

調査結果報告書

平成 23 年 6 月 13 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
〔備考〕	特になし
〔調査担当部〕	安全第二部

II. これまでの経緯

1. 国内における状況

ニフェジピンカプセルは、昭和 51 年 10 月に販売が開始され、現在、「本態性高血圧症」、「腎性高血圧症」及び「狭心症」の効能・効果を有する Ca 拮抗薬である。昭和 60 年 8 月からはカプセルと同様の薬効である同 L 錠、平成 10 年 6 月からは同 CR 錠が販売されている（同 CR 錠の効能・効果は「高血圧症」、「腎実質性高血圧症」、「腎血管性高血圧症」、「狭心症」及び「異型狭心症」である。）。

ニフェジピン（以下「本剤」という。）の「使用上の注意」の「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が記載された背景については、承認申請時に提出されたラット、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である。

本剤の承認時から「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が禁忌とされてきたが、平成 19 年 2 月に社団法人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」（別添 2）が厚生労働省医薬食品局安全対策課に提出されたことを踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構」という。）は、本剤における当該禁忌事項の解除の妥当性について検討を行った。

2. 海外における状況

米国、英国、カナダ、オーストラリア等における本剤の添付文書の記載状況を確認した（別添 3）。

米国においては、妊婦は禁忌に設定されていない。マウス、ラット及びウサギにおいて胚毒性、胎盤毒性、胎児毒性、催奇形作用が示され、ヒトでは、周産期の仮死、帝王切開、未熟児、子宮内胎児発育不全などの報告はあるが、出生前のリスクが明確になっていないため、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下「FDA」という。）による薬剤胎児危険度分類基準（FDA

Pregnancy Category) では、カテゴリーC (動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされており、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物) とされている。

また、英国においては、妊娠 20 週未満の妊婦への投与は禁忌となっているが、妊娠 20 週以降は、他の確立された治療法でも効果が現れない場合、リスクベネフィットを勘案の上使用することとされている。

カナダにおいては、動物試験で胎児奇形と妊婦への悪影響が報告されていることより、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌である。

オーストラリアにおいても、妊婦は禁忌であるが、オーストラリア薬物評価委員会 (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC) における胎児危険度分類 (Prescribing medicines in pregnancy - An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) では、カテゴリーC (催奇形性はないが、薬理作用によって胎児や新生児に可逆的な障害を与える、または与える可能性がある薬物) とされている。

なお、本剤の開発、製造会社であるバイエル薬品株式会社に対して、社団法人日本産科婦人科学会から妊娠 20 週以降における妊婦に対する本剤投与の可能性について検討すべきとの申し入れがあった。また、オーストラリア等からの要望もあることから、それを受けて当該企業において再検討の結果、平成 18 年 6 月に、妊娠 20 週未満を禁忌とするよう Company Core Data Sheet が改訂されている。本改訂に基づき、妊娠 20 週から分娩までの投与について禁忌事項の改訂等が申請されており、英国、ドイツ、スペイン、ポルトガル、デンマーク、スウェーデン、ニュージーランド、コロンビア、アルゼンチン、ブラジル等で承認されている (平成 23 年 2 月現在)。

III. 機構における調査

1. ニフェジピンの妊婦への使用に関する公表文献等、関連ガイドライン

(1) 公表文献等

本剤の妊婦への使用に係る安全性に関する文献について、動物試験に関する文献 12 報、臨床研究等に関する文献 41 報を収集・調査した (別添 4)。主なものは以下のとおりである。

ア 動物試験

本剤の承認申請時において、提出されたラット及びマウスの主な催奇形性試験 2 報の概要を以下に示す。

- 妊娠中期の ICR マウス (妊娠 7~12 日、各群 21~23 匹) 及び Wistar ラット (妊娠 9~14 日、各群 21~34 匹) にニフェジピンを経口投与 (0、10、25 及び 100 mg/kg/日) し、母動物及び胎児に対する影響を検討した。さらに妊娠マウス (各群 2~11 匹) 及び妊娠ラット (各群 3~12 匹) にニフェジピンを経口投与 (100 mg/kg/日若しくは 10、25、50 mg/kg/日) し、胎児に対する影響を検討した。なお、10mg/kg/日は 1 日臨床投与量の約 20 倍に相当する量である。

母動物に対する影響

マウスにおいて体重に変化は見られなかったが、ラットでは 100 mg/kg/日投与群で体重減少が見られた。

胎児に対する影響

マウスにおいて 100 mg/kg/日投与群で死亡数、異常匹数及び骨格異常の有意な増加が見られ、外表異常は口蓋裂、乏指、下顎短小、内反足、短尾、乏趾、多指及び血腫が認められた。また 25 mg/kg/日以上投与群で胎児の体重減少が認められた。

ラットにおいて 100 mg/kg/日投与群で死亡数及び異常匹数の増加と胎児体重及び尾の減少が見られ、外表異常として乏指、短尾及び多趾が認められた。骨格検査では、すべての投与群で、変異匹数が有意に増加した。

育成児に対する影響

マウス、ラット共に 100 mg/kg/日投与群で出生児数が減少した。また、ラットの 25 mg/kg/日投与群での育成中の死亡数が増加した。

さらに、最も変化の起こりやすい過敏期（マウス：妊娠 10～12 日、ラット：妊娠 12～14 日）に本剤を投与（マウス：25 及び 50mg/kg/日、ラット：10、25 及び 50 mg/kg/日）した結果、マウスでは 50 mg/kg/日投与群に胎児の体重減少と異常匹数の増加が認められた。ラットでは 25 mg/kg/日以上投与群で異常匹数の増加と 50mg/kg/日投与群で死亡胎児数の増加が認められた。よって、マウスは 25 mg/kg/日以下、ラットは 10 mg/kg/日以下において児の外表、死亡、体重、尾長、骨格及び生後発育に影響を及ぼさないと考えられた。¹

- 妊娠 Wistar ラット（各群 15 匹）に、妊娠 16 日から 20 日までの間、本剤を経口投与（0、3、10、30 及び 100 mg/kg/日）し、妊娠 20 日に切開分娩させ、母動物及び胎児に対する影響を検討した。10mg/kg/日以上を投与された母動物は、本剤投与期間中及び全妊娠期間中とも対照群と比較して用量相関的に体重増加は抑制され、明らかな障害（胃腸障害、立毛、傾眠症状及び運動失調）は 100 mg/kg/日投与群で認められた。平均胎児重量は、10 mg/kg/日以上投与群で有意に低かった。奇形の発生率は 100 mg/kg/日投与群で有意に高かった。3 及び 10 mg/kg/日投与群においても奇形は生じたが、ラットで生じる可能性がある典型的奇形（指趾欠損（特に短指））ではなく、自然発生的な奇形と考えられたことから、母動物に明らかに毒性作用が認められる 100 mg/kg/日という非常に高用量において、胎児への催奇形性が生じるものと考えられた。²

その他、本剤の承認時以降に公表されているラットの生殖試験の概要を以下に示す。

- 妊娠ラット（各群 10 匹前後）を用いて、妊娠 7 日～17 日まで 11 日間連続経口投与（0、12.5、25、50 及び 100 mg/kg/日）し、またラット器官形成期を 3 分割（妊娠 7～10 日、10～13 日、13～16 日）し、100 mg/kg/日を投与した場合の胎児の発生に及ぼす影響を検討した。結果、母動物は、連続投与の場合、100mg/kg/日投与群で半数以上死亡し、50mg/kg/日以上投与群では体重抑制が認められた。分割投与では母動物の死亡は見られなかったが、体重抑制が見られた。胎児への影響として、胎児致死作用は 50 mg/kg/日以上の投与群で認められ、その感受期は妊娠 7～10 日であることが示唆された。外表異常は、連続 100 mg/kg/日投与群で有意に多く、短肢、欠指及び短尾であった。胎児発育抑制は 50 mg/kg/日以上投与群で認められ、25 mg/kg/日以下の投与群では胎児への影響は認めら

れなかった。³

また、他に多くの動物試験が行われ、その結果が報告されている。「Drugs in Pregnancy and Lactation」(Briggs GG ら, 2008, 8th ed) の動物試験の該当部分を以下に抜粋する。⁴

「生殖毒性の試験は、マウス、ラット、ウサギで行われている。ニフェジピンはラットとウサギにおいて催奇形性があり(フェニトインで報告されている指の奇形に類似)、その作用は子宮の血流が悪くなることにより引き起こされると考えられている。他の毒性としては、マウス、ラット、ウサギで、体重あたりのヒト最大投与量の3.5から42倍の投与量、または体表面積あたりのヒト最大投与量以上またはそれ以下の量において胚、胎児毒性が報告されている。これらの毒性には胎児の発育遅延(マウス、ラット、ウサギ)、肋骨の異常(マウス)、口蓋裂(マウス)、胚・胎児死亡(マウス、ラット、ウサギ)、妊娠期間の延長と新生児生存率の低下(ラット、他の種では評価されていない)が含まれている。また、サルにおいて胎盤の縮小と絨毛膜絨毛発育不全が体表面積あたりのヒト最大投与量と同等の量またはそれ以下の量で認められている。」

イ 臨床研究等

催奇形性に関する疫学研究として、第1三半期の使用に係る前向きコホート研究は2報、後ろ向きコホート研究は1報であった。

- カナダ、米国等の催奇形性物質情報サービス(Organization of Teratogen Information Services, OTIS)による調査では、Ca拮抗薬を第1三半期に使用した妊婦を登録し、催奇形性を調査した。調査の結果、78例の妊婦が登録され、うち本剤を使用した例は34例であった。奇形発生率において、Ca拮抗薬投与群(3%)と催奇形性のある物質に曝露していない対照群(0%)の間に有意差は認められなかった。⁵
- ヨーロッパの催奇形性物質情報サービス(European Network of Teratology Information Service, ENTIS)による調査では、Ca拮抗薬を第1三半期に使用した妊婦299例の転帰を前向きに調査した。うち本剤を使用した例は76例含まれていた。奇形発生率において、Ca拮抗薬投与群(3.5%)と催奇形性のある物質に曝露していない対照群(1.9%)との間に、有意差は認められなかった。⁶
- スウェーデンの出生登録データベース(Swedish medical birth register)において、妊娠初期(主に妊娠第1三半期)における降圧薬の使用と出生児の先天性奇形との関連性について、妊娠初期に降圧薬を使用していた妊婦1418例を対象に後ろ向きコホート研究を行った。その結果、降圧薬(ACE阻害薬、βブロッカー、Ca拮抗薬(うち本剤は53例))の使用により、有意に心血管奇形のリスクの増加が認められた(オッズ比:2.59 95%信頼区間:1.92-3.51)。また、Ca拮抗薬単独使用による心血管奇形発現例数は3例であった。⁷

また、第1三半期の使用に関連する報告として、以下に概要を示す。

- 軽度～中等度高血圧のため本剤を妊娠12週から34週に投与された妊婦から出生した

児の奇形率などを、生後 18 か月にわたり聞き取り調査した。結果、生後 18 か月の時点で、本剤を投与された母体から出生した児 94 例の死亡数、奇形を有する児の人数、病気を有する児の人数、身体的成長、言語機能等は、治療を受けていない母体から出生した児 96 例と比較して差は認められなかった。⁸

妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009 (日本妊娠高血圧学会編) によると、妊娠高血圧症候群に対して第一に使用が推奨されている降圧薬は、ヒドララジンの経口投与若しくはメチルドパの経口投与 (効果不十分の場合、第二選択薬としてヒドララジン (静注) 若しくはニカルジピン (持続静注)) である。また、高血圧合併妊娠において、妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパである。⁹そこで、妊娠の第 2 三半期以降の本剤の有効性及び安全性に関しては、既存の治療と本剤投与における比較試験を中心に調査した。以下に主な報告の概要を示す。

- 妊娠 26~36 週の重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした、本剤とヒドララジンの無作為化比較試験。本剤投与群 (10mg カプセルを舌下、20 分後も血圧 \geq 160/110 であればさらに 20~40 分後に再投与。その後 10mg/6hr 経口投与:24 例) ではヒドララジン投与群 (6.25~12.5mg 静脈内投与、24 時間後血圧 $<$ 160/100 なら、80~120mg/日経口投与:25 例) と比較して、良好に血圧コントロールされた患者が多かった。また、妊娠延長期間も本剤投与群では 15.5 日であり、ヒドララジン投与群の 9.5 日より長い傾向が認められた。新生児の NICU での管理期間も本剤投与群が有意に短く、胎児機能不全は、本剤投与群で 1 例、ヒドララジン投与群では 11 例の発症を認め、有意に本剤投与群で少なかった。¹⁰ なお、本邦ではニフェジピンカプセルの舌下投与 (カプセルをかみ砕いた後、口中に含むか又はのみこませること) は適応外であり、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので用いない。
- 高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期のリスクを評価している無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った (1966 年 12 月~1997 年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む)。解析の結果、第 3 三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下または経口投与の無作為化比較試験が 12 報 (570 例) 収集された。各試験において、治療薬群は、本剤 (経口または舌下)、ラベタロール、メチルドパ、ウラピジル及び ketanserin 群、対照群はヒドララジン及び diazoxide 群であった。うち本剤の比較試験は 4 報含まれていた。12 報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。しかし、新生児徐脈に関しては、ラベタロールの試験のみでの解析であった。また、本剤投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、本剤投与群は対照群 (ヒドララジンのみ) と比較して、母体において追加治療を必要とする例が有意に少なかった。両群で母体の低血圧の発現に差は認められなかった。¹¹
- 妊娠 20 週以降の重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした本剤とヒドララジンの無作為化比較試験。本剤投与群 (8 mg を舌下投与:65 例) とヒドララジン投与群 (5~10 mg を静脈内投与:61 例) で有効性及び安全性を比較検討した。結果、本剤投与群の方が良好

な血圧コントロールを維持するのに必要な薬剤投与回数は少なく、次の血圧再上昇までの時間は長かった。目標血圧に達する時間は両群で差はなかった。副作用の発現は重症のものではなく、母体に頻脈、頭痛が発現したが、両群で差は認められなかった。新生児においてもアプガースコアの値に差は認められなかった。¹² なお、日本ではニフェジピンカプセルの舌下投与は適応外であり、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので用いない。

- 妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドララジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験（1966年～2002年9月に公表）を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21報が条件に一致し、主に本剤、ヒドララジン、ラベタロール、ketanserin、ウラピジル、エボプロステノール及び isradipine の比較試験であり、このうち、ヒドララジンと本剤の比較試験が8報含まれていた。ヒドララジン投与群は本剤及び isradipine 投与群と比較して、母体の持続的な重症高血圧、母体の低血圧の発現に有意差は認められなかった。しかし、胎児心拍数への悪影響についてはヒドララジン投与群で有意に発現が多かった。死産については両群で差は認められなかった。¹³
- 妊娠中の重症高血圧患者を対象に、多種の降圧薬の効果を比較検討するため、無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った。結果、24報が条件に一致し、うち Ca 拮抗薬とヒドララジンの比較試験が6報含まれていた。血圧制御困難例は Ca 拮抗薬投与群の方が有意に少なく、ヒドララジンと本剤のみとの比較においてもヒドララジン投与群より有意に少なかった。母体の副作用や胎児心拍数減少、胎児及び新生児の死亡において、有意差は認められなかった。¹⁴

また、本剤投与後の母体及び胎児の血流に関する報告があり、以下に主な報告の概要を示す。

- 第3三半期の高血圧の妊婦を対象に、本剤舌下投与群9例とプラセボ投与群9例の子宮胎盤血流量への影響を比較検討した。測定は投与前と投与後30、60分の3回行われた。結果、投与後において本剤投与群では血圧が下がったにもかかわらず、プラセボ群と子宮胎盤血流量を比較したところ、血流量に差は認められなかった。¹⁵
- 第3三半期の軽症妊娠高血圧の妊婦を対象に、メチルドパと本剤投与時の母体と胎児の血流力学を調査した前向きコホート研究。メチルドパ投与群28例（投与量範囲750～2000 mg/24h）、本剤投与群28例（徐放錠20～60 mg/24h）、対照群である健康妊婦28例で比較検討した。結果、子宮の動脈速度波形係数は、対照群と比較して、本剤投与群のみ有意に改善した。また両薬剤共に臍帯動脈、胎児中大脳動脈への影響は認められなかった。また両薬剤は母体血圧、脈拍を正常化させた。¹⁶

さらに、本剤を妊婦に投与するにあたり注意しなければならない事項として、硫酸マグネシウム水和物の注射剤との併用が挙げられることから、当該事項に関する症例報告の概要を以下に示す。

- 子宮収縮抑制のため、妊娠32週の妊婦に本剤投与後、硫酸マグネシウム水和物を静脈内投与したところ、四肢の痙攣様の動作が出現し、嚥下困難、奇異呼吸を発現した。中

止後に症状は改善した。¹⁷

- 高血圧のため、妊娠 28 週の妊婦に本剤及び硫酸マグネシウム水和物の注射剤を同時に投与したところ、発汗、潮紅、頭部及び四肢の挙上困難、奇異呼吸を発現、筋肉は完全に麻痺し、中止後改善した。¹⁸

以上の 2 報によると、マグネシウムは本剤同様、骨格筋と平滑筋におけるカルシウムイオンの細胞内流入を抑制すると考えられており、さらにアデニル酸シクラーゼの活性により cAMP を増加させ、細胞内カルシウムを減少させる。細胞内マグネシウムはカルシウム依存性 ATPase を刺激し、この ATPase が筋小胞体によるカルシウム取り込みを促進する結果、筋収縮に利用できるカルシウムは減少する。よって神経筋遮断作用の増強が発現すると考えられている。

(2) 関連ガイドライン

ア 国内ガイドライン

妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009 (日本妊娠高血圧学会編) において、妊娠高血圧症候群 (妊娠 20 週以降、分娩後 12 週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないもの、pregnancy induced hypertension、以下「PIH」という。) の患者に降圧療法が推奨される状態として、以下の記載がある。⁹

「軽症高血圧の PIH 妊婦に対し、原則として降圧薬療法を控える。重症高血圧の PIH に対しては母体脳血管障害の防止と早期発症型の妊娠継続を図るためにも降圧薬療法が必要である。」

そして、PIH 管理の基本の項の高血圧薬物療法②に、妊婦に対して使用する降圧薬として以下の記載がある。

「第一選択薬のヒドララジン (経口)、あるいはメチルドパ、効果が不十分な場合には、第二選択薬としてヒドララジン (静注)、あるいはニカルジピン (持続静注)、もしくはニフェジピン (長時間作用型錠剤; 本邦妊婦禁忌薬)、ラベタロールに変更するか、またはラベタロール (経口) あるいはニフェジピン (経口) を第一選択薬に追加して用いる。ただし、重症妊娠高血圧症候群 (PIH) に対する有益性が明らかなニフェジピン錠、ならびにラベタロールの投与に際しては、わが国では禁忌薬であるので十分な説明と同意が求められ、特に前者では過度な降圧にならないよう管理することが重要である。」

また、高血圧合併妊娠 (妊娠前または妊娠 20 週以前に 140/90mmHg 以上の高血圧を認め、分娩後も 12 週以降に高血圧が持続する場合) の管理においては、以下の内容が推奨されている。

1. 降圧療法開始の判断は血圧の重症度、臓器障害の合併の有無によって異なる。
 - ・軽症高血圧 (血圧 140~160/90~100mmHg) で臓器障害のない一次性高血圧は経過観察してもよい。
 - ・重症高血圧例 (160~180/110mmHg 以上) では降圧薬投与を考慮し、軽症高血圧を降圧目標とする。

- ・臓器障害のある高血圧合併妊娠の場合は、重症高血圧および軽症高血圧でも降圧薬投与を考慮し、140/90mmHg未満（110～140/80～90mmHg）を降圧目標とする。
- 2. 妊娠初期から長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパが推奨される。
- ・妊娠中期以降または第二選択薬としては $\alpha\beta$ ブロッカー、Ca拮抗薬を考慮してもよいが、ニカルジピン注以外は添付文書上妊婦禁忌であり、十分な説明と同意が必要である。」

なお、当該ガイドラインにおいて、重症PIHの薬剤療法の選択肢の一つとして本剤が挙げられているが、血圧低下と胎児機能不全に注意との情報が記載されている。

産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編）においては、D. 妊娠中期・後期の異常・処置の「CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは？」の項に、2. 入院後の管理として、メチルドパ、ヒドララジン以外に、以下の記載がある。

19

「ニフェジピン、ラベタロール、ニカルジピンの経口投与も妊娠高血圧腎症時の降圧に有効で妊婦にも比較的安全に使用できる。しかし、保険適用はなく添付文書中では妊婦への投与は禁忌となっている。したがって、これら薬剤はインフォームドコンセント後に使用する。」

高血圧治療ガイドライン 2009（日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編）においては、第9章女性の高血圧の項の【妊娠に関連した高血圧】において、「主たる降圧薬はメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロールである。必要により、慎重にかつ患者との十分なインフォームドコンセントのもとにCa拮抗薬を用いる。」²⁰と記載されている。

イ 米国ガイドライン

米国心肺血液研究所（National Heart Lung and Blood Institute、NHLBI）の関連組織である米国高血圧教育プログラム（National High Blood Pressure Education Program、以下「NHBPEP」という。）の報告によると、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパとされ、メチルドパの認容性が悪ければ、代替薬としてラベタロールを選択するとなっている。また、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧症の治療として、一般的に使用されるのはヒドララジンの静脈内又は筋肉内投与である。本剤の経口投与も使用されるが、即効性製剤（液状の内容物を含むカプセル剤）は、高血圧又は緊急高血圧の適応を有しておらず、推奨しないとの記載がある。²¹

米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists、以下「ACOG」という。）の妊娠中の高血圧に関するガイドラインでは、妊娠中の高血圧にはメチルドパの投与が推奨されており、その代替薬として、ラベタロールが記載されている。Ca拮抗薬は限られた経験のもと使用されているとの記載で、特に本剤の使用について記載はない。²²また、同学会の妊娠高血圧腎症と子癇の診断、管理に関するガイドラインにおいても、妊娠高血圧腎症にはヒドララジン若しくはラベタロールの静注が推奨されており、本剤の記載はない。²³

米国合同委員会（Joint National committee、JNC）による高血圧の予防、発見、診断及び治療に関する第7次報告においては、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパの投与である。

Ca拮抗薬は大奇形のリスクは上昇させないが、データは限られたもので、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧の治療として選択薬ではあるが賛否両論である旨が記載されている。

24

ウ 欧州ガイドライン

欧州高血圧学会 (European Society of Hypertension、ESH)、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology、ESC) による高血圧管理ガイドラインにおいては、妊娠中の高血圧症の項に、重症でない高血圧症では、経口投与によるメチルドパ、ラベタロール、Ca拮抗薬及び(頻度は低い)βブロッカーが選択される。また、緊急の治療が必要である場合、ラベタロール静脈内投与やメチルドパ又は本剤の経口投与が推奨されている。²⁵

エ 英国ガイドライン

英国の関連学会等 (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health、NCC-WCH) がまとめた、妊娠中の高血圧疾患管理のガイドラインでは、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性にはラベタロールが第一選択として使用される。妊婦、胎児及び新生児に対する副作用プロファイルを考慮した上で、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性に、ラベタロール以外の降圧薬の使用を提示することとしている。そのラベタロールの代替薬には本剤及びメチルドパが含まれる。また、救命医療下の重症高血圧には、降圧薬の投与経路における利点は明らかになっていないが、ラベタロールの経口又は静脈内投与、本剤の経口投与及びヒドララジンの静脈内投与が推奨されている。²⁶

英国高血圧学会 (British Hypertension Society、以下「BHS」という。) による高血圧管理ガイドラインでは、妊娠中の高血圧にはメチルドパが選択され、Ca拮抗薬 (特にニフェジピンの徐放製剤)、ヒドララジン及びラベタロールは第二選択薬である。²⁷

オ カナダにおけるガイドライン

カナダ産科婦人科学会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada、以下「SOGC」という。) による妊娠中の高血圧疾患の診断・教育・管理ガイドラインでは、重症の場合、ラベタロール、ニフェジピнкаプセル、ニフェジピン Intermediate錠及びヒドララジンが選択薬としてあげられ、ニフェジピンと硫酸マグネシウムは同時期に使用は可能であるとの記載がある。重症でない場合は、メチルドパ、ラベタロール、他のβブロッカー (アセプトロール、メトプロロール、ピンドロール及びプロプラノロール) 及びCa拮抗薬 (ニフェジピン) が用いられる。²⁸

カ オーストラリア・ニュージーランドにおけるガイドライン

オーストラリア・ニュージーランドの関連学会である Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (以下「SOMANZ」という。) による、妊娠中の高血圧疾患の管理ガイドライン 2008 では、妊娠高血圧における重症高血圧の緊急治療には、ラベタロール、本剤、ヒドララジン及び diazoxide が選択薬である。維持治療においては、第1選択薬としてメチルドパ、ラベタロール及びオクスプレノロール、第2選択薬としてヒドララジン、本剤及びブ

ラゾシンである。²⁹

(3) 国内の使用状況

ア 旧日本妊娠中毒症学会（現日本妊娠高血圧学会）が平成7年に59施設を対象に行った重症妊娠中毒症ケースカード調査では36施設から回答があり、そのうち重症654例及び軽症652例について分析したところ、使用された薬剤は、ヒドララジン153例、Ca拮抗薬131例、硫酸マグネシウム71例、 $\alpha\beta$ （ β ）ブロッカー60例等であった。³⁰また、同学会が平成11年に90施設を対象に行った妊娠中毒症薬物療法の実態調査では70施設から回答があり、重症妊娠高血圧症例に対して、約60%の施設でCa拮抗薬や $\alpha\beta$ ブロッカーが選択されている実態が明らかになった。³¹

イ 平成17年及び平成18年において産婦人科医及び内科医を対象に、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の選択、Ca拮抗薬の使用に対する医師の考え及び経験を調査するためのアンケート調査が報告されている。産科医からの回答115通、内科医からの回答50通を用いて解析した結果、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の第一選択として多かったのは、産婦人科医でヒドララジン経口製剤であり、次にメチルドパ経口製剤であった。一方内科医ではメチルドパ経口製剤、ヒドララジン経口製剤の順であり、第3選択薬以降では産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬並びに $\alpha\beta$ ブロッカーの回答が多かった。妊娠前から高血圧症である妊婦への対応については、産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬が最も多く、次いで $\alpha\beta$ ブロッカー、 β ブロッカー、 α ブロッカーの順であった。妊娠中の高血圧に対するCa拮抗薬の使用に関する考えの調査においては、妊娠中の高血圧に対してCa拮抗薬を使用すると回答した医師は全体の67%であった。Ca拮抗薬を使用すると回答した場合、種類についても質問した結果、最も多かったのは「短時間作用型Ca拮抗薬徐放性製剤」であった。

使用経験については、Ca拮抗薬は、どの製剤においても60%以上の医師は重症時に使用し、大部分が入院時であった。そして半数以上の医師が患者に禁忌であることを説明し、同意を得た上で処方しているとの報告であった。³²

ウ 全国の大学医学部附属病院及び日本産科婦人科学会周産期登録施設のうち、2007年現在、分娩を実際に取り扱っている208施設を対象として、妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関するアンケート調査を実施した。129施設からの回答を解析したところ、Ca拮抗薬の使用について、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は97%にのぼり、選択するとされた医薬品は、本剤、ニカルジピン及びアムロジピンの順に多かった。同様に、 $\alpha\beta$ ブロッカーの使用については、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は75%であり、選択するとされた医薬品は、プロプラノロール、プラゾシン、ラベタロール、アテノロール、メトプロロール等であった。³³

エ 健康保険組合のレセプトデータ（（株）日本医療データセンター提供）を用いて本剤の処方を受けた女性について集計を実施した。平成17年1月から平成20年12月の間に本剤が処方された10～50歳の女性398名（平均年齢40歳）のうち、本剤処方月または前後1か月に産婦人科を受診した166名（平均年齢37歳）を対象者に設定した。（注：レセプトデータは「妊婦」を示す情報を持たないため、産婦人科を受診者は妊婦の可能性が高いと考え代替指標とした。）対象者のうち、本剤処方月または前後1か月に「妊娠高血圧症」関連の診断名（ICD-10

病名)が付与された人は87名(52.4%/166名)であった。(ICD-10病名の内訳;O13明らかなたんぱく<蛋白>尿を伴わない妊娠高血圧(症)、O14明らかなたんぱく<蛋白>尿を伴う妊娠高血圧(症)、O16詳細不明の母体の高血圧(症))

2. 国内副作用報告の集積状況

昭和63年以降平成23年4月30日までに企業が当局に報告した国内副作用報告を対象として、妊婦における本剤投与例を抽出した(別添5)。結果、6例の集積があり、2組4例は親子症例であった。児の奇形の症例集積は認められなかった。

母体に横紋筋融解が発現した症例が1例認められた。1組目の親子症例は、母親が混合型妊娠中毒症のため入院し、その後、血圧が上昇したため本剤の投与を開始した。投与開始後、常位胎盤早期剥離のため緊急帝王切開により男児を出産し、その男児に一過性多呼吸、低血糖、高ビリルビン血症が認められた。また、2組目の親子症例は胎児ジストレス症候群により、帝王切開、早産児となった症例であった。残りの1例は、母親が妊娠前から妊娠32週相当まで本剤を服用し羊水過少、子宮内胎児死亡が発現した症例であった。

機構は、海外における添付文書記載状況、公表文献、国内外の関連ガイドライン並びに国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下のとおり考える。

臨床現場における妊婦の高血圧症に投与可能な薬剤が限定され、妊娠継続が不可能となり胎児の予後を懸念しつつも早産に至らざるを得ない状況があることを考慮した上で、以下の理由から、本剤の使用に関する現状の妊婦に係る禁忌事項を改訂し、妊娠20週以降の妊婦禁忌を解除することが妥当であると判断した。

- ① 欧米において、本剤は妊婦への投与が一律に禁忌となっておらず(米国は妊婦禁忌の規定はなく、英国、ドイツ等では妊娠20週未満を禁忌)、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされていること。
- ② 公表文献を調査した結果、動物試験では胎児に奇形等が認められたが、ヒトでの疫学研究では、ニフェジピンを含むCa拮抗薬の奇形発生率は、催奇形性のある物質に曝露していない対照群と比較して、差が認められなかったこと。器官形成期を過ぎての使用についても、本剤の投与は、既存の治療法との比較において、有効性及び安全性が高いもしくは同等であること。
ただし、ヒトでの疫学研究の報告は少ないことから、安全サイドに立って、ヒトの器官形成期を十分過ぎた妊娠20週(妊娠前期)未満の妊婦に対しては引き続き本剤の使用は禁忌とすることが妥当と考えられること。
- ③ 国内外の関連ガイドラインにおいて、本剤は妊婦の降圧治療の選択薬となっていること。
- ④ 国内における使用実態として、多くの施設で使用されており、臨床上の必要性が一定程度認められること。
- ⑤ 国内の副作用報告を確認した結果、先天異常に係る副作用は報告されていないこと。
- ⑥ 高血圧により、子癇や切迫早産に至る場合も想定され、硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する機会が多いと考えられることから、併せて硫酸マグネシウム水和物の注射剤

との併用における注意喚起をすることが妥当であること。

上記の機構の判断は、専門委員より概ね妥当と評価された。また、専門協議において以下の意見が示された。

- ・ 禁忌の対象範囲を妊娠 20 週より狭めても良いのではないか。
- ・ 本剤は急速に効果を現すため、胎児胎盤循環への影響が懸念されることから、短時間作用型を長時間作用型と同列に扱うことへの懸念を覚える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のように考える。

- ・ 禁忌の対象範囲について

ヒトにおいて、器官の基本的な形態が分化を始めるのは、受精から 2 週間を過ぎた頃（妊娠 4 週に入った頃）であり、完成に要する期間は約 4 週とされるので、妊娠 7 週の終わり、すなわち妊娠 2 か月の終わりには器官の基本的な形成は完了する。しかし、妊娠 3、4 か月においても性分化への影響などがあるとされている。³⁴

機構で調査した範囲において、器官形成期における本剤の投与に係る疫学研究では、本剤の投与により奇形発生率に差は認められないとの報告があるものの、解析の対象となった例数が少ないなど、本剤のヒトでの催奇形性に関する懸念を払拭するに足る情報が現時点において十分得られているとは必ずしも言えない。また、妊娠週数については、最終月経から計算されるが、月経周期が不規則な女性の場合などはずれが生じてくるおそれもあり、正確な妊娠週数が明確ではないケースもあり得ることなども考慮すると、器官形成期を十分に過ぎた妊娠 20 週以降（妊娠後期）を禁忌の対象から外すことが妥当と判断した。なお、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、また、本剤の使用が見込まれる妊娠高血圧症候群の定義は、妊娠 20 週以降、分娩後 12 週まで高血圧がみられる場合とされていることから、当該禁忌の対象範囲の設定は妥当と考えられる。

- ・ 剤形毎の注意喚起の必要性について

Brown MA らの報告によると、長時間作用型ニフェジピン錠と短時間作用型のニフェジピンカプセルを用いて、重症妊娠高血圧に対する有効性及び安全性を比較検討した。妊娠 20 週以降の妊婦に血圧が 170/110mmHg 以上であれば 10mg ニフェジピン錠、10mg ニフェジピンカプセルを無作為にそれぞれ 33、31 例に投与した。結果、投与 45、90 分後において、カプセル剤投与群は錠剤投与群と比較して有意な母体の血圧降下、心拍数上昇が認められた。また、カプセル剤投与群において、副作用である母体の低血圧の発現例が有意に多かった。胎児への影響については、胎児ジストレスの発現は両群で 3~4% であり、有意差は認められなかった。³⁵

短時間作用型ニフェジピンによって母体に過度の血圧低下が認められ、その結果、胎児への影響は長時間作用型ニフェジピンと変わらないものの、胎児胎盤循環の低下は十分に想定される。

よって、本剤の投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照し、急激かつ過度の血

圧低下とならないよう、長時間作用型ニフェジピンの使用を基本とし、各製剤の剤形の特徴を十分に理解した上で投与するよう注意喚起をする必要があると判断した。

IV. 総合評価

機構は、本剤について、以下のとおり添付文書の「使用上の注意」を改訂することが妥当であると判断した。

【改訂案】ニフェジピン

現行	改訂案						
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]</p> <p>(3) 略</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人 [妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]</p> <p>(3) 略</p>						
<p>【相互作用】 併用注意</p>	<p>【相互作用】 併用注意</p> <table border="1" data-bbox="560 183 719 1379"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 1093 600 1379">薬剤名等</th> <th data-bbox="560 584 600 1093">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="560 183 600 584">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="600 1093 719 1379">硫酸マグネシウム水和物(注射剤)</td> <td data-bbox="600 584 719 1093">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。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</td> <td data-bbox="600 183 719 584">併用により降圧作用や神経筋伝達遮断作用が増強されると考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	硫酸マグネシウム水和物(注射剤)	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。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	併用により降圧作用や神経筋伝達遮断作用が増強されると考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
硫酸マグネシウム水和物(注射剤)	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。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	併用により降圧作用や神経筋伝達遮断作用が増強されると考えられている。					
<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <p>(1) 妊婦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。 [動物実験で催奇形性が報告されている。]</p>	<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>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。]</p> <p>(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。]</p>						

引用文献一覧

- 1 浜田祐二ら. BAYa1040 の胎仔の発生ならびに生後発育におよぼす影響. 1971, 社内資料
- 2 L. Machemer. BAYa1040 (Nifedipine) のラット周産期および授乳期投与試験 第I報: 周産期投与試験. 1975, 社内資料
- 3 福西克弘ら. Nifedipine のラット胎仔におよぼす影響について. *診療と新薬*, 1980, 17, 2245-2256
- 4 Briggs GG et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1302-1305
- 5 Magee LA et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174, 823-828
- 6 Weber-Schoendorfer C et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*, 2008, 26, 24-30
- 7 Lennestal R et al. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65, 615-625
- 8 Bortolus R et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol*, 2000, 107, 792-794
- 9 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009, メジカルビュー社, 2009
- 10 Fenakel K et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1991, 77, 331-337
- 11 Rubin PC ed. *Handbook of Hypertension. Vol.21: Hypertension in Pregnancy. A review of clinical trials in pregnancy hypertension.* Elsevier Science Ltd, 2000, 221-256
- 12 Aali BS et al. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81, 25-30
- 13 Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 2003, 327, 955-960
- 14 Duley L et al. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Issue1, CD001449
- 15 Lindow SW et al. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988, 95, 1276-1281
- 16 Folic MM et al. Effects of Methyldopa and Nifedipine on Uteroplacental and Fetal Hemodynamics in Gestational Hypertension. *Hypertens Pregnancy. iFirst*, 1-9, 2011
- 17 Snyder SW et al. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161, 35-36
- 18 Ben-Ami M et al. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994, 101, 262-263
- 19 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011, 日本産科婦人科学会事務局, 2011
- 20 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 2009
- 21 NHBPEP. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183, S1-S22
- 22 ACOG Committee on Practice Bulletin. Chronic Hypertension in Pregnancy. ACOG practice bulletin No.29. *Obstet Gynecol*, 2001, 98, 177-185
- 23 ACOG Committee on Practice Bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG practice bulletin No.33. *Obstet Gynecol*, 2002, 99, 159-167
- 24 Aram V et al. 7th report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment for High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003, 42, 1206-1252
- 25 Mancia G et al. 2007 Guidelines for Management Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25, 1105-1187
- 26 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy :

-
- the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010
(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf>)
- 27 Williams B et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004, 18, 139-185
- 28 SOGC. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. SOGC clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, No.206, S1-S48
- 29 SOMANZ. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY 2008
(http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf)
- 30 日高敦夫ら. 重症妊娠中毒症の薬物療法【重症妊娠中毒症ケースカード調査 No.6】. *日本妊娠中毒症学会雑誌*, 1998, 6, 203-214
- 31 中本収ら. 妊娠中毒症薬物療法の実態調査報告—特に適応外処方を含めた降圧療法について—. *妊娠中毒症学会雑誌*, 2000, 8, 1-23
- 32 神山紀子ら. 妊婦における高血圧治療薬の産婦人科医と内科医の使用実態調査—カルシウム拮抗薬を中心として—. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2009, 35, 267-280
- 33 吉川裕之ら. 臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究 H18 年度総括・分担研究報告書. 2007, 1-18
- 34 林昌洋ら. 実践 妊娠と薬 第2版. じほう, 2010
- 35 Brown MA et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187, 1046-1050

調査対象医薬品一覧

ニフェジピン

平成 23 年 4 月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
①アダラートカプセル 5mg、同カプセル 10mg	バイエル薬品 (株)	①本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症	①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。
②アダラート L 錠 10mg、同 L 錠 20mg			
③アダラート CR 錠 10mg、同 CR 錠 20mg、同 CR 錠 40mg			
①アタナールカプセル 5、同カプセル 10	東洋カプセル (株)	①本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症	②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。
①アテネラート錠 10mg、細粒 1%	鶴原製薬 (株)		
②アテネラート L 錠 20mg	全星薬品工業 (株)	②本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症	③高血圧症、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。
①カサンミル錠 10mg	サンド (株)		
②カサンミル S 錠 10、同 S 錠 20	株式会社イセイ	③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高血圧症、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。
②キサラート L 錠 10mg、同 L 錠 20mg	日医工 (株)		
②ケパクル L 錠 10、同 L 錠 20	シオノケミカル (株)		
②コリネール L 錠 10mg、同 L 錠 20mg	東和薬品 (株)	③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高血圧症、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。
③コリネール CR 錠 10、同 CR 錠 20、同 CR 錠 40			
②シオペルミン L 錠 10、同 L 錠 20	ニプロジェネファ (株)	③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高血圧症、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。
②トーフラート L 錠 10mg、同 L 錠 20mg			
③トーフラート CR 錠 10mg、同 CR 錠 20mg、同 CR 錠 40mg			
③ニフェジピン CR 錠 10mg [NT]、同 CR 錠 20mg [NT]、同 CR 錠 40mg [NT]			

②ニフェジピンL錠10mg「サワイ」、同L錠20mg「サワイ」	メデイサ新薬(株)	
①ニフェジピンカプセル5mg「サワイ」、同カプセル10mg「サワイ」		
③ニフェジピンCR錠10mg「サワイ」、同CR錠20mg「サワイ」、同CR錠40mg「サワイ」	沢井製薬(株)	
①ニフェスロー錠10mg、同錠20mg	共和薬品工業(株)	
①ニフェラートカプセル5mg、同カプセル10mg	大正薬品工業(株)	
②ニフェラートL錠10、同L錠20		
③ニフェラントンCR錠10、同CR錠20、同CR錠40	全星薬品工業(株)	
②ニレーナL錠10mg、同L錠20mg	株式会社三和化学研究所	
①ヘルラートカプセル10mg、同ミニカプセル5mg	京都薬品工業(株)	
③ヘルラートL錠10、同L錠20		
①ラミタレート錠10mg		
②ラミタレートL錠10mg、同L錠20mg	大洋薬品工業(株)	

<p>①セパミット細粒1% ②セパミット-R細粒2% ③セパミット-Rカプセル10、同-Rカプセル</p> <p>MSD (株)</p>		<p>①本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症</p> <p>②本態性高血圧症 狭心症</p> <p>③本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症</p>	<p>①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>②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。</p> <p>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> <p>③本態性高血圧症、腎性高血圧症：通常成人には、ニフェジピンとして1回10～20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>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回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p>
<p>エマベリン Lカプセル 5mg、同 Lカプセル 10mg、同 Lカプセル 15mg</p> <p>高田製薬 (株)</p>		<p>本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症</p>	<p>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10～15mgを1日2回食後に経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p> <p>狭心症：ニフェジピンとして、通常成人1回15mgを1日2回食後に経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p>

平成 19 年 2 月 27 日

厚生労働省
医薬食品局長 殿

社団法人 日本産科婦人科学会
理事長 武谷 雄三
周産期委員会委員長 岡村 州博

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

ニフェジピンは広く世界で妊娠高血圧症の妊産婦に投与され、その有効性、安全性に関する情報が蓄積されております。我が国では、添付文書上、妊産婦への投与は禁忌事項となっており、その根拠は、動物実験で催奇形性作用および胎児毒性が報告されていることにあります。しかしながら、この薬品は、米国においては妊娠高血圧症候群に対する第一選択薬の一つとして位置づけられており、催奇形性が問題とならない妊娠 20 週以降の高血圧症に対して母体および児の状態を十分にモニターしながら投与することによって報告されている有害事象に適切に対処すれば、本薬剤を使用することにより、妊産婦の高血圧症に対し現状より有効な治療を行うことができると考えられます。

製造元のバイエル薬品に検討を依頼いたしましたところ、世界各国の状況と症例調査の結果、添付文書記載内容の変更申請を行いたいとのことでした。今回の申請につきましては、診療上の必要性に基づいた日本産科婦人科学会よりの依頼によるものでございますことをご配慮の上、ご審議いただきますように、お願い申し上げます。



社団法人 日本産科婦人科学会

〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目3番9号 ツインビュー御茶の水3階
TEL : 03-5842-5452 FAX : 03-5842-5470 E-mail : nissanfu@jsog.or.jp

要約表 (様式)

<p>1. 周産期医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p><input type="checkbox"/>現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	<p>販売名 (一般名)</p>	<p>アダラートカプセル/アダラートL錠/アダラートCR錠、アタナールカプセル/アタナールカプセル5、アテネラート/アテネラートL錠、アロトッピL錠、アロニクスS/ニフェジピンCR錠「サワイ」、アンペクト、エマベリン錠/エマベリンLカプセル、カサンミル/カサンミルS/ニフェランタンCR錠、カルジオブレンカプセル、カルジオルフトL錠、キサラートL錠、クノラミンL錠、ケパクルL錠、コバニフェートL錠、コバラート錠、コリネールL錠/コリネールCR錠、コロジレートカプセル、シオペルミンL錠、セパミットーRカプセル、トローラートカプセル/トローラートL錠/トローラートCR錠、ニフェジピンカプセル(陽進)、ニフェスロー錠、ニフェラートカプセル/ニフェラートL錠、ニレーナ錠/ニレーナL錠、ヘルラート/ヘルラート・ミニ/ヘルラートL錠、マリポロンカプセル、ミルファジン、メノブリジンL錠、ラミタレート錠/ラミタレートL錠、レマール軟カプセル、ロニアンカプセル (ニフェジピン)</p>
	<p>関係企業</p>	<p>バイエル薬品株式会社、東洋カプセル、鶴原製薬、メディサ新薬、沢井製薬、日本新薬、高田製薬、全星薬品、テイコクメディックス、サンド、日本薬品、イセイ、小林薬学工業、小林化工、日医工、メルク製薬、シオノケミカル、日本オルガノン、東和薬品、陽進堂、共和薬品工業、大正薬品工業、三和化学、京都薬品工業、辰巳化学、日本ケミファ、マルコ製薬、大洋薬品、杏林製薬、日本化薬</p>
	<p>剤型・規格</p>	<p>カプセル：5mg、10mg、 L(持効)錠：10mg錠、20mg錠 CR(有核二層)錠：10mg錠、20mg錠、40mg錠</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>カプセル：本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症 L(持効)錠：本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症 CR(有核二層)錠：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</p>

<p>用法・用量</p>	<p>カプセル：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>L（持効）錠： 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。</p> <p>CR（有核二層）錠： 高血圧症、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、必要に応じて漸次増量する。 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。なる、症状に応じ適宜増量するが、最高用量は1日1回60mgとする。</p>
<p>その他</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>この禁忌条項を以下のように変更する。</p> <p>(2)妊娠20週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦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 「動物実験で催奇形作用が報告されている」。</p> <p>この禁忌条項を以下のように変更する。</p> <p><u>(1)妊娠20週未満の妊婦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。[動物実験で催奇形性作用及び胎児毒性が報告されているので、妊娠20週未満の妊婦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。臨床所見では特定の出生前リスクは確認されていない。早産、子宮内発育遅延、周産期仮死や帝王切開の増加が報告されているが、基礎疾患の高血圧又は薬剤性のものが、これらの報告では明らかではない。]</u></p>

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

	<p>その他</p>	<p><u>胎児に対する有害作用を否定できるだけの情報は得られていないので、妊娠 20 週以降の妊婦については、他の降圧療法が有効でなく、本剤の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。また、本剤使用により過度に血圧が低下した場合、母体や胎児に悪影響を及ぼす可能性がある</u> <u>ので、血圧値を注意深く観察すること。治療上の理由から、やむを得ず静注用硫酸マグネシウムと併用する場合には、特に血圧値のモニターを注意深くすること。]</u></p> <p>(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること [母乳中へ移行することが報告されている]。</p> <p>この条項については、変更しない。</p>
	<p>別添 1 の類型</p>	<p>2) 国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、妊婦の必要な効能がないもの。</p> <p>(イ) 妊婦の他の適応もないに該当する。</p> <p>妊婦すべてに対して投与が禁忌とされている。</p>
<p>2. 欧米での承認状況</p>	<p>承認取得国及び承認年月日</p>	<p>Capsule: Germany(1974 Mar 20), Portugal(1974 Dec. 11), Spain(1975 Nov 21), Italy(1976 Apr 28), Ireland(1977 May 25), United Kingdom(1977 Jul 15), Belgium(1978 Mar 01), France(1978,Nov 02) Retard(L tablet): Germany(1981 Jan 30), Ireland(1981 Apr 15), United Kingdom(1982 Feb 12), Switzerland(1982·Dec·02), Italy(1983 Jan 19) CoatCore(CR tablet): United States(1993 Apr 21), Germany(1993 Jul 02), Austria(1995 Mar 24)</p>
	<p>販売名</p>	<p>Capsule: Adalat10, Adalat5 Retard: Adalat Retard, Adalat AR Coat Core:Adalat CC, Adalat EINS</p>
	<p>関係企業名</p>	<p>Bayer Health Care</p>
	<p>剤型・規格</p>	<p>Capsule: 5mg 10mg Retard: 10mg 20mg Coat core: 30mg 60mg 90mg</p>

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名：Nifedipine

	効能・効果	<p>Capsule:</p> <p>Treatment of coronary heart disease; Chronic stable angina pectoris (angina of effort) vasospastic angina pectoris (Prinzmetal's angina, variant angina)</p> <p>Treatment of essential hypertension</p> <p>Treatment of hypertensive crisis</p> <p>Treatment of Raynaud's syndrome (primary and secondary Raynaud's syndrome)</p> <p>Retard:</p> <p>Treatment of coronary heart disease; Chronic stable angina pectoris (angina of effort)</p> <p>Treatment of hypertension</p> <p>Coat Core:</p> <p>Treatment of hypertension</p>
--	-------	---

	<p>用法・用量</p>	<p>Capsule:</p> <p>In coronary heart disease: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily Chronic stable angina pectoris (3 x 5 mg/day) (Angina of effort)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>Vasospastic angina pectoris 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (Prinzmetal's angina, variant angina) (3 x 5 mg/day)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>In hypertension: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (3 x 5 mg/day)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>In hypertensive crisis: 1 nifedipine capsule as a single oral dose Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>For established diagnosis of hypertensive urgency (= <u>without</u> target organ damage): 1 nifedipine capsule as a single oral dose</p> <p>For established diagnosis of hypertensive emergency (= <u>with</u> target organ damage):</p> <p>Primary care: 1 nifedipine capsule as a single oral dose</p> <p>Secondary care: 1 nifedipine capsule as a single oral dose followed by i.v. infusion with nifedipine or nitroglycerine, clonidine, dihydralazine as secondary treatment and i.v. sodium nitroprusside as tertiary treatment.</p> <p>If the effect is insufficient, depending on the reaction of the blood pressure, a further 5 mg or 10 mg dose (1 nifedipine capsule) can be administered after at least 30 min. If the dosage intervals are shorter and/or the dose higher, dangerous hypotensive states can occur.</p> <p>In Raynaud's syndrome: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (3 x 5 mg/day)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p>
--	--------------	--

		<p>Retard</p> <p>In coronary heart disease: 1 Nifedipine 10 mg retard tablet twice daily Chronic stable (2 x 10 mg/day) angina pectoris 1 Nifedipine 20 mg retard tablet twice daily (angina of effort) (2 x 20 mg/day)</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>If there is no adequate therapeutic result after 14 days of treatment with Nifedipine 10 mg retard or Nifedipine 20mg retard a change over should be made to immediate release formulations (nifedipine capsules).</p> <p>In hypertension: 1 Nifedipine 10 mg retard tablet twice daily (2 x 10 mg/day) 1 Nifedipine 20 mg retard tablet twice daily (2 x 20 mg/day)</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>Coat Core</p> <p>In hypertension: 1 Nifedipine CC 30 tablet once daily (1 x 30 mg/day) 1 Nifedipine CC 60 tablet once daily (1 x 60 mg/day) 1 Nifedipine CC 90 tablet once daily (1 x 90 mg/day)</p> <p>In general therapy should be initiated with 30 mg once daily. Depending on the severity of the disease and the patient's response the dose can be increased in stages up to 120 mg once daily.</p>
--	--	---

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

	その他	<p>Contraindications:</p> <p>Nifedipine (Capsule, Retard, or Coat Core) must not be used in cases of known hypersensitivity to nifedipine or to any of the excipients.</p> <p><u>Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20 and during breastfeeding.</u></p> <p>Nifedipine must not be used in combination with rifampicin because no efficient plasma levels of nifedipine may be obtained due to enzyme induction.</p> <p>Special warnings and precautions for use:</p> <p>Caution must be exercised in patients with very low blood pressure (severe hypotension with systolic pressure less than 90 mmHg), in cases of manifest heart failure and in the case of severe aortic stenosis.</p> <p><u>There are no safety and efficacy data from well-controlled studies in pregnant women. Animal studies have shown a variety of embryotoxic, parentotoxic and fetotoxic effects when administered during and after the period of organogenesis. 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.</u></p> <p><u>The available information is inadequate to rule out adverse drug effects on the unborn and newborn child. Therefore any use in pregnancy after week 20 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.</u></p>
--	-----	--

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

	その他（続 き）	<p><u>Careful monitoring of blood pressure must be exercised, also when administered nifedipine with i.v. magnesium sulfate, owing to the possibility of an excessive fall in blood pressure which could harm both mother and fetus.</u></p> <p>Pregnancy and Lactation</p> <p>Pregnancy and fertility</p> <p><u>Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20.</u></p> <p><u>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.</u></p> <p><u>In animal studies nifedipine has been shown to produce embryotoxicity, fetotoxicity and teratogenicity.</u></p> <p>In single cases of in vitro fertilization calcium antagonists like nifedipine have been associated with reversible biochemical changes in the spermatozoa's head section that may result in impaired sperm function. In those men who are repeatedly unsuccessful in fathering a child by in vitro fertilization, and where no other explanation can be found, calcium antagonists like nifedipine should be considered as possible causes.</p> <p>Lactation</p> <p>Nifedipine passes into the breast milk. As there is no experience of possible effects on infants, breastfeeding should first be stopped if nifedipine treatment becomes necessary during the breastfeeding period.</p>
--	-------------	--

<p>3. 有用性を示すエビデンスについて</p>	<p>別添2 (ア) の該当性について</p>	<p>①が該当する。アメリカでは、推奨すべき薬剤として使用されている。</p>
<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に nifedipine と hydralazine の有効性について RCT を行ったところ、nifedipine の方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった (1)。</p> <p>Hydralazine と他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関する RCT の metaanalysis によると、Nifedipine は Hydralazine と比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった (2)。</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifedipine と labetalol の有効性について RCT を行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少について nifedipine が有意に有効性を示した(3,4)。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		

<p>4. (1) 適応疾病の重篤度等</p>	<p>別添2 (イ) の該当性について</p>	<p>①に該当する。 重症妊娠高血圧症候群は、母児の生命予後・長期神経学的予後に深く関わる重篤で、現時点では予防不可能な疾患である。</p>
<p>評価理由</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に nifedipine と hydralazine の有効性について RCT を行ったところ、nifedipine の方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった (1)。</p> <p>Hydralazine と他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関する RCT の metaanalysis によると、Nifedipine は Hydralazine と比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった (2)。</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifedipine と labetalol の有効性について RCT を行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少について nifedipine が有意に有効性を示した(3,4)。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		

<p>4. (2) 周産期領域における医療上の有用性</p>	<p>別添2 (ウ) の該当性について</p>	<p>②が該当する。</p>
<p>評価理由</p> <p>わが国では、妊娠高血圧症候群の高血圧緊急症に対して、事実上ヒドララジンとメチルドーパのみが投与可能な薬剤である。しかし、複数の RCT およびそれらの metaanalysis によって、nifedipine がより有効であることが示されている。</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に nifedipine と hydralazine の有効性について RCT を行ったところ、nifedipine の方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった (1)。</p> <p>Hydralazine と他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関する RCT の metaanalysis によると、Nifedipine は Hydralazine と比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった (2)。</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifedipine と labetalol の有効性について RCT を行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少について nifedipine が有意に有効性を示した(3,4)。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		
<p>5. 優先度</p>	<p>有効成分中の 位</p>	

6. 参考情報

日本産科婦人科学会は nifedipine の開発、製造会社であるバイエル薬品株式会社に対して、Nifedipine の妊婦への投与に関する規定が、国によって、大幅に異なっている現状（アメリカでは妊娠高血圧症候群および切迫早産の治療薬として積極的な使用が奨励されているのに対し、日本、ドイツでは妊婦全般に対して禁忌となっている）は、あまりにも不自然であり、妊娠高血圧症候群の高血圧緊急症に対する有効な薬剤がきわめて少ないことを考えると、催奇形性の問題がなくなる妊娠 20 週以降における妊婦に対する nifedipine 投与の可能性は十分検討されるべきではないか、という旨の申し入れを行った。それに対して、Bayer 社では、Global Labeling Committee を開催し、症例報告および RCT の再検討を行った結果、nifedipine の妊娠後半期の投与を禁忌とする正当性は見出されないと判断し、2006 年 6 月に、妊婦への投与は妊娠 20 週までを禁忌とするように Core Data Sheet を改訂した。

この改訂に基づいて現在、多くの国で禁忌条項の改訂とそれに対する承認申請・認可が進行している。現時点で承認された国にはニュージーランド、メキシコ、コロンビア、パキスタンなどが含まれている。また現在申請中の国には主な欧州諸国（英・独・ベルギー他）やオーストラリアなどがある（米国は以前から禁忌とはされていないので、特に変更は行われていない）。

根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

7. 連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本産科婦人科学会 周産期委員会 海野信也 北里大学医学部産婦人科 相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部 TEL: 042-778-8111 FAX: 042-778-9433 e-mail: unno@med.kitasato-u.ac.jp
--------	--

別表

参照文献

- 1) Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1991 Mar;77(3):331-7.
- 2) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003 Oct 25;327(7421):955-60.
- 3) Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):858-61.
- 4) Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, Chauhan SP, Hogg BB. A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):862-6.

ニフェジピン 海外添付文書との記載比較

日本	米国	英国
販売名 アダラート CR 錠 2010年8月改訂	販売名 Adalat CC 2010年3月改訂	販売名 Adalat LA prolonged-release tablets 2010年9月改訂
効果又は効果 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	INDICATION AND USAGE Adalat CC is indicated for the treatment of hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.	4.1 Therapeutic indications For the treatment of mild to moderate hypertension.
用法及び用量 高血圧症, 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, 必要に応じて漸次増量する。 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, 症状に応じて適宜増減するが, 最高用量は1日1回60mgとする。	DOSAGE AND ADMINISTRATION Dosage should be adjusted according to each patient's needs. It is recommended that Adalat CC be administered orally once daily on an empty stomach. Adalat CC is an extended release dosage form and tablets should be swallowed whole, not bitten or divided. In general, titration should proceed over a 7-14 day period starting with 30 mg once daily. Upward titration should be based on therapeutic efficacy and safety. The usual maintenance dose is 30 mg to 60 mg once daily. Titration to doses above 90 mg daily is not recommended.	4.2 Posology and method of administration Dosage regimen In mild to moderate hypertension, the recommended initial dose is one 20 mg tablet once-daily. If necessary, the dosage can be increased according to individual requirements up to a maximum of 90 mg once-daily. For the prophylaxis of angina pectoris, the recommended initial dose is one 30 mg tablet once-daily. The dosage can be increased according to individual requirements up to a maximum of 90 mg once-daily. Patients in whom hypertension or anginal symptoms are controlled on Adalat capsules or Adalat retard may be safely switched to Adalat LA. Prophylactic anti-anginal efficacy is maintained when patients are switched from other calcium antagonists such as diltiazem or verapamil to Adalat LA. Patients switched from other calcium antagonists should initiate therapy at the recommended initial dose of 30 mg Adalat LA once-daily. Subsequent titration to a higher dose may be initiated as warranted clinically.
禁忌 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	禁忌の項には妊婦に関する記載なし	4.3 Contraindications Adalat LA is contraindicated in pregnancy before week 20 and during breastfeeding.
妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある	PRECAUTIONS Pregnancy: Pregnancy Category C. In rodents,	4.4 Special warnings and precautions for use Careful monitoring of blood pressure must be exercised when

日本	米国	英国
<p>販売名 アダラート CR錠 2010年8月改訂</p> <p>婦人には投与しないこと。 [動物実験で催奇形作用が報告されている。]</p>	<p>販売名 Adalat CC 2010年3月改訂</p> <p>rabbits and monkeys, nifedipine has been shown to have a variety of embryotoxic, placental teratogenic and fetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice and rabbits), digital anomalies (rats and rabbits), rib deformities (mice), cleft palate (mice), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and fetal deaths (rats, mice and rabbits), prolonged pregnancy (rats; not evaluated in other species), and decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). On a mg/kg or mg/m² basis, some of the doses associated with these various effects are higher than the maximum recommended human dose and some are lower, but all are within an order of magnitude of it.</p> <p>The digital anomalies seen in nifedipine-exposed rabbit pups are strikingly similar to those seen in pups exposed to phenytoin, and these are in turn similar to the phalangeal deformities that are the most common malformation seen in human children with <i>in utero</i> exposure to phenytoin.</p> <p>From the clinical evidence available, a specific prenatal risk has not been identified. However, an increase in perinatal asphyxia, caesarean delivery, prematurity and intrauterine growth retardation have been reported.</p> <p>Careful monitoring of blood pressure must be exercised in pregnant women, when administering nifedipine in combination with IV magnesium sulfate due to the possibility of an excessive fall in blood pressure which could harm the mother and</p>	<p>販売名 Adalat LA prolonged-release tablets 2010年9月改訂</p> <p>administering nifedipine with I.V. magnesium sulphate, 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.</p> <p>4.6 Pregnancy and lactation Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20.</p> <p>In animal studies, nifedipine has been shown to produce embryotoxicity, foetotoxicity and teratogenicity (see Section 5.3 Preclinical safety data).</p> <p>There are no adequate well controlled studies in pregnant women.</p> <p>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.</p> <p>The available information is inadequate to rule out adverse drug effects on the unborn and newborn child. Therefore any use in pregnancy after week 20 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.</p> <p>5.3 Preclinical safety data 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>

日本	米国	英国
販売名 アダラート CR 錠 2010年8月改訂	販売名 Adalat CC 2010年3月改訂 fetus. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.	販売名 Adalat LA prolonged-release tablets 2010年9月改訂 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. Nifedipine administration was associated with a variety of embryotoxic, placental toxic 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.

カナダ	オーストラリア
販売名 ADALAT XL 2010年11月改訂	販売名 ADALAT OROS 2010年4月改訂
<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE Chronic Stable Angina ADALAT XL (nifedipine) is indicated in the management of chronic stable angina (effort-associated angina) without evidence of vasospasm in patients who remain symptomatic despite adequate doses of beta blockers and/or nitrates, or who cannot tolerate these agents.</p> <p>Hypertension ADALAT XL is indicated in the management of mild to moderate essential hypertension. ADALAT XL 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>DOSAGE AND ADMINISTRATION Angina Therapy with ADALAT XL should normally be initiated with 30 mg once daily. Experience with doses greater than 90 mg daily in patients with angina is limited, therefore, doses greater than 90 mg daily are not recommended.</p> <p>Hypertension Therapy should normally be initiated with 20 or 30 mg once daily. The usual maintenance dose is 30 to 60 mg once daily. Doses greater than 90 mg daily are not recommended.</p>	<p>INDICATIONS 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
<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Angina Therapy with ADALAT XL should normally be initiated with 30 mg once daily. Experience with doses greater than 90 mg daily in patients with angina is limited, therefore, doses greater than 90 mg daily are not recommended.</p> <p>Hypertension Therapy should normally be initiated with 20 or 30 mg once daily. The usual maintenance dose is 30 to 60 mg once daily. Doses greater than 90 mg daily are not recommended.</p>	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Hypertension - In general Adalat OROS therapy should be initiated with 30 mg once daily. A starting dose of 20 mg may be considered when medically indicated. Monitoring of trough blood pressure should be done initially to ensure blood pressure control lasts over the dosing interval. Depending on the severity of the disease and the patient A starting dose of 20 mg me decreased to 20 mg or increased in stages to 120 mg daily. In general, titration should proceed over a 7 u 14 day period so that the physician can fully assess the response to each dose level and monitor the blood pressure before proceeding to higher doses. Since steady state levels are achieved on the second day of dosing, titration may proceed more rapidly if symptoms so warrant, provided the patient is assessed frequently. Titration to doses above 120 mg per day is not recommended. Chronic Stable Angina - Adalat OROS should be initiated with 30 mg once daily. If necessary, the dosage can be increased in stages to a maximum of 90 mg once daily. Experience with doses greater than 90 mg per day in patients with angina is limited. The initiation of Adalat OROS therapy in South Asians who have not previously taken nifedipine should start at low doses (see PHARMACOKINETICS).</p>

販売名 ADALAT XL
2010年11月改訂

販売名 ADALAT OROS
2010年4月改訂

CONTRAINDICATIONS

ADALAT XL (nifedipine) is contraindicated in pregnancy, during lactation, and in women of childbearing potential. Fetal malformations and adverse effects on pregnancy have been reported in animals.

CONTRAINDICATIONS

Adalat OROS is contraindicated in:
• female patients throughout pregnancy

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.

TOXICOLOGY

Reproduction Studies

Pregnant mice, rats, rabbits were treated orally with 10, 30, and 100 mg/kg nifedipine from Day 6 to Day 15 of gestation.

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).

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 percent 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.

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.

PRECAUTIONS

Use in Pregnancy

Category C: Nifedipine is contraindicated throughout pregnancy. Medicines in this class carry the potential to produce fetal hypoxia, caesarean deliveries, prematurity and intrauterine growth retardation, which may be associated with maternal hypotension. Nifedipine was 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 has been associated with a variety of embryotoxic, placental toxic 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). 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.

カナダ	オーストラリア
<p>販売名 ADALAT XL 2010年11月改訂</p> <p>Pre- 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>	<p>販売名 ADALAT OROS 2010年4月改訂</p>

No	文献タイトル及び出典	対象成分名	文献の概要
非臨床試験			
1	Scott WJ Jr et al. Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. <i>Reprod Toxicol</i> , 1997, 11, 207-214	ニフェジピン、ジルチアゼム及びベラパミル	Ca 拮抗薬は心血管奇形を引き起こすという仮説を検証するために、ニフェジピン 15mg/kg/日、ジルチアゼム、ベラパミル、新規化合物 (Ro 40-5967) につき調査を行った。妊娠ラットの心臓形成期に、上記の Ca 拮抗薬のいずれかを投与し、妊娠 20 日に児の心血管奇形を評価した。各 Ca 拮抗薬投与後の心血管奇形の発生は少なかったが、ベラパミルとニフェジピンは有意に発生した。4 種類の Ca 拮抗薬は全て大動脈弓分岐変異と関連していた (変異を有意に増加させた薬剤は Ro 40-5967 とベラパミルのみ)。
2	Sharma S et al. Delay of experimentally induced preterm labour in rats with calcium channel blockers and salbutamol. <i>Indian J Exp Biol</i> , 1994, 32, 109-112	ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム及びサルブタモール	妊娠 16 日のラットを用いて、子宮筋の自発収縮活性に対する Ca 拮抗薬及びサルブタモールの影響を比較検討した。妊娠 16 日のラットより摘出した子宮を用いて行った実験より、子宮筋の自発収縮は、ニフェジピン、ベラパミル及びジルチアゼムにより漸進的に抑制され、その抑制は持続した。一方、サルブタモールでは自発収縮は即時的に抑制され、その抑制は短時間だった。in vivo 試験において、分娩誘発 48 時間後の子宮内胎児残存率は対照群、サルブタモール、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン投与群でそれぞれ 61%、78%、90%及び 91%であった。
3	Richichi J et al. The effects of nifedipine on pregnancy outcome and morphology of the placenta, uterus, and cervix during late pregnancy in the rat. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1992, 167, 797-803	ニフェジピン	妊娠後期のラットを用いて、妊娠結果及び胎盤、子宮、子宮頸部の形態学的状態にニフェジピンが及ぼす影響について調査した。早期陣痛を抑制することが報告されているニフェジピンのヒト最大投与量の 3 倍又は 30 倍を、妊娠 14~21 日までの期間、ラットに投与し、評価を妊娠 21 日に行った。ニフェジピン低用量投与群及び高用量投与群の両群において、子宮及び胎盤の血管弛緩、血管新生促進、栄養膜肥厚が認められた。胎盤の重量は、ニフェジピン高用量群において、ニフェジピンの投与を受けていない対照群と比較し有意に増加した。しかし、両群共、胎児の生存や奇形発生に影響を及ぼさなかった。児の重量は、高用量投与群において有意に低値であった。ニフェジピンは子宮収縮抑制

			作用に加えて、子宮と胎盤の血管拡張を引き起こす。ニフェジピンの通常投与量の範囲内の使用では、胎児に影響は認められない。
4	Danielsson BRG et al. Identical phalangeal defects induced by phenytoin and nifedipine suggest fetal hypoxia and vascular disruption behind phenytoin teratogenicity. <i>Teratology</i> , 1992, 45, 247-258	ニフェジピン及びフェニトイン	最近のウサギの研究によると、ニフェジピンを含む血管拡張剤は指骨の欠損を引き起こすと言われている。これらの欠損は、浮腫、出血そして指の軟骨の壊死から始まる。根本的なメカニズムで最も一般的なのは、胎児の低酸素によるもの、2番目は母親の低酸素状態と子宮内の血流不足である。妊娠6~18日のウサギを用いて、フェニトイン 100mg/kg とニフェジピン 8.3mg/kg の連続経口投与による指の欠損を比較検討した。また、妊娠16日にフェニトイン 300mg/kg とニフェジピン 33.2mg/kg の単回投与における影響についても調査した。フェニトインによる指の欠損はニフェジピンによるものと同様であった。欠損には、指骨の減少、欠如、異常形態が含まれた。後肢の4番目の指がまず影響を受け、用量増加に伴い他の指、前肢も影響を受ける。これら異常の過敏期と組織学的欠損の発現は、両剤で同様の結果であった。
5	Tracy TS et al. Ability of nifedipine to prolong parturition in rats. <i>J Reprod Fertil</i> , 1992, 95,139-144	ニフェジピン及びリトドリン	ニフェジピンの分娩抑制効果を明らかにするために、妊娠ラットが第一子を出産した後に、ニフェジピン 0.25、0.5、1、2 μ g/kg/min またはリトドリンを投与し、分娩時間を測定した。ニフェジピン及びリトドリンを投与した群は対照群と比較して、分娩時間が延長し、それぞれの群で完全な子宮収縮抑制例が認められた。また、ニフェジピンの子宮収縮抑制作用は用量依存的に増加した。ニフェジピン及びリトドリン投与群の比較において、児の生存率に有意な差は認められなかった。2 μ g/kg/min ニフェジピン投与群はリトドリン投与群と比較して、児の出産を有意に遅らせた。
6	駒井義生ら S-1230の生殖試験(第2報) —経口投与時のラットにおける器官形成期投与試験— 薬理と治療, 1991, 19, 95-121	Pinacidil、ニフェジピン及びヒドララジン	妊娠ラットの胎児器官形成期に、Pinacidil (S-1230) 2,10及び50mg/kg/日を連続経口投与し、母動物、胎児ならびに出生児に及ぼす影響を、類似作用薬であるニフェジピン 50mg/kg/日及びヒドララジンと比較検討した。その結果、各投与群において、母動物に耳介、四肢及び尾の紅潮が認められた。S-1230の50mg/kg/日、ニフェジピン投与群において、帝王切開時、胎児死亡の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の増加抑制が認め

			られた。胎盤重量について、ニフェジピン投与群で軽度の減少が見られた。また、分娩時には胚致死作用を反映した分娩率の低下及び出産児数の減少が認められた。
7	Furuhashi N et al. Effects of nifedipine on normotensive rat placental blood flow, placental weight and fetal weight. <i>Gynecol Obstet Invest</i> , 1991, 32, 1-3	ニフェジピン	正常血圧の Wister Kyoto ラットを用いて、妊娠 15～19 日にニフェジピン 5、10、25mg/kg/日を投与し、妊娠 20 日の妊娠胎盤血流量、胎児重量及び胎盤重量に対する影響を検討した。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。非投与の妊娠ラットと比較して、ニフェジピンを投与したラットでは胎盤血流量、胎児重量及び胎盤重量が有意に減少した。
8	Danielsson BRG et al. Digital defects induced by vasodilating agents: relationship to reduction in uteroplacental blood flow. <i>Teratology</i> , 1989, 40, 351-358	ニフェジピン、ニトレンジピン、ヒドララジン及びフェロジピン	妊娠 16 日のウサギを用いて、ニフェジピン 40～100 μ mol/kg、ニトレンジピン、ヒドララジン、フェロジピン及び薬理活性をもたないフェロジピン代謝物を経口投与し、29 日に胎児に対する影響を調査した。ニフェジピン、ニトレンジピン、ヒドララジン、フェロジピン投与群では、指の異常が認められた。異常は特に後足の第 4 指の指骨の減少、消失、構造異常であった。形態学的には軟骨の分化不全とそれに伴う指骨中央部及び関節部の骨形成不全が認められた。一方、対照群、フェロジピン代謝物投与群では指の異常は認められなかった。よって、指骨の異常は血管拡張薬の薬理学的作用によるものであることが示唆され、指骨の異常と子宮胎盤の血流減少との関連性が考えられた。
9	Momma K et al. Fetal cardiovascular effects of nifedipine in rats. <i>Pediatr Res</i> , 1989, 26, 442-447.	ニフェジピン	ニフェジピンの胎児心血管系に対する影響を明らかにするために、出産間近(妊娠 21 日)のラットにニフェジピン 0.01、0.1、1、10mg/kg を投与し、急速全身凍結法により胎児の心血管の形態を解析した。胎児ラットにおけるニフェジピンの心臓抑制効果は治療域濃度において緩和で、その効果は用量依存的に増加した。
10	Yoshida T et al. Hyperphalangeal bones induced in rat pups by maternal treatment with nifedipine. <i>Toxicol Lett</i> , 1988, 40, 127-132	ニフェジピン	妊娠中にニフェジピンを投与された母動物(ラット)から出生した児において、指節骨の過形成が認められた。奇形は第 3、4 手指及び足指の中央と末端の間の領域のみに発生した。奇形を生じる危険性が高い時期は、手指では妊娠 13、14 日、足指では妊娠 14、15 日であった。奇形の発生は用量依存性であり、単回投与量 150mg/kg で 90%以上に手指及び足指両方において、第

			4 指の方が第 3 指と比較して発生しやすかった。奇形の発生において、左右差、性差は認められなかった。
11	Hahn DW et al. Evaluation of drugs for arrest of premature labor in a new animal model. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1984, 148, 775-778	ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、エタノール、リトドリン、Albuterol、インドメタシン、ナプロキセン、Metiamide 及びジメンヒドリナート	早産治療に使用される医薬品を解析するための新しい実験動物モデルに関する報告。このラットを用いたモデルでは第一子を自然分娩後に被検薬を投与し、第二子分娩までの時間を測定している。対照群と比較して、エタノール、リトドリン、Albuterol 投与群で第二子分娩までの時間が有意に延長した。ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼムといった Ca 拮抗薬でも延長が認められたが、インドメタシンやナプロキセンといった非ステロイド性抗炎症薬、Metiamide やジメンヒドリナートといった抗ヒスタミン薬では延長が認められなかった。
12	福西克弘ら Nifedipine のラット胎仔におよぼす影響について 診療と新薬, 1980, 17, 2245-2256 報告書引用文献 3	ニフェジピン	妊娠ラット (各群 10 匹前後) を用いて、妊娠 7 日～17 日まで 11 日間連続経口投与 (0、12.5、25、50 及び 100 mg/kg/日) し、またラット器官形成期を 3 分割 (妊娠 7～10 日、10～13 日、13～16 日) し、100 mg/kg/日を投与した場合の胎児の発生に及ぼす影響を検討した。結果、母動物は、連続投与の場合、100mg/kg/日投与群で半数以上死亡し、50mg/kg/日以上の投与群では体重抑制が認められた。分割投与では母動物の死亡は見られなかったが、体重抑制が見られた。胎児への影響として、胎児致死作用は 50 mg/kg/日以上の投与群で認められ、その感受期は妊娠 7～10 日であることが示唆された。外表異常は、連続 100 mg/kg/日投与群で有意に多く、短肢、欠指及び短尾であった。胎児発育抑制は 50 mg/kg/日以上の投与群で認められ、25 mg/kg/日以下の投与群では胎児への影響は認められなかった。
ヒト 疫学研究等			
13	Folic MM et al. Effects of Methyldopa and Nifedipine on Uteroplacental and Fetal Hemodynamics in Gestational Hypertension. <i>Hypertens Pregnancy</i> . iFirst,	ニフェジピン及びメチルドパ	第 3 三半期の軽症妊娠高血圧の妊婦を対象に、メチルドパとニフェジピン投与時の母体と胎児の血流力学を調査した前向きコホート研究。メチルドパ投与群 28 例 (投与量範囲 750～2000 mg/24h)、ニフェジピン投与

	1-9, 2011 報告書引用文献 16		群 28 例 (徐放錠 20~60 mg/24h)、対照群である健康妊婦 28 例で比較検討した。結果、子宮の動脈速度波形係数は、対照群と比較して、ニフェジピン投与群のみ有意に改善した。また両薬剤共に臍帯動脈、胎児中大脳動脈への影響は認められなかった。また両薬剤は母体血圧、脈拍を正常化させた。
14	Khan K et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> , 2010, 23, 1030-1038	Ca 拮抗薬	Ca 拮抗薬は妊娠中の使用について承認を得ておらず、妊娠中の高血圧や早産の治療におけるしっかりとした調査なく使用されている。本試験の目的はシステマティックレビューの手法を用いて、妊娠中の Ca 拮抗薬使用の安全性について評価することである。1983~2005 年の期間でデータベースの検索を行った結果、関連論文は 269 報、5607 例であり、うちニフェジピンの報告は 173 報、3685 例であった。他に、ベラパミル、ニカルジピン、isradipine、ジルチアゼム、ニトレンジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニソルジピン、nimodipine の報告が含まれた。報告の中で母体の死亡は認められなかったが、児の死亡は 85 例認められ、うち 51 例がニフェジピン暴露例であった。ただし、多くの例で多剤併用であった。 ニフェジピン投与群は、ニカルジピン投与群またはその他の Ca 拮抗薬投与群と比較して、副作用発現について差は認められなかった。副作用の発現についてニフェジピン総投与量 60mg 以上の群は、60mg 未満の群と比較して、オッズ比は 3.78 (95%信頼区間: 1.27-11.2) であり、頻脈や低血圧と関連していた。
15	Duley L et al. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2009, Issue1, CD001449 報告書引用文献 14	Ca 拮抗薬	妊娠中の高血圧患者において、多種の降圧薬の効果を比較検討するため、無作為化比較試験を用いて、メタ解析を行った。24 報が条件に一致し、そのうち、Ca 拮抗薬とヒドララジンの比較試験が 6 報含まれていた。血圧制御困難例は Ca 拮抗薬投与群の方が有意に少なく、ヒドララジンとニフェジピンのみとの比較だけにおいてもヒドララジン投与群より有意に少なかった。母体の副作用や胎児心拍数減少、胎児及び新生児の死亡において有意差は認められなかった。
16	Lennestal R et al. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart	Ca 拮抗薬	スウェーデンの出生登録データベース (Swedish medical birth register) において、妊娠初期 (主に妊娠第 1 三半期) における降圧薬の使用と出生児の先天性奇

	defects in the infants. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 2009, 65, 615-625 報告書引用文献 7		形との関連性について、妊娠初期に降圧薬を使用していた妊婦 1418 例を対象に後ろ向きコホート研究を行った。その結果、降圧薬 (ACE 阻害薬、β ブロッカー、Ca 拮抗薬 (うちニフェジピンは 53 例)) の使用により、有意に心血管奇形のリスクの増加が認められた (オッズ比: 2.59 95%信頼区間: 1.92-3.51)。また、Ca 拮抗薬単独使用による心血管奇形発現例数は 3 例であった。
17	Weber-Schoendorfer C et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. <i>Reprod Toxicol</i> , 2008, 26, 24-30 報告書引用文献 6	Ca 拮抗薬	ヨーロッパの催奇形性物質情報サービス (European Network of Teratology Information Service、ENTIS) による前向き多施設観察研究。Ca 拮抗薬を第 1 三半期に使用した妊婦 299 例の転帰を前向きに調査した。うちニフェジピンを使用した例は 76 例含まれていた。他にアムロジピン (n=38)、ジルチアゼム (n=41)、フェロジピン (n=21)、hurunarijin (n=21)、isradipine (n=7)、lacidipine (n=1)、ニカルジピン (n=18)、nilvadipine (n=1)、nimodipine (n=6)、nitrendipine (n=14)、ベラパミル (n=62)。複数曝露あり。奇形発生率において、Ca 拮抗薬投与群 (3.5%) と催奇形性のある物質に曝露していない対照群 (1.9%) との間に、有意な差は認められなかった。Ca 拮抗薬投与群は対照群 (806 例) と比較して、流産、早産は有意に高く、妊娠期間、児の体重は小さかった。それぞれの薬剤に曝露した人数が少ないため、有益な情報ではない。また、追跡情報の情報源と信頼度の検討が不十分である。
18	Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. <i>BMJ</i> , 2003, 327, 955-960 報告書引用文献 13	ニフェジピン、ヒドラルラジン、ラベタロール、ketanserin、ウラピジル、エポプロステノール及び isradipine	妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドラルラジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験 (1966 年～2002 年 9 月に公表) を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21 報が条件に一致し、主にニフェジピン、ヒドラルラジン、ラベタロール、ketanserin、ウラピジル、エポプロステノール及び isradipine の比較試験であり、このうち、ヒドラルラジンとニフェジピンの比較試験が 8 報含まれていた。ヒドラルラジン投与群はニフェジピン及び isradipine 投与群と比較して、母体の持続的な重症高血圧、母体の低血圧の発現に有意差は認められなかった。しかし、胎児心拍数への悪影響についてはヒドラルラジン投与群で有意に発現が多かっ

			た。死産については両群で差は認められなかった。十分なエビデンスではないが、ヒドララジンは妊娠中の重症高血圧に第一選択薬として支持されないと考えられる。
19	Aali BS et al. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , 2002, 81, 25-30 報告書引用文献 12	ニフェジピン及びヒドララジン	妊娠 20 週以降の重症妊娠高血圧腎症患者を対象としたニフェジピンとヒドララジンの無作為化比較試験。ニフェジピン投与群 (8 mg を舌下投与 : 65 例) とヒドララジン投与群 (5~10 mg を静脈内投与 : 61 例) で有効性及び安全性を比較検討した。結果、ニフェジピン投与群の方が良好な血圧コントロールを維持するのに必要な薬剤投与回数は少なく、次の血圧再上昇までの時間は長かった。目標血圧に達する時間は両群で差はなかった。副作用の発現は重症のものではなく、母体に頻脈、頭痛が発現したが、両群で差は認められなかった。新生児においてもアプガースコアの値に差は認められなかった。
20	Brown MA et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 2002, 187, 1046-1050 報告書引用文献 35	短時間作用型ニフェジピン及び長時間作用型ニフェジピン	長時間作用型ニフェジピン錠と短時間作用型のニフェジピンカプセルを用いて、重症妊娠高血圧に対する有効性及び安全性の同等性を比較検討した。妊娠 20 週以降の妊婦に血圧が 170/110mmHg 以上であれば 10mg ニフェジピン錠、10mg ニフェジピンカプセルをランダムにそれぞれ 55、74 例に投与した。結果、投与 45、90 分後において、カプセル剤投与群は錠剤投与群と比較して有意な母体の血圧降下、心拍数上昇が認められた。また、カプセル剤投与群において、副作用である母体の低血圧の発現例が有意に多かった。胎児への影響については、胎児ジストレスの発現は両群で 3~4% であり、有意差は認められなかった。
21	Bortolus R et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2000, 107, 792-794 報告書引用文献 8	ニフェジピン	軽度~中等度高血圧のためニフェジピンを妊娠 12 週から 34 週に投与された妊婦から出生した児の奇形率などを、生後 18 か月にわたり聞き取り調査した。結果、生後 18 か月の時点で、ニフェジピンを投与された母体から出生した児 94 例の死亡数、奇形を有する児の人数、病気を有する児の人数、身体的成長、言語機能等は、治療を受けていない母体から出生した児 96 例と比較して差は認められなかった。
22	Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21: Hypertension in	降圧薬	高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期のリスクを評価している無作為化比較試験

	<p>Pregnancy. A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Elsevier Science Ltd, 2000, 221-256</p> <p>報告書引用文献 11</p>		<p>を用いてメタ解析を行った（1966年12月～1997年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む）。解析の結果、第3三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下または経口投与の無作為化比較試験が12報（570例）収集された。各試験において、治療薬群は、ニフェジピン（経口または舌下）、ラベタロール、メチルドパ、ウラピジル及び ketanserin 群、対照群はヒドララジン及び diazoxide 群であった。うちニフェジピンの比較試験は4報含まれていた。12報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。しかし、新生児徐脈に関しては、ラベタロールの試験のみでの解析であった。また、ニフェジピン投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、ニフェジピン投与群は対照群（ヒドララジンのみ）と比較して、母体において追加治療を必要とする例が有意に少なかった。両群で母体の低血圧の発現に差は認められなかった。</p>
23	<p>Hall DR et al. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 2000, 107, 759-765</p>	ニフェジピン及びプラゾシン	<p>メチルドパ 2g で血圧コントロールが得られない妊娠高血圧腎症あるいは妊娠中の高血圧患者を対象に、ニフェジピン 74 例とプラゾシン 71 例投与群に無作為に振り分け、児の大奇形と周産期の生存状況を調査した。一度最高量まで達したら、もう一方の薬を追加する交差試験であり、患者は合併症なく妊娠 34 週に達したら選択的に出産が行われた。結果、第2剤を投与するまでの日数について有意差は認められなかったが、ニフェジピン投与群では第3剤を使用するまでの日数が長かった。血圧降下度に差は無く、ニフェジピン群でより腎機能は良好であったが、血小板減少が認められた。プラゾシン群では肺水腫と、妊娠第2、3三半期で子宮内死亡が認められた。</p>
24	<p>Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 1998, 105, 718-722</p>	ニフェジピン	<p>妊娠 12～34 週の軽症から中等度の妊娠中の高血圧患者を対象に、ルーチンの管理と Ca 拮抗薬であるニフェジピンの有効性を比較するため無作為化試験を行った。無作為に徐放性ニフェジピンを分娩まで 10mg を 1 日 2 回投与する群 145 例と非投与群 138 例に振り分けた。非投与群は拡張期血圧が 110mmHg を超えたとき</p>

			ニフェジピンが投与された。結果、ニフェジピン投与群の45%、非投与群の37%は予定日までに出産し、有意差は認められなかった。帝王切開、平均出生体重より10%低い体重、新生児集中治療室に入室する頻度も有意差は認められず、妊娠の転帰に影響を及ぼさなかった。
25	<p>Magee LA et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. <i>Am J Obstet Gynecol</i>, 1996, 174, 823-828</p> <p>報告書引用文献 5</p>	Ca拮抗薬	<p>カナダ、米国等の催奇形性物質情報サービス (Organization of Teratogen Information Services, OTIS) による前向きコホート調査 (1985~1994年登録)。 Ca拮抗薬を第1三半期に使用した妊婦を登録し、催奇形性を調査した。結果、78例の妊婦が登録され、うちニフェジピンを使用した例は34例であった。大部分はニフェジピン(44%)とベラパミル(41%)使用。73%は第1三半期のみ曝露。19%は妊娠期間中使用。周産期死亡を含む66例の児のうち2例(3.0%)に大奇形発生(四肢欠損)を認め、うち1例では他の奇形を合併していた。2例とも他の薬剤を併用していた。奇形発生率については対照群0%(0/72例)と有意差は認められなかった。また、Ca拮抗薬服用群の早産率の増加も示されたが(28% vs 9%, p=0.003)、これは母体の疾患と併用薬による可能性も考えられた。早産の増加により出生体重の減少が起こったが有意ではなかった(平均 -334 g vs nonteratogenic controls, p=0.08)。</p>
26	<p>Scardo JA et al. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. <i>Am J Obstet Gynecol</i>, 1996, 175, 336-340</p>	ニフェジピン	<p>妊娠24週以降の重症妊娠高血圧腎症患者を対象(発作予防のため硫酸マグネシウムを使用している)に、ニフェジピンカプセルを経口投与し、血流力学的な効果を検討した研究。Cardiac Index、血管抵抗、平均動脈血圧、心拍数、Stroke Indexを測定したところ、血管抵抗、平均動脈血圧を低下させ、心拍数を上昇させるという結果が得られ、ニフェジピンは妊娠高血圧腎症の緊急治療に有効であると考えられた。</p>
27	<p>Sibai BM et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. <i>Am J Obstet Gynecol</i>, 1992, 167, 879-884</p>	ニフェジピン	<p>妊娠26~36週の軽症の妊娠高血圧腎症患者を対象に、ニフェジピンの有効性を検討するため、ニフェジピン投与かつベッド上安静群とベッド上安静のみ群において、無作為化比較試験を行った。各群100例とし、比較した結果、ニフェジピン投与群において有意に血圧降下が認められた。ベッド上安静群では、重症な高血圧が頻繁であった。両群で母親の入院期間は同等であ</p>

			った。出生体重、妊娠週に比して小さい児、早産児の発現、ICUでの管理、血ガスの管理の例数に差は認められなかった。
28	Fenakel K et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. <i>Obstet Gynecol</i> , 1991, 77, 331-337 報告書引用文献 10	ニフェジピン及びヒドララジン	妊娠 26~36 週の重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした、ニフェジピンとヒドララジンの無作為化比較試験。ニフェジピン投与群 (10mg カプセルを舌下、20 分後も血圧 \geq 160/110であればさらに20~40分後に再投与。その後 10mg/6hr 経口投与 : 24 例) ではヒドララジン投与群 (6.25~12.5mg 静脈内投与、24 時間後血圧 <160/100 なら、80~120mg/日経口投与 : 25 例) と比較して、良好に血圧コントロールされた患者が多かった。また、妊娠延長期間もニフェジピン投与群では 15.5 日であり、ヒドララジン投与群の 9.5 日より長い傾向が認められた。新生児の NICU での管理期間もニフェジピン投与群が有意に短く、胎児機能不全は、ニフェジピン投与群で 1 例、ヒドララジン投与群では 11 例の発症を認め、有意にニフェジピン投与群で少なかった。ニフェジピンは効果的で利便性がよく、安価な子痲前症の治療薬と考えられた。
29	Lindow SW et al. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1988, 95, 1276-1281 報告書引用文献 15	ニフェジピン	第 3 三半期の高血圧の妊婦を対象に、ニフェジピン舌下投与群 9 例とプラセボ投与群 9 例の子宮胎盤血流量への影響を比較検討した。測定は投与前と投与後 30、60 分の 3 回行われた。結果、投与後においてニフェジピン投与群では血圧が下がったにもかかわらず、プラセボ群と子宮胎盤血流量を比較したところ、血流量に差は認められなかった。
30	G.Constantine et al. Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1987, 94, 1136-1142	ニフェジピン	妊娠中に徐放性ニフェジピンを投与されていた重症の高血圧患者 23 例を調査した。うち 22 例は他の降圧薬も使用し、18 例はアテノロールを投与されていた。20 例で良好に血圧をコントロールできていた。出生児の 71%は帝王切開で出生した。分娩監視装置の異常や早産、小さい児の発現は高かった。この結果について、原疾患によるものか薬剤によるものかは不明であった。
ヒト 症例報告			
31	Van Veen AJ et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2005,	ニフェジピン	妊娠 26 週 5 日の 23 歳の妊婦に、重篤な早産のため子宮収縮抑制としてニフェジピンを経口投与した。胎児は低血圧、徐脈を発現し死亡に至った。

	112, 509-510		
32	Hodges R et al. Maternal hypoxia associated with, nifedipine for threatened preterm labour. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2004, 111, 380-381	ニフェジピン	妊娠 32 週の 31 歳の妊婦に、早産のためにニフェジピンを経口投与した。投与後、母体が低酸素血症を発現した。母体は基礎疾患として、無症候性で安定していたが、心室中隔欠損症を持っていた。36 週 5 日で健康な女児を分娩した。
33	Kannan S et al. Refractory hypotension during caesarean section following pre-operative administration of anti-hypertensive agents. <i>Int J Obstet Anesth</i> , 2003, 12, 135-137	ニフェジピン及びラベタロール	31 歳の妊婦が高血圧のため、ラベタロール 200mg を 1 日 3 回経口投与されていたが、分娩中も血圧高値であったため徐放性ニフェジピンを経口投与された。その後母体の血圧が急激に下がり、胎児に徐脈が発現した。胎盤早期剥離の診断がなされ、帝王切開が行われた。
34	Ben-Ami M et al. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1994, 101, 262-263 報告書引用文献 18	ニフェジピン及び硫酸マグネシウム	高血圧のため、妊娠 28 週の妊婦にニフェジピン及び硫酸マグネシウム水和物の注射剤を同時に投与したところ、発汗、潮紅、頭部及び四肢の挙上困難、奇異呼吸を発現、筋肉は完全に麻痺し、中止後改善した。
35	Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1993, 100, 959-961	ニフェジピン	妊娠 33 週の重症高血圧妊婦に、ニフェジピンを舌下投与した。投与 20 分後、母体は低血圧を引き起こし、胎児は頻脈となったため帝王切開で出生した。
36	Snyder SW et al. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1989, 161, 35-36 報告書引用文献 17	ニフェジピン及び硫酸マグネシウム	子宮収縮抑制のため、妊娠 32 週の妊婦にニフェジピンの投与後、硫酸マグネシウムを静脈内投与したところ、四肢の痙攣様の動作が出現し、嚥下困難、奇異呼吸を発現した。中止後に症状は改善した。
総説等			
37	F Cunningham et al. Williams Obstetrics 23 rd ed. McGraw-Hill, 2009, 707-756	降圧薬	産科の書籍。妊娠中の高血圧の項において、軽症から中等度の高血圧には降圧薬（ラベタロール、ニフェジピン、isradipine）のベネフィットを示した試験はない。重症の高血圧には、北アメリカ、ヨーロッパで最も一般的に使用されるのは、ヒドララジン、ラベタロール、ニフェジピンである。長年、非経口投与はヒドララジンとされていたが、非経口ラベタロールも同等の有効性として使用されている。経口投与のニフェジピンは第一選択薬として、支持を得てきた。

38	<p>Briggs GG et al. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1302-1305</p>	<p>ニフェジ ピン</p>	<p>妊娠中あるいは授乳期に薬剤を使用した場合の母児への影響について記載している書籍。</p> <p>Risk Factor: カテゴリーC (動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされており、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物。)</p> <p>FETAL RISK RECOMMENDATION : Human Data Suggest Low Risk (本剤や類薬のヒトでのデータは限られるが、妊娠のいかなる時期でも重大なリスクは示さない。限られたヒト妊婦のデータは動物生殖データに勝る。)</p> <p>生殖毒性の試験は、マウス、ラット、ウサギで行われている。ラットとウサギにおいて、フェニトインで報告されている指の奇形に類似している。その作用は子宮の血流が悪くなることにより引き起こされると考えられている。他の毒性としては、マウス、ラット、ウサギで、体重あたりのヒト最大投与量の3.5から42倍の投与量、または体表面積あたりのヒト最大投与量以上またはそれ以下の量において胚、胎児毒性が報告されている。これらの毒性には胎児の発育遅延(マウス、ラット、ウサギ)、肋骨の異常(マウス)、口蓋裂(マウス)、胚・胎児死亡(マウス、ラット、ウサギ)、妊娠期間の延長と新生児生存率の低下(ラット、他の種では評価されていない)が含まれている。また、サルにおいて胎盤の縮小と絨毛膜絨毛発育不全が体表面積あたりのヒト最大投与量と同等の量またはそれ以下の量で認められている。</p> <p>ミシガン州の1985年～1992年に行われた229,101例の調査によると、37例の妊婦が第1三半期にニフェジピンを投与されていた。うち2例(5.4%)が大奇形であった。1例は心奇形であった。口蓋裂、二分脊椎、多指症、四肢欠損などはみられなかった。</p> <p>SUMMARY: ヒト妊婦でのニフェジピンの経験は限られるが、妊婦において子宮収縮抑制や高血圧に使用さ</p>
----	---	---------------------	--

報告書引用文献 4

			<p>れている。本剤は2つの試験によってヒトに大奇形を起こさないと考えられている。しかし、重篤な副作用は、硫酸マグネシウムとの併用でおこりうる。さらにニフェジピン静脈内投与と妊娠アカゲザル胎児の低酸素血症、アシドーシスは関連がある。よって本試験及び他の動物試験から、本剤は標準的治療に感受性の鈍い重症の女性のために、または本毒性がさらに研究されたときのために差し控えておいてもいいかもしれない。</p>
39	<p>Duley L et al. Management of pre-eclampsia. <i>BMJ</i>, 2006, 332, 463-468</p>	降圧薬	<p>妊娠高血圧腎症の管理に関する総説。 妊娠高血圧腎症の二次予防として、軽症から中等度の高血圧には、メチルドパが度々使用される。代替薬として、ラベタロールやCa拮抗薬が含まれる。アテノロールは胎児の発育が妨げられるため避ける。</p>
40	<p>Sibai B et al. Pre-eclampsia. <i>Lancet</i>, 2005, 365, 785-799</p>	降圧薬	<p>妊娠高血圧腎症に関する診断、リスクファクター、病因とその予測、予防、管理における総説。 重症妊娠高血圧腎症における重症高血圧の緊急治療として、非経口のヒドララジンやラベタロール、経口のニフェジピンが最も一般的に用いられる。しかし、ヒドララジンの静脈内投与も重症患者では、第一選択として使用されている。Mageeらは21の試験のメタ解析を行っており、その中には8つのニフェジピンとヒドララジンの比較試験、5つのラベタロールとヒドララジンの比較試験が含まれる。ヒドララジンは有意に母親の副作用の発現と母親の悪化、児の周産期アウトカムがニフェジピンとラベタロール投与群より多く認められた。著者は十分なパワーのある試験を持って比較する必要があると述べている。</p>
41	<p>Smith P et al. Nifedipine in pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 2000, 107, 299-307</p>	ニフェジピン	<p>妊娠中のニフェジピンの投与に関する総説。 妊娠中の重篤な高血圧と早産を治療するためにニフェジピンは有効であり、例としてニフェジピンと子宮収縮抑制剤との比較において、出産のため、病院に入院するまでの平均時間を60例の女性において検討した研究によれば、ニフェジピンで36.3日、リトドリンで25.1日、無処置で19.3日であった。しかし、これまでニフェジピンについて行われた研究は規模が小さいので、大規模なランダム化試験が必要である。</p>
42	<p>Rubin PC ed. Handbook of Hypertension.</p>	降圧薬	<p>妊娠中の高血圧管理に関する書籍。</p>

	Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia., Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295		重症の妊娠高血圧腎症の降圧治療には、一般的にヒドアラジンの静脈内投与が用いられる。ニフェジピン(10~20mg)の経口投与もまた血圧コントロールに有効であり、徐放性製剤が好まれる。他の降圧薬として、ラベタロール、diazoxide が用いられる。
その他関連文献			
43	Guclu S et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> , 2006, 27, 403-408	ニフェジピン	早産と診断を受けた妊娠 24~34 週の女性 28 例に、ニフェジピン投与 48 時間における子宮収縮抑制の効果についてドップラー法を使って評価した。ニフェジピンの維持子宮収縮抑制は、投与 24 時間後の子宮動脈と中大脳動脈のドップラー・インデックスの有意な低下と関係しており、胎児の心臓拡張期の機能は影響を受けないことがわかった。
44	Al-Omari WR et al. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> , 2006, 128, 129-134	Atosiban 及びニフェジピン	63 例の妊娠 24~35 週の早産を経験した女性を対象に、早産の予防または遅延における Atosiban とニフェジピンの有用性、有効性及び安全性を比較するために、無作為化比較試験を行った。結果、ニフェジピン投与群 32 例と Atosiban 投与群 31 例で子宮収縮抑制の有効性に有意差は認められなかった。早産の既往がある症例は、無い症例よりも Atosiban 投与に反応が良好であった。28 週またはそれ未満の早産の妊婦には、有意にニフェジピンの方が反応した。28 週以降では両群の反応性に差は認められなかった。ニフェジピン投与群は Atosiban 投与群と比較して有意に短時間で子宮の鎮静作用を認めた。母体の副作用はニフェジピン投与群の方が多かった。新生児の合併症は両群で類似していた。両薬剤とも、同等に早産に有効かつ有用であり、妊娠週や早産の既往により治療法の選択がなされるべきだ。
45	Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> , 2006, 126, 137-145	Ca 拮抗薬	早産における Ca 拮抗薬の役割と安全性のレビュー。ニフェジピンと他の Ca 拮抗薬の使用は、早産治療において一般的である。いくつかの最近の小規模ランダム化試験では Ca 拮抗薬と β 遮断薬を比較したもの、またこれらのメタ解析が行われ、より優秀または同様の有効性とより優秀な副作用プロファイルを持っている。妊婦への Ca 拮抗薬の安全性はというと、厳しく評価されてきておらず、子宮収縮抑制剤としての使用の承認を得ていないままである。さらに、子宮収縮抑制

			<p>剤としてCa拮抗薬を投与した後、深刻な副作用が発現するという報告もいくつか存在する。最近の報告は臨床的にレビューされているが、子宮収縮抑制剤として賛成意見と反対意見が存在する。</p> <p>本レビューの結果に基づいて、次の事項に注意することが推奨される。：第一に、Ca拮抗薬はβ刺激薬の静脈内投与と併用してはならない。第二に静脈内投与のニフェジピンまたは高用量の経口ニフェジピン投与は次のような患者では行ってはならない。心血管系事象が生じた母親または多胎妊娠の母親。最後に血圧をモニターし、即効錠の投与中は心電図をモニターすること、患者は錠剤をかむのを避けること。</p>
46	<p>Houtzager BA et al. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 2006, 113, 324-331</p>	ニフェジピン及びリトドリン	<p>早産に対しニフェジピンとリトドリンを使用した母体から出生した児を対象に、長期的心理社会的影響、運動機能を検討した無作為比較試験。妊婦95例にニフェジピン、90例にリトドリンを投与し、フォローできた102例の生まれた児の9～12歳の長期的な行動感情の結果やQOL、教育、運動機能、育児苦痛について調べた結果、両群で差は認められず、心理社会的結果はニフェジピン投与群でわずかに良好であった。</p>
47	<p>Ables AZ et al. Use of calcium channel antagonists for preterm labor. <i>Obstet Gynecol Clin North Am</i>, 2005, 32, 519-525</p>	Ca拮抗薬	<p>早産におけるCa拮抗薬の使用についての総説。早産の治療に硫酸マグネシウム、β刺激薬、プロスタグランジン阻害薬、そしてCa拮抗薬が使用される。Ca拮抗薬は欧州では第1選択薬に、米国では第2選択薬とされている。安全性についてニフェジピンは一般的に、早産女性への投与は容認されているが、母親の副作用として、低血圧、頭痛、ほてり、めまい、悪心、振戦等があり、胎児への影響については不明である。</p> <p>有効性に基づくと、第1選択となる子宮収縮抑制剤はないが、コスト、利便さと副作用の低さを考慮すると、ニフェジピンはさらに使われるべきかもしれないし、もしかしたら硫酸マグネシウムの代替薬となるかもしれない。</p>
48	<p>Cararach V et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: comparison of their efficacy and secondary effects. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i>, 2006, 127, 204-208</p>	ニフェジピン及びリトドリン	<p>妊娠22～35週の早産の妊婦を対象に、早産予防目的でニフェジピンとリトドリンを投与し、有効性及び安全性について検討した無作為比較試験。それぞれ39例が解析対象となった。結果、リトドリン投与群の方が即効性はあったが、両群で妊娠の延長期間に差はな</p>

			<p>かった。頻脈、高血糖などの母体の副作用はリトドリン投与群で多かった。新生児の合併症に差はなかったが、リトドリン投与群で2例の新生児死亡が認められた。</p>
49	<p>Van Geijin HP et al. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 2005, 112, Suppl 1, 79-83</p>	ニフェジピン	<p>ニフェジピンの子宮収縮抑制剤としての報告。ニフェジピンの子宮収縮抑制剤としての有効性を検討した試験が40以上報告されており、メタ解析も7つ含まれている。安全性はいまだ議論下であり、有効性は限られた試験データから支持されていない。</p>
50	<p>Sayin NC et al. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. <i>J Perinat Med</i>, 2004, 32, 220-224</p>	ニフェジピン	<p>妊娠26～34週の早産の妊婦を対象に、ニフェジピンの経口投与による早産の管理について評価するため、無作為化比較試験を行った。結果、急速に子宮収縮抑制剤の静脈内投与のあと、維持療法としてニフェジピンを経口投与する群37例は非治療群36例と比較して、維持療法開始から出産までの期間、妊娠期間の延長が有意に認められた。その後の1あるいはそれ以上の静脈内投与療法を必要とする患者と周産期のアウトカムは、両群で同様の結果であった。しかし、維持療法は早産エピソードの再発または周産期のアウトカムを改善させることはなかった。</p>
51	<p>King JF et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>, 2010, Issue 3, CD002255</p>	Ca拮抗薬及び他の子宮収縮抑制剤(主にβ刺激薬)	<p>早産抑制に使用されるCa拮抗薬に関するメタアナリシス。早産は周産期における死亡と疾病の主な原因であり、先進国では約6～7%の出産に影響する。最もよく使用される子宮収縮抑制剤はβ刺激薬であり、出産を遅らせることはできるが、周産期の転帰を改善することはできず、母親に対して頻度が高くときには致死的な副作用を持つ。そこで、Ca拮抗薬が効果的な子宮収縮抑制剤として関心を集めている。そこで、妊娠20～36週の早産の(おそれのある)妊婦にCa拮抗薬を投与した無作為化臨床試験を検索し、母子の転帰を評価した。他の子宮収縮抑制剤(主にβ刺激薬)を対照にして、1029例の女性を含む12の臨床試験を用い、Ca拮抗薬のRelative Risk (RR)を計算した。その結果、投与後7日以内に出産するRRは0.76(95%信頼区間:0.60-0.97)であった。また、妊娠34週よりも前に出産するRRは0.83(0.69-0.99)であった。副作用もCa拮抗薬で有意に少なかった。さらに、新生児のRDS、壊死性腸炎、頭蓋内出血、黄疸のリスクが低いことが</p>

			示された。
52	Papatsonis DNM et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> , 2001, 97, 122-140	Ca 拮抗薬	妊娠中の高血圧と早産に使用される Ca 拮抗薬に関する総説。9 つの研究をまとめたメタアナリシスによれば、早産においてニフェジピンを投与した際、β 刺激薬と比較したときのオッズ比は、投与 48 時間以内の出産で 0.68 (95%信頼区間: 0.47-0.98)、投与 1 週間以内の出産では 0.69 (0.47-0.99) となり、ニフェジピンが優れていた。また、呼吸急迫症候群のオッズ比は 0.59 (0.37-0.94)、NICU 管理のオッズ比は 0.53 (0.35-0.81) であり、やはりニフェジピンが優れていた。
53	Tsatsaris V et al. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta analysis. <i>Obstet Gynecol</i> , 2001, 97, 840-847	ニフェジピン及び β 刺激薬	ニフェジピン又は β 刺激薬による子宮収縮抑制に関するメタアナリシス。出産の延長についてニフェジピンを β 刺激薬と比較したときのオッズ比は、投与後 48 時間延長する場合で 1.52 (95%信頼区間: 1.03-2.24)、34 週まで延長する場合では 1.87 (1.11-3.15) であり、有意にニフェジピン投与で出産の延長が認められた。ニフェジピン投与群では RDS の発現、NICU への入院率が低かった。妊娠 37 週後の出産と新生児の死亡率に差は認められなかった。

ニフェジピン 妊婦投与例 国内当局報告ラインリスト 2011/4/30 データロック

No.	報告年	投与薬剤名	性別	年齢	副作用名	転帰	使用理由	母体投与開始妊娠週	母体投与終了妊娠週	備考
1	1997	アダラート	女	24歳	横紋筋融解	回復	子宮収縮抑制	31週	34週	
2	2003	アダラート カプセル	男	1日	妊娠週に比して小さい児 頻呼吸 低血糖症 新生児高ビリルビン血症	回復 回復 回復 回復	母親の血圧上昇	31週	継続	約34週で出生 No.3と親子
3	2003	アダラート カプセル	女	33歳	胎盤障害 胎盤後血腫 胎盤早期剥離 高血圧 胸水 冠動脈攣縮 意識消失 感覚障害	不明 不明 不明 回復 不明 回復 不明 未回復	高血圧	31週	継続	約34週で出産 No.2と親子
4	2006	アダラート L錠	男	0日	胎児ジストレス症候群 早産児	軽快 不明	母親の高血圧	不明	不明	No.5と親子
5	2006	アダラート L錠	女	32歳	帝王切開 胎児ジストレス症候群	回復 軽快	妊娠高血圧症	不明	不明	No.4と親子 3日間服用
6	2010	アダラート CR錠	女	40歳	羊水減少 子宮内胎児死亡	未回復 不明	高血圧	妊娠前	32週	約35週で子宮内胎 児死亡