

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]	ニフェジピン
[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。

ニフェジピン（以下、「本薬」）については、ラット、マウス等を用いた毒性試験において催奇形性が確認されたため本薬の先発医薬品の製造販売承認時より禁忌に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が設定された。平成23年（2011年）に当該禁忌の見直しが検討された結果、当該禁忌は「妊婦（妊娠20週未満）又は妊娠している可能性のある婦人」に改訂された²。

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（妊娠20週未満）又は妊娠している可能性のある婦人」の適正性が検討され、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

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）

² 平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料1

（<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8.html>）（最終確認：2022年9月15日）

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、指名した。

III. WG における検討

本薬の添付文書における「妊婦（妊娠 20 週未満）又は妊娠している可能性のある婦人」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. 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、非臨床試験における本薬の催奇形性に関する文献が検索されたが、本薬の先発医薬品の製造販売承認申請時及び 2011 年の本薬の禁忌事項の見直し時点で評価された知見に加え、新たな知見は認められなかった（検索日：2019 年 5 月 14 日）。

本薬の先発医薬品の製造販売承認取得者（バイエル薬品株式会社）により、WG 報告書と同様の検索条件³を用いて、WG 報告書の検索日以降に公表された非臨床試験における本薬の催奇形性に関する文献が抽出された（検索日：2022 年 6 月 1 日）。抽出された 17 報の内容を確認した結果、本薬の催奇形作用に関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、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 10 報及びハンドサーチで特定された 1 報の計 11 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、当該 11 報のうち 3 報は、2011 年の本薬の禁忌事項の見直し時点でも評価された文献であった（WG 報告書文献番号 1、3、4）。

³ WG 報告書 p.25 参照

当該 11 報のうち、10 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載されていない研究報告であった。対照のある研究報告 10 報のうち、6 報は妊娠初期における Ca 拮抗薬（うち 3 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、8、10）。1 報は、妊娠初期の使用であるかは不明であるが、本薬の使用による食道閉塞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 11）。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 6）。2 報は、いずれも妊娠初期の使用であるかは不明であるが、それぞれ、本薬の使用が頭蓋顔面奇形又は右心系の狭窄・閉塞病変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、9）。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 例の女性の追跡した結果、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 7）。

本薬の先発医薬品の製造販売承認取得者（バイエル薬品株式会社）により、WG 報告書と同様の検索条件⁴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、妊娠初期のアムロジピン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 三半期にアムロジピンに曝露された 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、アムロジピン曝露例 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、他の降圧薬群に対するアムロジピン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。

2-2. 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⁵の集積状況は、別添 3 のとおりであり、126 報 211 件の事象が報告されている（データロック日：2022 年 5 月 31 日）。

⁴ WG 報告書 p.25 参照

⁵ 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

非臨床試験でリスク増加の可能性が示唆されている四肢異常について関連事象の報告はなかった。その他先天異常に関連するものとして、心房中隔欠損症2件、筋強直性ジストロフィー、心中隔欠損、先天性嚢胞性腎疾患、先天性肺動脈弁狭窄症及び大動脈縮窄各1件が報告されているが、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。

また、胎児死亡関連事象として後期流産1件、胎児死亡7件及び死産1件の計9件が報告されている。このうち、追加情報により胎児死亡1件は報告者（文献著者）より因果関係が否定されており、胎児死亡1件は報告者（医師）より因果関係は「関係ないらしい」とされ、他の7件は報告者（医師又は文献著者）による因果関係は報告されていない。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、機構は、以下の点から、本薬の添付文書の禁忌から「妊婦（妊娠20週未満）又は妊娠している可能性のある婦人」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）。
- 国内外のガイドラインにおいて、本薬は妊娠初期を含め妊娠中の降圧薬の第一選択薬又は第二選択薬として推奨されていること（WG報告書「6. 国内外のガイドライン」参照）。
- 臨床使用に関する公表文献において、妊娠初期におけるCa拮抗薬の使用による上部消化管奇形、妊娠初期の使用であるかは不明であるが本薬の使用による頭蓋顔面奇形又は右心系の狭窄・閉塞病変のリスク増加が認められたとの報告がある。一方で、妊娠初期の使用であるかは不明であるが、本薬の使用により上部消化管奇形の一つである食道閉塞のリスク増加は認められなかったとの報告、妊娠初期のCa拮抗薬（6報のうち3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も踏まえると、妊娠初期における本薬の使用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-2-1. 公表文献」参照）。
- 海外添付文書（米国、英国、カナダ、オーストラリア）について、カナダ及びオーストラリアでは非臨床試験で催奇形性が認められていることから禁忌とされている一方で、米国と英国では禁忌とされておらずベネフィットとリスクを勘案して使用することが可能とされており、妊婦に対する禁忌要否は一致していないこと（WG報告書「3. 海外添付文書における記載状況」参照）。

VI. 専門協議

本薬の添付文書の禁忌から「妊婦（妊娠 20 週未満）又は妊娠している可能性のある婦人」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。

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	アダラート L錠 10mg、同 L錠 20mg、同 CR錠 10mg、同 CR錠 20mg、同 CR錠 40mg	バイエル薬品株式会社	<p>〈L錠 10mg、L錠 20mg〉</p> <p>○本態性高血圧症、腎性高血圧症</p> <p>ニフェジピンとして、通常成人 1回 10～20mg を 1日 2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p>
2	セパミット Rカプセル 10、同 Rカプセル 20、同 R細粒 2%、同細粒 1%	日本ジェネリック株式会社	<p>○狭心症</p> <p>ニフェジピンとして、通常成人 1回 20mg を 1日 2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p>
3	ニフェジピン L錠 10mg「杏林」、同 L錠 20mg「杏林」	キョーリンリメディオ株式会社	<p>〈CR錠 10mg、CR錠 20mg、CR錠 40mg〉</p> <p>○高血圧症</p>
4	ニフェジピン CR錠 10mg「NP」、同 CR錠 20mg「NP」、同 CR錠 40mg「NP」	ニプロ株式会社	<p>通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1日 1回経口投与する。ただし、1日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1日 40mg で効果不十分な場合には、1回 40mg 1日 2回まで増量できる。</p>
5	ニフェジピン L錠 10mg「三和」、同 L錠 20mg「三和」、同 CR錠 10mg「三和」、同 CR錠 20mg「三和」、同 CR錠 40mg「三和」	株式会社三和化学研究所	<p>○腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症</p> <p>通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1日 1回経口投与する。ただし、1日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。</p> <p>○狭心症、異型狭心症</p>
6	ニフェジピン L錠 10mg「KPI」、同 L錠 20mg「KPI」	京都薬品工業株式会社	<p>通常、成人にはニフェジピンとして 40mg 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、最高用量は 1日 1回 60mg とする。</p>
7	ニフェジピン L錠 10mg「ZE」、同 L錠 20mg「ZE」、同 CR錠 10mg「ZE」、同 CR錠 20mg「ZE」、同	全星薬品工業株式会社	<p>〈Rカプセル 10、Rカプセル 20〉</p> <p>○本態性高血圧症、腎性高血圧症</p>

	CR錠 40mg「ZE」		通常成人には、ニフェジピンとして1回10～20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
8	ニフェジピン L錠 10mg「サワイ」、同L錠 20mg「サワイ」、同CR錠 10mg「サワイ」、同CR錠 20mg「サワイ」、同CR錠 40mg「サワイ」、同カプセル 5mg「サワイ」、同カプセル 10mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	<p>○狭心症</p> <p>通常成人には、ニフェジピンとして1回20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>〈R細粒2%〉</p> <p>○本態性高血圧症</p>
9	ニフェジピン L錠 10mg「ツルハラ」、同L錠 20mg「ツルハラ」、同カプセル 5mg「ツルハラ」、同錠 10mg「ツルハラ」、同細粒 1%「ツルハラ」	鶴原製薬株式会社	<p>通常、成人にはニフェジピンとして1回10～20mgを1日2回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>○狭心症</p> <p>通常、成人にはニフェジピンとして1回20mgを1日2回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p>
10	ニフェジピン L錠 10mg「トーフ」、同L錠 20mg「トーフ」、同CR錠 10mg「トーフ」、同CR錠 20mg「トーフ」、同CR錠 40mg「トーフ」	東和薬品株式会社	<p>〈細粒1%〉</p> <p>セパミット細粒</p> <p>○本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症</p> <p>ニフェジピンとして1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p>
11	ニフェジピン L錠 10mg「日医工」、同L錠 20mg「日医工」、同CR錠 10mg「日医工」、同CR錠 20mg「日医工」、同CR錠 40mg「日医工」	日医工株式会社	<p>ニフェジピン細粒1%「ツルハラ」</p> <p>○本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症</p> <p>ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p> <p>〈カプセル 5mg、カプセル 10mg※、錠 5mg、錠 10mg、細粒 1%〉</p>

12	ニフェジピンカプセル 5mg 「テバ」、同カプセル 10mg 「テバ」	武田テバ薬品株式会社	<p>○本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症</p> <p>ニフェジピンとして通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p> <p>※ニフェジピンカプセル 10mg 「サワイ」の用法・用量は、「1回1カプセルを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。」である。</p>
----	-------------------------------------	------------	--

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

ニフェ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	ニフェジピン
販売名	① アダラート CR 錠 10mg、同 CR 錠 20mg、同 CR 錠 40mg ② アダラート L 錠 10mg、同 L 錠 20mg ③ セパミット-R カプセル 10、同 R カプセル 20 ④ セパミット-R 細粒 2% ⑤ セパミット細粒 1% 他
承認取得者	①・②：バイエル薬品株式会社、 ③・④・⑤：日本ジェネリック株式会社 他
効能・効果	①：高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、狭心症、異型狭心症 ②・③・⑤：本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症 ④：本態性高血圧症、狭心症
用法・用量	① ○高血圧症 通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1 日 40mg で効果不十分な場合には、1 回 40mg 1 日 2 回まで増量できる。 ○腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症 通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。 ○狭心症、異型狭心症 通常、成人にはニフェジピンとして 40mg 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、最高用量は 1 日 1 回 60mg とする。 ②・③ ○本態性高血圧症、腎性高血圧症 ニフェジピンとして、通常成人 1 回 10～20mg を 1 日 2 回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 ○狭心症 ニフェジピンとして、通常成人 1 回 20mg を 1 日 2 回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 ④ ○本態性高血圧症 通常、成人にはニフェジピンとして 1 回 10～20mg を 1 日 2 回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 ○狭心症 通常、成人にはニフェジピンとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

	<p>⑤ニフェジピンとして1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p>
<p>妊婦への投与</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦（妊娠20週未満）又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。〕 2. 妊娠20週以降の妊婦に投与する場合には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照しつつ、急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること、また、母体や胎児及び新生児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔妊婦への投与例において、過度の血圧低下等が報告されている。〕 3. 硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を注意深くモニタリングすること。〔併用により、過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある。〕

2. 背景

ニフェジピン (nifedipine) (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、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬及び本薬の特徴について、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬に関しては、血管拡張作用が急速・強力であり、心収縮力抑制作用や刺激伝導系の抑制作用は臨床用量域ではほとんどみられない旨が、本薬の徐放化製剤に関しては、1 日 1 回の服用で治療可能な降圧作用として現在でも頻用されている旨が記載されている。

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、妊娠 20 週以降の妊婦への本薬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本薬を含めた 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、本薬 (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、経口薬の 1975 年の製造販売承認時に、ラット、マウス、ウサギを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性ならびに胎児毒性が確認されたため、添付文書において「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は「禁忌」とされていたが、平成 19 年 2 月に日本産科婦人科学会から「ニフェジピンの妊娠 20 週以降の妊産婦への投与についての要望」が提出され、禁忌事項の見直しが検討された。平成 23 年度第 2 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会において審議がなされた結果、海外添付文書、公表論文、ガイドライン等を踏まえ、妊娠 20 週以降の禁忌が解除された一方で、妊娠 20 週未満の妊婦に対する本薬の使用については、ヒトへの疫学研究の報告が少ないこと、英国をはじめ欧州諸国においても妊娠 20 週未満が禁忌とされていること等から、本邦においても引き続き禁忌とすることが妥当と判断された。

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した。^{9),10)}

先述のとおり、国内においては、高血圧合併妊娠には Ca 拮抗薬が使用できない状況が続いているが、海外においては、2014 年に本薬の英国添付文書の 20 週未満の妊婦に対する禁忌が解除されおり、また、国際妊娠高血圧学会のガイドライン (2018)¹¹⁾ や米国産科婦人科学会のガイドライン (2019)¹²⁾ などでは、妊娠初期を含めた妊娠時使用の降圧薬の第一選択薬又は第二選択薬として

本薬が推奨されている。

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¹³⁾され、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。2020 年のシステマティックレビューでは、妊娠中の重症域の高血圧に対して推奨されている経口降圧薬はニフェジピンのみであった。¹⁴⁾

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アムロ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、本薬の添付文書における「妊婦（妊娠 20 週未満）又は妊娠している可能性のある婦人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。

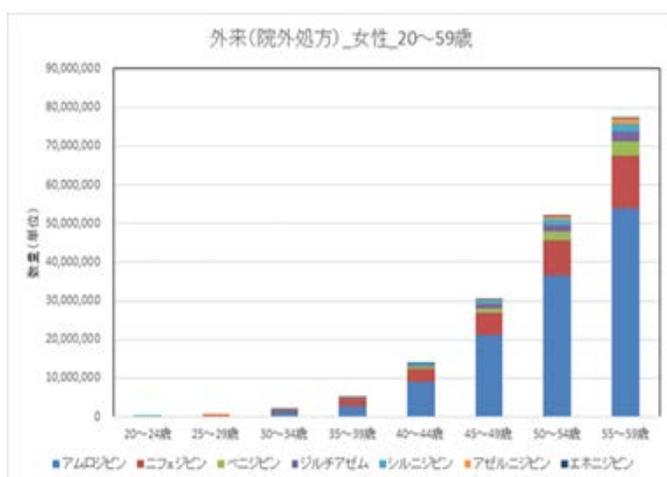
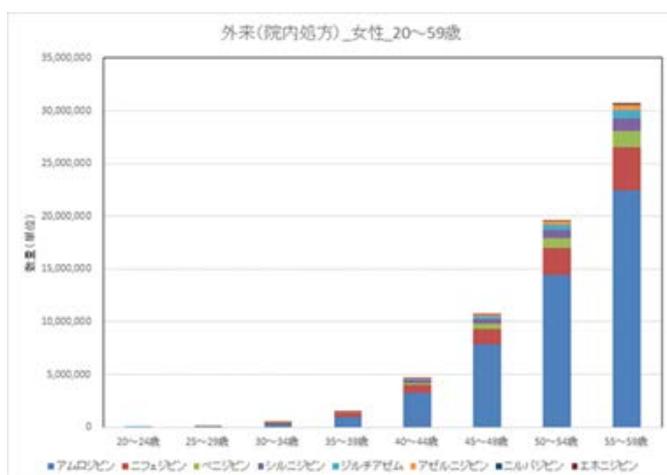
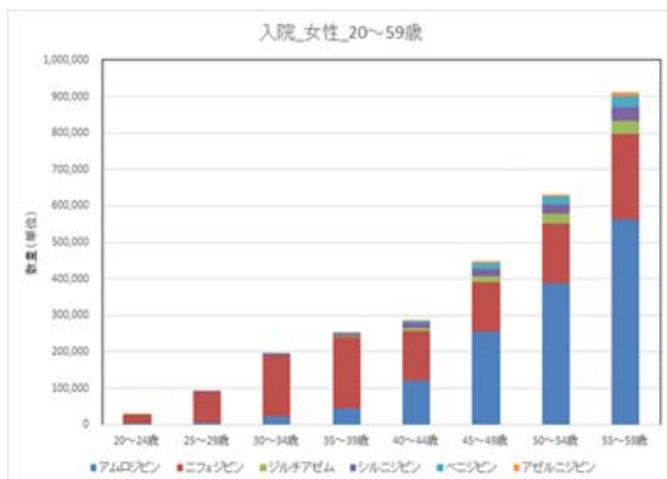
[参考資料 1]

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 1,143,996、アムロジピン 1,400,531、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 9,320,095、アムロジピン 49,348,014、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 34,240,637、アムロジピン 124,861,872、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。

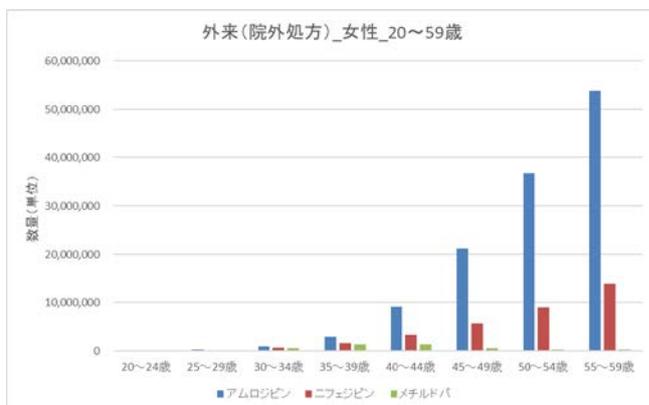
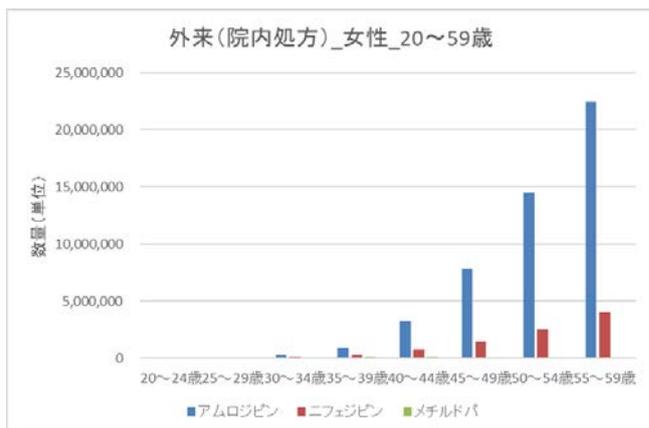
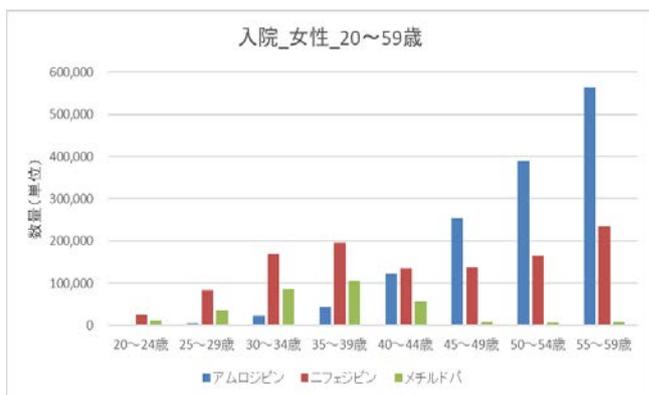


② Ca拮抗薬の処方状況と妊娠中の使用が添付文書上禁忌とされていないメチルドパ、ヒドラルジン、ラベタロールの処方状況の比較

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、アムロジピンに加え、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

ラジン、ラベタロールとした。

本薬・アムロジピン・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、ヒドララジン、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 1,143,996、アムロジピン 1,400,531、メチルドパ 318,471、外来（院内処方）本薬 9,320,095、アムロジピン 49,348,014、メチルドパ 550,867、外来（院外処方）本薬 34,240,637、アムロジピン 124,861,872、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挙児希望がない又は明らか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 64 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. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adayi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension*. 2018; 72:24-43.
12. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy, ACOG Committee on Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26-e50.
13. 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.
14. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines—similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;S0002-9378(20)30846-2.

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結果¹、米国の添付文書においては妊婦は禁忌とされておらず、妊娠の項に、動物実験で形態異常が認められたこと、適切で比較対照のある妊婦での研究はない、と記載されている。英国の添付文書記載に関しては、妊娠 20 週未満の妊婦に対して禁忌であったものが、2014 年に「代替薬が使用できない、ないしは無効の場合にリスクとベネフィットを勘案して使用すること」と変更され、米国と同様の注意事項記載となった。加国及び豪州では動物実験結果を根拠として妊娠全期間において禁忌となっている。

経口剤（米国）

(1) 製品名	PROCARDIA XL/ PFIZER
効能・効果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>I. Vasospastic Angina II. Chronic Stable Angina (Classical Effort-Associated Angina) III. Hypertension</p> <p>PROCARDIA XL is indicated for the treatment of hypertension, 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 PROCARDIA XL.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe</p>

¹ 以下のウェブサイトを検索し、先発医薬品（徐放製剤）の添付文書を確認した（検索日：2021年6月14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>

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>PROCARDIA XL may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.</p>
妊婦への 投与	<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pregnancy : Pregnancy Category C:</p> <p>Nifedipine has been shown to produce teratogenic findings in rats and rabbits, including digital anomalies similar to those reported for phenytoin. Digital anomalies have been reported to occur with other members of the dihydropyridine class and are possibly a result of compromised uterine blood flow. Nifedipine administration was associated with a variety of embryotoxic, placentotoxic, and fetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice, rabbits), rib deformities (mice), cleft palate (mice), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and fetal deaths (rats, mice, rabbits), and prolonged pregnancy/decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). On a mg/kg basis, all of the doses associated with the teratogenic embryotoxic or fetotoxic effects in animals were higher (5 to 50 times) than the maximum recommended human dose of 120 mg/day. On a mg/m² basis, some doses were higher and some were lower than the maximum recommended human dose but all were within an order of magnitude of it. The doses associated with placentotoxic effects in monkeys were equivalent to or lower than the maximum recommended human dose on a mg/m² basis.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. PROCARDIA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential</p>

経口剤（英国）

(2) 製品名	Adalat LA 30 mg prolonged-release tablets/ Bayer plc
効能・効果	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>For the treatment of all grades of hypertension.</p> <p>For the prophylaxis of chronic stable angina pectoris either as monotherapy or in combination with a beta-blocker.</p>
妊婦への 投与	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Adalat LA should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with nifedipine. Adalat LA should be reserved for women with severe</p>

hypertension who are unresponsive to standard therapy (see section 4.6). Careful monitoring of blood pressure must be exercised when administering nifedipine with I.V. magnesium sulfate, owing to the possibility of an excessive fall in blood pressure, which could harm both mother and foetus. For further information regarding use in pregnancy, refer to section 4.6.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Nifedipine should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with nifedipine (see section 4.4).

In animal studies, nifedipine has been shown to produce embryotoxicity, foetotoxicity and teratogenicity (see section 5.3).

There are no adequate well controlled studies in pregnant women.

From the clinical evidence available a specific prenatal risk has not been identified, although an increase in perinatal asphyxia, caesarean delivery, as well as prematurity and intrauterine growth retardation have been reported. It is unclear whether these reports are due to the underlying hypertension, its treatment, or to a specific drug effect.

The available information is inadequate to rule out adverse drug effects on the unborn and newborn child. Therefore any use in pregnancy requires a very careful individual risk benefit assessment and should only be considered if all other treatment options are either not indicated or have failed to be efficacious.

Acute pulmonary oedema has been observed when calcium channel blockers, among others nifedipine, have been used as a tocolytic agent during pregnancy (see section 4.8), especially in cases of multiple pregnancy (twins or more), with the intravenous route and/or concomitant use of beta-2 agonists.

4.8 Undesirable effects

System Class (MedDRA)	Organ	Common	Uncommon	Rare	Not Known
Respiratory, Thoracic, and Mediastial Disorders	and		Nosebleed Nasal cogestion		Dyspnoea Pulmonary edema**

**cases have been reported when used as tocolytic during pregnancy (see section 4.6)

5. Pharmacological properties

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of single and repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

Following acute oral and intravenous administration of nifedipine in various animal species, the following LD50 (mg/kg) values were obtained:

Mouse:	Oral: 494 (421-572)*;	i.v.: 4.2 (3.8-4.6)*.
--------	-----------------------	-----------------------

	Rat:	Oral: 1022 (950-1087)*;	i.v.: 15.5 (13.7-17.5)*.
	Rabbit	Oral: 250-500;	i.v.: 2-3.
	Cat:	Oral: ~ 100;	i.v.: 0.5-8.
	Dog:	Oral: > 250;	i.v.: 2-3.
			* 95% confidence interval.
	<p>In subacute and subchronic toxicity studies in rats and dogs, nifedipine was tolerated without damage at doses of up to 50 mg/kg (rats) and 100 mg/kg (dogs) p.o. over periods of thirteen and four weeks, respectively. Following intravenous administration, dogs tolerated up to 0.1 mg/kg nifedipine for six days without damage. Rats tolerated daily intravenous administration of 2.5 mg/kg nifedipine over a period of three weeks without damage.</p> <p>In chronic toxicity studies in dogs with treatment lasting up to one year, nifedipine was tolerated without damage at doses up to and including 100 mg/kg p.o. In rats, toxic effects occurred at concentrations above 100 ppm in the feed (approximately 5-7 mg/kg bodyweight).</p> <p>In a carcinogenicity study in rats (two years), there was no evidence of a carcinogenic effect of nifedipine.</p> <p>Nifedipine has been shown to produce teratogenic findings in rats, mice and rabbits, including digital anomalies, malformation of the extremities, cleft palates, cleft sternum and malformation of the ribs.</p> <p>Digital anomalies and malformation of the extremities are possibly a result of compromised uterine blood flow, but have also been observed in animals treated with nifedipine solely after the end of the organogenesis period.</p> <p>Nifedipine administration was associated with a variety of embryotoxic, placentotoxic and foetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice, rabbits), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and foetal deaths (rats, mice, rabbits) and prolonged pregnancy/decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). The risk to humans cannot be ruled out if a sufficiently high systemic exposure is achieved, however, all of the doses associated with the teratogenic, embryotoxic or foetotoxic effects in animals were maternally toxic and were several times the recommended maximum dose for humans.</p> <p>In <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> tests, nifedipine has not been associated with mutagenic properties.</p>		
備考	<p>2006年時点での英国添付文書記載は、妊娠20週以降の妊婦に対してはリスク・ベネフィットを慎重に評価して他の治療方法が適切でない、あるいは有効でない場合に限定して使用することとされ、妊娠20週未満は妊婦禁忌とされていた。2012年からEU規制当局による統一評価手続きがなされ、2014年1月22日に妊娠20週未満の妊婦についての記載を「Contraindications」から削除し、「Special warnings and precautions for use」に注意としての記載に変更された。</p>		

経口剤（加国）

(3) 製品名	ADALAT OROS (nifedipine extended-release tablets)/ Bayer Inc.
効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p>ADALAT OROS (nifedipine extended-release tablets) is indicated for::</p> <p><u>Chronic Stable Angina</u></p> <p><u>Hypertension</u></p> <p>ADALAT OROS is indicated in the management of mild to moderate essential hypertension.</p>

	<p>ADALAT OROS should normally be used in those patients in whom treatment with diuretics or beta blocker has been ineffective, or has been associated with unacceptable adverse effects.</p> <p>ADALAT OROS can be tried as an initial agent in those patients in whom the use of diuretics and/or beta blockers is contraindicated, or in patients with medical conditions in which these drugs frequently cause serious adverse effects.</p> <p>Combination of ADALAT OROS with a diuretic has been found compatible and has shown added antihypertensive effect. Concurrent administration of low doses of ADALAT OROS andenalapril has been shown to produce an enhanced antihypertensive effect with no additional safety concerns when compared to that observed with either of the monotherapies.</p> <p>Safety of concurrent use of ADALAT OROS with other antihypertensive agents has not been established.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>CONTRAINDICATIONS</p> <p>ADALAT OROS (nifedipine extended-release tablets) is contraindicated in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy, during lactation, and in women of childbearing potential. Fetal malformations and adverse effects on pregnancy have been reported in animals. An increase in the number of fetal mortalities and resorptions occurred after the administration of 30 and 100 mg/kg nifedipine to pregnant mice, rats, and rabbits. Fetal malformations occurred after the administration of 30 and 100 mg/kg nifedipine to pregnant mice and 100 mg/kg to pregnant rats (see TOXICOLOGY, Reproductive Toxicology) <p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p><u>Special Populations</u></p> <p>Pregnant Women</p> <p>The use of ADALAT OROS is contraindicated during pregnancy (see CONTRAINDICATIONS).</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of ADALAT OROS in pregnant women. An increase in the number of fetal mortalities and resorptions occurred after the administration of 30 and 100 mg/kg nifedipine to pregnant mice, rats, and rabbits. Fetal malformations occurred after the administration of 30 and 100 mg/kg nifedipine to pregnant mice and 100 mg/kg to pregnant rats (see CONTRAINDICATIONS).</p> <p>.TOXICOLOGY</p> <p>Reproductive Toxicology</p> <p>Pregnant mice, rats, and rabbits were treated orally with 10, 30, and 100 mg/kg nifedipine from Day 6 to Day 15 of gestation.</p> <p>In the mouse, at doses of 30 and 100 mg/kg, there was an increase in the number of fetal resorptions. Fetal malformations in the form of cleft palate and rib deformities occurred at all dose levels in a dose-related fashion (cleft palate occurred in 5/218 controls, 13/190 at 10 mg/kg, 22/112 at 30 mg/kg and 3/3 at 100 mg/kg).</p> <p>In the rat, the dose of 30 mg/kg was not toxic to pregnant dams, but caused reduced fetal weight and increased fetal loss. The dose of 100 mg/kg produced malformations in the fetuses from 20% of the mother animals. In a total of 11 fetuses, 10 showed malformation of the front or hind paws (ectrodactyly, oligodactyly, and adactyly) and one developed a severe malformation of the sinciput.</p>

	<p>In the rabbit, there was dose-dependent anorexia and weight loss in mothers during the dosing period. At 30 and 100 mg/kg reduced litter size and weight and increased fetal loss were evident. Studies on pregnant Rhesus monkeys with oral doses of 2 (1 animal) or 6 mg/kg/day (4 animals) revealed no teratogenic effects. The placentas were poorly developed in these animals.</p> <p>Pre-natal and post-natal studies on rats with daily doses of 3, 10, 30, and 100 mg/kg showed that nifedipine caused significant prolongation of the gestation period at dosages of 10 mg/kg upwards and a decrease in litter size. The post-natal development of the newborn animals was impaired when doses of 30 mg/kg or more had been administered. All offspring in the 100 mg/kg group died</p>
--	--

経口剤（豪州）

(4) 製品名	Adalat OROS/ BAYER AUSTRALIA LTD
効能・効果	<p>INDICATIONS</p> <p>Adalat OROS is indicated for:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. the treatment of mild to moderate hypertension 2. the prophylaxis of chronic stable angina pectoris
妊婦への投与	<p>CONTRAINDICATIONS</p> <p>Adalat OROS is contraindicated in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -female patients throughout pregnancy <p>FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION Use in Pregnancy (Category C)</p> <p>Nifedipine carries the potential for fetal hypoxia, caesarean deliveries, prematurity and intrauterine growth retardation, which may be associated with maternal hypotension. Accordingly, it is contraindicated throughout pregnancy.</p> <p>Nifedipine has been shown to produce teratogenic findings in rats, mice and rabbits, including digital anomalies, malformation of the extremities, cleft palates, cleft sternum and malformation of the ribs. Digital anomalies are possibly a result of compromised uterine blood flow. Nifedipine administration was associated with a variety of embryotoxic, placentotoxic and fetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice, rabbits), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and fetal deaths (rats, mice, rabbits) and prolonged pregnancy/decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species).</p> <p>All of the doses associated with the teratogenic, embryotoxic or fetotoxic effects in animals were maternally toxic and several times the recommended maximum dose for humans. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women.</p> <p>Acute pulmonary oedema has been observed when calcium channel blockers, among others nifedipine (primarily in IR formulation), have been used as a tocolytic agent during pregnancy, especially in cases of multiple pregnancy (twins or more), with the intravenous route and/or concomitant use of beta-2 agonists.</p>

4. 動物試験

本薬の先発医薬品の承認申請時には、マウス、ラット、ウサギ及びサル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。^{1)~11)}

正常血圧動物を用いたマウス、ラット及びウサギの試験では、母動物の死亡や流産などの明らかな母動物毒性が発現する本薬 100 mg/kg/day の用量において吸収胚又は胎児死亡の増加、胎児の低体重、外表異常及び骨格異常（指趾骨の過剰、欠損等）の増加が認められた。また、ラットの試験では本薬 25 mg/kg/day の用量で胎児の外表異常（欠指、短指、短尾等）の増加がみられた。しかし、ヒトの1日臨床投与量の約20倍に相当する本薬 10 mg/kg/day の用量では胚死亡や胎児の形態異常等は認められなかった。本薬の動物試験で確認されている胎児致死作用及び催奇形作用等は、母動物の過度な血圧低下に伴う子宮胎盤血流量の低下等に起因するものであり、これは本薬を含むCa拮抗剤の薬理作用に基づくものと、文献の著者は考察している。¹²⁾

他方、文献検索により自然発症高血圧ラットを用いた試験の中から次の妊娠ラットを用いた2試験^{13,14)}を抽出した。それらの試験結果は以下のとおりである。

- ① 高血圧妊娠ラットを用いて動脈圧及び血流量を測定した試験¹³⁾では、本薬(0.2 mg/kg)を妊娠21日のラットの心室内に投与した結果、薬物投与により動脈圧は低下するものの、心拍出量が増加し、内臓及び生殖器への血流量は増加を示した。妊娠中に生じる母体の過度な高血圧を下げるための本薬の使用は子宮胎盤の血流量を必ずしも減少させるとは限らないと、文献の著者は考察している。
- ② 正常血圧ラット及び高血圧ラットを用いて比較した試験¹⁴⁾では、本薬(5、10、25 mg/kg/day)をそれぞれのラットの妊娠15~19日に経口投与して胎盤血流量、胎盤重量及び胎児体重に及ぼす影響について検討した結果、本薬投与により正常血圧ラットの胎児体重、胎盤重量及び胎盤血流量はいずれも有意に減少したが、高血圧ラットでは、本薬投与による胎児体重、胎盤重量及び胎盤血流量の減少は認められなかった。なお、収縮期血圧は、本薬投与により、高血圧ラットでは著明に減少したが、正常血圧ラットでは減少しなかった。これらのデータを踏まえ、本薬の胎盤血流量に及ぼす影響は正常血圧動物と高血圧動物では異なる反応を示すことが示唆されたと、文献の著者は考察している。

(1) 胎児の発生ならびに生後発育におよぼす影響¹⁾

① マウス胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	マウス (15~16 匹/群)
投与期間	妊娠 7~12 日
投与量・投与経路	本薬 10、25、100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	母動物には投与による影響は認められなかった。本薬 100 mg/kg/day 投与群で死亡胎児数の増加、胎児体重の減少、外表異常（口蓋裂、欠指、欠趾等）の増加、骨格異常（頸椎異常、胸骨癒着等）の増加がみられ、本薬 25 mg/kg/day 投与群では胎児体重の減少が認められた。本薬 10 mg/kg/day 群では投与の影響は認められなかった。

② マウス胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	マウス (2~11 匹/群)
投与期間	妊娠 6、7、8、9、10、11、12、13 日のいずれか 1 日
投与量・投与経路	本薬 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	母動物には投与による影響は認められなかった。妊娠 9 日投与群で死亡胎児数の増加がみられ、妊娠 10、11、12 日投与群で死亡胎児数の増加、胎児体重の減少、外表異常(口蓋裂、欠指、欠趾等)の増加が認められた。

③ マウス胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	マウス (5~8 匹/群)
投与期間	妊娠 10、11、12 日のいずれか 1 日又は妊娠 10~12 日
投与量・投与経路	本薬 25 mg/kg/day (強制経口投与：妊娠 10、11 又は 12 日) 本薬 25、50 mg/kg/day (強制経口投与：妊娠 10~12 日)
結果の概要	母動物には投与による影響は認められなかった。本薬 50 mg/kg/day (妊娠 10~12 日) 投与群で胎児体重の減少、外表異常(口蓋裂)の増加が認められた。

④ ラット胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	ラット (16~26 匹/群)
投与期間	妊娠 9~14 日
投与量・投与経路	本薬 10、25、100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 100 mg/kg/day 投与群で母動物の死亡(26 例中 2 例)及び体重減少、死亡胎児数の増加、胎児体重の減少、外表異常(欠指、多趾、短尾)の増加、骨格異常(腰椎異常、胸骨核癒着等)の増加、骨格変異(胸骨核骨化不全)の増加がみられ、本薬 25、10 mg/kg/day 投与群で骨格変異(胸骨核骨化不全)の増加が認められた。

⑤ ラット胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	ラット (5~12 匹/群)
投与期間	妊娠 11、12、13、14、15 日のいずれか 1 日
投与量・投与経路	本薬 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	母動物には投与による影響は認められなかった。妊娠 12、又は 15 日投与群で死亡胎児数の増加、妊娠 13 日投与群で死亡胎児数の増加、外表異常(欠指、多趾、短尾)の増加、妊娠 14 日投与群で死亡胎児数の増加、胎児体重の減少、外表異常(口蓋裂、欠指、多趾、短尾)の増加が認められた。

⑥ ラット胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	ラット (3~10 匹/群)
投与期間	妊娠 12~14 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 50 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	母動物には投与による影響は認められなかった。本薬 50 mg/kg/day 投与群で死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、外表異常(欠指、短尾)の増加がみられ、本薬 25 mg/kg/day 投与群で外表異常(欠指、欠趾、短指、短趾、短尾)の増加が認められた。

⑦ マウス出生児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	マウス (5~7 匹/群)
投与期間	妊娠 7~12 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 100 mg/kg/day 投与群で出生児数の減少が認められた。

⑧ ラット出生児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	ラット (5~8 匹/群)
投与期間	妊娠 9~14 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 100 mg/kg/day 投与群で出産児数の減少が認められた。

(2) 指趾異常成立過程について²⁾

動物種(妊娠動物数)	ラット (5~9 匹/群)
投与期間	妊娠 14 日
投与量・投与経路	本薬 100 mg/kg/day (強制経口投与)
解剖日	妊娠 14、 15、 16、 17、 18、 19 又は 20 日
結果の概要	母動物には投与による影響は認められなかった。 妊娠 15 日以降の解剖日各群で死亡胎児数の増加、外表異常(指趾の出血、血腫、欠損、短小等)の増加が認められた。

(3) 皮下投与による胎児の発生ならびに生後発育におよぼす影響³⁾

① マウス胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	マウス (15 匹/群)
投与期間	妊娠 7~12 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (皮下投与)
結果の概要	母動物、胎児ともに投与による影響は認められなかった。

② マウス胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	マウス (5 匹/群)

投与期間	妊娠 10～12 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (皮下投与)
結果の概要	母動物、胎児ともに投与による影響は認められなかった。

③ ラット胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	ラット (15 匹/群)
投与期間	妊娠 9～14 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (皮下投与)
結果の概要	本薬 100 mg/kg/day 投与群の母動物体重増加抑制がみられたが、胎児には投与による影響は認められなかった。

④ ラット胎児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	ラット (5 匹/群)
投与期間	妊娠 12～14 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (皮下投与)
結果の概要	胎児に投与による影響は認められなかった。

⑤ マウス出生児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	マウス (5 匹/群)
投与期間	妊娠 7～12 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (皮下投与)
結果の概要	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。

⑥ ラット出生児に対する影響	
動物種(妊娠動物数)	ラット (5～6 匹/群)
投与期間	妊娠 9～14 日
投与量・投与経路	本薬 10、 25、 100 mg/kg/day (皮下投与)
結果の概要	25 及び 100 mg/kg/day で 6 例中 2 及び 3 例の母動物の死亡がみられ、25 mg/kg/day 以上で妊娠期間が延長した。25 mg/kg/day 以上で出生児数の減少がみられた。

(4) アカゲザルの胎児におよぼす影響⁴⁾

動物種(妊娠動物数)	アカゲザル (1～4 匹/群)
投与期間	妊娠 22～31 日
投与量・投与経路	本薬 2、 6 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	6 mg/kg/day 投与群で絨毛膜の発育不良、胎盤の部分剥離・壊死、胎児死亡 (1 例)、2 mg/kg/day 投与群で絨毛膜の発育不良が認められたが、胎児体重には影響はなく、奇形もみられなかった。

(5) マウス胎児毒性作用に関する研究⁵⁾

動物種(妊娠動物数)	マウス (20 匹/群)
投与期間	妊娠 6～15 日
投与量・投与経路	本薬 10、 30、 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	すべての投与群で母動物の死亡がみられたが、用量相関性は認められなかった。また、すべての投与群で吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外表異常 (口蓋裂) の増加がみられた。吸収胚の増加に伴い、本薬 100mg/kg/day 群では生存胎児がほとんど得られず、本薬 30 mg/kg/day 群でも生存胎児数の減少が認められた。

(6) ラット胎児毒性作用に関する研究⁶⁾

動物種(妊娠動物数)	ラット (17～20 匹/群)
投与期間	妊娠 6～15 日
投与量・投与経路	本薬 10、 30、 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 100 mg/kg/day 投与群の母動物に元気消失、体重増加抑制がみられ、胎児の外表異常 (前肢、後肢の異常等) の増加が認められた。本薬 30 mg/kg/day 以上の投与群で生存胎児数の減少、吸収胚の増加、胎児体重の減少が認められた。

(7) ニュージーランド白色種ウサギの妊娠におよぼす影響⁷⁾

動物種(妊娠動物数)	ニュージーランド白色種ウサギ (10～13 匹/群)
投与期間	妊娠 6～18 日
投与量・投与経路	本薬 10、 30、 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 100 mg/kg/day 投与群では母動物に死亡例が多発し (9/13 例)、十分な生存胎児が得られなかった。本薬 10 mg/kg/day 以上の投与群で母動物の食欲不振、体重増加抑制がみられ、本薬 30 mg/kg/day 群では吸収胚の増加、胎児骨格変異 (13 肋骨) の増加が認められた。

(8) Embryotoxicity study on rabbits after the oral administration of 100 mg/kg per day (100 mg/kg/day 投与によるウサギ胚・胎児毒性試験)⁸⁾

動物種(妊娠動物数)	ウサギ (11 匹/群)
投与期間	妊娠 6～18 日
投与量・投与経路	本薬 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	母動物に流産及び体重増加抑制がみられ、胎児には胎児死亡率の増加、生存胎児数の減少及び低体重児の増加 (25g 未満の胎児) が認められた。

(9) ラットにおける催奇形性作用の時期特異性に関する研究⁹⁾

動物種(妊娠動物数)	ラット (10～21 匹/群)
投与期間	妊娠 9、 10、 11、 12、 13、 14、 15 日のいずれか 1 日又は妊娠 16～

	19日
投与量・投与経路	本薬 200 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	<p>母動物所見</p> <p>妊娠 9 日投与群：全胚吸収母動物の増加 妊娠 10 日投与群：体重増加抑制 妊娠 11 日投与群：死亡例 (3/13)、体重増加抑制 妊娠 12 日投与群：全胚吸収母動物の増加、体重増加抑制 妊娠 13 日投与群：体重増加抑制 妊娠 14 日投与群：全胚吸収母動物の増加、体重増加抑制 妊娠 15 日投与群：全胚吸収母動物の増加、体重増加抑制 妊娠 16～19 日投与群：立毛・下痢・元気消失、死亡例 (10/22)、体重増加抑制</p> <p>胎児所見</p> <p>妊娠 9 日投与群：胚死亡率増加 妊娠 10 日投与群：胚死亡率増加、骨格異常 (胸骨分離) 妊娠 11 日投与群：胚死亡率増加、低体重、骨格異常 (胸骨分離) 妊娠 12 日投与群：胚死亡率増加、生存胎児数の減少、低体重、骨格異常 (胸骨分離) 妊娠 13 日投与群：胚死亡率増加、生存胎児数の減少、外表異常 (四肢異常) 妊娠 14 日投与群：胚死亡率増加、生存胎児数の減少、外表異常 (四肢異常) 妊娠 15 日投与群：胚死亡率増加、生存胎児数の減少、低体重 妊娠 16～19 日投与群：胚死亡率増加、生存胎児数の減少、低体重、外表異常 (四肢異常)</p>

(10) ラットの妊娠初期に経口投与した際の胚発生におよぼす影響¹⁰⁾

動物種(受精動物数)	ラット (10～20 匹/群)
投与期間	妊娠 0～5 日又は妊娠 6、7、8 日のいずれか 1 日
投与量・投与経路	本薬 200 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	<p>母動物所見</p> <p>妊娠 0～5 日投与群：下痢・るい瘦 (2/13 例)、体重増加抑制 妊娠 7 日投与群：体重増加抑制 妊娠 8 日投与群：体重増加抑制</p> <p>胎児所見</p> <p>妊娠 0～5 日投与群：吸収胚数の増加、低体重 妊娠 6 日投与群：吸収胚数の増加 妊娠 7 日投与群：吸収胚数の増加 妊娠 8 日投与群：吸収胚数の増加、低体重</p>

(11) ラット妊娠初期における最大経口耐用量に関する胎児毒性実験の追補¹¹⁾

① 妊娠 0～5 日投与試験	
動物種(受精動物数)	ラット (10～13 匹/群)
投与期間	妊娠 0～5 日
投与量・投与経路	本薬 10、 30、 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 30 mg/kg/day 以上の群で母動物の体重増加抑制がみられたが、胎児にはいずれの投与群でも投与による影響は認められなかった。

② 妊娠 8 日投与試験	
動物種(受精動物数)	ラット (10～13 匹/群)
投与期間	妊娠 8 日
投与量・投与経路	本薬 10、 30、 100 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	本薬 100 mg/kg/day 投与群では母動物に影響はみられなかったが、死亡胚数の増加が認められた。その他の群には投与による影響は認められなかった

(12) 高血圧妊娠ラットの子宮胎盤血流量に及ぼす影響¹³⁾

動物種(妊娠動物数)	自然発症高血圧ラット (SHR) (12 匹)
投与期間	妊娠 21 日
投与量・投与経路	本薬 0.2 mg/kg/day (心室内投与)
結果の概要	<p>本薬の母動物の血行動態と臓器還流に及ぼす影響を自然発症高血圧妊娠ラットを用いて検討した (radioactive-labeled microsphere technique)。妊娠期間中の正常血圧への低下を避けるために、妊娠 7 日に 1 腹当たり 2 つの着床胚に減らした。</p> <p>12 例中 9 母体は妊娠末期に 2 胎児、2 母体は 1 胎児 (1 胎児は流産) が得られた (妊娠 7 日に左右子宮に各 1 胎児のみ残すように調整)。</p> <p>本薬(200 μg/kg) は末梢抵抗を 38%減少させることにより平均動脈圧を 25%効果的に低下させた。心拍出量は 15%増加した。本薬投与後に内臓と生殖器への血流量は増加した。生殖器への血流量の増加は血管抵抗性の著しい低下による卵巣及び子宮壁への還流量の増加の結果であった。</p> <p>胎盤血流量は著明な変化はなかったが、抵抗性は減少した。従って、妊娠中に生じる母体の過度の高血圧を下げるために使用する本薬は子宮胎盤の血流量を必ずしも減少させるとは限らない。</p>

(13) 正常血圧及び高血圧ラットの子宮胎盤血流量、胎盤重量及び胎児体重に及ぼす影響¹⁴⁾

動物種(妊娠動物数)	正常血圧 Wistar Kyoto ラット (WKY) 及び自然発症高血圧ラット (SHR) (5 匹/群)
------------	--

投与期間	妊娠 15～19 日
投与量・投与経路	本薬 5、 10、 25 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	<p>自然発症高血圧ラット(SHR)を用いて、正常血圧の Wistar Kyoto ラット(WKY)と比較しながら本薬の胎盤血流量に及ぼす影響を検討した。ラットの胎盤血流量は電気分解によって発生した水素ガスのクリアランスにより評価した。</p> <p>収縮期血圧は、本薬投与により、高血圧ラットでは著明に減少したが、正常血圧ラットでは減少しなかった。</p> <p>胎児体重は、正常血圧ラットでは対照群（本薬非投与群）に比べて 10mg/kg/day 以上の本薬投与群で有意に減少したが、高血圧ラットでは本薬投与による減少はみられなかった。</p> <p>胎盤重量は、正常血圧ラットでは本薬投与により用量相関的に減少した。高血圧ラットの胎盤重量は、対照群では正常血圧ラットと比べて有意に低く、いずれの本薬投与群でも正常血圧ラットに比べて低値を示した。また、高血圧ラットの胎盤重量は、5mg/kg/day の本薬投与群に比べて 10mg/kg/day 以上の本薬投与群では増加傾向が認められた。</p> <p>胎盤血流量は、正常血圧ラットでは対照群と比較して本薬投与群(5、 10、 25 mg/kg/day) で有意に減少したが、高血圧ラットでは本薬を投与しても変化はみられなかった。いずれの本薬投与群でも、胎盤血流量は正常血圧ラットに比べ高血圧ラットで有意に増加した。</p>

文献等

1. 申請時資料 1 (吉富製薬・S46)
2. 申請時資料 2 (吉富製薬・S48)
3. 申請時資料 3 (吉富製薬・S47)
4. 申請時資料 4 (実中研・S47)
5. 申請時資料 5 (バイエル・S47)
6. 申請時資料 6 (バイエル・S45)
7. 申請時資料 7 (ハンチントン中央研究所・S44)
8. 申請時資料 8 (バイエル・1973)
9. 申請時資料 10 (バイエル・1972)
10. 申請時資料 13 (バイエル・1973)
11. 申請時資料 14 (バイエル・1975)
12. Danielsson,B R et al. Histological and in vitro studies supporting decreased uteroplacental blood flow as explanation for digital defects after administration of vasodilators. Teratology. 1990 Feb;41(2):185-93.

13. Ahokas R A et al. Nifedipine does not adversely affect uteroplacental blood flow in the hypertensive term-pregnant rat. Am J Obstet Gynecol. 1988 159(6): 1440-45.
14. Furuhashi N et al. Effects of Nifedipine on Placental Blood Flow, Placental Weight and Fetal Weight in Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats. Gynecol Obstet Invest. 1992 34:193-96.

動物試験における本薬に関する文献検索

検索日： 2019年5月14日

PubMed に収録されている論文を対象として、下記に示すキーワード検索により本薬に関する283報の論文を抽出した。

それらの論文（抄録による）を確認したが、先発医薬品の申請時及び2011年の本薬の禁忌事項の見直し時点で評価された催奇形作用に関して知見に加え、新たな知見は認められなかった。

PubMed による検索結果

[nifedipine AND reproductive toxicity]	32 報
[nifedipine AND developmental toxicity]	8 報
[nifedipine AND teratogenicity]	7 報
[nifedipine AND placental transfer]	6 報
[nifedipine AND fetal weight]	32 報
[nifedipine AND blood concentration AND fetal]	21 報
[nifedipine [TI] AND toxicity]	113 報
[nifedipine[TI] AND blood flow AND rodent]	64 報

計 283 報

5. 臨床使用に関する報告

本薬とアムロジピンを含めた 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」「他の Ca 拮抗剤の各薬剤英語名」「Ca blocker」「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 件の公表文献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 件を記載した。また、JDIIP サマリー※に含まれるハンドサーチにより文献 1 件を追加検討した (3)。

小規模ながら本薬や本薬を含む Ca 拮抗薬、Ca 拮抗薬 (薬剤名不明) 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 (コホート研究 : 1、3、4、6-8、症例対照研究 : 2、10、11) が複数ある。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 (リスク比 7.20 (1.89-27.51)) という報告がある (6)。ハンガリーのレジストリを用いておこなった、児の食道閉鎖を対象とした症例対照研究では population control 群との比較では本薬との関連が認められ、matched control 群との比較では本薬との関連は認められなかった (11)。他に、右心系の狭窄・閉塞病変と本薬の関連を認める症例対照研究報告 (オッズ比 7.03 (3.13-13.84)) (9)、頭蓋顔面奇形との関連を認める症例対照研究報告 (オッズ比 2.88 (1.22-6.79)) (5) がある。

※JDIIP サマリー : 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)

(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、本薬曝露は 78 例のうち 44%
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) 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 76 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、aOR 2.27 (95%CI 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 76 例であり、当該妊婦から出生した児 51 例のうち大奇形は 2 例（3.9%）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 53 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 aOR 2.59 (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) Zarante et al. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 73(10):1434-1437, 2009.	
対象疾患	高血圧
評価例数	本薬の使用は、頭蓋顔面奇形のあるケース 361 例のうち 13 例、先天奇形のないコントロール 719 例のうち 9 例含まれる。
概要	コロンビアの症例対照研究。頭蓋顔面奇形について、本薬の使用例はケースのうち 13/361 例、コントロールのうち 9/719 例でありオッズ比 (OR) 2.88 (95% CI 1.22-6.79)と関連と認めた。

(6) R. L. Davis, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. Pharmacoeconomics & Drug Safety. 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%)、RR 7.20 (95%CI, 1.89-27.51)]。

(7) X. Jais et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era, European Respiratory Journal, 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。

(8) C. Vasilakis-Scaramozza et al. Antihypertensive drugs and the risk of congenital anomalies, 2013, Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 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 RR 0.8 (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。

(9) M. Csaky-Szunyogh et al. Maternal hypertension with nifedipine treatment associated with a higher risk for right-sided obstructive defects of the heart: a population-based case-control study, Heart Asia, 2014; 6: 3-7.	
対象疾患	高血圧
評価例数	本薬の使用は、右心系の狭窄・閉塞病変のあるケース 9/200 例。コントロールでの例数記載なし。
概要	ハンガリーの国家レジストリを用いた症例対照研究。右心系の狭窄・閉塞病変について、本薬の使用例はケース 9/200 例 4.5%で、population control では 0.7% (症例数不明) であり OR 7.03 (95%CI 3.13-13.84) と関連を認めた。

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

(11) Vermes G et al. Maternal factors in the origin of isolated oesophageal atresia: A population-based case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2015 Sep; 103(9): 804-13.	
対象疾患	高血圧
評価例数	本薬の使用は、食道閉鎖のあるケース 221 例のうち 6 例、population

	コントロールでは 38,151 例のうち 279 例、Matched コントロール 356 例のうち 2 例であった。
概要	ハンガリーの国家レジストリを用いた症例対照研究。 Population コントロールとの比較では、本薬曝露と食道閉鎖との関連は認めたが (OR 3.35、95%CI 1.47-7.64)、背景因子を調整した Matched コントロールとの比較では本薬曝露と食道閉鎖との関連は認めなかった (OR 2.80、95%CI 0.82-9.63)

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。

- 「妊娠高血圧症候群の診療指針 2021」（日本妊娠高血圧学会編）では、妊娠中の経口降圧薬として、メチルドパ、ラベタロール、本薬（妊娠 20 週以降）などが推奨さ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、妊娠初期のみに使用された場合に、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のなかに、本薬（妊娠 20 週未満）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、他に選択する薬剤がなく本薬を妊娠 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と記載されている。
- 「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）は高血圧治療ガイドライン（2014）を参考に、妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択薬はメチルドパ、ラベタロール、ヒドララジンが推奨され、妊娠 20 週以降では、本薬を第一選択薬とでき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、妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択薬はメチルドパ、ラベタロール、ヒドララジンが推奨され、妊娠 20 週以降では、本薬を第一選択薬とできると記載されている。

国外のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 国際妊娠高血圧学会のガイドライン（2018）では、高血圧合併妊娠に対する降圧薬の第一選択薬の一つとして本薬が推奨されている。
- 米国産科婦人科学会のガイドライン（2019）では、高血圧合併妊娠に対する降圧薬の第一選択薬の一つとして本薬が推奨されている。
- 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）では、妊娠した高血圧女性及び妊娠を計画する高血圧女性に対する降圧薬療法について、メチルドパ、本薬、ラベタロールへの変更が推奨されている。
- 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、選択すべき薬剤として記載されている。
- 英国の女性とこども医療センター、産科婦人科学会、英国及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）では、高血圧合併妊娠の降圧薬療法として、ラベタロールが適さない症例に本薬を考慮する旨が記載されている。
- 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）では、妊娠中の降圧薬の第一選択薬の一つとして長時間作用型の本薬が挙げられている。
- オーストラリア・ニュージーランド関連学会作成のガイドライン（2014）では、高血圧合併

妊娠に対する降圧薬療法について、本薬は第二選択薬の一つとして挙げられている。

国内ガイドライン（産科婦人科領域）

<p>(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</p> <p>II 妊婦の診断と管理</p> <p>CQ3 高血圧合併妊娠の管理は</p> <p>【推奨】</p> <p>4 妊娠中の経口降圧薬として、メチルドパ、ラベタロール、本薬*などが推奨される。</p> <p>*妊娠 20 週以降（2021 年 4 月 30 日現在）</p> <p>■降圧薬</p> <p>本薬（徐放剤）</p> <p>カルシウム拮抗薬。欧米諸国のガイドラインでは妊娠全期における使用が推奨されている。ただし、わが国では 2021 年 4 月時点で添付文書上は妊娠 20 週以降のみの使用が認められており、妊娠 20 週未満の使用では十分なインフォームドコンセントが必要である。長時間作用型の使用が原則であり、カプセル製剤の舌下投与は行わない。</p>

国内ガイドライン（産科婦人科領域）

<p>(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</p> <p>B. 胎児障害・形態異常に関する相談</p> <p>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？</p> <p>Answer</p> <p>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</p> <p>（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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品</th> <th>使用する状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ワルファリンカリウム（クマリン系抗凝血薬）</td> <td>・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</td> </tr> <tr> <td>コルヒチン</td> <td>・他の医薬品では治療効果が不十分なパーチエット病</td> </tr> <tr> <td>イトラコナゾール（抗真菌薬）</td> <td>・深在性真菌症、全身性真菌症</td> </tr> <tr> <td>添付文書上いわゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬</td> <td>・悪性腫瘍</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>・他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧</td> </tr> <tr> <td>アスピリン（妊娠 28 週以降、低用量）</td> <td>・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</td> </tr> </tbody> </table> <p>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、</p>	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パーチエット病	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
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パーチエット病													
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													

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。

CQ 104-3 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, ペミロラストカリウム	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, フロムペリドール (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, ミノドロン酸水和物, リセドロン酸ナトリウム	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

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 週以降では本薬も使用可能である。他に選択する薬剤がなく本薬を妊娠 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週以降の本薬使用以外は添付文書上禁忌とされている。本薬以外の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。

国内ガイドライン（内科領域）

(4) 日本腎臓学会学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会（編集）
腎疾患患者の妊娠 診療ガイドライン 2017

V 妊娠中に使用できる薬物

CQ1 妊娠中の高血圧に対して推奨される降圧薬はどれか？

ステートメント

- ・妊娠前に関しては、IICQ5を参照、妊娠中に関しては、『高血圧治療ガイドライン2014』に則って治療を行う。高血圧治療ガイドラインの記載は下記のとおりである。
- ・妊娠高血圧症候群の第一選択の傾向降圧薬としてメチルドパ、ラベタロール、ヒドララジンもしくは20週以降であれば徐放性ニフェジピンを用いる。

国内ガイドライン（内科・産科領域）

(5) 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、本薬の妊娠中投与の疫学研究評価として「おそらく安全である」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が限られていて、経験も少なくリスクが否定できないもの
×	胎毒性や妊娠経過に影響する毒性のリスクが明らかであるもの、または、動物実験でリスクが強く疑われ、リスクを否定する疫学研究がないもの
—	動物実験データのみのもの、また、データがないか、薬理学的な情報や経験が乏しく評価できないもの

表 20 授乳総合評価の定義

○	疫学データ、使用経験、薬理学的特性からおそらく可能と考えられるもの
△	ヒトでのデータがないが限られており、推測できる程度に乏しいもの
×	薬剤による毒性のリスクが明らかであるもの
—	ヒトでのデータがなく、リスクを評価できないもの

表 22 妊娠中の薬物療法（降圧薬）（続き）

分類	一般名	胎児の発育に与える影響	妊娠中の投与に関する留意点	妊娠中の投与に関する留意点	授乳中の投与に関する留意点	授乳中の投与に関する留意点	
カルシウム拮抗薬	ニフェジピン	20週未満は禁忌	おそらく安全である	○	第三半期の胎児で先天性の心臓病の報告がある	○	
	ニカルジピン	内服薬は禁忌	データは限られるが経験と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	ジルチアゼム	禁忌	データは限られるが経験と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	アムロジピン	禁忌	データは限られるが経験と経験からそらく安全と考えられる	△		○	
	シルニジピン	禁忌	データは限られるが経験からそらく安全と考えられる	△		—	
	ベニジピン	禁忌	データは限られるが経験からそらく安全と考えられる	△		—	
	マニジピン	禁忌	データは限られるが経験からそらく安全と考えられる	△		—	
	アゼニジピン	禁忌	データは限られるが経験からそらく安全と考えられる	△		—	
	利尿薬	経口マンニトール		データは限られる	△		—
		シロキシル		データは限られる	△		—
ACE阻害薬	カプトプリル	禁忌	第1 trimester：おそらく安全である 第2-3 trimester：腎機能障害、羊水減少、胎児形成異常、胎動・胎位・胎心・胎児死のリスク上昇	妊娠中・中後期	妊娠が成立したからただちに胎児へ受胎する 中後期のACE阻害薬でも胎児のリスクがあると考えられる	○	
	エナラプリル	禁忌	第1 trimester：おそらく安全である 第2-3 trimester：腎機能障害、羊水減少、胎児形成異常、胎動・胎位・胎心・胎児死のリスク上昇	妊娠中・中後期	妊娠が成立したからただちに胎児へ受胎する 中後期のARBでも胎児のリスクがあると考えられる	○	
ARB	カンダサルタン	禁忌	第1 trimester：おそらく安全である 第2-3 trimester：腎機能障害、羊水減少、胎児形成異常、胎動・胎位・胎心・胎児死のリスク上昇	妊娠中・中後期	妊娠が成立したからただちに胎児へ受胎する 中後期のARBでも胎児のリスクがあると考えられる	○	
	ロサルタン	禁忌	第1 trimester：おそらく安全である 第2-3 trimester：腎機能障害、羊水減少、胎児形成異常、胎動・胎位・胎心・胎児死のリスク上昇	妊娠中・中後期	妊娠が成立したからただちに胎児へ受胎する 中後期のARBでも胎児のリスクがあると考えられる	○	
その他の降圧薬	アリスキレン	禁忌	データはない	×	第1 trimesterに投与する場合は胎児の先天性の心臓病のリスクがある可能性がある	—	

第2章 基礎疾患別の病態

9. 高血圧症

9.1. 高血圧合併妊娠

9.1.3. 降圧薬の選択

「表 42 高血圧合併妊娠に対する降圧薬投与の指針」において、「降圧効果不良時：重症高血圧が持続する場合には併用を考慮できる」とされている併用例の一つとして、ラベタロール経口と長時間作用型ニフェジピン経口（Ca拮抗薬）の併用が記載され、本文中に「表 42 中のニフェジピンは妊娠 20 週以降の投与しか認められておらず、注意が必要である。」と記載されている。

9.1.4. 妊娠前から投与されていた降圧薬について

「妊娠前から ACE 阻害薬や ARB を内服していた場合には、これらの薬剤は妊婦に禁忌であるため、妊娠判明後速やかに（2 日以内）中止し、他剤に変更する。」と記載されている。

表 42 高血圧合併妊娠に対する降圧薬投与の指針

<p>高血圧症の血圧の評価は、家庭平均血圧を重視して行う</p> <p>① 選択薬：メチルドパ、ヒドラルラジン、ラベタロール（$\alpha\beta$遮断薬）</p> <p>② 降圧効果不良時 重症高血圧が持続する場合には併用を考慮できる</p> <ol style="list-style-type: none"> メチルドパ経口とヒドラルラジン経口の併用 ラベタロール経口とヒドラルラジン経口の併用 ラベタロール経口と長時間作用型ニフェジピン経口（カルシウム拮抗薬）の併用など <p>重症高血圧が持続する場合には入院管理、高血圧緊急症の治療薬</p> <p>① 選択薬： ニカルジピン注微量持続点滴 ヒドラルラジン注（1 アンプル筋注、あるいは徐々に静注） 子癇が疑われる場合、あるいは子癇予防の際には上記に硫酸マグネシウム持続点滴を併用する</p> <p>② 降圧効果不良時 なし、早期妊娠終結または緊急帝王切開を選択</p>

注：経口カルシウム拮抗薬のニフェジピンと経口 $\alpha\beta$ 遮断薬のラベタロールは 2011 年 6 月に妊婦への使用が可能となった。ただし、ニフェジピンは妊娠 20 週以降の投与しか認められていない。（日本妊娠高血圧学会、2015⁴⁶³より）

10.1 降圧薬の選択（経口）

経口降圧薬の第一選択薬は、メチルドパ（アルドメット）、ラベタロール（トランデート）、ニフェジピン（アダラート：妊娠 20 週以降）、ヒドララジン（アプレゾリンなど）のいずれかを用いる。

海外ガイドライン 国際妊娠高血圧学会

(6) Brown MA et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018 Jul;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. Review. No abstract available. PMID: 29899139

Section 4. Management Principles for the Hypertensive Disorders of Pregnancy

Chronic Essential Hypertension

Acceptable initial antihypertensives include labetalol, oxprenolol, methyldopa, nifedipine, diltiazem; prazosin and hydralazine are usually used as second or third line agents.

海外ガイドライン 米国産科婦人科学会

(7) ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Obstet and Gynecol. 2019 Jan;133(1):e26-e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020. PMID: 30575676

Clinical Considerations and Recommendations

▶What treatments should be used for pregnant women with chronic hypertension, and what are the goals of treatment?

Control of Chronic Hypertension

For chronic maintenance treatment, the oral agents listed in Table 2 can be considered alone or in combination. The table lists the most commonly used medications in pregnancy and is not meant to be comprehensive. For the long-term treatment of pregnant women who require pharmacologic therapy, labetalol or nifedipine are reasonable options and are recommended above all other antihypertensive drugs.

Clinical Considerations and Recommendations

▶ **What considerations are important for pregnancy counseil in patients with chronic hypertension?**

The medication review should place special emphasis on agents to be avoided, in particular angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers.

Background

Effects of Chronic Hypertension on Pregnancy

Fetal risks

Limited evidence is emerging that patients with chronic hypertension may be at higher risk of fetal congenital malformations. In a systematic review of 16 observational studies, a higher relative risk of congenital heart disease of 1.4 (95% CI, 1.221.7) and 2.0 (95% CI, 1.522.7) was found among the

offspring of women with both untreated and treated chronic hypertension, respectively. The specific mechanism involved is unclear, but it does not appear to be simply because of a teratogenic effect from medication. The authors of a case– control study based on registry data confirmed the above findings supporting the hypothesis that physiological changes early in pregnancy among women with chronic hypertension may play a role in the etiology of cardiac septal defects, hypospadias, and esophageal atresia.

Table 2. Common Oral Antihypertensive Agents in Pregnancy

Drug	Dosage	Comments
Labetalol	200–2,400 mg/d orally in two to three divided doses. Commonly initiated at 100–200 mg twice daily	Potential bronchoconstrictive effects. Avoid in women with asthma, preexisting myocardial disease, decompensated cardiac function, and heart block and bradycardia.
Nifedipine	30–120 mg/d orally of an extended-release preparation. Commonly initiated at 30–60 mg once daily (extended-release)	Do not use sublingual form. Immediate-release formulation should generally be reserved for control of severe, acutely elevated blood pressures in hospitalized patients. Should be avoided in tachycardia.
Methyldopa	500–3,000 mg/d orally in two to four divided doses. Commonly initiated at 250 mg twice or three times daily	Safety data up to 7 years of age in offspring. May not be as effective as other medications, especially in control of severe hypertension. Use limited by side effect profile (sedation, depression, dizziness).
Hydrochlorothiazide	12.5–50 mg daily	Second-line or third-line agent

Box 1. Risks of Chronic Hypertension in Pregnancy

Maternal	Fetal and Neonatal
<ul style="list-style-type: none"> • Death • Stroke • Pulmonary edema • Renal insufficiency and failure • Myocardial infarction • Preeclampsia • Placental abruption • Cesarean delivery • Postpartum hemorrhage • Gestational diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • Stillbirth or perinatal death • Growth restriction • Preterm birth • Congenital anomalies (eg, heart defects, hypospadias, esophageal atresia)

海外ガイドライン 米国循環器学会・米国心臓協会・米国高血圧学会他

(8) Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018; Oct 23;138(17):e426-e483. doi: 10.1161/CIR.0000000000000597.

10.2.2 Pregnancy

Recommendations for Treatment of Hypertension in Pregnancy

1. Women with hypertension who become pregnant, or are planning to become pregnant, should be transitioned to methyldopa, nifedipine, and/or labetalol during pregnancy.
2. Women with hypertension who become pregnant should not be treated with ACE inhibitors, ARBs, or direct renin inhibitors.

海外ガイドライン 欧州高血圧学会・欧州心臓病学会

(9) 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

8.9 Women, pregnancy, oral contraception, and hormone replacement therapy

8.9.1 Hypertension and pregnancy

Women with pre-existing hypertension may continue their current antihypertensive medication, but ACE inhibitors, ARBs, and direct renin inhibitors are contraindicated due to adverse foetal and neonatal outcomes. Methyldopa, labetalol, and CCBs are the drugs of choice.

海外ガイドライン

英国関連学会 **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British and Irish Hypertension Society**

(10) 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.

海外のガイドライン カナダ産科婦人科学会・カナダ高血圧学会

(11) Butalia Set al, Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. Can J Cardiol. 2018 May;34(5):526-531. doi: 10.1016/j.cjca.2018.02.021. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29731014

Hypertension Canada's 2018 Guidelines: Management of Hypertension in Pregnancy

I. Management of nonsevere hypertension (BP 140-159/90-109 mm Hg) in pregnancy Guidelines

2. A. Initial antihypertensive therapy should be monotherapy from the following first-line drugs: oral labetalol, oral methyldopa, long-acting oral nifedipine, or other oral b-blockers (acebutolol, metoprolol, pindolol, and propranolol) (Grade C).

Table 2. Antihypertensive medications commonly used in pregnancy

First-line oral drugs (Grade C)	Second-line oral drugs (Grade D)	Medications to avoid
Labetalol	Clonidine	ACEi* (Grade C)
Methyldopa	Hydralazine	ARBs* (Grade D)
Long-acting oral nifedipine	Thiazide diuretics	
Other β -blockers (acebutolol, metoprolol, pindolol, and propranolol)		

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers.

* Fetotoxicity of renal system.

海外のガイドライン オーストラリア・ニュージーランド関連学会

Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

(12) Lowe SA et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015 Oct;55(5):e1-29. doi: 10.1111/ajo.12399. Epub 2015 Sep 28. Review. PMID: 26412014

9. Chronic hypertension in pregnancy

Antihypertensive therapy

First line drugs include methyldopa, labetalol and oxprenolol (55-57). Second line agents are hydralazine, nifedipine and prazosin (58-61). These same agents may be used for treating gestational or chronic hypertension.

Table 5. Guidelines for selecting antihypertensive drug treatment in pregnancy

Drug	Dose	Action	Contraindications	Practise Points
Methyl dopa	250-750mg tds	Central	Depression	Slow onset of action over 24 hours, dry mouth, sedation, depression, blurred vision
Clonidine	75-300 μ g tds			Withdrawal effects: rebound hypertension
Labetalol	100-400mg q8h	β Blocker with mild alpha vasodilator effect	Asthma, chronic airways limitation	Bradycardia, bronchospasm, headache, nausea, scalp tingling (labetalol only) which usually resolves within 24 hours
Oxprenolol	20-160 mg q8h	β Blocker with intrinsic sympathomimetic activity		
Nifedipine	20mg -60 mg slow release bd	Ca channel antagonist	Aortic stenosis	Severe headache in first 24 hours Flushing, tachycardia, peripheral oedema, constipation
Prazosin	0.5-5 mg q8h	α blocker		Orthostatic hypotension especially after first dose
Hydralazine	25-50 mg q8h	Vasodilator		Flushing, headache, nausea, lupus-like syndrome

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、妊娠 20 週未満の妊婦への本薬の投与については、「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 本薬は、妊娠初期を含め妊娠中の降圧薬の第一選択薬又は第二選択薬として国内外のガイドラインで推奨されている。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。
- ② 正常血圧動物（マウス、ラット及びウサギ）を用いた非臨床試験では、本薬 25mg/kg/day 以上の高用量を投与した場合には胎児致死作用や指趾骨の異常等が発現する催奇形作用が認められ、これらの毒作用は 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。しかし、正常血圧動物（マウス、ラット及びウサギ）を用いた非臨床試験においてヒトの 1 日臨床投与量の約 20 倍に相当する 10 mg/kg/day の用量では胚死亡や胎児の形態異常等は認められなかったこと、また、高血圧妊娠ラットを用いた試験では、本薬 25 mg/kg/day を投与しても胎盤血流量の低下や胎児体重の減少などがみられなかったことから、高血圧の状況下で用いられる臨床使用の条件下（妊婦の過度な血圧低下を起こさない状況）においては、正常血圧動物試験でみられたような催奇形作用等が発現することは考え難い。
- ③ 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 76 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（本薬 34 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 53 例)、イギリスの General Practice Research Database を利用した研究 8) (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) 6) 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症例対照研究 2) 11) 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検証したが、これらを支持する結果は得られなかった。ハンガリーの国家レジストリを用いた症例対照研究で右心系の狭窄・閉塞病変との関連について認めたとの報告 9) があるが、器官形成期の曝露を対象としていない。コロンビアで行われた頭蓋顔面奇形 361 例と対照 719 例を解析した症例対照研究 5) では、本剤曝露群で発生率が数倍になることが示されたが、著者らは、本薬は早産に使用される医薬品であり、この結果は交絡によるものと考察している。また、本薬の曝露時期が明記されていない。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 10) 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 9 報 (コホート研究 6 報 (1、3、4、6-8)、症例対照研究 3 報 (2、10、11))、先天異常のリスクを示した疫学研究 3 報 (コホート 1 報 (6)、症例対照研究 2 報 (5、9)) 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。

- ④ 海外の添付文書においては、妊娠中の本薬の投与は、禁忌としている国もあるが、米国と英国では禁忌とされておらず潜在的利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与すべきとされていること。

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」の項において妊娠 20 週未満の妊婦及び妊娠している可能性のある女性についても「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 (妊娠 20 週未満) 又は妊娠している可能性のある婦人」を削除するよう添付文書を改訂することが適切であると判断した。

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)	
アプガールスコア低値	1
吸啜反射不良	1
新生児一過性頻呼吸	2
新生児仮死	1
新生児呼吸窮迫症候群	6
新生児呼吸促進	1
新生児高ビリルビン血症	1
新生児低酸素症	1
早産児	31
低出生体重児	35
妊娠週に比して小さい児	1
未熟児網膜症	1
先天性、家族性および遺伝性障害 (SMQ)	
筋強直性ジストロフィー	1
心中隔欠損	1
心房中隔欠損症	2
先天性嚢胞性腎疾患	1
先天性肺動脈弁狭窄症	1
大動脈縮窄	1
胎児障害 (SMQ)	
子宮内感染	1
胎児ジストレス症候群	2
胎児一過性徐脈異常	2
胎児機能不全心拍パターン	3
胎児徐脈	3
胎児障害	1
胎児心拍障害	1
胎児心拍数基線細変動障害	3
胎児発育不全	16
羊水過少	2
羊水量減少	1
臍帯血管障害	2
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	3
子宮破裂	2
子癇前症	4
時期不明な胎児の曝露	2
周産期心筋症	3
切迫早産	4
前期破水	2
早産	19
胎盤機能不全	2
胎盤後血腫	1
胎盤障害	1

胎盤早期剥離	3
帝王切開	20
妊娠高血圧	4
妊娠時曝露	3
分娩停止	1
良性胎状奇胎	1
絨毛膜下血腫	1
妊娠中絶および流産のリスク (SMQ)	
後期流産	1
死産	1
胎児死亡	7

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)」