

調査結果報告書

令和 4 年 11 月 8 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] アムロジピンベシル酸塩
[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、生殖毒性の専門家等で構成される情報提供ワーキンググループ（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（以下、「妊婦等」）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。

アムロジピンベシル酸塩（以下、「本薬」）は、その先発医薬品の初回承認に係る審査で評価された非臨床試験において、妊娠末期の投与により妊娠期間及び分娩時間の延長が認められたことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」が禁忌とされている。

今般、妊娠全期間において厳格な血圧コントロールが求められるようになってきた医療環境を踏まえ、WG により、積極的適応のない場合の高血圧に対して第一選択薬とされている Ca 拮抗薬のうち医療現場での処方割合の高い本薬について、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 4 年 5 月 13 日付薬生安発 0513 第 4 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。

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

¹医薬品・医療機器等安全性情報 No.355（厚生労働省医薬品・生活衛生局発行）
（<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000307752.pdf>）（最終確認：2022 年 9 月 15 日）

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. 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）

1-1. 公表文献

WG により、Ca 拮抗薬と妊娠に関する文献が抽出された（検索日：2018 年 8 月 7 日）。抽出された 7 報（ニフェジピン単独研究を除く）及びハンドサーチで特定された 1 報の計 8 報が臨床使用における催奇形性を検討した公表文献であった（WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照）。なお、妊娠期間及び分娩時間の延長については、通常の診療内においても発生することであり、本邦のガイドライン等も参考にして、対応することが可能であると判断され、検討されていない。

当該 8 報のうち、7 報は先天異常のリスク推定指標（リスク比、オッズ比等）が記述されている研究報告であり、1 報はリスク推定指標が記述されていない研究報告であった。リスク推定指標が記述されている研究報告 7 報のうち、6 報は妊娠初期における Ca 拮抗薬（うち 2 報は本薬を含むことが記載）の使用による先天異常のリスク増加は認められなかったという報告であった（WG 報告書文献番号 1～4、7、8）。1 報は、妊娠初期の Ca 拮抗薬の使用による先天異常全体（先天異常の種類は問わない）のリスク増加は認められなかった一方、先天異常の種類別の検討では上部消化管奇形の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 5）。リスク推定指標が記述されていない研究報告は、妊娠判明時に Ca 拮抗薬の曝露があった 8 例の女性を追跡した結果、全症例健康な児を出産したという報告であった（WG 報告書文献番号 6）。

本薬の先発医薬品の製造販売承認取得者により、WG 報告書と同様の検索条件²を用いて、WG 報告書の検索日以降に公表された本薬を含む Ca 拮抗薬と妊娠に関する文献が抽出され

² WG 報告書 p.22 参照

た（検索日：2022年6月3日）。抽出された8報の内容を確認した結果、Ca拮抗薬と催奇形性の関係性を検討した文献は1報（下記①の文献）であり、妊娠初期の本薬の曝露による先天異常のリスク増加は認められなかったという報告であった。

① **Safety of Amlodipine in Early Pregnancy (J Am Heart Assoc. 2019; 8: e012093.)**

2008年4月～2016年7月に慢性高血圧（chronic hypertension）の妊婦が生児で出産した231児を対象として、第1三半期に本薬に曝露された48児、他の降圧薬に曝露された54児、降圧薬に曝露されなかった129児を比較したところ、新生児の先天異常の発生割合は、本薬曝露例4.2%（2/48児）、他の降圧薬曝露例5.6%（3/54児）、降圧薬非曝露例4.7%（6/129児）であり、他の降圧薬曝露例に対する本薬曝露例のオッズ比は0.74（95% CI: 0.118–4.621）、非曝露例に対しては0.89（95% CI: 0.174–4.575）であった。

1-2. 副作用報告

機構の副作用等報告データベースにおける妊娠と新生児に関する本薬の国内副作用症例報告³の集積状況は、別添3のとおりであり、20報35件の事象が報告された（データロック日：2022年5月31日）。動物試験から懸念される妊娠期間及び分娩時間の延長に関連する報告はなかった。また、先天異常に関連するものとして、左室流出路閉塞、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、先天異常、先天性単径ヘルニア、動静脈奇形、尿道下裂、肥大型心筋症各1件が報告がされているが、いずれも薬剤が投与された原疾患等の影響も考えられた。

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

WG 報告書、上記の「IV. 機構における調査」の結果及び本薬の医療上のニーズを踏まえると、機構は、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。

- 本邦の高血圧治療ガイドラインにおいて、Ca拮抗薬はアンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素II阻害薬、利尿薬とともに、積極的適応のない場合の高血圧に対して投与すべき降圧薬（第一選択薬）の一つとされていること（WG 報告書「2. 背景」参照）。
- 副作用報告において、動物試験から懸念された妊娠期間及び分娩時間の延長に関連する報告はなかったこと。なお、WG 報告書では、妊娠期間及び分娩時間の延長については、通常の診療内においても発生することであり、「産婦人科診療ガイドライン産科編（2020）」等も参考にして、対応することが可能であると判断されている（WG 報告書「7. 禁忌解除の妥当性」参照）。
- 国内外のガイドラインにおいて、本薬の妊婦への使用に関して安全性上の懸念を示す特段の記載は確認できなかったこと（WG 報告書「6. 国内外のガイドライン」参照）。

³ MedDRA 標準検索式（SMQ）「妊娠と新生児のトピック」に該当する症例を抽出

- 海外添付文書（米国、英国、カナダ、オーストラリア）について、いずれの国においても本薬は妊婦に対して禁忌とされていないこと（WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」参照）。
- 先天異常リスクについて、臨床使用に関する公表文献において、Ca 拮抗薬の使用による上部消化管奇形のリスク増加が認められたとの報告があるものの、本薬の使用による先天異常のリスク増加は認められなかったとの報告、Ca 拮抗薬（6 報のうち 2 報は本薬を含むことを記載）の使用による先天異常のリスク増加は認められなかったとの複数の報告があることを踏まえると、本薬により先天異常のリスクが増加するか否かについて、一致した見解が得られていないこと（WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」及び本報告書「IV-1-1. 公表文献」参照）。

VI. 専門協議

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、以下の意見が出された上で、専門委員に概ね支持された。

- 国際的なガイドラインで使用を推奨されているのは Ca 拮抗薬という記載かニフェジピンと記載されており、基本的にはニフェジピンを第一選択に使用されるものと思われる。ニフェジピンほど臨床データが豊富ではない可能性があることは懸念される。
- 本邦でのみ、診療で対処可能な懸念（非臨床試験で示された妊娠延長、分娩時間の延長）を根拠に禁忌とすることは過度の対応と考える。

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4年9月1日時点）

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
1	アムロジン錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 10mg、同 OD 錠 2.5mg、同 OD 錠 5mg、同 OD 錠 10mg	住友ファーマ株式会社	〈錠 2.5mg、錠 5mg、OD 錠 2.5mg、OD 錠 5mg〉 ○高血圧症
2	ノルバスク錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 10mg、同 OD 錠 2.5mg、同 OD 錠 5mg、同 OD 錠 10mg	ヴィアトリス製薬株式会社	通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。
3	アムロジピン錠 2.5mg「明治」、同錠 5mg「明治」、同錠 10mg「明治」、同 OD 錠 2.5mg「明治」、同 OD 錠 5mg「明治」、同 OD 錠 10mg「明治」	Meiji Seika ファルマ株式会社	なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。
4	アムロジピン錠 2.5mg「あすか」、同錠 5mg「あすか」、同錠 10mg「あすか」、同 OD 錠 2.5mg「あすか」、同 OD 錠 5mg「あすか」、同 OD 錠 10mg「あすか」	あすか製薬株式会社	通常、6 歳以上の小児には、アムロジピンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。
5	アムロジピン錠 2.5mg「EMEC」、同錠 5mg「EMEC」、同錠 10mg「EMEC」、同 OD 錠 2.5mg「EMEC」、同 OD 錠 5mg「EMEC」、同 OD 錠 10mg「EMEC」	エルメッド株式会社	なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 ○狭心症
6	アムロジピン錠 2.5mg「杏林」、同錠 5mg「杏林」、同錠 10mg「杏林」、同 OD 錠 2.5mg「杏林」、同 OD 錠 5mg「杏林」、同 OD 錠 10mg「杏林」	キョーリンリメディオ株式会社	通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
7	アムロジピン錠 2.5mg「イセイ」、同錠 5mg「イセイ」、同錠 10mg「イセイ」、同 OD 錠 2.5mg「イセイ」、同 OD 錠 5mg「イセイ」、同 OD 錠 10mg「イセイ」	コアイセイ株式会社	なお、症状に応じ適宜増減する。
8	アムロジピン錠 2.5mg「TYK」、同錠 5mg「TYK」、同錠 10mg「TYK」	コアバイオテックベイ株式会社	〈錠 10mg、OD 錠 10mg〉 ○高血圧症
9	アムロジピン錠 2.5mg「サンド」、同錠 5mg「サンド」、アムロジピン OD 錠 2.5mg「サンド」、同 OD 錠 5mg「サンド」、同 OD 錠 10mg「サンド」	サンド株式会社	通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。
10	アムロジピン錠 2.5mg「フソー」、同錠 5mg「フソー」、同錠 10mg「フソー」、同 OD 錠 2.5mg「フソー」、同 OD 錠 5mg「フソー」、同 OD 錠 10mg「フソー」	シオノケミカル株式会社	なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

	ー」		○狭心症
11	アムロジピン錠 2.5mg「科研」、同錠 5mg「科研」、同錠 10mg「科研」	ダイト株式会社	通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じ適宜増減する。 〈OD フィルム 2.5mg、OD フィルム 5mg〉 ○高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。 通常、6 歳以上の小児には、アムロジピンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 ○狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じ適宜増減する。
12	アムロジピン錠 2.5mg「タナベ」、同錠 5mg「タナベ」、同錠 10mg「タナベ」	ニプロ ES ファーマ株式会社	
13	アムロジピン錠 2.5mg「NP」、同錠 5mg「NP」、同錠 10mg「NP」、同 OD 錠 2.5mg「NP」、同 OD 錠 5mg「NP」、同 OD 錠 10mg「NP」	ニプロ株式会社	
14	アムロジピン錠 2.5mg「ファイザー」、同錠 5mg「ファイザー」、同錠 10mg「ファイザー」、同 OD 錠 2.5mg「ファイザー」、同 OD 錠 5mg「ファイザー」、同 OD 錠 10mg「ファイザー」	ファイザーUPJ 合同会社	
15	アムロジピン錠 2.5mg「YD」、同錠 5mg「YD」、同錠 10mg「YD」、同 OD 錠 2.5mg「YD」、同 OD 錠 5mg「YD」、同 OD 錠 10mg「YD」	株式会社 陽進堂	
16	アムロジピン錠 2.5mg「アメル」、同錠 5mg「アメル」、同錠 10mg「アメル」、同 OD 錠 2.5mg「アメル」、同 OD 錠 5mg「アメル」、同 OD 錠 10mg「アメル」	共和薬品工業株式会社	
17	アムロジピン錠 2.5mg「クニヒロ」、同錠 5mg「クニヒロ」、同錠 10mg「クニヒロ」	皇漢堂製薬株式会社	
18	アムロジピン錠 2.5mg「タカタ」、同錠 5mg「タカタ」、同錠 10mg「タカタ」、同 OD 錠 2.5mg「タカタ」、同 OD 錠 5mg「タカタ」、同 OD 錠 10mg「タカタ」	高田製薬株式会社	
19	アムロジピン錠 2.5mg「KN」、同錠 5mg「KN」、同錠 10mg「KN」、同 OD 錠 2.5mg「KN」、同 OD 錠 5mg「KN」、同 OD 錠 10mg「KN」	小林化工株式会社	
20	アムロジピン OD 錠 2.5mg「ZE」、同 OD 錠 5mg「ZE」、同 OD 錠 10mg「ZE」	全星薬品工業株式会社	
21	アムロジピン錠 2.5mg「タイヨー」、同錠 5mg「タイヨー」、同錠 10mg「タイヨー」、同 OD 錠 2.5mg「科研」、同 OD 錠 5mg「科研」、同 OD 錠 10mg「科研」	大興製薬株式会社	

22	アムロジピン錠 2.5mg「オーハラ」、同錠 5mg「オーハラ」、同錠 10mg「オーハラ」	大原薬品工業株式会社
23	アムロジピン錠 2.5mg「DSEP」、同錠 5 mg「DSEP」、同錠 1 0 mg「DSEP」	第一三共エスファ株式会社
24	アムロジピン錠 2.5mg「サワイ」、同錠 5mg「サワイ」、同錠 10mg「サワイ」、同 OD 錠 2.5mg「サワイ」、同 OD 錠 5mg「サワイ」、同 OD 錠 10mg「サワイ」	沢井製薬株式会社
25	アムロジピン錠 2.5mg「TCK」、同錠 5mg「TCK」、同錠 10mg「TCK」、同 OD 錠 2.5mg「TCK」、同 OD 錠 5mg「TCK」、同 OD 錠 10mg「TCK」	辰巳化学株式会社
26	アムロジピン錠 2.5mg「CH」、同錠 5mg「CH」、同錠 10mg「CH」、同 OD 錠 2.5mg「CH」、同 OD 錠 5mg「CH」、同 OD 錠 10mg「CH」	長生堂製薬株式会社
27	アムロジピン錠 2.5mg「ツルハラ」、同錠 5mg「ツルハラ」、同錠 10mg「ツルハラ」	鶴原製薬株式会社
28	アムロジピン錠 2.5mg「日医工」、同錠 5mg「日医工」、同錠 10mg「日医工」、同 OD 錠 2.5mg「日医工」、同 OD 錠 5mg「日医工」、同 OD 錠 10mg「日医工」	日医工株式会社
29	アムロジピン錠 2.5mg「NS」、同錠 5mg「NS」、同錠 10mg「NS」、同 OD 錠 2.5mg「NS」、同 OD 錠 5mg「NS」、同 OD 錠 10mg「NS」	日新製薬株式会社
30	アムロジピン錠 2.5mg「JG」、同錠 5mg「JG」、同錠 10mg「JG」、同 OD 錠 2.5mg「JG」、同 OD 錠 5mg「JG」、同 OD 錠 10mg「JG」	日本ジェネリック株式会社
31	アムロジピン錠 2.5mg「ケミファ」、同錠 5 mg「ケミファ」、同錠 1 0 mg「ケミファ」、同 OD 錠 2.5mg「ケミファ」、同 OD 錠 5 mg「ケミファ」、同 OD 錠 1 0 mg「ケミファ」	日本薬品工業株式会社
32	アムロジピン錠 2.5mg「トローワ」、同錠 5mg「トローワ」、同錠 10mg「トローワ」、同 OD 錠 2.5mg「トローワ」、同 OD 錠 5mg「トローワ」、同 OD 錠 10mg「トローワ」	東和薬品株式会社

33	アムロジピン錠 2.5mg「F」、同錠 5mg「F」	富士製薬工業株式会社	
34	アムロジピン OD 錠 2.5mg「武田テバ」、同 OD 錠 5mg「武田テバ」、同 OD 錠 10mg「武田テバ」	武田テバファーマ株式会社	
35	アムロジピン錠 2.5mg「QQ」、同錠 5mg「QQ」、同錠 10mg「QQ」、同 OD フィルム 2.5mg「QQ」、同 OD フィルム 5mg「QQ」	救急薬品工業株式会社	

別添 2

令和元年度
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 2 年 3 月 31 日

(報告書：令和 4 年 3 月 31 日追加提出)

妊娠と薬情報センター

村島温子

アムロジピン 添付文書改訂資料

2020 年 3 月 31 日

1. 品目の概要

一般名	アムロジピンベシル酸塩
販売名	① ノルバスク錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 10mg ノルバスク OD 錠 2.5mg、同 OD 錠 5mg、同 OD 錠 10mg ② アムロジン錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 10mg アムロジン OD 錠 2.5mg、同 OD 錠 5mg、同 OD 錠 10mg 他
承認取得者	① ヴィアトリス製薬株式会社 ② 大日本住友製薬株式会社 他
効能・効果	高血圧症、狭心症
用法・用量	〈錠 2.5mg、錠 5mg、OD 錠 2.5mg、OD 錠 5mg〉 ○高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。 通常、6 歳以上の小児には、アムロジピンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 ○狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じ適宜増減する。 〈錠 10mg、OD 錠 10mg〉 ○高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。 ○狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じ適宜増減する。
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。動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。

2. 背景

アムロジピン (amlodipine) (以下、「本薬」) は、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬 (以下、「Ca 拮抗薬」) に分類され、血管拡張薬として高血圧症や狭心症に用いられている。本薬を含む Ca 拮抗薬は、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン 2019¹⁾ において、ARB、ACE 阻害剤、利尿薬ともに第一選択薬のひとつに挙げられている。また、当該ガイドラインにおいて、Ca 拮抗薬の特徴と主な副作用として、「アムロジピンは血中半減期および作用時間が長く、また効果発現が緩徐であるため、反射性交感神経活性化やレニンアンジオテンシン系の活性化を生じにくいため、有用性が高く評価され、もっとも頻用される降圧薬となっている」と記載されている。

妊娠中に高血圧を認める場合を妊娠高血圧症候群という。²⁾ 妊婦が降圧薬を使用する状況は大きく二通りに分けられ、①妊娠中期 (20 週) 以降に発症する妊娠高血圧腎症・妊娠高血圧・加重型妊娠高血圧腎症と②妊娠前又は妊娠 20 週未満に高血圧が存在する高血圧合併妊娠である。

本邦における妊娠高血圧症候群の薬物治療については、第一選択薬である ARB と ACE 阻害薬はヒトにおいて胎児毒性が示されていることから妊婦には使用できず、利尿薬は胎盤血流を低下させる可能性があるため通常妊婦には使用しない。また、Ca 拮抗薬では、ニフェジピンが妊娠 20 週以降の妊婦への投与が可能であるものの、妊娠前又は妊娠 20 週未満に高血圧が存在する高血圧合併妊娠症例では Ca 拮抗薬が使用できない状況が続いている。そのため、妊娠中に使用できる降圧薬は、添付文書上、ラベタロール、メチルドパ、ヒドララジン、ニフェジピン (妊娠 20 週以降) 等の限られた品目だけである。

なお、本薬の妊婦などへの使用については、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。動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている」と記載されている通り「禁忌」とされている。

高血圧合併妊娠は、正常血圧妊娠と比較して母体の加重型妊娠高血圧腎症や高血圧の重症化、低出生体重児出産、早産、児の NICU 入室、新生児死亡の割合が高いハイリスク妊娠である。³⁾ 海外の総説では全妊娠の 1.5%³⁾ に合併すると報告されており、本邦では 0.5-3.5% という報告がある。^{4,5)} 肥満の増加や近年の出産年齢の上昇から増加していると予想されている。^{3),6),7)} さらに本邦では、1980 年代後半より将来の高血圧発症のリスクである低出生体重児出産が増加⁸⁾ していること、20 歳代での高血圧有病率が増加していること等から、今後高血圧合併妊娠は増加していくことが予想される。

妊娠中の高血圧治療については、妊娠高血圧症候群女性 (高血圧合併妊娠 75%、妊娠高血圧 25%) を対象とした、前向き介入研究では、より低い血圧コントロールが母児予後を改善することが報告されており、^{9),10)} また、米国からの 2019 年の報告では、妊娠高血圧症候群において重症域 160/110 mmHg 以上の高血圧の存在が母体死亡に有意に関連していたことが報告¹¹⁾ されたことから、日本妊娠高血圧学会による妊娠高血圧症候群の診療指針 2021 では、妊娠中のより厳格な血圧コントロールが求められるようになった。¹²⁾

さらに、「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、Ca 拮抗薬の国内使用実態を調査したところ、レセプト情報・特定健診等情報データベースにおける処方数、「妊娠と薬情報センター」の相談件数、日本高血圧学会高血圧専門医に対するアンケート調査結果（参考資料 1～3）から、妊娠年齢女性に対して Ca 拮抗薬のうち本薬及びニフェジピン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、通常の高血圧治療では第一選択薬の一つに挙げられている Ca 拮抗薬の中で使用頻度の高い本薬について、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。

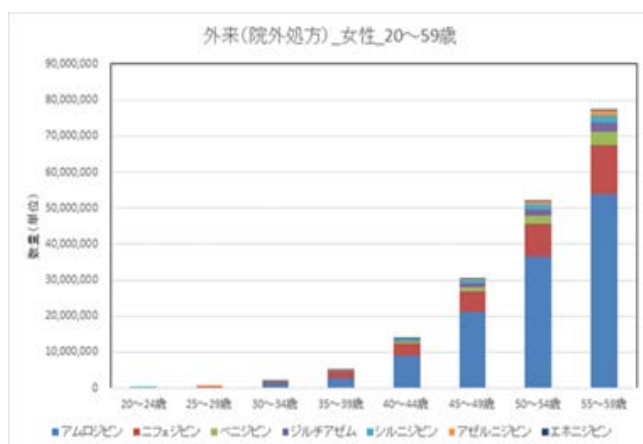
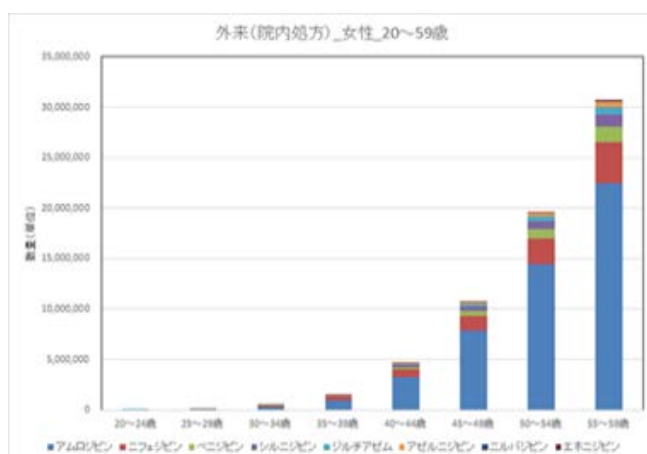
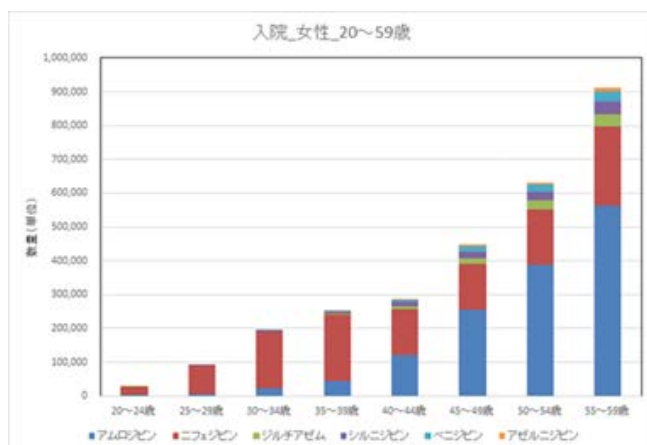
[参考資料 1]

レセプト情報・特定健診等情報データベースを利用した処方数の集計

レセプト情報・特定健診等情報データベース（通称：NDB）は、厚生労働省により電子化されたレセプト情報並びに特定健診・特定保健指導情報を収集し構築されたデータベースである。NDB にはレセプトデータ及び特定健康診査、特定保健指導のデータが蓄積されており、これらの貴重なデータを利活用可能なように NDB オープンデータとして統計資料が公表されている。

① Ca 拮抗薬の処方状況

第 4 回 NDB オープンデータ（平成 29 年度 4 月～平成 30 年 3 月診療分）の薬剤データ（内服、外用、注射それぞれにつき、外来院内、外来院外、入院ごとに、薬価収載の基準単位に基づき、薬効分類別に処方数の上位 100 を紹介したもの）から、Ca 拮抗薬の内服において、入院、外来（院内処方）、外来（院外処方）のデータを利用し集計を行った。女性 20-59 歳での数量は、入院 本薬 1,400,531、ニフェジピン 1,143,996、シルニジピン 102,550、ジルチアゼム 94,570、ベニジピン 78,433、アゼルニジピン 26,817、外来（院内処方）本薬 49,348,014、ニフェジピン 9,320,095、ベニジピン 3,234,165、シルニジピン 2,729,342、ジルチアゼム 1,668,531、アゼルニジピン 1,155,617、エホニジピン 158,512、ニルバジピン 155,463、外来（院外処方）本薬 124,861,872、ニフェジピン 34,240,637、ベニジピン 7,582,923、ジルチアゼム 6,539,371、シルニジピン 4,548,963、アゼルニジピン 2,799,658、エホニジピン 464,177）であった。

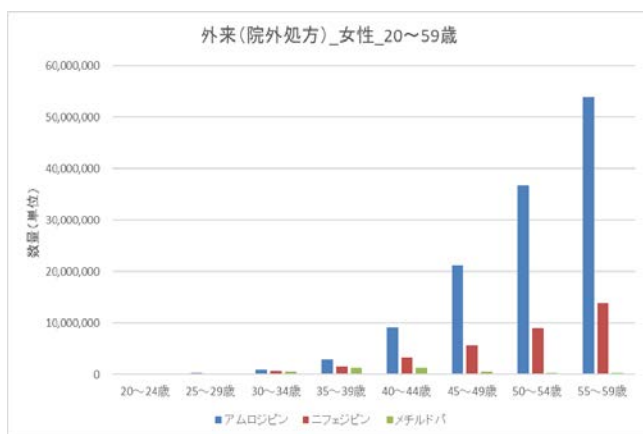
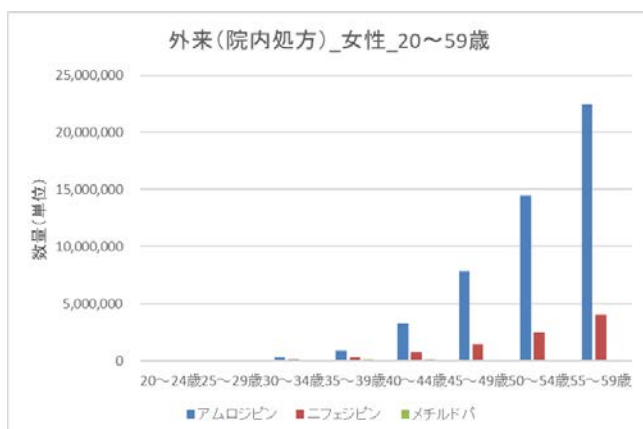
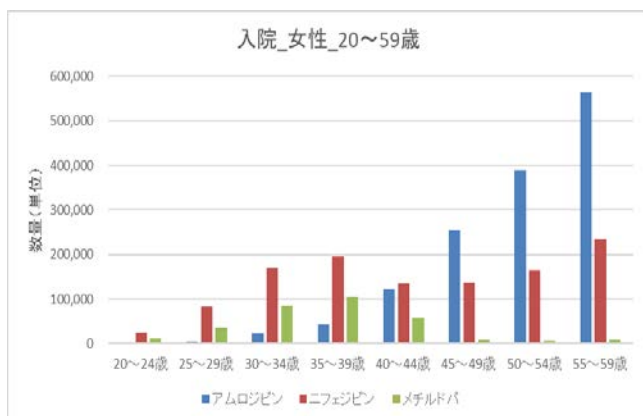


② Ca拮抗薬の処方状況と妊娠中の使用が添付文書上禁忌とされていないメチルドパ、ヒドラルジン、ラベタロールの処方状況の比較

第4回 NDB オープンデータ（平成28年4月～平成29年3月診療分）の薬剤データから、入院、外来（院内処方）、外来（院外処方）のデータを利用し集計を行った。集計を行った薬剤は、本薬、ニフェジピンに加え、妊娠中の使用が添付文書上禁忌とされていないメチルドパ、ヒドラルジン、ラベタロールとした。

本薬・ニフェジピン・メチルドパは、薬効分類別処方数上位100に含まれていたが、ヒドラル

ジン、ラベタロールは含まれていなかった。女性 20-59 歳での数量は、入院 本薬 1,400,531、ニフェジピン 1,143,996、メチルドパ 318,471、外来(院内処方)本薬 49,348,014、ニフェジピン 9,320,095、メチルドパ 550,867、外来(院外処方)本薬 124,861,872、ニフェジピン 34,240,637、メチルドパ 4,498,323 であった。



[参考資料 2]

高血圧専門医を対象したアンケート調査

日本高血圧学会高血圧専門医を対象に「妊娠年齢高血圧女性・高血圧合併妊娠の血圧診療におけるアンケート調査」をおこない、①挙児希望がないまたは明らかなでない妊娠年齢高血圧女性に使用する降圧薬、②挙児希望高血圧女性に使用する降圧薬について質問した（いずれの質問も複数回答可）。降圧薬の選択肢は、各国の診療ガイドラインに挙げられている薬剤と、本邦での臨床現場で使用されている薬剤をあわせて検討し、メチルドパ、ラベタロール、ヒドララジン、ニフェジピン徐放剤、アムロジピン、アテノロール、利尿剤、ACE 阻害薬・ARB、エプレレノンとした。

1. 方法 : 日本高血圧学会事務局より高血圧専門医 855 名に対し、メールでアンケート調査について周知し、google form による回答方式でおこなった。

2. 回答期間 : 2019 年 6 月 18 日～8 月 31 日

3. 結果 : 834 名にメール送信完了し、うちメール開封は 408 名 (49.7%) であった。回答は 141 名 (16.9%) (メール開封者中 34.6%) であった。

①挙児希望がない又は明らかなでない妊娠年齢高血圧女性に「よく使う」降圧薬は以下の順であった。

- ・アムロジピン 62 名 (44.0%)
- ・ニフェジピン 59 名 (41.8%)
- ・ACE 阻害薬・ARB 20 名 (14.2%)
- ・ラベタロール 4 名 (2.8%)
- ・利尿剤 4 名 (2.8%)
- ・メチルドパ 3 名 (2.1%)
- ・アテノロール 3 名 (2.1%)
- ・ヒドララジン 3 名 (2.1%)
- ・エプレレノン 2 名 (1.4%)

②挙児希望高血圧女性に「よく使う」降圧薬は以下の順であった。

- ・メチルドパ 63 名 (45.0%)
- ・ニフェジピン徐放剤 37 名 (26.4%)
- ・アムロジピン 25 名 (17.9%)
- ・ラベタロール 24 名 (17.1%)
- ・ヒドララジン 16 名 (11.4%)
- ・アテノロール 4 名 (2.9%)
- ・利尿剤 2 名 (1.4%)
- ・エプレレノン 1 名 (0.7%)
- ・ACE 阻害薬・ARB 0 名

[参考資料 3]

妊娠と薬情報センターでの Ca 拮抗薬相談事例

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 2020 年 3 月末までに妊娠中の Ca 拮抗薬使用による児への影響に関する相談事例 245 件のうち、本剤の相談事例は 125 例であった。

薬剤名	相談件数
アムロジピン	125
ニフェジピン	64
ジルチアゼム	18
ベニジピン	15
シルニジピン	14
アゼルニジピン	4
ニカルジピン	3
エホニジピン	1
マニジピン	1
ニソルジピン	0
ニトレンジピン	0
ニルバジピン	0
バルニジピン	0
フェロジピン	0
アラニジピン	0
総計	245

参考文献

1. 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2019
2. 日本妊娠高血圧学会 妊娠高血圧症候群 新定義・分類運用上のポイント 2019
3. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L and Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g2301.
4. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S, Morisaki N. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. *BMC pregnancy and child* 2017;349
5. Iwama N, Metoki H, Nishigori H, Mizuno S, Takahashi F, Tanaka K, Watanabe Z, Saito M, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Sugiyama T, Fujiwara I, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N; Japan Environment & Children's Study Group. Association between alcohol consumption during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy in Japan: the Japan Environment and Children's Study. *Hypertens Res* 2019; 42: 85-94
6. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):67-76.
7. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 369-77.
8. 厚生労働省 平成 30 年我が国の人口動態
9. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Lee SK, Lee T, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):407-17
10. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al; CHIPS Study Group. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016; 68: 1153–1159.
11. AE Judy, McCain CL, Lawton ES, Morton CH, Main EK, Druzin ML. Systolic Hypertension, Preeclampsia-Related Mortality, and Stroke in California. *Obstet Gynecol*. 2019 Jun;133(6):1151-1159.
12. 日本妊娠高血圧学会 妊娠高血圧症候群の診療指針 2021

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、ラットにおいて妊娠期間と分娩時間の延長が認められたことが記載されており、さらに、米国では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が記載されている。英国ではヒトでの妊娠中の使用による安全性は確立されていないこと、より安全な選択肢がなく、疾患が母児のためにより大きなリスクをとまうとき妊娠中の使用は推奨されると記載されている。加国、豪州では、潜在的有益性がリスクを上回らない限り妊婦で使うべきではないと記載されている。

●経口剤（米国）

(1) 製品名 KATERZIA/ Azurity Pharmaceuticals	
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Hypertension KATERZIA is indicated for the treatment of hypertension in adults and children 6 years and older, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including amlodipine. Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC). Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly. Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk

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：2021年6月22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.medicines.org.uk/EMC/>

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>

	increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal. Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy. KATERZIA may be used alone or in combination with other antihypertensive agents. 1.2 Coronary Artery Disease (CAD) <u>Chronic Stable Angina</u> KATERZIA is indicated for the symptomatic treatment of chronic stable angina. KATERZIA may be used alone or in combination with other antianginal agents. <u>Vasospastic Angina (Prinzmetal's or Variant Angina)</u> KATERZIA is indicated for the treatment of confirmed or suspected vasospastic angina. KATERZIA may be used as monotherapy or in combination with other antianginal agents. <u>Angiographically Documented CAD</u> In patients with recently documented CAD by angiography and without heart failure or an ejection fraction <40%, KATERZIA is indicated to reduce the risk of hospitalization for angina and to reduce the risk of a coronary revascularization procedure.
妊婦への 投与	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The limited available data based on post-marketing reports with amlodipine use in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental effects when pregnant rats and rabbits were treated orally with amlodipine maleate during organogenesis at doses approximately 10 and 20-times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. However for rats, litter size was significantly decreased (by about 50%) and the number of intrauterine deaths was significantly increased (about 5-fold). Amlodipine has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor in rats at this dose [<i>see Data</i>]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is 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%-4% and 15%-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, 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. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> No evidence of teratogenicity or other embryo/fetal toxicity was found when pregnant rats and rabbits were treated orally with amlodipine maleate at doses up to 10 mg amlodipine/kg/day (approximately 10 and 20 times the MRHD based on body surface area, respectively) during their respective periods of major organogenesis. However for rats, litter size was significantly decreased (by about 50%) and the number of intrauterine deaths was significantly increased (about 5 -fold) in rats receiving amlodipine maleate at a dose equivalent to 10 mg amlodipine/kg/day for 14 days before mating and throughout mating and gestation. Amlodipine maleate has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor in rats at this dose.
--	---

●経口剤（英国）

(2) 製品名	ISTIN 10 mg tablets/ Upjohn UK Limited
効能・効果	4.1. Therapeutic indications Hypertension Chronic stable angina pectoris Vasospastic (Prinzmetal's) angina
妊婦への投与	4.6. Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> The safety of amlodipine in human pregnancy has not been established. In animal studies, reproductive toxicity was observed at high doses (see section 5.3). Use in pregnancy is only recommended when there is no safer alternative and when the disease itself carries greater risk for the mother and foetus. 5.3. Preclinical safety data <u>Reproductive toxicology</u> Reproductive studies in rats and mice have shown delayed date of delivery, prolonged duration of labour and decreased pup survival at dosages approximately 50 times greater than the maximum recommended dosage for humans based on mg/kg.

	<u>Impairment of fertility</u> There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (males for 64 days and females 14 days prior to mating) at doses up to 10 mg/kg/day (8 times* the maximum recommended human dose of 10 mg on a mg/m² basis). In another rat study in which male rats were treated with amlodipine besilate for 30 days at a dose comparable with the human dose based on mg/kg, decreased plasma follicle-stimulating hormone and testosterone were found as well as decreases in sperm density and in the number of mature spermatids and Sertoli cells. <u>Carcinogenesis, mutagenesis</u> Rats and mice treated with amlodipine in the diet for two years, at concentrations calculated to provide daily dosage levels of 0.5, 1.25, and 2.5 mg/kg/day showed no evidence of carcinogenicity. The highest dose (for mice, similar to, and for rats twice* the maximum recommended clinical dose of 10 mg on a mg/m² basis) was close to the maximum tolerated dose for mice but not for rats. Mutagenicity studies revealed no drug related effects at either the gene or chromosome levels. *Based on patient weight of 50 kg
--	---

●経口剤（加国）

(3) 製品名 NORVASC/ Upjohn Canada ULC	
効能・効果	INDICATIONS AND CLINICAL USE <u>Hypertension</u> NORVASC (amlodipine besylate) is indicated in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Combination of NORVASC with a diuretic, a beta-blocking agent, or an angiotensin converting enzyme inhibitor has been found to be compatible and showed additive antihypertensive effect. <u>Chronic Stable Angina</u> NORVASC is indicated for the management of chronic stable angina (effort-associated angina) in patients who remain symptomatic despite adequate doses of beta-blockers and/or organic nitrates or who cannot tolerate those agents. NORVASC may be tried in combination with beta-blockers in chronic stable angina in patients with normal ventricular function. When such concomitant therapy is introduced, care must be taken to monitor blood pressure closely since hypotension can occur from the combined effects of the drugs. • Geriatrics (≥65 years of age): Evidence from clinical studies suggests that use in the geriatric population is associated with differences in safety and exposure (see WARNINGS AND PRECAUTIONS; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY; and DOSAGE AND ADMINISTRATION). • Pediatrics (6-17 years of age): Amlodipine efficacy has been shown in a clinical trial for the treatment of hypertension in pediatric patients aged 6-17 years. Dosing and safety considerations are to be taken into account when prescribing NORVASC in this patient population (see WARNINGS AND

	PRECAUTIONS; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY; and DOSAGE AND ADMINISTRATION). The use of NORVASC in children less than 6 years of age is not recommended (see WARNINGS AND PRECAUTIONS - Special Populations).
妊婦への 投与	WARNINGS AND PRECAUTIONS <u>Special Populations</u> Pregnant Women: There is no clinical experience with NORVASC in pregnant women. NORVASC should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the mother and fetus. Although amlodipine was not teratogenic in the rat and rabbit some dihydropyridine compounds have been found to be teratogenic in animals. In rats, amlodipine has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor. There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine.

●経口剤（豪州）

(4) 製品名 NORVASC / Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications 1. Hypertension NORVASC is indicated for the first line treatment of hypertension and can be used as the sole agent to control blood pressure in the majority of patients. Patients not adequately controlled on a single antihypertensive agent may benefit from the addition of NORVASC, which has been used in combination with a thiazide diuretic, beta adrenoceptor blocking agent or an angiotensin-converting enzyme inhibitor. 2. Angina NORVASC is indicated for the first line treatment of chronic stable angina. NORVASC may be used alone, as monotherapy or in combination with other antianginal drugs.
妊婦への 投与	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Use in pregnancy - Category C. Calcium channel blockers carry the potential to produce fetal hypoxia associated with maternal hypotension. Accordingly they should not be used in pregnant women unless the potential benefit outweighs the risk to the fetus. The safety of NORVASC in human pregnancy or lactation has not been established. Amlodipine (10 mg/kg as besilate salt, 7 mg/kg base), administered orally to rats at or near parturition induced a prolongation of gestation time, an increase in the number of stillbirths and a decreased postnatal survival.

4. 動物試験

本薬の承認申請時には、ラット及びウサギを用いた動物試験が実施され、いずれの試験も正常血圧の動物を用いて評価されている。これらの試験結果の概要は以下の通りである。¹⁾

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験 (本薬 2、10、25 mg/kg/day) では、本薬 25 mg/kg/day 群で雌雄親動物に軽度な体重増加抑制、摂餌量減少、本薬 10 mg/kg/day 群で雌動物の摂餌量の軽度な減少のみみられたが、親動物の生殖能力や胎児には投与による影響は認められなかった。

ラットの胎児器官形成期投与試験(本薬 4、10、25 mg/kg/day)では、本薬 25 mg/kg/day 群で母動物の軽度な体重増加抑制がみられたが、胎児に対して死亡や発育遅延、形態異常は認められなかった。また、母動物の分娩・哺育、妊娠期間等にも影響はなく、出生児に対しても投与による影響は認められなかった。この試験では Ca 拮抗剤の薬理作用に関連すると考えられる胎児致死作用や催奇形作用はみられなかった。なお、胎児器官形成期投与予備試験において本薬 35mg/kg/day 群で母動物 (3/8 例) が死亡していること等から、母動物への影響を考慮して、本薬 25mg/kg/day の用量を最高用量として設定したと、論文の著者は記載している。¹⁾

ウサギの胎児器官形成期投与試験(本薬 4、10、25 mg/kg/day)では、本薬 25 mg/kg/day 群で母動物の体重増加抑制傾向、摂餌量の軽度な減少、本薬 10 mg/kg/day 群で摂餌量の軽度な減少のみみられたが、胎児には死亡や発育遅延、形態異常は認められなかった。

ラットの周産期及び授乳期投与試験(本薬 2、4、10 mg/kg/day)では、母動物の体重増加や摂餌量には影響はみられなかったが、本薬 10 mg/kg/day 群で難産による母動物の死亡、妊娠期間の延長、分娩時間の延長、出生児では死産児の増加による出生率の低下及び出生児数の減少がみられ、さらに生後 4 日生存率の低下も認められた。しかし、出生児の体重増加、発育分化、行動、生殖能力には投与による影響は認められなかった。本薬 4 mg/kg/day 以下の群では、母動物、出生児ともに影響は認められなかった。この試験で観察された難産、妊娠期間の延長、分娩時間の延長などは、Ca 拮抗剤の薬理作用である平滑筋の弛緩作用に基づく子宮平滑筋収縮抑制に起因するものと考えられ²⁾、死産児の増加は分娩時間の延長により胎児が長時間産道内に滞留した結果と、文献の著者は考察している。

(1) ラット妊娠前及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 71 日前から交配終了まで 雌：交配 14 日前から妊娠 7 日まで
投与量・投与経路	本薬 2、10、25 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 25 mg/kg/day 投与群で雌雄親動物の軽度な体重増加抑制、摂餌量減少、本薬 10 mg/kg/day 投与群で雌親動物の軽度な摂餌量の減少がみられたが、交尾率、受胎率等の生殖成績に投与による影響は認められなかった。胎児死亡率、生存胎児数、胎児体重には、いずれの群においても投与による影響はみられず、胎児の外表、内臓、骨格観察でも投与に起因する異常は認められなかった。

(2) ラット胎児の器官形成期投与試験 ¹⁾	
動物種（動物数）	ラット（34-38 匹/群：帝王切開群；19-24 匹/群、自然分娩群；13-15 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 4、10、25 mg/kg/day（強制経口投与）
結果の概要	本薬 25 mg/kg/day 投与群で母動物の軽度な体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。胎児に対する致死作用および発育抑制作用は、いずれの投与群でも認められなかった。胎児の外表、内臓、骨格検査でも投与に起因する異常は観察されなかった。 母動物の分娩・哺育状態、妊娠期間、出産率に影響は認められなかった。出生児の観察でも出生児数、生存率、体重増加、発育分化、行動、生殖能力に投与による影響は認められなかった。

(3) ウサギ胎児の器官形成期投与試験 ¹⁾	
動物種（動物数）	ウサギ（13-18 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 4、10、25 mg/kg/day（強制経口投与）
結果の概要	本薬 25 mg/kg/day 投与群で母動物の体重増加抑制傾向、摂餌量の軽度減少、本薬 10 mg/kg/day 投与群でも軽度な摂餌量の減少がみられた。胎児に対する致死作用および発育抑制作用は、いずれの投与群でも認められなかった。胎児の外表、内臓、骨格検査でも投与に起因する異常は観察されなかった。

(4) ラット周産期及び授乳期投与試験 ¹⁾	
動物種（動物数）	ラット（22-25 匹/群）
投与期間	妊娠 17 日から分娩後 21 日
投与量・投与経路	本薬 2、4、10 mg/kg/day（強制経口投与）
結果の概要	母動物の体重増加、摂餌量に影響はみられなかったが、本薬 10 mg/kg/day 投与群で難産による母動物の死亡、妊娠期間の延長、分娩時間の延長が認められた。この他、死産児数の増加、出生率の低下、出生児数の減少、生後 4 日生存率の低下もみられたが、出生児の体重増加、発育分化、行動、生殖能力には影響は認められなかった。本薬 4 mg/kg/day 以下の投与群では、母動物、出生児ともに投与による影響は認められなかった。

この他、米国の添付文書では「妊娠ラット及びウサギに本薬 10mg/kg/day を経口投与しても催奇形作用及び胚胎児毒性は認められず、この用量は、体表面積換算でヒトの最大臨床推奨用量（MRHD：Maximum recommended human dose）のそれぞれ 10 倍及び 20 倍に相当する」と記載されている。

他方、ヒトと動物における本薬の曝露量ベースでの比較を行うため、本薬の薬物動態に関する文献検索を行った結果、直接比較した論文は認められなかったが、ヒトとラットの曝露状況の目

安とするため本薬をラットに単回経口投与して薬物動態データが得られているいくつかの論文を抽出して下表にまとめた。なお、比較のために健康成人のデータも併せて表にまとめた。曝露データに関する結果の概要は以下の通りである。

本薬 1mg/kg をラットに単回経口投与した場合の C_{max} 及び AUC 値は、それぞれ 13.78～22.79 ng/mL 及び 185.74～468.32ng・hr/mL であった。一方、健康成人に本薬 5mg（体重 50kg として換算すると 0.1mg/kg）を単回経口投与した場合の C_{max} 及び AUC 値は、それぞれ 2.81ng/mL 及び 84.8ng・hr/mL⁷⁾であった。すなわち、ヒト(0.1mg/kg) の 10 倍の投与量（1mg/kg）をラットに単回経口投与した場合の C_{max} 及び AUC 値は、ヒトに比べてそれぞれ 5～8 倍及び 2～5.5 倍の値であった。

本薬の薬物動態データ

文献等		3	4	5	6
動物／ヒト		ラット	ラット	ラット	健康成人
例数		6	6	6	23
投与量		1mg/kg	1mg/kg	1mg/kg	5mg 【0.1mg/kg】
投与回数		単回	単回	単回	単回
薬物動態	T _{max} (h)	4.12±1.26	4.04±1.15	5.89±0.56	5.5±1.4
	C _{max} (ng/mL)	16.06±0.69	13.78±3.57	22.79±2.35	2.81±0.40
	t _{1/2} (h)	7.60±0.44	10.59±2.49	14.15±1.59	35.4±7.4
	AUC(ng・h/mL)	192.56±12.12	185.74±49.96	468.32±69.87	84.8±15.0

【 】 体重 50kg として換算

Ca 拮抗剤の薬理作用に関連して発現すると考えられる胎児致死作用や催奇形作用がみられなかった本薬の 25mg/kg/day の用量は、臨床量 5mg【0.1mg/kg】と比べて、投与量ベースでは 250 倍に相当するが、上述のヒトとラットの曝露データから勘案して、曝露量ベースにおいても十分に高い曝露が得られていると判断した。

文献等

1. 堀本政夫、竹内健治、飯島護丈、橘 正克. Amlodipine のラット・ウサギを用いた生殖・発生毒性試験. 応用薬理 1991; 42(2): 167-176.
2. Janis, RA., Triggler, DJ.; Effects of calcium channel antagonists on the myometrium, in “the Physiology and Biochemistry of the Uterus in Pregnancy and Labour” (Ed. By Huszar G.). 1987; 201-223. CRC Press, Florida
3. Wang R, Zhang H, Sun S, Wang Y, Chai Y, Yuan Y; Effect of Ginkgo Leaf Tablets on the Pharmacokinetics of Amlodipine in Rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2016; 41: 825-833.

4. Zhang C, Gao Z, Niu L, Chen X; Effects of triptolide on pharmacokinetics of amlodipine in rats by LC-MS/MS. *Pharm Biol.*2018; 56(1): 132-137.
5. Zhang H, Han X, Li Y, Li H, Guo X. Effects of Danshen tablets on pharmacokinetics of amlodipine in rats. *Pharm Biol.*2019; 57(1): 306-309.
6. 医薬品インタビューフォーム、ノルバスク錠, ファイザー株式会社、2017 年 5 月改訂 (第 21 版) .

5. 臨床使用に関する報告

本薬とニフェジピンを含めた Ca 拮抗薬と妊娠に関する公表された文献について、システマティックレビューを行った。

検索用データベースとして CINAHL、EMBASE、MEDLINE、及び British Nursing Index を用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH (Medical Subject Headings) 等の統制語を考慮し、キーワードとして「Amlodipine」、「Nifedipine」、「Pregnancy」、「Pregnancy complications」、「Fetus」等を用いた (検索年月日 2018 年 8 月 7 日)。

抽出した公表文献 1647 件のうち、タイトルや abstract から①in vitro 試験、②動物試験、③既報告のデータ引用のみの文献 を除外し、248 件を選定した。これら 248 件の論文を取り寄せて詳細を検討した結果、臨床使用に関する報告について先天奇形に関する記載がある 10 件を精査し、また、JDIIP サマリー²に含まれる 1 件を追加検討した (3)。下記にはニフェジピン単独研究を除く 8 件を記載した。

小規模ながら本薬を含む Ca 拮抗薬や Ca 拮抗薬による使用で先天奇形の頻度は上昇しないとの研究報告が複数ある (コホート研究 : 1、3、4、6、7、症例対照研究 : 2、8)。一方で、米国の保険請求に基づく研究で Ca 拮抗薬曝露群 40 例中 2 例に上部消化管奇形 (詳細不明) がみられ、対照に比べてその頻度が高かったという報告がある (5)。ハンガリーのレジストリを用いた症例対照研究では Ca 拮抗薬の妊娠初期 (全か無かの時期を除く) 曝露群で、動物実験で見られた四肢異常、ならびに上部消化管奇形の一つである食道閉鎖も含めて先天奇形との関連は認めなかった (2)。

(1) L. A. Magee et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1996; 174, 3, 823-8	
対象疾患	高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬曝露 78 例 81 妊娠 (本薬曝露に関する記載なし)
概要	カナダ、アメリカ、イギリスの 6 つの催奇形性物質情報サービスによる前向きコホート研究 (1985-94 年登録)。 妊娠第 1 三半期に Ca 拮抗薬に曝露のあった 78 人の女性を登録し催奇形性について検討した。73% は第 1 三半期のみの曝露で、19% は妊娠経過を通じて使用していた。 大奇形発生率については、Ca 拮抗薬曝露例の児では 3.0% (2/66 例 : 66 例には周産期死亡の 2 例を含む)、妊婦の年齢と喫煙歴でマッチングした催奇形性物質への非曝露例 (対照) の児では 0% (0/72 例) であり、有意差は認められなかった。

² Reprotox、TERIS 等の催奇形性情報データベースや MEDLINE 等から得られる情報を精査・評価し要約したもの (参照 Global Health & Medicine 2021 Volume 3 Issue 3 Pages 175-179)

(2) H. T. Sorensen et al. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,2001;80:397-401	
対象疾患	高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬の使用は、先天奇形のあるケース 22,865 例のうち 586 例、先天奇形のないコントロール 38,151 例のうち 907 例。薬剤名の記載なし。
概要	ハンガリーの国家レジストリを用い、妊娠中の Ca 拮抗薬内服と 17 の先天奇形、特に動物実験（ラット）でリスク上昇の可能性が指摘された四肢異常との関連を検証した症例対照研究。 症例は先天異常レジストリに登録された 22,865 例でこのうち 586 例で妊娠中に Ca 拮抗薬曝露があった。対照は性別、在胎週数、両親の居住区をマッチさせた 38,151 例で、このうち 907 例で妊娠中に Ca 拮抗薬曝露があった。 Ca 拮抗薬の妊娠 2-3 ヶ月での曝露使用例は、四肢異常を含めいずれの奇形とも関連を認めなかった（四肢異常について 調整オッズ比 (aOR) 1.4 (95%CI 0.2-10.0)）。

(3) Weber-Schoendorfer et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study, Reproductive Toxicology,2008;26:24-30	
対象疾患	高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬全体で 299 妊娠、本薬 38 例
概要	欧州の催奇形性物質情報サービスによる多施設前向きコホート研究（1986-2003 年登録）。 妊娠第 1 三半期に Ca 拮抗薬に曝露した群（299 妊娠）と催奇形性のある物質に曝露していない対照群（806 妊娠）において、大奇形は曝露例で 3.5%、非曝露例で 1.9%であり、aOR2.27 (0.90-5.69)であったが、有意な差は認められなかった。Ca 拮抗薬曝露群のうち本薬に曝露した妊婦は 38 例であり、当該妊婦から出生した児 31 例と死産例 1 例のうち大奇形は 1 例（3.1%）であった。

(4) Lennetal 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 Jun;65(6):615-25.	
対象疾患	高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬全体で 343 例、本薬 47 例
概要	スウェーデンの出生レジストリデータベースを用いたコホート研究。 妊娠初期に降圧剤を使用した妊婦 1418 例を後向きに調査した。Ca 拮抗薬を含む降圧剤の使用により、心血管奇形は aOR2.59 (95%CI 1.92-3.51) とリスクの増加を認めたが、Ca 拮抗薬の単独使用例に限ると、心血管奇形は 3/217 児であり、相対危険度 (RR) 1.15 (95%CI 0.24-3.35) であった。

(5) R. L. Davis, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. <i>Pharmacoepidemiology & Drug Safety</i> .2011;20:138-45.	
対象疾患	高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬を処方された 804 例のうち妊娠第 1 三半期に曝露し 365 日経過を追った 40 例。薬剤名の記載なし。
概要	アメリカの 5 つの保険請求情報を利用した研究。妊娠判明直前に降圧薬を処方され、児との、連携できた登録された症例の後向きコホート研究。1996-2000 年登録。妊娠第 1 三半期に Ca 拮抗剤曝露のあった 40 人を産後 365 日フォローした。 妊娠第 1 三半期における Ca 拮抗薬への曝露の有無と先天奇形について比較検討した。先天奇形全体については、曝露群 6/40 例 (15%)、非曝露群 6825/49,796 例 (13.71%)、RR 0.96 (95%CI, 0.47-1.97) とリスク上昇を認めなかったが、上部消化管奇形については曝露群で有意なリスクの上昇を認めた [曝露群 2/40 例 (5%)、非曝露群 422/49796 例 (0.85%)、RR7.20 (95%CI,1.89-27.51)]。

(6) X. Jais et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era, <i>European Respiratory Journal</i> ,2012;40:881-5,	
対象疾患	肺高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬 8 例。薬剤名の記載なし。
概要	ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリアからの前向きコホート研究。妊娠判明時に Ca 拮抗薬に曝露のあった 8 人の女性の追跡研究（全症例出産まで継続）。全症例健常児を出産した。

(7) C. Vasilakis-Scaramozza et al. Antihypertensive drugs and the risk of congenital anomalies,2013, <i>Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy</i> ,2013;33:476-82.	
対象疾患	高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬 55 例。薬剤名の記載なし。
概要	イギリスの General Practice Research Database を使用した研究。妊娠第 1 三半期に Ca 拮抗薬に曝露した 55 例と降圧薬の曝露がない 682 例において、先天奇形は Ca 拮抗薬曝露例 1/55、降圧薬非曝露例 16/682 であり RR0.8 (95%CI 0.1-4.5)、調整相対危険度 (aRR) 0.6 (95%CI 0.1-4.8) とリスク増加を認めなかった。四肢の異常については、Ca 拮抗薬曝露例では認められなかった。性器の異常については、Ca 拮抗薬曝露例 1/55、降圧薬非曝露例 4/682 であり aRR 1.3 (95%CI 0.1-12.4) であった。

(8) M. M. H. J. Van Gelder et al. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: A case-control study, <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and</i>	
--	--

Gynaecology,2015;122:1002-1009	
対象疾患	高血圧
評価例数	Ca 拮抗薬の使用（妊娠初期：受精 1 ヶ月前～妊娠 20 週の使用）は、先天奇形のあるケース 5568 例のうち 14 例、先天奇形のないコントロール 7,253 例のうち 15 例含まれる。薬剤名の記載なし。
概要	アメリカ・カナダの Slone Birth Defect Study （症例対照研究）。Ca 拮抗薬使用例はケースのうち 14/5568 例（0.3%）、コントロールのうち 15/7253 例（0.2 %）、OR は 1.2 （95%CI 0.6–2.5）であり、妊娠初期の Ca 拮抗薬の曝露と先天奇形との関連は認めなかった。

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又は Ca 拮抗薬に関する記載状況は以下の通りであった。

- 「妊娠高血圧症候群の診療指針 2021」(日本妊娠高血圧学会編)には、「妊娠初期にアムロジピンを使用した症例はこれまでに 100 例近く報告があり、現時点では催奇形性を上昇させることはないと考えられる」と記載されている。
- 「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、添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される医薬品に本薬の記載がある。また、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に本薬の記載がある。
- 「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、「ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬を用いるときには、エビデンスが不十分でガイドラインで推奨されてはいないが、病態上、他剤での降圧が困難で、母児の危険性が高い状況では使用はやむを得ない旨を十分に説明し、適切なインフォームド・コンセントを取ったうえで医師の判断と責任の下で用いることを検討してもよい。少なくとも Ca 拮抗薬の安全性に関しては、20 週以降の妊婦および新生児に関して問題が少ないと考えられる」と記載されている。
- 「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)において、本薬は、妊娠中投与の疫学研究評価として「データは限られるが類薬と経験から安全と考えられる」と記載されている。

なお、「腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン(2017)」(日本腎臓学会学術委員会編)、「妊娠高血圧症候群の診療指針 2015」(日本妊娠高血圧学会編)には本薬又は Ca 拮抗薬に関する記載はされていなかった。

国外のガイドラインにおける本薬又は Ca 拮抗薬に関する記載状況は以下の通りであった。

- 欧州高血圧学会・欧州心臓病学会のガイドライン(2018)では、妊娠前から内服していた降圧薬のうち、Ca 拮抗薬は妊娠中も継続可能で、選択すべき薬剤の一つとして記載されている。
- 米国循環器学会・米国心臓協会・米国高血圧学会のガイドライン(2018)、英国の女性と子ども医療センター、産科婦人科学会、英国およびアイルランド高血圧学会が合同で作成した NICE のガイドライン(2019)には、妊娠を希望する高血圧女性に対する妊娠前のアドバイスに、Ca 拮抗薬は避けるべき薬剤に挙げられていない。

なお、国際妊娠高血圧学会のガイドライン(2018)、米国産科婦人科学会のガイドライン(2019)、加国産科婦人科学会と加国高血圧学会作成のガイドライン(2018)には本薬又は Ca 拮抗薬に関する記載はされていなかった。

国内ガイドライン（産科婦人科領域）

(1) 日本妊娠高血圧学会（編集）妊娠高血圧症候群の診療指針 2021

VIII 解説

解説 8 妊娠前と妊娠中の降圧療法

アムロジピンは、ニフェジピンと同じジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬であるが、先行して使用されていたニフェジピンと比較して、血管拡張に伴う反応性頻脈や頭痛などの副作用が少ない。また、長時間作用型であるため、1日1回の使用でニフェジピンを1日2回服用する場合と同等の安定した降圧効果が得られることが知られている。アムロジピンは、わが国においては2021年4月現在では添付文書上妊娠全期間で禁忌とされているが、妊娠初期にアムロジピンを使用した症例はこれまでに100例近くの報告があり、現時点では催奇形性を上昇させることはないと考えられる。

(2) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会（編集）産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020

B. 胎児障害・形態異常に関する相談

CQ 104-2 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品は？

Answer

表1に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用する

（表1）添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、特定の状況下（解説参照）では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品

医薬品	使用する状況
ワルファリンカリウム（クマリン系抗凝血薬）	・人工弁置換術後 ・ヘパリンでは抗凝固療法の調節が困難な場合
コルヒチン	・他の医薬品では治療効果が不十分なペーチェット病
イトラコナゾール（抗真菌薬）	・深在性真菌症、全身性真菌症
添付文書上いわゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬	・悪性腫瘍
ニフェジピン（妊娠20週未満）、ニカルジピン塩酸塩（経口錠）、アムロジピンベシル酸塩	・他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧
アスピリン（妊娠28週以降、低用量）	・妊娠36週までの抗リン脂質抗体症候群 ・妊娠高血圧腎症予防についてはCQ309-2参照

添付文書上いわゆる禁忌とされている降圧薬については、妊娠20週未満のニフェジピンは、胎児へのリスクは低いとされ、また、ヒトでのデータは限られているものの、アムロジピン、ニカルジピン経口錠もヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない。アムロジピンについては少数例ながら、妊娠初期の使用で形態異常の頻度の上昇を示さなかったという報告がある。

CQ104-3 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は？

Answer

1. 表1に示す医薬品は、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する
2. 表1に示す医薬品のうち、使用中止可能な医薬品については中止する
3. 表1に示す医薬品のうち、使用の継続が不可欠な医薬品については、より胎児に安

全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、代替薬がない場合には継続に伴う胎児への影響を説明し、同意を得たうえで投与を継続する

(表1) 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

医薬品<一般名>	分類
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩	ニューキノロン系抗菌薬
ニフェジピン（妊娠20週未満）、ニカルジピン塩酸塩（経口錠）、アムロジピンベシル酸塩	カルシウム拮抗薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
オキサトミド、トラニラスト、ペミロラステカリウム	抗アレルギー薬
風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチン	生ワクチン
センナ、センノシド	緩下薬
ハロペリドール、プロムペリドール (ただしこれらは、妊娠末期では新生児離脱症候群のリスクとなる)	ブチロフェノン系抗精神病薬
メトホルミン塩酸塩、グリベンクラミド	経口血糖降下薬
ドンペリドン	制吐薬
卵胞ホルモン、黄体ホルモン、低用量ピル	女性ホルモン薬
クロミフェンクエン酸塩	排卵誘発薬
ニコチン置換療法薬	禁煙補助薬
エチドロン酸二ナトリウム、ミノドロロン酸水和物、リセドロロン酸ナトリウム	ビスフォスフォネート製剤
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム (ただしこれらは、妊娠末期では胎児毒性を示す)	非ステロイド系抗炎症薬
アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB） (ただしこれらは、妊娠中期以降では胎児毒性を示す)	降圧薬

国内ガイドライン（内科領域）

(3) 日本高血圧学会（編集） 高血圧治療ガイドライン 2019^注

第10章 女性の高血圧

POINT

2. 妊娠20週未満の高血圧（高血圧合併妊娠）では第一選択薬としてメチルドパ、ラベタロールを推奨する。20週以降ではニフェジピンも使用可能である。他に選択する薬剤がなくニフェジピンを妊娠20週未満で使用する場合は、十分な説明と同意のうえで使用する。

5) 各種降圧薬

(2) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は、わが国では妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対して、妊娠20週以降のニフェジピン使用以外は添付文書上禁忌とされている。ニフェジピン以外のCa拮抗薬を用いるときには、エビデンスが不十分でガイドラインで推奨されていないが、病態上、他剤での降圧が困難で、母児の危険性が高い状況では使用はやむを得ない旨を十分に説明し、適切なインフォームド・コンセントを取ったうえで医師の判断と責任の下で用いることを検討してもよい。少なくともCa拮抗薬の安全性に関しては、妊娠20週以降の妊婦および新生児に関して問題が少ないと考えられる。

注：Ca拮抗薬としての記載のみ、本薬の記載なし

(4) 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)

10. 妊娠中の薬物療法 (表 19~27)

表 19 妊娠総合評価の定義

表 20 授乳総合評価の定義表 22 妊娠中の薬物療法 (降圧薬) (続き)海外ガイドライン

(5) Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339 注

8.9.1 Hypertension and pregnancy

注：Ca拮抗薬としての記載のみ、本薬の記載なし

25

(6) Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (2019) NICE guideline CG107. National Institute for Health and Care Excellence

1.3 Management of pregnancy with chronic hypertension

Pre-pregnancy advice

1.3.1 Offer women with chronic hypertension referral to a specialist in hypertensive disorders of pregnancy to discuss the risks and benefits of treatment. [2010, amended 2019]

1.3.2 Advise women who take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs):

- that there is an increased risk of congenital abnormalities if these drugs are taken during pregnancy
- to discuss other antihypertensive treatment with the healthcare professional responsible for managing their hypertension, if they are planning pregnancy.
- to discuss alternative treatment with the healthcare professional responsible for managing their condition, if ACE inhibitors or ARBs are being taken for other conditions such as renal disease. [2010, amended 2019]

Treatment of chronic hypertension

1.3.10 Consider labetalol to treat chronic hypertension in pregnant women. Consider nifedipine[3] for women in whom labetalol is not suitable, or methyldopa if both labetalol and nifedipine[3] are not suitable. Base the choice on any pre-existing treatment, side-effect profiles, risks (including fetal effects) and the woman's preference. [2019]

[3] At the time of publication (June 2019), some brands of nifedipine were specifically contraindicated during pregnancy by the manufacturer in its summary of product characteristics. Refer to the individual summaries of product characteristics for each preparation of nifedipine for further details.

7. 禁忌解除の妥当性

ワーキンググループにおいて、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、「妊婦への投与」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高血圧合併妊娠では母体の高血圧腎症や低出生体重児、新生児死亡の割合が高い、など母児の予後が不良であることが示されている。妊娠高血圧症候群女性 987 人（高血圧合併妊娠 75%、妊娠高血圧 25%）を対象とした前向き介入研究で、血圧値を低くコントロールした群で母児予後の改善を認めたため、妊娠全期間において厳格な血圧コントロールが求められるようになってきている。また、妊娠高血圧腎症において、重症域の高血圧発症が死亡と関連していたことから、妊娠期間中のより厳格な血圧コントロールが求められるようになっている。本薬は反応性頻脈などの副作用が少なく、安定した降圧効果が得られること、これまでの報告からは、妊娠初期の使用による催奇形性の上昇はなく、妊娠中の使用が安全と考えられることから、インフォームドコンセントを得たうえで妊娠中にも使用される医薬品として本邦のガイドラインに記載されている。
- ②本薬が妊婦禁忌となった根拠は、非臨床試験で妊娠期間と分娩時間の延長を認めたことであるが、本薬のラットを用いた周産期及び授乳期投与試験における、母動物の分娩への影響（難産、妊娠期間の延長、分娩時間の延長）については、本薬の薬理作用である平滑筋弛緩作用に基づく子宮収縮抑制作用に起因したものと考えられる。出生児については、分娩時間の延長に関連して死産児が増加し、その結果出生率や出生児数が低下したと考えられた。また、生後 4 日生存率の低下は、母動物の分娩時の影響により分娩直後に母動物が適切な哺育行動をとることができなかったことに関連すると推察した。本薬のヒトとラットにおける曝露データを勘案すると、本薬の薬理作用に起因した母動物の分娩への影響やそれに付随した出生児への影響が認められなかった 4 mg/kg/day の用量は、臨床量に比べて十分な曝露マージンが得られているとは言いが、ワーキンググループ委員会にて検討した結果、分娩時間の延長等は、通常の診療内においても発生することであり、本邦のガイドライン³等も参考にして、対応することが可能であると判断した。
- ③ラット及びウサギを用いた胎児器官形成期投与試験では、Ca 拮抗剤の薬理作用に基づく母動物の過度な血圧低下に伴う胎盤血流量の減少等により発現すると考えられている胎児致死作用や催奇形作用は認められなかったが、これは本薬の 25mg/kg/day の用量でも母動物の過度な血圧低下やそれに伴う胎盤血流量の減少を引き起こさなかったためと推察した。本薬のヒトとラットの曝露データから、ラットに用いられた 25mg/kg/day の用量は臨床量の曝露量に比べて十分に高い曝露が得られていると考えられること、さらに米国の添付文書において「妊娠ラット及びウサギに本薬 10mg/kg/day を経口投与しても催奇形作用及び胚胎児毒性は認められず、この用量は、体表面積換算でヒトの最大臨床推奨用量（MRHD：Maximum recommended human dose）のそれぞれ 10 倍及び 20 倍に相当する」と記載されていることを考慮すると、これらの臨床上のリスクは極めて小さいと判断した。

³ 「産婦人科診療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）CQ404 等」

④欧州の催奇形性情報サービスによる、妊娠第1三半期にCa拮抗薬299例（本薬36例）に曝露した妊婦を対象とした前向きコホート研究3）において、大奇形の発生リスクについて対照群との有意差は示されなかった。この他にも40-300例規模の複数の研究（加・米・英における催奇形性情報サービスによる、妊娠第1三半期にCa拮抗薬78例に曝露した妊婦を対象とした前向きコホート研究1）、スウェーデンの出生レジストリデータベース情報を利用した研究4）（Ca拮抗薬343例、本薬47例）、イギリスのGeneral Practice Research Databaseを利用した研究7）（Ca拮抗薬55例）では、先天異常の発生リスクが示されなかった。一方、アメリカ保険請求情報を利用した研究（Ca拮抗薬40例）5）では、奇形全体の発生率は上昇させないものの、上部消化管奇形との関連が示された。ハンガリーの国家レジストリを用いた対照症例研究2）では、動物実験でみられた四肢異常やアメリカ保険請求情報を利用した研究6）でリスクが上昇することが示された上部消化管奇形との関連については、これらを支持する結果は得られなかった。この他に、米・加で行った先天奇形5568例と対照7253例を解析した症例対照研究8）では先天奇形との関連は認めなかった。

以上、先天異常のリスクが示されなかった疫学研究は8報（コホート研究6報（1、3、4-7）、症例対照研究2報（2、8））、先天異常のリスクを示した疫学研究1報（コホート1報（5））であった。これらの疫学研究の質・量を考量すると、本薬を含むCa拮抗薬は、妊娠初期の使用により、先天異常の発生リスクを大きく増加させるとは考えにくい。

また、本邦において、妊娠初期に本薬に曝露された48例の単胎高血圧合併妊娠（双胎を含めると50例）で催奇形性の上昇は認められなかったとの研究報告がある9）。

⑤海外（米国、英国、加国および豪州）の添付文書を確認したが、これらすべてにおいて、本薬は妊婦禁忌とはなっておらず、米国では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が記載されている。英国ではより安全な選択肢がないとき、疾患が母児のためにより大きなリスクをとまうとき妊娠中の使用は推奨されると記載されている。

8. 添付文書改訂案

ワーキンググループは、上記の判断を踏まえ、本薬の「妊婦への投与」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た場合にのみ投与する」旨の注意喚起を記載した上で「禁忌」の項から、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除するよう添付文書を改訂することが適切である判断した。

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)	
アプガールスコア低値	1
新生児の播種性血管内凝固	1
早産児	3
低出生体重児	4
妊娠週に比して小さい児	1
先天性、家族性および遺伝性障害 (SMQ)	
左室流出路閉塞	1
心室中隔欠損症	1
心房中隔欠損症	1
先天異常	1
先天性臍径ヘルニア	1
動静脈奇形	1
尿道下裂	1
肥大型心筋症	1
胎児障害 (SMQ)	
胎児徐脈	1
胎児発育不全	4
羊水過少	3
妊娠、分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）(SMQ)	
HELLP 症候群	1
切迫早産	1
妊娠高血圧	1
妊娠時の胎児の曝露	1
妊娠時の母体の曝露	3
妊娠中絶および流産のリスク (SMQ)	
自然流産	1
早期流産	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)」