

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]	カルベジロール
[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。

カルベジロール（以下、「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、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から、本薬の先発医薬品の製造販売承認時（1993年2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2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（第一三共株式会社）により検索²が行われたが、該当する文献はなかった。

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、6 報（疫学研究 5 報、症例報告 1 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 5 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 3 報（WG 報告書文献番号 2、3、4）、妊娠第 2 三半期以降の曝露を評価したものが 2 報（WG 報告書文献番号 1、3）、曝露時期不明のものが 1 報（WG 報告書文献番号 6）であり（重複あり）、概要

² 検索データベース（Embase 1980 to 2023 August 18, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to August 18, 2023）、検索条件（carvedilol, pregnancy, teratogenicity, reproductive toxicity, teratogenic effect, fetus, gestational）、対象期間（1993 年 1 月 19 日～2023 年 7 月 31 日）

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3報のうち、1報は、妊娠初期のβ遮断薬（β遮断薬単独使用例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3）。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4）。

妊娠第2三半期以降の曝露の影響を評価した2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、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リスク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報は分娩の少なくとも2週間前から本薬の曝露のあった群は非曝露群に比べ胎児発育不全の増加は認めなかったものの、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1）。

母体での曝露時期不明の1報は、先天性心疾患はβ遮断薬曝露群及び本薬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、新生児低血糖は本薬曝露群で非曝露群に比べ有意に増加し、SGA（small-for-gestational age）はβ遮断薬曝露群で非曝露群又は本薬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6）。

なお、症例報告は、WG報告書を参照のこと（WG報告書文献番号5）。

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、11例11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、妊娠時の母体の曝露3件、羊水過少及び新生児低血糖症各2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ビソプロ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、ビソプロロール）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、ビソプロロール）を用いた心拍数調節が推奨されている。

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（頻脈性心房細動、本態性高血圧症、腎実質性高血圧、狭心症）についても、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（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骨格異常及び黄体関連事象の他に、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）を示唆する報告がある（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、母体及び児の状態を観察し適切な処置を行うことで、これらは臨床的に管理可能である。
- 催奇形（心奇形）リスクを示唆する文献報告があったが、相反する文献報告もあり、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から提案のあった新生児の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）

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
1	アーチスト錠 1.25mg、同錠 2.5mg、同錠 10mg、同錠 20mg	第一三共株式会社	○錠 10mg、錠 20mg 〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症〉
2	カルベジロール錠 1.25mg「アメル」、同錠 2.5mg「アメル」、同錠 10mg「アメル」、同錠 20mg「アメル」	共和薬品工業株式会社	カルベジロールとして、通常、成人 1 回 10～20mg 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	カルベジロール錠 1.25mg「サワイ」、同錠 2.5mg「サワイ」、同錠 10mg「サワイ」、同錠 20mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	○錠 10mg、錠 20mg 〈狭心症〉 カルベジロールとして、通常、成人 1 回 20mg 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。
4	カルベジロール錠 1.25mg「タナベ」、同錠 2.5mg「タナベ」、同錠 10mg「タナベ」、同錠 20mg「タナベ」	ニプロ ES ファーマ株式会社	○錠 1.25mg、錠 2.5mg、錠 10mg 〈次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、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	カルベジロール錠 1.25mg「トーワ」、同錠 2.5mg「トーワ」、同錠 10mg「トーワ」、同錠 20mg「トーワ」	東和薬品株式会社	カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 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。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25mg、2.5mg、5mg 又は 10mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後経口投与
6	カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」、同錠 2.5mg「ニプロ」、同錠 10mg「ニプロ」、同錠 20mg「ニプロ」	ニプロ ES ファーマ株式会社	
7	カルベジロール錠 1.25mg「DSEP」、同錠 2.5mg「DSEP」、同錠 10mg「DSEP」、同錠 20mg「DSEP」	第一三共エスファ株式会社	

8	カルベジロール錠 1.25mg「JG」、同錠 2.5mg「JG」、同錠 10mg「JG」、同錠 20mg「JG」	日本ジェネリック株式会社	<p>とする。通常、維持量として1回 2.5～10mg を1日2回食後経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。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。</p> <p>○錠 2.5mg、錠 10mg、錠 20mg 〈頻脈性心房細動〉</p> <p>カルベジロールとして、通常、成人1回 5mg を1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10mg を1日1回、20mg を1日1回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20mg を1日1回までとする。</p>
9	カルベジロール錠 1.25mg「Me」、同錠 2.5mg「Me」、同錠 10mg「Me」、同錠 20mg「Me」	Meiji Seika ファルマ株式会社	
10	カルベジロール錠 1.25mg「NIG」、同錠 2.5mg「NIG」、同錠 10mg「NIG」、同錠 20mg「NIG」	日医工岐阜工場株式会社	
11	カルベジロール錠 1.25mg「TCK」、同錠 2.5mg「TCK」、同錠 10mg「TCK」、同錠 20mg「TCK」	辰巳化学株式会社	
12	カルベジロール錠 1.25mg「VTRS」、同錠 2.5mg「VTRS」、同錠 10mg「VTRS」、同錠 20mg「VTRS」	ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社	

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

カルベジ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	カルベジロール
販売名	アーチスト錠 1.25 mg、同錠 2.5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg 他
承認取得者	第一三共株式会社 他
効能・効果	○10 mg、20 mg： 本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症 ○1.25 mg、2.5 mg、10 mg： 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、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 ○2.5 mg、10 mg、20 mg： 頻脈性心房細動
用法・用量	○本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症： カルベジロールとして、通常、成人1回10～20 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。 ○狭心症： カルベジロールとして、通常、成人1回20 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： カルベジロールとして、通常、成人1回1.25 mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25 mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1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。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25 mg、2.5 mg、5 mg又は10 mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通常、維持量として1回2.5～10 mgを1日2回食後経口投与する。 なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。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。 ○頻脈性心房細動： カルベジロールとして、通常、成人1回5 mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mgを1日1回、20 mgを1日1回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20 mgを1日1回までとする。

妊婦への投与	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 (300 mg/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. 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、カルベジロール（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。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（300 mg/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。」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。本薬とビソプロロールは、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、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、ビソプロ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、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には投与しないこと。」の注意喚起の適正性について、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, Crepez 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.

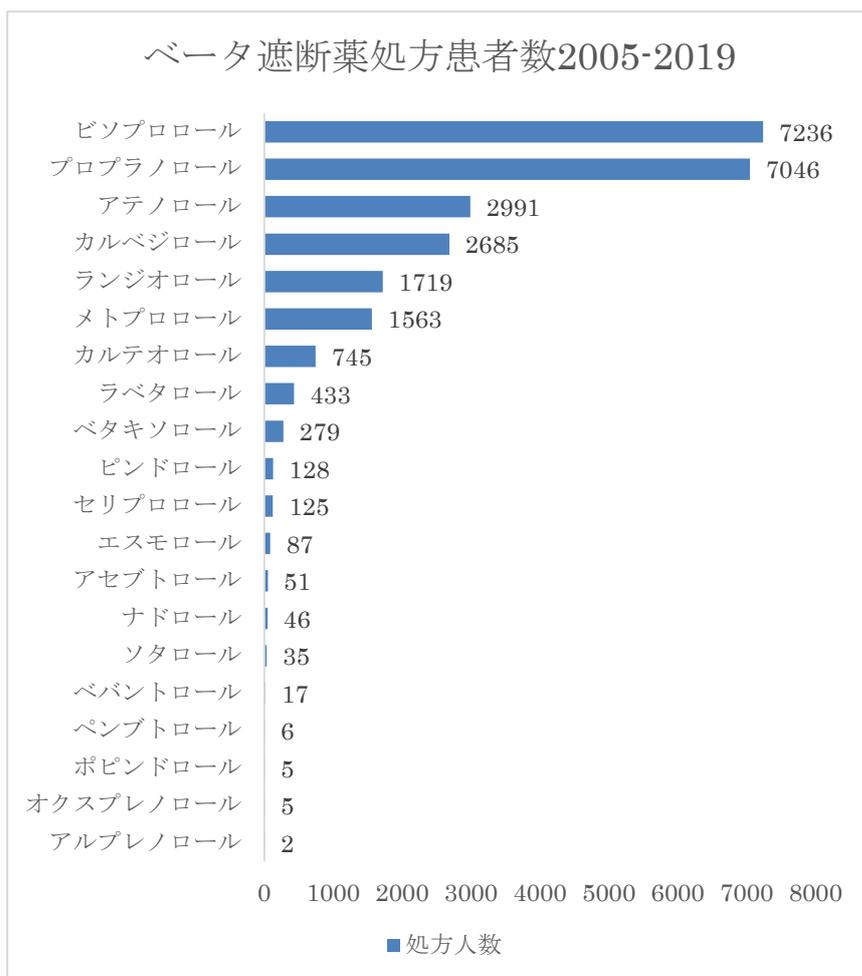
[参考資料 1]

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、本薬及びビソプロロールの処方数が多かった。なお、本薬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 33 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
ビソプロロール	50	33	8	13
アロチノロール	41	1	4	26
本薬	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
アセブトロール	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。ヒトでの使用に関する情報は限られていること、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（低血圧、徐脈、低血糖、呼吸抑制等）のリスクがあると記載されている。

英国では出産予定日から2-3日前に本薬による治療を中止することが望ましく、中止が可能でない場合は生後2-3日は新生児の様子をモニタリングすべきであると記載されている。米国では新生児の有害事象リスクは妊娠第3三半期の使用について指摘されており、新生児の症状を観察し、適切な管理を行うことと記載されている。米国ではさらに、コントロールされていない高血圧は母児にとってリスクがあることも記載されている。英国、加国、豪州では、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。

経口剤（米国）

(1) 製品名	COREG (carvedilol) tablets for oral use/GlaxoSmithKline
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Heart Failure 1.2 Left Ventricular Dysfunction following Myocardial Infarction 1.3 Hypertension
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Heart Failure DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED AND CLOSELY MONITORED BY A PHYSICIAN DURING UP-TITRATION. Prior to initiation of COREG, it is recommended that fluid retention be minimized. The recommended starting dose of COREG is 3.125 mg twice daily for 2 weeks. If tolerated, patients may have their dose increased to 6.25, 12.5, and 25 mg twice daily over successive intervals of at least 2 weeks. Patients should be maintained on lower doses if higher doses are not tolerated. A maximum dose of 50 mg twice daily has been administered to patients with mild-to-moderate heart failure weighing over 85 kg (187 lbs). 2.2 Left Ventricular Dysfunction following Myocardial Infarction DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED AND MONITORED DURING UP-TITRATION. Treatment with COREG may be started as an inpatient or outpatient and should be started after the patient is hemodynamically stable and fluid retention has been minimized. It is recommended that COREG be started at 6.25 mg twice daily and increased after 3 to 10 days, based on tolerability, to 12.5 mg twice daily, then again to the target dose of 25 mg twice daily. A lower starting dose may

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>

	<p>be used (3.125 mg twice daily) and/or the rate of up-titration may be slowed if clinically indicated (e.g., due to low blood pressure or heart rate, or fluid retention). Patients should be maintained on lower doses if higher doses are not tolerated. The recommended dosing regimen need not be altered in patients who received treatment with an IV or oral β-blocker during the acute phase of the myocardial infarction.</p> <p>2.3 Hypertension</p> <p>DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED. The recommended starting dose of COREG is 6.25 mg twice daily. If this dose is tolerated, using standing systolic pressure measured about 1 hour after dosing as a guide, the dose should be maintained for 7 to 14 days, and then increased to 12.5 mg twice daily if needed, based on trough blood pressure, again using standing systolic pressure 1 hour after dosing as a guide for tolerance. This dose should also be maintained for 7 to 14 days and can then be adjusted upward to 25 mg twice daily if tolerated and needed. The full antihypertensive effect of COREG is seen within 7 to 14 days. Total daily dose should not exceed 50 mg.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data regarding use of COREG in pregnant women are insufficient to determine whether there are drug-associated risks of adverse developmental outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy. The use of beta blockers during the third trimester of pregnancy may increase the risk of hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression in the neonate (see Clinical Considerations). In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental outcomes at clinically relevant doses (see Data). Oral administration of carvedilol to pregnant rats during organogenesis resulted in post-implantation loss, decreased fetal body weight, and an increased frequency of delayed fetal skeletal development at maternally toxic doses that were 50 times the maximum recommended human dose (MRHD). In addition, oral administration of carvedilol to pregnant rabbits during organogenesis resulted in increased postimplantation loss at doses 25 times the MRHD (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk: Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes,</p>

	<p>premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.</p> <p>Fetal/Neonatal Adverse Reactions: Neonates of women with hypertension who are treated with betablockers during the third trimester of pregnancy may be at increased risk for hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression. Observe newborns for symptoms of hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression and manage accordingly.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Animal Data: Studies performed in rats and rabbits given carvedilol during fetal organogenesis revealed increased postimplantation loss in rats at a maternally toxic dose of 300 mg per kg per day (50 times the MRHD as mg per m²) and in rabbits (in the absence of maternal toxicity) at doses of 75 mg per kg per day (25 times the MRHD as mg per m²). In the rats, there was also a decrease in fetal body weight at 300 mg per kg per day (50 times the MRHD as mg per m²) accompanied by an increased incidence of fetuses with delayed skeletal development. In rats, the no-effect level for embryo-fetal toxicity was 60 mg per kg per day (10 times the MRHD as mg per m²); in rabbits, it was 15 mg per kg per day (5 times the MRHD as mg per m²). In a pre- and post-natal development study in rats administered carvedilol from late gestation through lactation, increased embryo-lethality was observed at a maternally toxic dose of 200 mg per kg per day (approximately 32 times the MRHD as mg per m²), and pup mortality and delays in physical growth/development were observed at 60 mg per kg per day (10 times the MRHD as mg per m²) in the absence of maternal toxicity. The no-effect level was 12 mg per kg per day (2 times the MRHD as mg per m²). Carvedilol was present in fetal rat tissue.</p>
--	---

経口剤（英国）

(2) 製品名	Carvedilol 12.5 mg film-coated tablets / Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd.
効能・効果	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Essential hypertension</p> <p>Chronic stable angina pectoris</p> <p>Adjunctive treatment of moderate to severe stable chronic heart failure</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Essential Hypertension:</p> <p>Carvedilol may be used for the treatment of hypertension alone or in combination with other antihypertensives, especially thiazide diuretics. Once daily dosing is recommended, however the recommended maximum single dose is 25 mg and the recommended maximum daily dose is 50 mg.</p> <p>Adults:</p> <p>The recommended initial dose is 12.5 mg once a day for the first two days.</p>

	<p>Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg/day. If necessary, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely.</p> <p>Chronic stable angina pectoris: A twice-daily regimen is recommended. Adults: The recommended initial dosage is 12.5 mg twice a day for the first two days. Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg twice a day. If necessary, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely to the recommended maximum dose of 100 mg a day divided into two doses (twice daily).</p> <p>Heart Failure: Carvedilol is given in moderate to severe heart failure in addition to conventional basic therapy with diuretics, ACE inhibitors, digitalis, and/or vasodilators. The patient should be clinically stable (no change in NYHA-class, no hospitalisation due to heart failure) and the basic therapy must be stabilized for at least 4 weeks prior to treatment. Additionally the patient should have a reduced left ventricular ejection fraction and heart rate should be > 50 bpm and systolic blood pressure > 85 mm Hg (see section 4.3). The initial dose is 3.125 mg twice a day for two weeks. If this dose is tolerated, the dose may be increased slowly with intervals of not less than two weeks up to 6.25 mg twice a day, then up to 12.5 mg twice a day and finally up to 25 mg twice a day. The dosage should be increased to the highest tolerable level. The recommended maximum dosage is 25 mg twice a day for patients with a body weight of less than 85 kg, and 50 mg twice a day for patients with a body weight above 85 kg, provided that the heart failure is not severe. A dose increase to 50 mg twice daily should be performed carefully under close medical supervision of the patient.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There are no adequate data from the use of carvedilol in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Beta-blockers reduce placental perfusion which may result in intrauterine fetal death and immature and premature deliveries. In addition, adverse reactions (especially hypoglycaemia, hypotension, bradycardia, respiratory depression and hypothermia) may occur in the fetus and neonate. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the</p>

	<p>postnatal period. Carvedilol should not be used during pregnancy unless clearly necessary (that is if the potential benefit for the mother outweighs the potential risk for the fetus/neonate). The treatment should be stopped 2-3 days before expected birth. If this is not possible the new-born has to be monitored for the first 2-3 days of life.</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>Carvedilol demonstrated no mutagenic or carcinogenic potential. High doses of carvedilol impaired fertility and affected pregnancy in rats (increased resorptions). Decreased fetal weight and delayed skeletal development were also seen in rats. Embryotoxicity (increased post-implantation loss) occurred in rats and rabbits.</p>
--	--

経口剤 (加国)

(3) 製品名	APO-CARVEDILOL / APOTEX INC
効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p>APO-CARVEDILOL (carvedilol) is indicated for the treatment of mild, moderate or severe heart failure of ischemic or non-ischemic origin to increase survival and also, to reduce the combined risk of all-cause mortality and cardiovascular or non-cardiovascular hospitalizations.</p>
用法・用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p><u>Recommended Dose and Dosage Adjustment</u></p> <p>The recommended starting dose of APO-CARVEDILOL is 3.125 mg twice daily for two weeks. If this dose is tolerated, it can then be increased to 6.25, 12.5 and 25 mg twice daily over successive intervals of at least 2 weeks. Patients should be maintained on the highest tolerated dose. The maximum recommended dose is 25 mg twice daily. The dose of APO-CARVEDILOL should not be increased until symptoms of worsening heart failure or vasodilation have stabilized.</p>
妊婦への投与	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p><u>Special Populations</u></p> <p>Pregnant Women: There have been no clinical studies carried out to specifically examine the use of carvedilol in pregnant women. Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine fetal death, immature and premature deliveries. In addition, adverse effects (especially hypoglycemia and bradycardia) may occur in the fetus and neonate. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the postnatal period.</p> <p>Animal reproduction studies have revealed no teratogenic potential for carvedilol. Embryotoxicity was observed only after large doses in rabbits. The relevance of these findings for humans is uncertain.</p> <p>APO-CARVEDILOL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>

経口剤（豪州）

(4) 製品名	Dilatrend / Pharmaco Australia Ltd
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic Indications</p> <p>Dilatrend is indicated for the treatment of hypertension. Data have not been provided to support the use of this drug in renovascular disease.</p> <p>Dilatrend is indicated for the treatment of patients with symptomatic mild to severe (NYHA Class II - IV) congestive heart failure (CHF) as an adjunct to conventional treatments (e.g. diuretics, digoxin, ACE inhibitors and vasodilators).</p>
用法・用量	<p>4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION</p> <p>Hypertension</p> <p>Once daily dosing is recommended.</p> <p>Adults. The recommended dose for initiation of therapy is 12.5 mg once a day for the first two days. Thereafter the recommended dosage is 25 mg once a day. If necessary, the dosage may subsequently be increased at intervals of at least two weeks up to the recommended maximum daily dose of 50 mg given once or twice daily.</p> <p>Symptomatic Congestive Heart Failure:</p> <p>Dosage must be individualised and closely monitored by a physician during up-titration.</p> <p>The recommended starting dose is 3.125 mg twice daily for 2 weeks. If this dose is tolerated, the dosage may subsequently be increased, at intervals of not less than two weeks, to 6.25 mg twice daily, followed by 12.5 mg twice daily, then 25 mg twice daily. Dosing should be increased to the highest level tolerated by the patient.</p> <p>The recommended maximum daily dose is 25 mg twice daily in patients with mild or moderate CHF weighing less than 85 kg. In patients with mild or moderate CHF weighing more than 85 kg, the recommended maximum daily dose is 50 mg twice daily. For all patients with severe CHF the recommended maximum daily dose is 25 mg twice daily.</p>
妊婦への投与	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p>Use in pregnancy(Category C)</p> <p>There is no adequate clinical experience with carvedilol in pregnant women. Studies in rats have shown that carvedilol and/or its metabolites cross the placental barrier. Beta-blockers may cause bradycardia in the foetus and newborn infant. During the later stages of pregnancy and parturition, these drugs should therefore only be given after weighing the needs of the mother against the risk to the foetus.</p> <p>Studies in rats and rabbits showed carvedilol was not teratogenic at doses up to 300 and 75 mg/kg/day, respectively. Carvedilol was embryotoxic and foetotoxic at doses greater than 60 mg/kg/day in rats and 15 mg/kg/day in rabbits. Maternal toxicity was noted in rats and rabbits at doses greater than</p>

60 and 75 mg/kg/day, respectively.

【以下 CARVEDILOL SANDOZ 製品のみ記載】

Carvedilol should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk.

Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, and immature and premature deliveries. In addition, adverse effects (especially hypoglycaemia and bradycardia) may occur in the foetus and neonate. There may be an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the postnatal period.

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⁾⁻⁴⁾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。

ラットを用いた繁殖試験では、高用量の本薬 300 mg/kg/日において、親動物の体重増加抑制、交尾成立期間の延長、妊娠率の低下、黄体数・着床数の減少、胎児骨格異常（13 肋骨の短小）の増加、生産児数の減少、死亡児の増加、F1 児の発育遅延が認められた。親動物及び次世代（胎児、出生児）の無毒性量は本薬 60 mg/kg/日であった。

ラットの胎児器官形成期投与試験では、本薬 60 及び 300 mg/kg/日の用量で母動物に鎮静、脱毛、天然孔の血液付着がみられ、本薬 300 mg/kg/日では母動物の体重減少、着床後死亡胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重・胎盤重量の減少、胎児の化骨遅延の増加が認められた。無毒性量は、母動物では 12 mg/kg/日、胎児では 60 mg/kg/日 であった。

ウサギの胎児器官形成期投与試験では、本薬 75 mg/kg/日の用量で対照群と比較して統計学的に有意な差はなかったが、着床後死亡胚数の増加傾向及び生存胎児数の減少傾向が認められた。無毒性量は、母動物では 75 mg/kg/日、胎児では 15 mg/kg/日 であった。

なお、ラット、ウサギのいずれにおいても催奇形作用は認められなかった。

ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験では、母動物の一般状態の悪化と体重増加抑制が本薬 200 mg/kg/日の用量で認められた。このほか、本薬 200 mg/kg/日を投与された 5 母体は全胚吸収であったが、生存出生児が得られた 22 母体の出生児数には影響は認められなかった。しかし、本薬 200 mg/kg/日の用量における出生児の生後 4 日生存率は有意に低下し、本薬 60 及び 200 mg/kg/日では出生児の体重低下、体重増加遅延及び身体発達（耳介開展、産毛、握力）の遅延が認められた。出生児の反射、行動、生殖機能には薬物投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物では本薬 60 mg/kg/日， 出生児では本薬 12 mg/kg/日であった。なお、文献の著者は、母動物及び出生児で認められた影響は母動物に対する中毒量による過度な血管拡張作用の結果であると考察している。

上記の生殖発生毒性所見が認められた用量と国内の臨床使用状況を考慮した最大推奨臨床用量（MRHD）に対するマージン（体表面積に基づくヒト相当量換算値⁵⁾とMRHDの比）を、MRHDとして20mg（0.33mg/kg/日）を用いて算出し、下表にまとめた。なお、参考のために米国の添付文書⁶⁾に記載されているマージンを併記した。米国での最大（推奨）臨床用量は50mg（体重85kg以上の場合には100mg）であり、米国の添付文書に記載されているマージンの算出にはMRHDとして50mgが用いられているものと考えられる。

	用 量 (mg/kg/日)	MRHD に対する マージン ^{a)}	生殖発生毒性所見
ラット 繁殖試験	300	147 (50)	• 親動物の体重増加抑制、交尾成立期間の延長、妊娠率の低下、黄体数・着床数の減少

			<ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児骨格異常（13肋骨の短小）の増加 ◆ 生産児数の減少、死亡児の増加、F1児の発育遅延
	60	29 (10)	◆ 親動物及び次世代（胎児及び出生児）における無毒性量
ラット 胎児器官 形成期 投与試験	300	147 (50)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物体重減少、母動物1例死亡 ◆ 母動物に鎮静、脱毛、天然孔の血液付着 ◆ 着床後死亡胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重・胎盤重量の減少、胎児の化骨遅延の増加
	60	29 (10)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物に鎮静、脱毛、天然孔の血液付着 ◆ 胎児における無毒性量
	12	6 (2)	◆ 母動物における無毒性量
ウサギ 胎児器官 形成期 投与試験	75	73 (25)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物における無毒性量 ◆ 着床後死亡胚数の増加傾向、生存胎児数の減少傾向
	15	15 (5)	◆ 胎児における無毒性量
ラット 周産期及 び授乳期 投与試験	200	98 (32)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物5例で全胚吸収、母動物の一般状態の悪化と体重増加抑制 ◆ 出生児の生後4日生存率の低下 ◆ 出生児の体重低下、体重増加遅延、身体発達（耳介開展、産毛、握力）の遅延
	60	29 (10)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物における無毒性量 ◆ 出生児の体重低下、体重増加遅延、身体発達（耳介開展、産毛、握力）の遅延
	12	6 (2)	◆ 出生児における無毒性量

a) MRHD（最大臨床推奨用量）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）：国内の臨床使用状況からMRHDを20mg（0.33mg/kg/日）とした場合の算出値。カッコ内の値は米国の添付文書よりの引用値。

以上より、本薬のラット繁殖試験において妊娠率の低下、黄体数の減少、13肋骨の短小の増加、ならびにラット胎児器官形成期投与試験での着床後死亡胚数の増加がいずれも本薬300mg/kg/日の用量で認められたが、この用量は、体表面積に基づいてヒト相当量に換算した場合に国内の臨

床使用状況に基づく MRHD (20mg : 0.33mg/kg/日) の 147 倍に相当する用量であった。同様に、ラット周産期及び授乳期投与試験において全胚吸収や出生児生存率の低下が認められた本薬 200 mg/kg/日の用量は、MRHD の 98 倍に相当する用量であった。また、出生児の発育遅延 (体重増加遅延、身体発達の遅延等) がみられた 60 mg/kg/日の用量は MRHD の 29 倍に相当する用量であった。ウサギの試験においては、着床後死亡胚数の増加傾向等の軽度な影響 (対照群と統計学的な有意差はなし) がみられた 75 mg/kg/日の用量は MRHD の 73 倍に相当する用量であった。

リスク評価において最も懸念される致死作用に対する無毒性量は、ラット胎児では本薬 60 mg/kg/日、ウサギ胎児で本薬 15 mg/kg/日、ラット出生児で本薬 60 mg/kg/日であり、これらの用量は、それぞれ MRHD の 29 倍、15 倍、29 倍に相当する用量であった。最新の「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」⁷⁾ 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 倍は確保されている。

ラット出生児にみられた発育遅延に対する無毒性量は 12mg/kg/日であり、この用量は国内の臨床使用状況に基づく MRHD の 6 倍に相当する用量であった。出生児の発育遅延に対しては 10 倍のマージンを確保されていないが、この影響は母動物に対する過度の薬理作用の結果とする著者の考察⁴⁾を勘案すると、投与に際して母体及び胎児の状態を慎重に観察しながら管理することにより出生児に対するリスクを軽減させることは可能であると考ええる。

(1) ラット繁殖試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	ラット (雌雄各 23-24 匹/群; 帝王切開群: 6-11 匹/群、自然分娩群: 6-14 匹/群)
投与期間	雄: 交配前 62 日から交尾成立 雌: 交配前 15 日から授乳 21 日
投与量 (投与経路)	本薬 0、12、60、300 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"> ◆ 脱毛および鎮静 (投与開始 1 週間、一過性): 300 mg/kg 群雌雄 ◆ 体重増加抑制: 300 mg/kg 群雌雄 ◆ 交尾成立期間の延長、妊娠率の低下: 300 mg/kg 群 <p>【母動物: 妊娠 22 日 帝王切開】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 黄体数および着床数の減少: 300 mg/kg 群 <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 胚死亡数、生存胎児数および胎盤重量: 影響なし ◆ 胎児体重の減少傾向 (有意差なし): 300 mg/kg 群 ◆ 外表および内臓異常: 影響なし ◆ 骨格異常 (13 肋骨短小) の増加: 300 mg/kg 群 <p>【母動物: 自然分娩】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 妊娠期間：影響なし ◆ 着床数の減少：300 mg/kg 群 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 生産児数の減少：300 mg/kg 群 ◆ 死亡児の増加（生後3日までの期間）：300 mg/kg 群 ◆ F1児の発育遅延：300 mg/kg 群 （低体重、耳介開展、切歯放出、眼瞼開裂等の時期の遅延） ◆ F1児の繁殖能力*：影響なし（12, 60 mg/kg 群） ◆ F2児の発達および行動*：影響なし（12, 60 mg/kg 群） <p>* 300 mg/kg 群は少数のF1児しか性成熟時まで生存しなかったためF1児の繁殖能力の評価およびF2児の発達・行動検査は実施できなかった。</p> <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 雌雄親動物：60 mg/kg/日 ◆ 次世代（胎児および出生児）：60 mg/kg/日
--	---

(2) ラット胎児の器官形成期投与試験 ²⁾	
動物種 (妊娠動物数)	ラット (22-26 匹/群)
投与期間	妊娠7日から妊娠16日
投与量 (投与経路)	本薬 0、12、60、300 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【母動物：妊娠22日 帝王切開】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 有意な体重減少：300 mg/kg 群 ◆ 鎮静、脱毛ならびに天然孔の血液付着：60 および 300 mg/kg 群 ◆ 1母体死亡（妊娠17日）：300 mg/kg 群 ◆ 9母体で100%の吸収胚：300 mg/kg 群 <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 着床後死亡胚数の増加：300 mg/kg 群 ◆ 生存胎児数の減少：300 mg/kg 群 ◆ 胎児体重および胎盤重量の減少：300 mg/kg 群 ◆ 化骨遅延の増加：300 mg/kg 群 ◆ 外表、内臓および骨格異常：影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：12 mg/kg/日 ◆ 胎児：60 mg/kg/日

(3) ウサギ胎児の器官形成期投与試験 ³⁾	
動物種 (妊娠動物数)	ウサギ (15-17 匹/群)
投与期間	妊娠 7 日から妊娠 19 日
投与量 (投与経路)	本薬 0、3、15、75 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【母動物：妊娠 30 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"> ◆ 着床後死亡胚数の増加傾向 (有意差なし)：75 mg/kg 群 ◆ 生存胎児数の減少傾向 (有意差なし)：75 mg/kg 群 ◆ 胎児外表、内臓および骨格異常：影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：75 mg/kg/日 ◆ 胎 児：15 mg/kg/日

(4) ラット周産期および授乳期投与試験 ⁴⁾	
動物種 (妊娠動物数)	ラット (21-22 匹/群)
投与期間	妊娠 16 日から授乳期間終了
投与量 (投与経路)	本薬 0、12、60、200 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"> ◆ 一般状態の悪化：200 mg/kg 群 ◆ 体重増加抑制 (妊娠期間中)：200 mg/kg 群 ◆ 5 母体で 100%の吸収胚：200 mg/kg 群 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 生後 4 日生存率の低下：200 mg/kg 群 ◆ 出生児の体重低下、体重増加遅延：60 および 200 mg/kg 群 ◆ 身体発達 (耳介開展、産毛、握力) の遅延：60 および 200 mg/kg 群 ◆ 身体発達 (切歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降、膈開口)：影響なし ◆ 反射 (断崖回避、空中正向反射、驚愕反応、瞳孔反射、角膜反射)：影響なし ◆ 行動 (水迷路検査)：影響なし ◆ F1 及び F2 児の剖検所見：影響なし ◆ 生殖機能：影響なし <p>【無毒性量】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：60 mg/kg/日 ◆ 出生児：12 mg/kg/日 ◆ 母動物および出生児に認められた影響は、母動物に対する中毒量による過度な血管拡張作用の結果と考えられる。
--	---

文献等

- 1) Gerd Bode ほか 降圧薬 Carvedilol の生殖・発生毒性試験（第2報） —ラットにおける繁殖試験—、基礎と臨床、1991;25(10):161-189.
- 2) Gerd Bode ほか 降圧薬 Carvedilol の生殖・発生毒性試験（第3報） —ラットにおける胎児の器官形成期投与試験—、基礎と臨床、1991;25(10):191-197.
- 3) Gerd Bode ほか 降圧薬 Carvedilol の生殖・発生毒性試験（第1報） —ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験—、基礎と臨床、1991;25(10):127-133.
- 4) Gerd Bode ほか 降圧薬 Carvedilol の生殖・発生毒性試験（第4報） —ラットにおける周産期および授乳期投与試験—、基礎と臨床、1991;25(10):199-219.
- 5) Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma 2016;7:27-31.
- 6) 米国添付文書. GlaxoSmithKline. 2017. COREG product labeling. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020297s0381b1.pdf
- 7) 「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、“carvedilol”、MEDLINE/PubMedでは、“carvedilol” “pregnancy” “human”とした²。(検索年月日 2021年1月15日)

抽出された公表文献16報について内容を確認した。16報のうち、英語以外の文献1報、有効性に関する文献1報、妊娠と無関係の文献2報、児の転帰に関する記載のない文献2報、レビュー文献4報、メタ解析文献1報を除外し、5報(疫学研究4報、症例報告1報)について詳細を検討した。

5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母親の児188例(北米処方箋データベース(3))の解析では、心奇形を含む先天異常の発生率の上昇とは関連がみられなかった。また、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(4))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国内研究(国内単施設研究(1))では、本薬使用13例、β遮断薬(αβ遮断薬を除く)使用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)に関して有意差を認めたが、本薬使用例においてFGRは1例で、有意差は認めなかった(先天異常はみられなかった)。薬剤の内訳は不明であるがβ遮断薬を妊娠第3三半期に処方された母親の児405例(北米処方箋データベース(3))の解析では、新生児低血糖や哺乳不良リスク増加等の影響がみられた。

(1) Tanaka K et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. <i>Circ J</i> 2016;80: 2221-6.	
評価対象、評価項目	本薬 vs β遮断薬(αβ遮断薬を除く。以下本研究において同じ) vs 疾患コントロール(αβ・β遮断薬使用なし、妊娠転帰、胎児発育不全(FGR))
評価例数	本薬13例

² 検索式：“carvedilol”[MeSH Terms] OR “carvedilol”[All Fields] OR “carvedilol s”[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])

概要	日本の後ろ向きコホート研究。本薬 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 (本薬使用期間 205 \pm 65.4 (平均 \pm 標準偏差) 日、 β 遮断薬使用期間 189 \pm 91.1 (平均 \pm 標準偏差) 日)。投与量は本薬 2.5-20mg/日であった。先天性疾患は本薬使用例で 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 は本薬使用例で 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、本薬群とコントロール群の間に有意差を認めなかった (adjusted odds ratio (adj OR) 2.36; 95%confidence interval (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)。
----	--

(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 児)
概要	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。

(3) Davis RL et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 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	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等で調整した。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 三半期処方例では先天異常については、 β 遮断薬曝露群 25/188 (13.3%)、 β 遮断薬非曝露群 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（新生児低血糖 (RR 3.05; 95%CI 2.20-4.21)、feeding problems (RR 1.82; 95%CI 1.32-2.51) 等) について、有意なリスク増加がみられた (RR 1.30; 95%CI 1.17-1.45)。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。
--	--

(4) Duan L et al. Beta-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. JAMA Intern Med 2017; 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	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。 妊娠中の薬剤処方 4,847例の内訳は、ラベタロール 3357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。

(5) Muller PR et al. Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. J Perinatol 2002;22:582-4.	
対象疾患	うっ血性心不全、非持続性心室性頻脈
評価例数	1
概要	妊娠前にうっ血性心不全、腎不全、および非持続性心室性頻脈のために、フロセミド、本薬、アミオダロン、ニトログリセリン、アムロジピンの治療を行っていた。妊娠判明後～妊娠 24 週時（受診時）までの詳細は不明である。精査にて顕著な胎児羊水過少症、頭蓋骨変形等がみられた。本薬、アミオダロン、ベナゼプリル、フロセミドにより治療を行っていたが本薬のみ継続となった。定期的な超音波検査にて児の羊水過少症は改善を認め、妊娠 36 週 6 日時、2,060g の女児を出産した。児に異常はみられなかった。1年後のフォローで問題はみられなかった。

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 6 報について内容を確認した。6 報のうち、レビュー文献 5 報を除外し、妊娠に関連する内容の文献 1 報について詳細を検討した。

1 報の詳細は下表のとおりである。

(6) 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 Mar 24;87(4):569-577.	
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、Small for Gestational Age (SGA)
評価例数	本薬 32 例、 β 遮断薬 ($\alpha\beta$ 遮断薬を除く。以下、本研究において同じ) 11 例
概要	<p>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。本薬使用の 32 例、β 遮断薬 11 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、本薬曝露群が対照群より多かった ($P=0.025$)。SGA は、本薬群および対照群に比べ、β 遮断薬群で有意に多かった ($P<0.001$)</p> <p>(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。)</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「不明」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通りであった。

- ・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. （中略） Among the

alpha/beta-blockers, labetalol is a drug of choice for hypertension in pregnancy, and carvedilol used for HF therapy did not show any association with foetal growth retardation in a recently published small study with 13 patients receiving this drug.] (3213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、少人数(13人)の検討では本薬による子宮内胎児発育遅延を認めなかったことが記載されている(資料4)。

- ・米国心臓協会(AHA)の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、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
	ピソプロロール	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	プロカインアミド	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
	アブリンジン	禁忌	悪影響の可能性あり	授乳中止	データなし
IC 群	ピルシカイニド	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	データなし
	プロパフェノン	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	プロプラノロール	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
	ビソプロロール	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

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

$\alpha 1 \beta$ 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
Carvedilol	α_1/β -blocker	C	Yes (data from rats; no human data available)	Yes <ul style="list-style-type: none"> (data in rats, increased, no human data) (increased mortality at 1 week post-partum in neonates from rats) 	No adequate human data <ul style="list-style-type: none"> bradycardia and hypoglycaemia in foetus use only if potential benefit outweighs potential risk Animal data: <ul style="list-style-type: none"> increased post-implantation loss, decrease in foetal body weight, and delayed skeletal development in rats ($50 \times$ MRHD). No developmental toxicity in $10 \times$ MRHD
				<ul style="list-style-type: none"> treated with $\geq 10 \times$ MRHD last trimester through day 22 of lactation) 	<ul style="list-style-type: none"> increased post-implantation loss in rabbits ($25 \times$ MRHD). No developmental toxicity in rabbits at $5 \times$ MRHD

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、 $\alpha\beta$ 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注意すべき毒性影響は、胚胎児死亡や出生児死亡を示す致死作用と出生児の発育遅延であると考えられた。致死作用に対する無毒性量は、ラット胎児では 60 mg/kg/日、ウサギ胎児で 15 mg/kg/日、ラット出生児で 60 mg/kg/日であり、これらの用量は、国内の臨床使用状況に基づく MRHD (20 mg: 0.33 mg/kg/日) のそれぞれ 29 倍、15 倍、29 倍に相当し (体表面積に基づくヒト相当量換算により算出)、生殖発生リスクの懸念が減少するといわれている 10 倍は確保されている。また、ラット出生児の発育遅延に対する無毒性量は 12 mg/kg/日であり、この用量は MRHD の 6 倍のマージンしか確保されていないが、この影響は母動物に対する過度の薬理作用に起因すると考えられることから、臨床使用時において母体及び胎児の状況を慎重に観察しながら管理することによりリスクを軽減することは可能であると考えられる。

なお、現行妊婦禁忌の設定理由に記載されているラット繁殖試験での黄体数の減少及び骨格異常 (13 肋骨の短小) の増加が認められた 300 mg/kg/日の用量は、国内の臨床使用状況に基づく MRHD の 147 倍に相当する用量であり、臨床的な懸念は極めて小さいと考える。

- 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、また、英国、加国及び豪州の添付文書では、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 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母親の児 188 例 (北米処方箋データベース (3)) の解析では、心奇形を含む先天異常の発生率の上昇とは関連がみられなかった。また、4,847 例の β 遮断薬 (このうち 3,357 例がラベタロール、本薬が含まれているかは不明) を妊娠中に処方された例 (カリフォルニア population-based cohort study、薬局処方データで同定 (4)) 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、国内研究 (国内単施設

研究 (1)) では、本薬使用 13 例、 β 遮断薬 (α β 遮断薬を除く) 使用 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) に関して有意差を認めしたが、本薬使用例において FGR は 1 例で、有意差は認めなかった。(先天異常はみられなかった)。薬剤の内訳は不明であるが β 遮断薬を妊娠第 3 三半期に処方された母親の児 405 例 (北米処方箋データベース (3)) の解析では、新生児低血糖や哺乳不良リスク増加等の影響がみられた。

また、妊娠中に本薬に使用した母親の児 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、対照群 263 例を比較したところ (日本の単施設の後方視的研究 (6))、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、本薬群および対照群に比べ、 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	2
早産児	1
妊娠週に比して小さい児	1
胎児障害 (SMQ)	
胎児発育不全	1
羊水過少	2
妊娠、分娩合併症と危険因子 (流産および死産を除く) (SMQ)	
早産	1
妊娠時の母体の曝露	3

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)」