

カルシウム拮抗薬2剤（アムロジピンベシル酸塩及びニフェジピン）の
「使用上の注意」の改訂について

令和4年11月22日
医薬安全対策課

1. 品目概要

<アムロジピンベシル酸塩>

- [一般名] アムロジピンベシル酸塩
[販売名] 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
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
他
[承認取得者] ① 住友ファーマ株式会社
② ヴィアトリス製薬株式会社
他
[効能・効果] 高血圧症、狭心症

<ニフェジピン>

- [一般名] ニフェジピン
[販売名] ① アダラートL錠 10mg、同L錠 20mg
② アダラートCR錠 10mg、同CR錠 20mg、同CR錠 40mg
③ セパミットRカプセル 10、同Rカプセル 20、同細粒 1%
④ セパミットR細粒 2%
他
[承認取得者] ①② バイエル薬品株式会社
③④ 日本ジェネリック株式会社
他
[効能・効果] ①③ 本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症
② 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
④ 本態性高血圧症、狭心症

2. 経緯

- 国立研究開発法人国立成育医療研究センターでは、厚生労働省の委託事業として、同センターが運営する「妊娠と薬情報センター」における相談事業により収集された情報等を踏まえ、専門家が参加するワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、妊産婦等への医薬品投与に関する情報の電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）への反映を検討し、その結果を取りまとめた報告書を作成している。
- アムロジピンベシル酸塩（以下「アムロジピン」という。）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。
- また、ニフェジピンは、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、そ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。その後、平成 23 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」に改訂されている。¹
- 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カルシウム拮抗薬（以下「Ca拮抗薬」という。）のうち医療現場での処方割合の高いアムロジピン及びニフェジピンについて、妊産婦等に係る禁忌の適正性が検討された。その結果、両剤ともに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に関しては、「禁忌」の項から削除し、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の報告書（以下「WG報告書」という。）が取りまとめられた（資料 1－2 別添 2 及び資料 1－3 別添 2）。
- WG報告書を受け、当課は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）にアムロジピン及びニフェジピンの妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査を依頼した。今般、機構により、当該依頼に基づく調査及び電子添文改訂の必要性の検討が行われ、調査結果報告書がそれぞれ取りまとめられた（資料 1－2 及び 1－3）。

¹ 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>)

3. 調査結果及び対応方針

(1) アムロジピン

以下の点から、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を可能としてはどうか（改訂案：資料 1-2 別添 4）。

- 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（資料 1-2 別添 2 「2. 背景」）。
- 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こと（資料 1-2 別添 2 「7. 禁忌解除の妥当性」）。
- 国内外のガイドラインにおいて、アムロジピン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（資料 1-2 別添 2 「6. 国内外のガイドライン」）。
- 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アムロジピンは妊婦に対して禁忌とされていないこと（資料 1-2 別添 2 「3. 海外添付文書における記載状況」）。
- 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、アムロジピン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、アムロジピン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（資料 1-2 別添 2 「5. 臨床使用に関する報告」及び資料 1-2 IV. 「1. 臨床使用に基づく情報」）。

(2) ニフェジピン

以下の点から、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を可能としてはどうか（改訂案：資料 1－3 別添 4）

- 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（資料 1－3 別添 2 「2. 背景」）。
- 国内外のガイドラインにおいて、ニフェジピン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（資料 1－3 別添 2 「6. 国内外のガイドライン」）。
- 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ニフェジピン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、ニフェジピン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、妊娠初期におけるニフェジピン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。（資料 1－3 別添 2 「5. 臨床使用に関する報告」及び資料 1－3 IV. 「2. 臨床使用に基づく情報」）
- 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（資料 1－3 別添 2 「6. 国内外のガイドライン」）。