infant must be closely monitored. Symptoms of hypoglycaemia and bradycardia are generally to be expected within the first 3 days.</p> <p>Studies in rats have shown that bisoprolol and/or its metabolites cross the placenta and distribute to the foetus.</p> <p>Administration of bisoprolol at oral doses of ≥ 50 mg/kg/day to pregnant rats or ≥ 12.5 mg/kg/day to pregnant rabbits caused embryofoetal toxicity, resorptions and abortions. The no-effect dose for embryofoetal toxicity and mortality was 40 mg/kg/day (associated with plasma drug concentrations (AUC) 11 times that expected in humans after 10 mg/kg/day bisoprolol) for rats and 10 mg/kg/day for rabbits (associated with AUC lower than that expected in humans after 10 mg/kg/day doses). No evidence for teratogenic effects of bisoprolol was observed at any dose in rats or rabbits.</p>

4. 動物試験

本薬の先発医薬品の承認申請時にはラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験¹⁾が実施されており、主な生殖発生毒性所見は下記のとおりである。

ラットを用いた胎児器官形成期投与試験では、母動物に体重増加抑制がみられた本薬 100mg/kg/日の用量において、胎児の死亡・吸収率の増加、胎児の低体重、胎児の内臓異常（左臍動脈）の増加が認められた。また、出生児においても本薬 100mg/kg/日の用量で軽度な体重増加抑制が認められた。しかし、本薬 30mg/kg/日の用量では、胎児、出生児とも薬物投与による影響は認められなかった。生殖毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、次世代（胎児及び出生児）に対する無毒性量は 30 mg/kg/日であった。

ウサギを用いた胎児器官形成期投与試験において、本薬 50mg/kg/日 の用量で胎児の死亡・吸収率の増加が認められたが、本薬 10mg/kg/日の用量では胎児に薬物投与による影響はみられなかった。生殖毒性に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、次世代（胎児）に対する無毒性量は 10 mg/kg/日であった。

ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験では、本薬 30mg/kg/日 及び本薬 100mg/kg/日で F1 出生児の低体重及び交尾率の低下がみられたが、出生児の生存率、外形分化、機能の発達に薬物投与の影響は認められなかった。本薬 10mg/kg/日の用量ではいずれの項目においても影響は認められなかった。生殖毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、次世代（出生児）に対する無毒性量は 10 mg/kg/日であった。

以上より、本薬の生殖発生に及ぼす毒性影響は、ラット及びウサギにおける高用量での胎児毒性（胚・胎児致死、発育抑制）とラット出生児への発育抑制であると考えられた。

一方、米国の添付文書²⁾に記載されている動物試験の成績によれば、ラットの試験において本薬 150mg/kg/日の用量では母動物毒性（摂餌量減少及び体重増加抑制）がみられたが、催奇形作用は認められなかった。この用量は、最大推奨臨床用量（MRHD）の 77 倍（体表面積に基づくヒト相当量換算による）に相当する用量である。しかし、MRHD の 26 倍に相当する 50 mg/kg/日の用量でラットに胎児毒性（吸収胚の増加）が認められた。ウサギを用いた試験では MRHD の 12 倍に相当する 12.5mg/kg/日の用量においても催奇形作用はみられなかったが、この用量で胎児毒性（吸収胚の増加）が認められた。なお、米国添付文書における MRHD を 20 mg（0.4 mg/kg/日）として算出されている。

豪州の添付文書³⁾においては、妊娠ラットで本薬 50 mg/kg/日以上、妊娠ウサギで本薬 12.5mg/kg/日以上で胎児毒性、胚吸収及び流産が認められ、胎児毒性及び致死作用に対する無毒性量はラットで本薬 40 mg/kg/日、ウサギでは本薬 10 mg/kg/日であると記載されている。

本薬の申請時に実施された胎児器官形成期投与試験成績と海外の添付文書に記載されている試験成績を下表にまとめた。なお、国内の臨床使用状況を考慮した MRHD に対するマージンを算出する場合には、MRHD として 5mg（0.083mg/kg/日）（体表面積に基づくヒト相当量換算値⁴⁾）を用いた。

	用 量 (mg/kg/日)		生殖発生毒性所見
	国 内	海 外	
ラ ツ ト		150 [77] ^{a)}	◆ 母動物の体重増加抑制、摂餌量減少 ^{a)}
	100 [194] ^{b)}		◆ 母動物の体重増加抑制 ◆ 胎児死亡吸収率の増加 ◆ 胎児体重低下 ◆ 内臓異常（左臍動脈）増加 ◆ 出生児体重の軽度増加抑制
		50 [26] ^{a)}	◆ 胎児毒性（吸収胚の増加） ^{a)}
		40 ^{c)}	◆ 胎児毒性に対する無毒性量 ^{c)}
	30 [58] ^{b)}		◆ 次世代（胎児及び出生児）に対する無毒性量
ウ サ ギ	50 [194] ^{b)}		◆ 胎児死亡吸収率の増加
		12.5 [12] ^{a)}	◆ 胎児毒性（吸収胚の増加） ^{a)}
		10 ^{c)}	◆ 胎児毒性に対する無毒性量 ^{c)}
	10 [39] ^{b)}		◆ 次世代（胎児）に対する無毒性量

a) [] 最大臨床推奨用量（MRHD20mg）に対するマージン（体表面積に基づくヒト相当量換算値とMRHDの比）：米国の添付文書²⁾よりの引用値

b) [] 国内の臨床使用状況からMRHDを5mg（0.083mg/kg/日）とした場合の算出値（体表面積に基づくヒト相当量換算値⁴⁾よりマージンを算出）

c) 豪州の添付文書³⁾より引用

以上のように、国内の承認申請時に実施された動物試験と海外の添付文書に記載されている動物試験成績から、本薬の生殖発生に関するリスク評価において最も懸念される毒性影響は胎児致死作用を示唆する胎児毒性とみなされた。国内の承認申請時に実施された動物試験における胎児毒性に対する無毒性量は、ラットでは本薬 30mg/kg/日、及びウサギでは本薬 10mg/kg/日であり、これらの用量はMRHDを5mg（0.083mg/kg/日）とした場合、それぞれMRHDの58倍及び39倍（体表面積に基づく換算による）に相当すると考えられる。従って、最新の「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」⁵⁾に示されている、生殖発生リスクの懸念が減少するといわれている10倍を超えるマージンは確保することができると思う。

この他、ラット胎児の発育抑制が100 mg/kg/日、出生児の発育抑制が30 mg/kg/日以上用量で認められたが、体表面積に基づく換算によれば、これらの用量は、それぞれ国内の使用状況におけるMRHD（5 mg: 0.083 mg/kg/日）の194倍及び58倍以上に相当する高用量であり、胎児及び出生児の発育抑制に対する無毒性量である30 mg/kg/日及び10 mg/kg/日の用量から、それぞれ58倍及び19倍のマージンは確保することができると思う。

(1) ラット妊娠前および妊娠初期投与試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	ラット (雌雄各 24 匹/群)
投与期間	雄：交配前 9 週から交配期間中の合計 13 週間 雌：交配前 2 週から交尾成立後 7 日間
投与量 (投与経路)	本薬 0、10、30、100 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 摂水量の減少 (妊娠初期)：10、30、100 mg/kg/群雌 ◆ 体重、摂餌量、臓器重量：影響なし ◆ 妊娠率の低下傾向 (有意差なし)：100 mg/kg/群 <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 親動物の一般毒性：10 mg/kg/日未満、 ◆ 親動物の生殖毒性：30 mg/kg/日 ◆ 次世代 (胎児)：100 mg/kg/日

(2) ラット胎児の器官形成期投与試験 ¹⁾	
動物種 (妊娠動物数)	ラット (38-40 匹/群：帝王切開群；24-25 匹/群、自然分娩群；14-15 匹/群)
投与期間	妊娠 7 日から妊娠 17 日
投与量 (投与経路)	本薬 0、10、30、100 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【母動物：2/3 母体 (妊娠 21 日 帝王切開)、1/3 母体 (自然分娩)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制：100 mg/kg 群 ◆ 摂餌量および摂水量の軽度減少：30、100 mg/kg 群 ◆ 臓器重量：影響なし ◆ 妊娠の維持、分娩および哺育：影響なし <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 死亡・吸収率の増加 (おもに早期の死亡・吸収)：100 mg/kg 群 ◆ 胎児の低体重および骨化遅延傾向：100 mg/kg 群 ◆ 内臓異常 (左臍動脈) の増加：100mg/kg 群 (対照群：1/80 例 vs 100mg/kg 群：14/71 例)。 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 出生率の低下傾向：100mg/kg 群 ◆ 出生児体重の軽度増加抑制：100mg/kg 群 ◆ 生存率、機能の発達：影響なし ◆ 生殖機能および F2 児の発生：影響なし

	<p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物の一般毒性：10 mg/kg/日 ◆ 生殖毒性：100 mg/kg/日 ◆ 次世代：30 mg/kg/日
--	--

(3) ウサギ胎児の器官形成期投与試験 ¹⁾	
動物種 (妊娠動物数)	ウサギ (13-15 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日
投与量 (投与経路)	本薬 0、2、10、50 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【母動物：妊娠 29 日 帝王切開】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 一般状態、体重、摂餌量、摂水量：影響なし ◆ 臓器重量：影響なし <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 死亡・吸収率の軽度増加 (胎児致死作用)：50 mg/kg 群 ◆ 催奇形性および発育抑制作用：影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物の一般毒性および生殖毒性：50 mg/kg/日 ◆ 次世代：10 mg/kg/日

(4) ラット周産期および授乳期投与試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	ラット (21-22 匹/群)
投与期間	妊娠 17 日から分娩後 20 日
投与量 (投与経路)	本薬 0、10、30、100 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【母動物：自然分娩】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 一般状態、体重、摂餌量、摂水量：影響なし ◆ 分娩および哺育：影響なし <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ F1 児の低体重：30、100 mg/kg 群 ◆ 出生児の生存率、外形分化、機能の発達：影響なし ◆ F1 児の交尾率の低下：30、100 mg/kg 群 ◆ F1 児の分娩および哺育：影響なし ◆ F2 児の発生：影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物の一般毒性および生殖毒性：100 mg/kg/日

◆ 次世代：10 mg/kg/日

文献等

1. 鈴木登志郎 他. フマル酸ビソプロロールのラットおよびウサギを用いた生殖試験、基礎と臨床、1989; 23(3): 46-56.
2. 米国添付文書. Alemic Labs LLC. BISOPROLOL FUMARATE - bisoprolol fumarate tablet, film coated. Revised: 11/2020.
3. 豪州添付文書. Alphapharm Pty Ltd. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION BICOR (Bisoprolol fumarate). Revised: 11/2020
4. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma 2016;7:27-31.
5. 「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」 薬生薬審発 0129 第8号 令和3年1月29日

5. 臨床使用に関する報告

本薬と妊娠に関する公表文献について、システマティックレビューを行った。

検索データベースについては、Drugs in Pregnancy & Lactation (G.G.Briggs, R.K.Freeman, C.V.Towers, et al. WOLTERS KLUWE)、Reprotox[®]、TERIS、MEDLINE/PubMed を用いた。検索キーワードについては、Drugs in Pregnancy & Lactation (G.G.Briggs, R.K.Freeman, C.V.Towers, et al. WOLTERS KLUWE)、Reprotox[®]、TERIS では、“bisoprolol”、MEDLINE/PubMed では、“bisoprolol” “pregnancy” “human”とした²。(検索年月日 2021年1月15日)

抽出した公表文献 27 報について内容を確認した。27 報のうち、英語以外の文献 8 報、出産後投与に関する文献 1 報、妊婦を除外した有効性に関する文献 1 報、レビュー文献 4 報を除外し、13 報（疫学研究 4 報、症例報告 9 報）について詳細を検討した。

13 報の詳細は下表のとおりであるが、そのうち疫学研究 4 報の概要は次のとおりであった。

妊娠第 1 三半期の曝露と児の先天異常発生に関する情報については、本薬使用例 339 例を対象とした研究（ドイツ奇形情報センター (1)）では、対照群と比較して先天異常について発生率の増加とは関連がみられなかった。本薬 9 例を含む β 遮断薬を妊娠初期に使用した母親の児 798 例の疫学研究（スウェーデン出生レジストリ (2)）では、心奇形の発生率の上昇 (OR2.7、95%CI ; 1.79-4.08) がみられたが他の降圧薬においても同様の結果であった。薬剤の内訳は不明であるが β 遮断薬を妊娠第 1 三半期に処方された例（北米処方箋データベース (4)）の解析では、心奇形を含む先天異常について発生率の増加とは関連がみられなかった。

妊娠第 2 三半期以降の曝露と児への影響に関する情報については、本薬使用例 339 例を対象とした研究（ドイツ奇形情報センター (1)）では、妊娠第 1 三半期のみの曝露例に比し、分娩前の少なくとも 2 週間前まで継続した例では出生体重が少なかった。国内研究（国内単施設研究 (3)）では、本薬 5 例を含む β 遮断薬 45 例と疾患コントロールを比較し、 β 遮断薬群では胎児発育不全 (FGR) が多かったが、本薬使用の 5 例において先天異常や FGR はみられなかった。妊娠第 3 三半期の β 遮断薬処方例（内訳は不明）（北米処方箋データベース (4)）の解析では、新生児低血糖や哺乳不良リスク増加などの影響がみられた。

(1) Maria Hoeltzenbein et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study. J Hypertens. 2018 Oct;36(10):2109-2117	
評価対象、評価項目	本薬、先天異常
評価例数	本薬 339 例
概要	German Embryotox pharmacovigilance institute における前向き研究。本薬に少なくとも妊娠第 1 三半期曝露した 339 例と催奇形物質に曝露していない対照コホート 678 例を比較した。使用目的は、高血

² 検索式"bisoprolol"[MeSH Terms] OR "bisoprolol"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND ("human s"[All Fields] OR "humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])

	<p>圧 203 例、他の疾患（不整脈、心臓構造異常疾患、虚血性心疾患、心臓以外の疾患）136 例であった。使用用量は、中央値 5mg/日（四分位範囲 2.5-5mg/日；範囲 1.25-20mg/日）であった。自然流産、人工妊娠中絶に有意差は認められず、先天奇形が原因の中絶例はなかった（個人的理由以外は染色体疾患または遺伝性疾患）。本薬群死産 3 例においても先天奇形はみられなかった。大奇形は、本薬群 10/294 例（3.4%）、対照群 28/611 例（4.6%）で有意差は認められなかった（adjusted odds ratio (adj OR) 0.77；95% confidence interval (CI) 0.34-1.75）。大奇形 10 例の内訳は、腎尿路系 3 例、脳神経系 2 例、四肢 2 例、心奇形 3 例であった。早産（adj OR 1.90；95% CI 1.17-3.11）、低出生時体重児（adjusted standard deviation score (adj SDS) difference -0.48；95% CI -0.62 to -0.34）が本薬群で多かった。また妊娠第 1 三半期のみの曝露例に比し、分娩前の少なくとも 2 週間前まで継続した例では出生体重が少なかった（adj SDS difference -0.26；95% CI -0.52 to -0.01）。</p>
--	---

(2) Lennestal R et al. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. Eur J Clin Pharmacol 2009；65(6)：615-625.	
評価対象、評価項目	β 遮断薬、心奇形
評価例数	β 遮断薬 778 例（うち本薬 9 例）(798 例)
概要	<p>Swedish Medical Birth Register データを利用した研究。妊娠初期に降圧剤を投与された女性 1,418 人を、同時期に出産した女性 1,046,843 人と比較した。β 遮断薬症例（β 遮断薬使用 778 例のうち本薬使用は 9 例）については適応症を高血圧のみに選択されている。降圧薬に曝露した児において、心奇形は 42/1,390 児にみられ、リスクの上昇を認めた（OR 2.59；95% CI 1.92-3.51）。β 遮断薬単独使用と限定した母親から生まれた児においても心奇形は 25/798 児にみられ、有意なリスクの増加をみとめた（OR2.76；95% CI 1.79-4.08）。明らかな薬剤の特異性は認められなかった。先天異常症例の薬の種類、用量は不明である。</p>

(3) Tanaka K et al. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. Circ J. 2016 Sep 23;80(10):2221-6	
評価対象、評価項目	α β 遮断薬 vs β 遮断薬 vs 疾患コントロール（α β・β 遮断薬使用なし）、妊娠転帰、胎児発育不全（FGR）
評価例数	β 遮断薬 45 例（うち本薬 5 例）
概要	<p>日本の後ろ向きコホート研究。α β 遮断薬 13 人 vs. β 遮断薬 45 人 vs. コントロール 100 人（α β・β 遮断薬使用なし）における児の比較をおこなった。該当薬剤は少なくとも分娩前 2 週間は使用したものとした（α β 遮断薬使用期間 205±65.4（平均±標準偏差）日、β 遮断薬使用期間 189±91.1（平均±標準偏差）日）。投与量は本薬 5-10mg/</p>

	<p>日であった。先天性疾患は α β 遮断薬使用例で 0/13 例、β 遮断薬使用例で 0/45 例、コントロール 3/100 例であった。FGR は α β 遮断薬使用例で 1/13 例にみられ、β 遮断薬使用例で 12/45 例、コントロールでは 3/100 例であった。FGR のリスク因子について多重ロジスティック分析を行った結果、α β 遮断薬群とコントロール群の間に有意差を認めなかった (adj OR 2.36; 95%CI 0.23-21.91)。β 遮断薬群とコントロール群の比較では有意差を認めた (adj OR 9.21; 95%CI 2.34-320.53)。</p>
--	---

(4) Davis RL et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf</i> 2011;20:138-145.	
評価対象、評価項目	β 遮断薬、先天異常・周産期異常
評価例数	β 遮断薬第 1 三半期処方 188 児、第 3 三半期処方 405 児 (薬剤詳細不明)
概要	<p>北米 HMO (Health maintenance organization) 研究ネットワークプログラムの医療システムデータベースによる後ろ向きコホート研究。処方箋の保険請求データに基づいて転帰を評価した。母親の年齢や登録保険などで調整した。先天異常は出産後 365 日のフォロー、周産期転帰には 30 日のフォローで評価した。第 1 三半期処方例での先天異常については、β 遮断薬処方群 25/188 (13.3%)、β 遮断薬非処方群 6,806/49,648 (13.71%) と比較して差はみられなかった (relative risk (RR) 0.97; 95%CI 0.81-1.16)。第 3 三半期処方例での周産期異常については、有意なリスク増加がみられた (RR 1.30; 95%CI 1.17-1.45)。また第 3 三半期処方例で児の低血糖、feeding problems がみられた。β 遮断薬としての報告であり本薬の症例数は不明である。</p>

(5) Eero Kajantie et al. Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism and hypoplastic toes. <i>Clin Dysmorphol</i> . 2004 Jul;13(3):195-6	
対象疾患	片頭痛 妊娠初期曝露
評価例数	1
概要	<p>片頭痛のため、月経後 5 週まで本薬 5mg、ナプロキセン、スマトリプタンを使用した。児に両側口唇口蓋裂、両眼隔離症、前頭隆起、つま先非対称形成不全みられた (家族歴なし)。(フィンランド)</p>

(6) Nicola L Walker et al. Paroxysmal bidirectional ventricular tachycardia with tachycardiomyopathy in a pregnant woman. <i>Acta Cardiol</i> . 2009 Jun;64(3):419-22	
対象疾患	左心機能不全を伴う心室頻拍 妊娠末期曝露
評価例数	1
概要	<p>妊娠 31 週時に左心機能不全を伴う心室頻拍のため、本薬、フレカイニドで治療、34 週に帝王切開で健康な男児を出産した。(用量記載な</p>

	し) (オーストラリア)
--	--------------

(7) K Jarvi et al. An obstetric patient with neurocardiogenic syncope. Int J Obstet Anesth. 2009 Oct;18(4):396-9	
対象疾患	神経心原性失神
評価例数	1
概要	妊娠の7年前から神経心源性失神に対し本薬を使用、妊娠初期に中止され、妊娠経過に問題なく硬膜外麻酔下で38週経胎分娩、健常男児出産(アプガースコア9/10)した。妊娠初期に中止とあるが用量や週数不明である。(UK)

(8) Zdravko Babic et al. Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy. Catheter Cardiovasc Interv. 2011 Mar 1;77(4):522-5	
対象疾患	低血圧性頻脈
評価例数	1
概要	妊娠10週時、心筋梗塞のためカテーテル治療を行った。カテーテル治療前後において、アスピリン300mg、クロピドグレル600mg、X線0.45mSvの曝露があった。カテーテル治療後、低血圧性頻脈のため、本薬(用量不明)、クロピドグレル、アスピリン、イドブラジン、低用量アスピリン、未分画ヘパリン抗凝固療法等を行った。満期で正常分娩した(アプガースコア9/10)。発症前に喫煙(1パック/日)していた。(クロアチア)

(9) Rahul D et al. Pregnancy and treatment outcome in a patient with left ventricular non-compaction. Eur J Heart Fail. 2013 May;15(5):592-5	
対象疾患	左室心筋緻密化障害 妊娠初期曝露(妊娠第1三半期終わり開始と記載されている)
評価例数	1
概要	左室心筋緻密化障害のため、妊娠第1三半期終わりから本薬とアスピリンの投与を開始した。妊娠12週に気道感染症から症状が悪化し、フロセミド、本薬(用量記載なし)、低分子ヘパリンにて治療を行った。妊娠32週で心不全のため入院加療を要し、妊娠34週で2470gの健康な男児を出産した。(UK)

(10) G O Okunoye et al. Acute myocardial infarction in pregnancy following unlicensed use of methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). Scott Med J. 2013 Aug;58(3):e4-6	
対象疾患	心筋梗塞 妊娠末期曝露
評価例数	1
概要	妊娠33週時に、メチレンジオキシメタンフェタミン摂取後の心筋梗塞で入院し、退院時にアスピリン、クロピドグレル、本薬(開始時期不明、用量記載なし)の内服があった。妊娠37週時に3050gの男児

	を出産した（アプガースコア 9/10）。(UK)
--	--------------------------

(11) Mauro Cozzolino et al. Successful obstetric management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(4):266-71	
対象疾患	不整脈原性右室心筋症 妊娠全期間
評価例数	1
概要	不整脈原性右室心筋症（ARVC）に対して、妊娠前から本薬 1.25mg を投与、妊娠 26 週に 3.75mg へ増量した。妊娠 39 週に帝王切開にて健康児を出産した（出生体重 3460g、アプガースコア 9/10）。(イタリア)

(12) E Reuschel et al. Interdisciplinary management of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction during pregnancy with a wearable defibrillator. Int J Cardiol. 2016 Nov 15;223:154-158	
対象疾患	左室心筋緻密化障害 妊娠中期、妊娠末期曝露
評価例数	1
概要	左室心筋緻密化障害に対して、妊娠 16 週に受診し診断され、本薬 5mg/d を開始、妊娠 24 週時に wearable 除細動器の使用を開始した。妊娠 37 週時に帝王切開で 2556g の児を出産した。出生時および 1 か月健診時において、児に異常を認めなかった。(ドイツ)

(13) J Palmer et al. Recurrent lone atrial fibrillation in a twin pregnancy: a case report. J Obstet Gynaecol . 2019 Aug;39(6):858-859.	
対象疾患	心房細動 妊娠中期、妊娠末期
評価例数	1
概要	心房細動のため、妊娠 25 週 2 日、本薬 3.75mg にて治療し改善した。動悸等がみられ、妊娠 36 週 3 日、本薬 1.25m にて治療し、その後 2.5mg へ増量し治療を行った。双子を出産した（児の詳細記載されていない）。(UK)

上記と同様の検索条件を用いて検索を行った。（検索年月日 2023 年 3 月 23 日）

新たに検索された公表論文 10 報について内容を確認した。10 報のうち、レビュー文献 7 報を除外し、妊娠に関連する内容の文献 3 報について詳細を検討した。

3 報の詳細は下表のとおりである。

妊娠第 1 三半期の曝露と児の先天異常発生に関する情報については、2,628 例の β 遮断薬（本薬が含まれているかは不明）を妊娠第 1 三半期に処方された例（カリフォルニア population-based cohort study、薬局処方データで同定（16））の解析では、心奇形の発生率の上昇とは関連がみられなかった。

妊娠第2三半期以降の曝露と児への影響に関する情報については、本剤もしくはメトプロロールを第2、第3三半期に使用した母親の児294児（ β 遮断薬曝露群）（The German Embryotox Pharmacovigilanceによる前向き観察研究（15））の解析では、Small for Gestational Age（SGA）についてメチルドパ曝露群、非曝露と比較して有意に多く、早産については、非曝露群と比較すると多いがメチルドパ曝露群との比較では有意な増加はみられなかった。新生児合併症においては、メチルドパ曝露群、非曝露群と比較してともに有意な増加はみられなかった。

曝露時期は明記されていないが、妊娠中に本薬に使用した母親の児32例、 β 遮断薬を使用した母親の児11例（日本の単施設の後方視的研究（14））の解析では、新生児低血糖の発生率は、本薬曝露群が対照群より多くみられ、SGAは、本薬群及び対照群に比べ、 β 遮断薬群で有意に多かった。

(14) Kubota K et al. α/β - and β -Blocker Exposure in Pregnancy and the Risk of Neonatal Hypoglycemia and Small for Gestational Age. <i>Circ J.</i> 2023 Feb 23. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0647.	
評価対象、評価項目	β 遮断薬・ $\alpha\beta$ 遮断薬、先天性心疾患、新生児低血糖、SGA
評価例数	カルベジロール32例、 β 遮断薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬除く。以下本研究において同じ）11例（うち本薬4例）
概要	日本の単施設の後方視的研究。先天性心疾患を含む心疾患を合併する妊婦が対象。本剤含む β 遮断薬11例（本剤は4例）、カルベジロール32例、対照群263例を比較したところ、児の先天性心疾患の発症率に差はみられなかった（ $p=0.057$ ）。新生児低血糖の発生率は、カルベジロール曝露群で対照群より多かったが（ $P=0.025$ ）、 β 遮断薬群では増加しなかった。SGAは、 β 遮断薬群において対照群に比較して有意に多かった（ $P<0.001$ ） （WG注：妊娠中曝露時期は明記ないが、疾患の特性上服用を継続していた可能性がある。）

(15) Kayser A et al. Neonatal effects of intrauterine metoprolol/bisoprolol exposure during the second and third trimester: a cohort study with two comparison groups. <i>J Hypertens.</i> 2020 Feb;38(2):354-361.	
評価対象、評価項目	本剤とメトプロロール 出生体重、SGA、早産、新生児合併症（徐脈、低血糖、呼吸器疾患）
評価例数	本薬もしくはメトプロロール 第2、第3三半期曝露291例（294児）

概要	<p>The German Embryotox Pharmacovigilance による前向き観察研究。本剤もしくはメトプロロールを第2, 第3 三半期に曝露した母親の児 294 児 (β 遮断薬曝露群) と、メチルドパに曝露した 225 児 (メチルドパ曝露群)、母親が高血圧でない 588 児 (非曝露群) と比較した。SGA は β 遮断薬曝露群が 24.1% で、メチルドパ曝露群 10.2% (adj OR 2.5, 95% CI 1.2-5.2)、非曝露 9.9% (adj OR 4.3, 95% CI 2.6-7.1) と比較して有意に多かった。ただし、メチルドパ曝露群と比較して慢性高血圧例が多かった。早産については、非曝露群と比較すると多いがメチルドパ曝露群との比較では有意な増加はみられなかった。新生児合併症においては、β 遮断薬曝露群 11.5% で、メチルドパ曝露群 8.4% (adjOR 1.5, 95% CI 0.7-3.3)、非曝露群 6.5% (adjOR 1.5, 95% CI 0.7-3.0) と比較してともに有意な増加はみられなかった。</p>
----	--

(16) Duan L et al. Beta-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. JAMA Intern Med. 2017 Jun 1;177(6):885-887	
評価対象、評価項目	β 遮断薬 心奇形
評価例数	β 遮断薬第 1 三半期処方 2,628 例

概要	<p>カリフォルニア地域での出生データを利用した population-based cohort study。処方箋情報から曝露情報を特定した。β 遮断薬処方 4,847 例（第 1 三半期処方 2,628 例）を非処方 374,391 例と比較した。母親の年齢、母親の BMI、母親の併存疾患（高血圧、preeclampsia、eclampsia、高脂血症、糖尿病、心不全、不整脈の病歴）を調整後、第 1 三半期の β 遮断薬への曝露と児の先天性心疾患との関連はみられなかった（adj OR 1.0；95%CI 0.8-1.3）。既往歴は、高血圧 2,239 例（85.2%）、高脂血症 871 例（33.1%）、うっ血性心不全 87 例（3.3%）、不整脈 505 例（19.2%）であった。</p> <p>妊娠中の薬剤処方 4,847 例の内訳は、ラベタロール 3,357 例、アテノロール 638 例、プロプラノロール 489 例、メトプロロール 324 例等であった（用量記載なし）。本薬の症例数は不明である。</p>
----	--

6. 国内外のガイドライン

本邦のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- ・「産婦人科ガイドライン産科編 2020」（日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編集・監修）では、「ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す明らかな証拠が報告されている代表的医薬品」の一覧を含め、本薬についての記載はない。
- ・「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン（2018年改訂版）」（日本循環器学会/日本産科婦人科学会）では、表 21 妊娠中の薬物療法（36-43 頁）において、本薬の妊娠総合評価は△（ヒトでのデータは限られるが類薬や経験からおそらく安全と考えられるもの）と記載されている（資料 1）。
- ・「不整脈薬物治療ガイドライン 2020年改訂版」（日本循環器学会/日本不整脈心電学会）では、妊娠中総合評価（「安全」「おそらく安全」「悪影響の可能性あり」に段階評価）は「おそらく安全」と記載されている（115頁）。付録の各種抗不整脈薬の適用、用法・用量の一覧では、米国 FDA 基準「C [動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、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使用すること]」と豪州 ADEC 基準「C [薬理効果によって、形態異常を引き起こすことなく、胎児や新生児に有害作用を引き起こすか、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬剤。これらの効果は可逆的なこともある]」が併記されている（119頁）（資料 2）。
- ・「2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療」（日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン）においては、本薬の使用を含め妊娠中の医薬品使用に関する記載はない。
- ・「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン2018年改訂版」「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）」（日本循環器学会）においては、本薬の使用を含め妊娠についての記載はない。
- ・「高血圧治療ガイドライン 2019」（日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編）では、10-1. 妊娠と関連した高血圧の章中に、本薬についての記載は無いが、β 遮断薬一般について「α1β 遮断薬のラベタロールは欧米諸国では比較的よく用いられており、少なくとも安全性の面では大きな問題は無いと思われる。さらにヒドララジンと比較しておもに母体への副作用の面で優れていることがメタ解析で示されている。β 遮断薬のほとんどが妊婦では添付文書で禁忌とされているので、やむを得ず他の β 遮断薬を使用するときには、ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬の場合と同様、厳格な説明とインフォームド・コンセントが必須である」と記載されている（資料 3）。

国外のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- ・欧州心臓病学会 (ESC) の「2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy」では、Drugs and safety dataの表では、旧FDA分類カテゴリーCが示されている(3217頁)。ガイドライン本文中、妊娠中の薬物治療の項では、「Beta-adrenergic blocking agents are generally safe in pregnancy, but may be associated with increased rates of foetal growth restriction and also hypoglycaemia.」(3,213頁)と、妊娠中のβ遮断薬使用は一般的に安全であるが、胎児の子宮内発育遅延や低血糖リスクがあることが記載されている(資料4)。
- ・米国心臓協会 (AHA) の「Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. scientific statement」では、本薬がFDA分類カテゴリーCである記載(e59, 61)と、本文中「Medication in pregnancy」の項(e58)に「β-Blockers have a favorable safety profile, and no teratogenic risks have been reported with their use. They have been associated with an increase in small for-gestational-age infants and neonatal bradycardia and hypoglycemia but in practical terms are considered safe to use.」と、β遮断薬は安全性プロファイルが良好で、催奇形性のリスクは報告されていないこと、SGAや新生児の徐脈、低血糖との関連が指摘されているが実用上は安全に使用できると考えられていることが記載されている(資料5)。

参考資料

国内ガイドライン (内科・産科領域)

(資料1) 日本循環器学会/日本産科婦人科学会合同ガイドライン

心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関する ガイドライン (2018年改訂版)

第1章 総論

10. 妊娠中の薬物療法 (表19~27)

表22 妊娠中の薬物療法 (降圧薬) において、本薬の妊娠中投与に関する総合評価として「ヒトでのデータは限られるが類薬や経験からおそらく安全と考えられるもの」と記載されている。

表19 妊娠総合評価の定義

○	疫学研究で安全性が示唆されるもの
△	ヒトでのデータは限られるが類薬や経験からおそらく安全と考えられるもの
▲	ヒトでのデータがないか限られていて、経験も少なくリスクが否定できないもの
×	催奇形性や妊娠転帰に影響する毒性のリスクが明らかであるもの。または、動物実験でリスクが強く疑われ、リスクを否定する疫学研究がないもの
—	動物実験データのみのもので、また、類薬がないか、類薬での情報や経験が乏しく評価できないもの

表 22 妊娠中の薬物療法（降圧薬）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の授乳
中枢性交感神経抑制 薬	メチルドパ		おそらく安全である	○		○	
	クロニジン		データは限られるが類薬と 経験からおそらく安全と考 えられる	△		△	母乳移行量は少ないが母乳産生へ影 響するため推奨されない
β遮断薬 β ₁ 選択性, ISA(-)	アテノロール		第1三半期：おそらく安全 と考えられる 第2～3三半期：胎児体重、 胎盤重量の減少, IUGR, 徐脈, 低血糖	△	催奇形性との関連 は示されていない 第2三半期から の使用で胎児体 重、胎盤重量との 関連が示されてい る ISAを持たない製 剤でとくに注意が 必要との報告があ る	△	新生児で有害事象 (チアノーゼ, 徐 脈, 血圧低下) の 報告があり 使用時には慎重な 観察が必要
	ビソプロロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		△	
	メトプロロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		○	
	ベタキソロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		△	
β ₁ 選択性, ISA(+)	アセプトロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△			△
	セリプロロール	禁忌	データはない(類薬参照)	△	分娩直前の投与で は新生児のβ遮断 作用出現に注意を 要する	-	
	ピンドロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		○	
β ₁ 非選択性, ISA(-)	プロプラノロール		第1三半期：おそらく安全 と考えられる 第2～3三半期：胎児体重、 胎盤重量の減少, IUGR, 徐脈, 低血糖	△			○
	ナドロール		データは限られる(類薬参 照)	△		△	
αβ遮断薬	ラベタロール		おそらく安全である	○		○	
	カルベジロール	禁忌	データは限られるが類薬と 経験からおそらく安全と考 えられる	△		○	
	アロチノロール	禁忌	データはない	▲	臨床的有用性で判 断する	-	

国内ガイドライン（内科領域）

（資料 2）日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン
不整脈薬物治療ガイドライン（2020年改訂版）

表 73 妊婦、授乳婦などへの抗不整脈薬投与の安全性

分類	一般名	妊婦への投与（添付文書）	妊娠中総合評価	授乳婦への投与（添付文書）	授乳中総合評価
IA 群	フロカインアミド	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	シベンソリン	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	データなし
	ジソピラミド	悪影響の可能性あり	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	キニジン	おおむね適合	安全	授乳中止	おそらく安全
IB 群	リドカイン	おおむね適合	安全	記載なし	おそらく安全
	メキシレチン	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	アプリンジン	禁忌	悪影響の可能性あり	授乳中止	データなし
IC 群	ビルシカイニド	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	データなし
	フロバフェノン	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	フレカイニド	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
II 群	フロプラノロール	おおむね適合（緊急時）	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ピソプロロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	データ不十分（類薬参照）
	メトプロロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ナドロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	データ不十分（類薬参照）
	カルベジロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ランジオロール	おおむね適合	おそらく安全	記載なし	データなし
III 群	アミオダロン	悪影響の可能性あり	悪影響の可能性あり	授乳中止	禁忌
	ソタロール	悪影響の可能性あり	おそらく安全	授乳中止	データ不十分（ β 遮断薬を考慮した類薬参照）
IV 群	ベラパミル	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ジルチアゼム	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
その他	ジゴキシン	おおむね適合	安全	記載なし	おそらく安全

表 74 各種抗不整脈薬の適用, 用法・用量【成人】(続き)

クラス	薬剤名	不整脈に対する保険上の適用	組成・剤形・用量	用法	米国 FDA 基準 / 豪州 ADEC 基準	Mothers' Milk 評価 基準
II	アテノロール	頻脈性不整脈 (洞性頻脈, 期外収縮)	錠: 25 mg, 50 mg	内服: 1日1回 50~100 mg	不明/C	L3
II	アロチノロール	頻脈性不整脈	錠: 5 mg, 10 mg	1回 10 mg, 1日2回 (1日 30 mg まで増量可)	不明/不明	不明
II	エスモロール	手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置	注: 100 mg (10 mL)	成人には1回 0.11 mL/kg (1 mg/kg) を30秒間で静脈内に投与。引き続き持続投与を行う場合は, 0.99 mL/kg/時 (150 μg/kg/分) の投与速度で持続静脈内投与を開始し, 適宜投与速度を調節	不明/C	不明
II	カルベジロール	頻脈性心房細動	錠: 1.25 mg, 2.5 mg, 10 mg, 20 mg	開始: 1日1回 5 mg, 効果不十分: 1日1回 10 mg, 1日1回 20 mg と段階的に増量, 最大1日1回 20 mg	不明/C	L3
II	カンテオロール	不整脈	細粒: 1%, 0.2% 錠: 5 mg LA (徐放) カプセル: 15 mg	内服: (錠剤) 初期1日 10~15 mg, 2~3回分投, 30 mg まで増量可, (カプセル) 1日1回 15~30 mg	C/不明	不明
II	ナドロール	頻脈性不整脈	錠: 30 mg, 60 mg	内服: 1日1回 30~60 mg	不明/不明	不明
II	ビンプロロール	2.5 mg, 5 mg のみ: 心室性期外収縮, 頻脈性心房細動 貼付: 頻脈性心房細動	錠: 2.5 mg, 5 mg テープ: 2 mg, 4 mg, 8 mg	内服: ① 1日1回 5 mg, ② 1日1回 2.5~5 mg 貼付: ② 1日1回 4~8 mg	C/C	不明

国内ガイドライン (内科領域)

(資料 3) 高血圧治療ガイドライン 2019

第 10 章 女性の高血圧

1. 妊娠と関連した高血圧

5) 各種降圧薬

(3) β 遮断薬

α₁β 遮断薬のラベタロールは欧米諸国では比較的良好に用いられており、少なくとも安全性の面では大きな問題はないと思われる。さらにヒドララジンと比較しておもに母体への副作用の面で優れていることがメタ解析で示されている。

β 遮断薬のほとんどが妊婦には添付文書で禁忌とされているので、やむを得ず他の β 遮断薬を使用するときには、ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬の場合と同様、厳格な説明とインフォームド・コンセントが必須である。

海外ガイドライン 欧州心臓病学会

(資料 4) Regitz-Zagrosek V, et al: 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Euro Heart J 39: 3165–3241, 2018

Table 7 Drugs and safety data

Drugs	Classification (Vaughan Williams for antiarrhythmic drugs)	Former FDA category	Placenta permeable	Transfer to breast milk (foetal dose)	Pre-clinical/clinical safety data
Bisoprolol	Beta-blocker (Class II)	C	Yes	Yes	Foetal bradycardia and hypoglycaemia

Category C: either studies in animals have revealed adverse effects on the foetus and there are no controlled studies in women, or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if potential benefits justify the potential risk to the foetus.

海外ガイドライン 米国心臓協会

(資料 5) Canobbio MM, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Feb 21;135(8):e50–e87.

Table 3. Medications During Pregnancy

	Common Examples	FDA Pregnancy Category	Teratogenic Risks (First Trimester)	Other Pregnancy Concerns (Second and Third Trimesters)	Suggested Evaluation	Lactation	Notes
Antihypertensives							
β-Blockers	Metoprolol Propranolol Carvedilol Atenolol	C C C D	None reported	Possible association with fetal growth restriction in second and third trimesters (atenolol, propranolol), neonatal bradycardia (esmolol, nadolol)	Consider serial fetal sonography to assess interval fetal growth in second and third trimesters	Except for atenolol, probably safe	
Combined α-/β-blockers	Labetalol	C	None reported	No		Yes	

7. 禁忌解除の妥当性

ワーキンググループにおいて、非臨床試験結果ならびに臨床における類薬を含めた使用例の妊娠転帰に関する情報、本薬の妊娠に係るリスク情報として添付文書で注意喚起をすることを前提に、以下の理由から、本薬の妊婦への投与については、「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判断した。

- ① 本薬は、現行妊婦に投与可能な β 遮断薬 ($\alpha\beta$ 遮断薬を含む) にはない、「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の適応症を持っている。急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年版) では、 β 遮断薬のうち、複数の大規模臨床試験において生命予後改善効果、死亡率の低下が示されている本薬とカルベジロールが推奨されている。また、不整脈薬物治療ガイドライン (2020 年版) において、心拍数調節療法に用いられる内因性交感神経刺激作用 ISA のない β 遮断薬として、本薬が挙げられていること。
- ② 動物試験の結果から、本薬の生殖発生に及ぼす毒性影響は、ラット及びウサギにおける高用量での胎児毒性 (胚・胎児致死、発育抑制) とラット出生児への発育抑制であると考えられた。さらに、これらの成績と海外の添付文書に記載されている動物試験成績から、本薬の生殖発生に関するリスク評価において、最も懸念される毒性影響は胎児致死作用を示唆する胎児毒性であり、この胎児毒性に対する無毒性量は、ラットでは 30mg/kg/日 及びウサギでは 10mg/kg/日 とみなされた。これらの用量は国内での臨床使用状況から MRHD を 5mg (0.083mg/kg/日) とした場合、それぞれ MRHD の 58 倍及び 39 倍 (体表面積に基づく換算による) に相当し、生殖発生リスクの懸念が減少するといわれている 10 倍を超えるマージンは確保することができると考えた。同様に、胎児及び出生児の発育抑制に対する無毒性量はそれぞれ 30 mg/kg/日 及び 10 mg/kg/日 とみなされたが、これらの用量から国内の臨床使用状況における MRHD (5 mg: 0.083 mg/kg/日) を考慮すると、それぞれ 58 倍及び 19 倍のマージンは確保することができると考えた。
- ③ 海外 (米国、英国、加国及び豪州) の添付文書においては、妊娠中の本薬の投与は禁忌とされており、潜在的利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合のみ投与すべきとされていること。
- ④ 妊娠第 1 三半期の曝露と児の先天異常発生に関する情報については、本薬使用例 339 例を対象とした研究 (ドイツ奇形情報センター (1)) では、対照群と比較して先天異常について発生率の増加とは関連がみられなかった。本薬 9 例を含む β 遮断薬を妊娠初期に使用した母親の児 798 例の研究 (スウェーデン出生レジストリ (2)) では、心奇形の発生率の上昇がみられたが他の降圧薬においても同様の結果であり、著者らは明らかな薬剤の特異性は認められなかったと結論づけている。薬剤の内訳は不明であるが β 遮断薬を妊娠第 1 三半期に処方された例 (北米処方箋データベース (4)) の解析では、心奇形を含む先天異常について発生率の増加とは関連がみられなかった。2,628 例の β 遮断薬 (本薬が含まれているかは不明) を

妊娠第1三半期に処方された例（カリフォルニア population-based cohort study、薬局処方データで同定（16））の解析では、心奇形の発生率の上昇とは関連がみられなかった。

妊娠第2三半期以降の曝露と児への影響に関する情報については、本薬使用例339例を対象とした研究（ドイツ奇形情報センター（1））では、妊娠第1三半期のみの曝露例に比し、分娩前の少なくとも2週間前まで継続した例では出生体重が少なかった。国内研究（国内単施設研究（3））では、本薬5例を含む β 遮断薬45例と疾患コントロールを比較し、 β 遮断薬群では胎児発育不全（FGR）が多かったが、本薬使用の5例において先天異常やFGRはみられなかった。妊娠第3三半期の β 遮断薬処方例（内訳は不明）（北米処方箋データベース（4））の解析では、新生児低血糖や哺乳不良リスク増加などの影響がみられた。本剤もしくはメトプロロールを第2、第3三半期に使用した母親の児294児（ β 遮断薬曝露群）（The German Embryotox Pharmacovigilanceによる前向き観察研究（15））の解析では、SGAについてメチルドパ曝露群、非曝露と比較して有意に多く、早産については、非曝露群と比較すると多いがメチルドパ曝露群との比較では有意な増加はみられなかった。新生児合併症においては、メチルドパ曝露群、非曝露群と比較してともに有意な増加はみられなかった。

曝露時期は明記されていないが、妊娠中にカルベジロールを使用した母親の児32例、 β 遮断薬（ α β 遮断薬を除く）を使用した母親の児11例（日本の単施設の後方視的研究（14））の解析では、新生児低血糖の発生率は、本薬曝露群が対照群より多くみられ、SGAは、本薬群及び対照群に比べ、 β 遮断薬群で有意に多かった。

これらの報告を考量すると、本薬を含む β 遮断薬は、妊娠中の使用が必須の患者に対して、妊娠中の使用を禁止しなければならない研究結果は得られていないこと。

- ⑤ 妊娠中の β 遮断薬の使用については、海外ガイドラインにおいて胎児の子宮内発育遅延や低血糖リスク、徐脈があるものの妊娠中の β 遮断薬使用は一般的に安全とされていること、国内ガイドライン（心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン/不整脈薬物治療ガイドライン）においても、おそらく安全とされていること。

以上より、心不全や不整脈を合併するハイリスク妊娠において、本薬を使用することによるベネフィットは潜在的なリスクに比べ大きいと考えられる。

8. 添付文書の改訂案

ワーキンググループにおいて、本薬の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与について、「禁忌」の項から削除し、「9.5 妊婦」の項に「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与する」旨を注意喚起することが適切と判断した。また、投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖には適切な処置を行う旨、 β 遮断薬の妊婦への投与例において、胎児発育不全、低血糖、哺乳不良が認められたとの報告がある旨の追記が必要と判断した。

別添 3

妊娠と新生児関連事象^{注1)}の集積状況

事象名 (PT)	件数
新生児障害 (SMQ)	
新生児低血糖症	1
早産児	1
低出生体重児	1
妊娠週に比して小さい児	4
先天性、家族性および遺伝性障害 (SMQ)	
腎無形成	1
胎児障害 (SMQ)	
胎児発育不全	1
妊娠中絶および流産のリスク (SMQ)	
自然流産	1

注 1) MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「妊娠と新生児のトピック」を用いて抽出。「妊娠と新生児のトピック (SMQ)」は次の SMQ を包含する。: 「先天性、家族および遺伝性障害 (SMQ)」、「妊娠、分娩合併症と危険因子 (流産および死産を除く) (SMQ)」、「胎児障害 (SMQ)」、「乳汁分泌関連トピック (新生児の母乳を介した曝露を含む) (SMQ)」、「新生児障害 (SMQ)」、「妊娠中絶および流産のリスク (SMQ)」、「正常妊娠の状態および転帰 (SMQ)」