

ニフェジピン製剤、ラベタロール塩酸塩製剤、 ニカルジピン塩酸塩製剤の使用上の注意の改訂について

平成 23 年 6 月 23 日 平成 23 年度薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第 2 回）

1. ニフェジピン製剤の安全性に係る調査結果報告書（別紙 1）
【1 ページ】
2. ラベタロール塩酸塩製剤の安全性に係る調査結果報告書（別紙 2）
【45 ページ】
3. ニカルジピン塩酸塩製剤の安全性に係る調査結果報告書（別紙 3）
【81 ページ】

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="560 584 711 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 1088 600 1377">薬剤名等</th> <th data-bbox="560 584 600 1088">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="560 181 600 584">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="600 1088 711 1377">硫酸マグネシウム水和物(注射剤)</td> <td data-bbox="600 584 711 1088">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="600 181 711 584">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>						

- 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	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。
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	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。
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	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。
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ニフェランタン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>20</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

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	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 toxic 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>

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
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. 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.	CONTRAINDICATIONS Adalat OROS is contraindicated in: <ul style="list-style-type: none"> • female patients throughout pregnancy
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 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>	<p>ニフェジピン及びプラゾシン</p>	<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 Ipertension in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 1998, 105, 718-722</p>	<p>ニフェジピン</p>	<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%は予定日までに産産し、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)。</p> <p>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>
	<p>報告書引用文献 4</p>		

			<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、一般的にヒドラル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化比較試験。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化比較試験。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 データロックス

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

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] ラベタロール塩酸塩
[販売名] 別添 1 のとおり
[承認取得者] 別添 1 のとおり
[効能・効果] 別添 1 のとおり
[用法・用量] 別添 1 のとおり
[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

ラベタロール塩酸塩（以下「本剤」という。）は、昭和 58 年 2 月に販売が開始され、現在、「本態性高血圧症」及び「褐色細胞腫による高血圧症」の効能・効果を有する $\alpha\beta$ 遮断性降圧薬として用いられている。

本剤の「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、以下のとおりである。

承認申請時に提出された資料によると、ラット経口投与における妊娠前及び妊娠初期投与試験では 150 mg/kg/日以下の投与量において、あるいは器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験では 50 mg/kg/日以下の投与量において、繁殖能に及ぼす影響、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。また、ウサギ経口投与における器官形成期投与試験では、100 mg/kg/日以下の投与量において、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。しかしながら、ヒトにおける使用経験が少ないことを考慮し、【妊婦・授乳婦への投与】の項に「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。」と記載され、現在の添付文書の禁忌に相当する【次の患者には投与しないこと】の項に「妊婦」は記載されなかった。

その後、平成元年 1 月に本剤に係る再審査申請が行われ、同時期に β ブロッカー（メトプロロール酒石酸塩及びピンドロール）の再審査も行われており、いずれも【妊婦・授乳婦への投与】は同様の記載となっていたことから、厚生省（現厚生労働省）での審議の結果、 β 遮断作用を持つ薬剤はすべて表現が統一され、【次の患者には投与しないこと】の項に「妊婦」の記載をするよう指示され、追記するに至った。なお、再審査申請資料においては、使用成績調査期間に得られた 10,190 例中、妊婦に本剤を投与した例は 3 例あり、2 例が追跡調査可能であった。結果、その 2 例の児に異常は認められていなかった。

平成 18 年 2 月に社団法人日本産科婦人科学会から「塩酸ラベタロール錠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。なお、国内において、本剤は錠剤のみ承認されているため、錠剤で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。ラット及びウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ 6 倍と 4 倍の経口投与量で催奇形性は認められず、ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の投与量を静脈内投与したところ、本剤による胎児への有害作用は認められなかった。しかし、妊婦における適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されておらず、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、妊婦における高血圧症「Hypertension in Pregnancy」が適応症として承認されているが、本剤を妊娠第 1 三半期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とされている。

カナダにおいても、妊婦は禁忌に設定されていないが、妊娠中の投与における本剤の安全性は確立しておらず、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合に投与するという記載になっている。

オーストラリアにおいては、妊娠初期「early pregnancy」のみ本剤の投与は禁忌である。ラット及びウサギにおける催奇形性は見られなかったが、50mg/kg の経口投与で胚致死作用が認められているとされている。妊娠後期及び分娩中における投与においては、胎児及び新生児に徐脈を引き起こす可能性があり、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合に投与するとされている。なお、オーストラリア薬物評価委員会(Australian Drug Evaluation Committee、ADEC)における本剤の胎児危険度分類(Prescribing medicines in pregnancy - An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)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。

III. 機構における調査

1. ラベタロール塩酸塩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 6 報、臨床研究等に関する文献 43 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提出されたラット及びウサギの主な催奇形性試験 4 報を以下に示す。

- Wistar ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験。雌のラット（各群 20 匹）に、9 週齢から 2 週間と妊娠 7 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 300 mg/kg/日）し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。300 mg/kg/日を投与された母動物は、投与 4 日から帝王切開まで有意に体重増加の抑制が認められた。胎児においては、300mg/kg/日投与群で胚致死率が軽度増加傾向を示したが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。¹
- 妊娠 Wistar ラット（各群 30 匹）に、妊娠 7 日から 17 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 350 mg/kg/日）し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、350mg/kg/日投与群で妊娠 15 日から分娩 4 日までの体重が低値であった。胎児においては、350mg/kg/日投与群で胚致死率の軽度の増加と体重の抑制傾向が、150mg/kg/日以上投与群で尾椎骨の骨化遅延が見られたが、催奇形性は認められなかった。出生児においては、350mg/kg/日投与群で出生時体重が軽度に抑制されたが、その他異常は認められなかった。²
- 日本白色種の妊娠ウサギ（各群 10 匹）に、妊娠 6 日から 18 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、100 及び 200mg/kg/日）し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、200mg/kg/日投与群で、投与中期から帝王切開時まで軽度の体重増加抑制が認められた。胎児においては、同投与量で胚致死率の軽度の増加傾向が認められたが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。³
- 妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）に、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 300 mg/kg/日）し、母動物及び児に及ぼす影響を検討した。母動物では、300mg/kg/日投与群で流産、流涙が発現し、難産や授乳期間中の死亡が認められた。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水量の低値が認められた。児では同投与量で生後 4 日までに死亡児が増加したが、4 日以降変化は見られなかった。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制が認められたが、発育分化、機能検査や外形、内臓及び骨格検査、繁殖能の検査に異常は認められなかった。⁴

また、他にも動物試験が行われ、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。⁵

「ラベタロールはラットとウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ 6 倍と 4 倍の経口投与量で催奇形性は認められていない。しかしながら、ヒト最大投与量で胎児吸収の増加が両方の種で認められている。ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の量を静脈内投与したところ、本剤による胎児への有害作用は認められなかった。」

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疫学研究の報告は収集されなかった。

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。⁶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。

- 重症の妊娠高血圧腎症と妊娠中の高血圧患者を対象とした、本剤とヒドララジンの無作為化比較試験。急性期の治療として、本剤静脈内投与群（10例は20mgを投与、拡張期血圧が100mmHg以下になるよう10分毎に10～50mgを投与する群、30例は20、40、80、80、80mgを10分毎に投与し累積投与量が300mgになるまで、または拡張期血圧が100mmHg以下になるよう投与：計40例）とヒドララジン静脈内投与群（拡張期血圧が100mmHg以下になるよう5mgを10分毎に投与：20例）で有効性及び安全性を比較検討した。結果、本剤投与群はヒドララジン投与群と比較して早く血圧降下作用が発現したが、血圧降下度はヒドララジン投与群の方が大きかった。これは血圧をコントロールするのに必要な本剤の量が患者間でかなり変動があったためと考えられた。本剤投与群では、分娩中に母体において過度の血圧低下や胎児の心拍数の変化等は認められなかった。また、出生後において、本剤投与群で新生児に徐脈や低血圧は認められなかったが、ヒドララジン投与群では2例に新生児仮死が認められた。⁷
- 妊娠26週以降の軽度～中等度妊娠高血圧症候群の患者を対象とした、本剤とメチルドパの無作為化比較試験。本剤投与群（100mgを1日3回投与：54例）とメチルドパ投与群（250mgを1日3回：50例）において、有効性及び安全性を比較検討した。結果、メチルドパ投与群の10例は蛋白尿が認められたが、本剤投与群では認められなかった。また、本剤投与群はメチルドパ投与群と比較して効果的に血圧をコントロールすることができ母体の副作用が少なかった。治療期間や妊娠期間は両群で同様の結果であった。胎児又は新生児における転帰（分娩中の胎児心拍数、アプガースコア、出生体重、新生児室での管理率、胎盤重量）については両群で差は認められなかった。⁸
- 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、軽症から中等度の高血圧の妊婦における、降圧薬の経口投与の無作為化比較試験は23報（1349例）収集された。大部分は中等度の高血圧患者であり、第2三半期の遅い時期または第3三半期の試験であった。各試験において、治療薬群は、 $\alpha\beta$ ブロッカー、Ca拮抗薬及び他の治療薬（ヒドララジン、クロニジン、ketanserin等）群、対照群は最も一般的に使用されるメチルドパ等の群であった。うち本剤の比較試験は5報含まれていた。23報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果及び周産期のアウトカムに差は認められなかった。

また、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は 12 報 (570 例) 収集された。各試験において、治療薬群は、本剤、ニフェジピン (経口又は舌下)、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 5 報含まれていた。12 報の検討において、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。新生児徐脈に関しては、本剤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 (ヒドララジン及び diazoxide) と比較して、母体において追加治療を必要とする例に差は認められなかったが、本剤投与群で母体の低血圧の発現は有意に少ない結果であった。⁹

- 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、ニフェジピン、本剤、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、ヒドララジンと本剤の比較試験が 5 報含まれていた。両群で母体の持続的な重症高血圧の発現に差はなかったが、母体の低血圧を含む副作用の発現は本剤投与群の方が少なかった。胎児心拍数への悪影響及び死産については両群に差は認められなかった。¹⁰
- 軽症から中等度高血圧の妊婦を対象に、経口 β ブロッカーの有効性等を検討するため、無作為化比較試験を用いてシステマティックレビューを行った。本剤を含む β ブロッカーと他の治療 (多くはメチルドパ、ヒドララジン等) を比較している試験は、18 報収集された。結果、両群で母体と周産期における有益性に差は認められなかった。また、本剤を含む β ブロッカー投与群は、他の治療薬投与群と比較して妊娠週に比して小さい児のリスクが低い結果 (Relative Risk : 0.69) であったが、95%信頼区間は 0.48-0.99 であった。¹¹

本剤の予測可能な新生児への影響として、薬理学的作用から交感神経遮断症状が考えられるが、当該作用を検討している報告の概要を以下に示す。

- 出産前に少なくとも 7 日間本剤を投与されていた (最後の投与は出産 12 時間以内) 母親から出生した児 11 例と、正常血圧で未治療の母体から出生した児 11 例において、生後 72 時間にわたり交感神経遮断症状を比較検討した。結果、本剤の治療を受けた母親から出生した児は、軽度の一過性収縮期血圧低下を示したが、72 時間後には対照群との差は消失した。血糖値については正常範囲内であったが下限値付近であった。低血糖や低酸素症を起こした児は認められなかった。¹²

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。

- 高血圧の妊婦 15 例を対象に、第 3 三半期に本剤 1 mg/kg を静脈内投与し、胎盤内の放射活性をシンチグラフィで測定した。子宮胎盤血流は本剤投与前と投与 30 分後に測定された。結果、投与後に母体の血圧は投与前と比較して有意に下がったにもかかわらず、

子宮胎盤血流の低下は見られなかった。¹³

- 妊娠高血圧腎症の妊婦を対象に、1～2週間、本剤を300～600 mg/日経口投与する群9例と、安静群10例に分け、止血帯なしで静脈血を採取し、血流レオロジー、血圧等を測定した。本剤投与群は投与前と投与後に、安静群は安静前と安静後に測定された。結果、本剤投与群では投与前と比較して投与後の血圧は有意に下降した。血流レオロジーについて、いずれの群でも変化は認められなかった。¹⁴
- 妊娠高血圧腎症の妊婦13例(妊娠30～39週で出産3～10日前)を対象に、本剤1 mg/kgを静脈内投与し、胎盤及び胎児の血流を測定した。血流は投与前と投与30～40分後に測定された。結果、母親の収縮期及び拡張期の動脈圧や平均の動脈圧は低下したが、母体及び胎児の脈拍に影響は認められなかった。胎児の絨毛間腔、胎児臍静脈及び下行大動脈にも影響しなかったが、胎盤の血管抵抗は減少した。¹⁵

(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。⁶

「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(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、我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140/90 mmHg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140～160/90～100 mmHg)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(160～180/110 mmHg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、140/90 mmHg 未満（110～140/80～90 mmHg）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 の薬物療法の選択肢の一つとして本剤が挙げられているが、胎児徐脈に注意すべきとの情報が掲載されている。

産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011 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。¹⁶

「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 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。」との記載であった。¹⁷

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、代替薬として本剤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が、第二選択薬として本剤の静脈内投与も効果的であり、その際、喘息とうっ血性心不全の患者には避けるべきであるとされている。¹⁸なお、国内では注射剤は承認されていない。

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、メチルドパが一般的に投与されるが、メチルドパの代替薬として本剤が使用されるとの記載がある。¹⁹

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本剤の静脈内投与が推奨されている。²⁰

米国合同委員会（Joint National committee、以下「JNC」という。）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。他に本剤の経口投与、 β ブロッカー、Ca 拮抗薬等が代替薬として挙げられているが、副作用が少ない点からメチルドパが好まれている。また、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、ヒドララジン静脈内投与、第二選択薬として

本剤の静脈内投与やニフェジピンの投与が記載されている。²¹

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、本剤、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、本剤の静脈内投与やメチルドパ又はニフェジピンの経口投与が推奨されている。²²

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本剤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、本剤以外の降圧薬の使用を提示することとしている。本剤の代替薬には、ニフェジピン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、本剤の経口又は静脈内投与、ニフェジピン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。²³

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)、ヒドララジン及び本剤は第二選択薬である。²⁴

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、本剤、ニフェジピンカプセル、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、重症でない場合は、メチルドパ、本剤、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、プロプラノロール) 及び Ca 拮抗薬 (ニフェジピン) との記載がある。²⁵

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本剤、ニフェジピン、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、第一選択薬としてメチルドパ、本剤及びオクスプレノロール、第二選択薬としてヒドララジン、ニフェジピン及びプラゾシンである。²⁶

(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。²⁷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。²⁸
- 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拮抗薬又は $\alpha\beta$ 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。²⁹
- 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、ニフェジピン、ニカルジピン、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、本剤、アテノロール、メトプロロール等であった。³⁰
- 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3名（平均年齢33歳）は、本剤処方月または前後1か月に産婦人科を受診しており、全員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2名（66.7%/3名）であった。（ICD-10病名の内訳；O14 明らかなたんぱく<<蛋白>尿を伴う妊娠高血圧（症））

2. 国内副作用報告の集積状況

販売開始（昭和58年2月）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、5例の集積があり、内訳は、新生児の発汗異常、低体温が1例、新生児徐脈、新生児低血圧が2例（うち死亡1例）、新生児低血圧が1例であった。以上4例において、母親は妊娠高血圧のために妊娠中期以降に本剤を服用していた。もう1例は流産であり、情報が不足している症例であった。

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禁忌となっておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされていること。なお、英国においては妊婦における高血圧症「Hypertension in Pregnancy」が適応症として承認されている。
- ② 公表文献を調査した結果、動物試験では催奇形性が認められていないこと。また、ヒトでの催奇形性を調査した報告は抽出されなかったが、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若しくは同等であること。
- 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 胎児及び新生児において、徐脈が認められたとの報告等もあることから、投与に際して十分な観察を行うべき旨の注意喚起をすることが妥当であること。

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

- ・ 脈拍の測定とは異なり、血圧測定は新生児全例で行われるとは限らず低血圧の発見が困難となる可能性はあるが、新生児における本剤の投与にあたっては、徐脈だけでなく低血圧についても注意喚起すべきではないか。

上記の専門委員の意見を踏まえ確認したところ、本剤の投与を受けた母親から出生した児で軽度の一過性収縮期血圧低下が認められたとの報告¹²や国内においても新生児の低血圧症例が報告されていることから、徐脈だけでなく血圧低下も注意喚起することが必要であると判断した。

IV. 総合評価

機構は、ラベタロールについて、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】ラベタロール塩酸塩

現行	改訂案
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 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>(5) 略</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 削除</p> <p>(5) 略</p>
<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(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。]</p> <p>(2) 略</p>	<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ときに投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下とならないよう注意すること。胎児及び新生児に血圧低下、徐脈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、胎児に徐脈等、新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められたとの報告がある。]</p> <p>(2) 略</p>

引用文献一覧

- 1 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第1報) —ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 45-56
- 2 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第2報) —ラットの器官形成期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 57-73
- 3 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第3報) —ウサギの器官形成期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 74-83
- 4 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第4報) —ラットの周産期および授乳期投与試験—. *薬理と治療*, 1981, 9, 85-99
- 5 Briggs GG et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1011-1013
- 6 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
- 7 Mabie WC et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1987, 70, 328-333
- 8 El-Qarmalawi-AM et al. Labetalol vs. methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995, 49, 125-130
- 9 Rubin PC ed. *Handbook of Hypertension. Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia.* Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295
- 10 Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 2003, 327, 955-960
- 11 Magee LA et al. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Issue 1, CD002863
- 12 Macpherson M et al. The effect of maternal labetalol on the newborn infant. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, 93, 539-542
- 13 Nylund L et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy. Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1984, Suppl 118, 71-73
- 14 Lang GD et al. Blood rheology in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: effects of blood pressure reduction with labetalol. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984, 91, 438-443
- 15 Jouppila P et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, 93, 543-547
- 16 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
- 17 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
- 18 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
- 19 ACOG Committee on Practice Bulletin. Chronic Hypertension in Pregnancy. ACOG practice bulletin No.29. *Obstet Gynecol*, 2001, 98, 177-185
- 20 ACOG Committee on Practice Bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG practice bulletin No.33. *Obstet Gynecol*, 2002, 99, 159-167
- 21 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
- 22 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
- 23 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>)
- 24 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
- 25 SOGC. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. SOGC clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, No.206, S1-S48

-
- 26 SOMANZ. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY 2008
(http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf)
- 27 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
- 28 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—*適妊娠中毒症学会雑誌*, 2000, 8, 1-23
- 29 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
- 30 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

調査対象医薬品一覧

ラベタローール塩酸塩

平成 23 年 4 月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
トランデール錠 50mg、同錠 100mg	グラクソ・スミスクライン (株)	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症	通常、成人にはラベタローール塩酸塩として 1 日 150mg より投与を開始し、効果不十分な場合には 1 日 450mg まで漸増し、1 日 3 回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
アスクール錠 50、同錠 100	東和薬品 (株)		
レスポリール錠 50mg、同錠 100mg	鶴原製薬 (株)		

平成 18 年 2 月 23 日

厚生労働省

医薬食品局長 福井 和夫 殿

社団法人 日本産科婦人科学会

理事長 武谷雄二

周産期委員会委員長 岡村州博

塩酸ラベタロール錠の妊産婦への投与についての要望

塩酸ラベタロール錠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胎仔への移行が認められたことによるとされております。また、文献的には胎児及び新生児に徐脈を認めた症例が報告されています。

しかしながら、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上記のような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。

他方で、臨床の現場では、妊産婦の高血圧症に対して投与可能な薬剤が極めて限定され、その結果として、妊娠継続が不可能となり、児の予後を懸念しつつ早産にいたらざるを得ない症例が多数存在しています。日本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査を行いました。2199 施設に調査票を送付し、1141 施設から返信がありました。このうち塩酸ラベタロールについての回答があった施設は 507 施設でしたが、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 (35.1%)、「適応拡大してくれればありがたい」と回答した施設が 218 施設 (43.0%) に上りました。

以上を踏まえ、塩酸ラベタロール錠の添付文書の禁忌事項の記載から「妊産婦への投与禁忌」を削除することを検討いただきたく、日本産科婦人科学会を代表して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

ラベタロール塩酸塩 海外添付文書との記載比較

日本	米国	英国
<p>販売名 トランデート錠 2009年10月改訂</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂</p>
<p>効能又は効果 本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症</p>	<p>INDICATIONS AND USAGE: Trandate Tablets are indicated in the management of hypertension. Trandate Tablets may be used alone or in combination with other antihypertensive agents, especially thiazide and loop diuretics.</p>	<p>4.1 Therapeutic indications Trandate Tablets are indicated for the treatment of:- 1. Mild, moderate or severe hypertension 2. Hypertension in pregnancy 3. Angina pectoris with existing hypertension</p>
<p>用法及び用量 通常、成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。</p>	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION: DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED. The recommended initial dosage is 100 mg twice daily whether used alone or added to a diuretic regimen. After 2 or 3 days, using standing blood pressure as an indicator, dosage may be titrated in increments of 100 mg b.i.d. every 2 or 3 days. The usual maintenance dosage of labetalol HCl is between 200 and 400 mg twice daily.</p>	<p>4.2 Posology and method of administration Trandate tablets should be taken orally with food. <i>Adults:</i> In the hypertension of pregnancy The initial dose of 100mg twice daily may be increased, if necessary, at weekly intervals by 100mg twice daily. During the second and third trimester, the severity of the hypertension may require further dose titration to a three times daily regimen, ranging from 100mg tds to 400mg tds. A total daily dose of 2400mg should not be exceeded. Hospital in-patients with severe hypertension, particularly of pregnancy, may have daily increases in dosage.</p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと） 4. 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>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p>	<p>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p>
<p>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婦人には投与しないこと「動物（ラット）において本剤の胎児</p>	<p>PRECAUTIONS: Pregnancy: <i>Teratogenic Effects: Pregnancy Category C:</i> Teratogenic studies were performed with labetalol in rats and rabbits at oral doses up to approximately six and four</p>	<p>4.6 Pregnancy and lactation Although no teratogenic effects have been demonstrated in animals, Trandate should only be used during the first trimester of pregnancy if the potential benefit outweighs the potential</p>

日本		米国		英国	
販売名 トランデート錠 2009年10月改訂 への移行が認められたとの報告がある ³⁾ 。 3) 藤野明治ほか：応用薬理, 21, 817-833 (1981)	販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. No reproducible evidence of fetal malformations was observed. Increased fetal resorptions were seen in both species at doses approximating the MRHD. A teratology study performed with labetalol in rabbits at IV doses up to 1.7 times the MRHD revealed no evidence of drug-related harm to the fetus. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Labetalol should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. <i>Nonteratogenic Effects:</i> Hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression have been reported in infants of mothers who were treated with labetalol HCl for hypertension during pregnancy. Oral administration of labetalol to rats during late gestation through weaning at doses of two to four times the MRHD caused a decrease in neonatal survival. Labor and Delivery: Labetalol HCl given to pregnant women with hypertension did not appear to affect the usual course of labor and delivery.	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂 risk. Trandate crosses the placental barrier and the possible consequences of alpha- and beta-adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind. Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms have developed a day or two after birth. Response to supportive measures (e.g. intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies. Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, immature and premature deliveries. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the post-natal period. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported with Trandate but other drugs (e.g. vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine.	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂 risk. Trandate crosses the placental barrier and the possible consequences of alpha- and beta-adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind. Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms have developed a day or two after birth. Response to supportive measures (e.g. intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies. Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, immature and premature deliveries. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the post-natal period. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported with Trandate but other drugs (e.g. vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine.	4.8 Undesirable effects Most side-effects are transient and occur during the first few weeks of treatment with Trandate. They include headache, tiredness, dizziness, depressed mood and lethargy, nasal congestion, sweating, and rarely, ankle oedema. Postural hypotension is uncommon except at very high doses or if the initial dose is too high or doses are increased too rapidly. A	

日本	米国	英国
販売名 トランデート錠 2009年10月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂 tingling sensation in the scalp, usually transient, also may occur in a few patients early in treatment. Tremor has been reported in the treatment of hypertension of pregnancy. Acute retention of urine, difficulty in micturition, ejaculatory failure, epigastric pain, nausea and vomiting have been reported.

カナダ	オーストラリア
<p>販売名 Trandate Tablet 2009年8月改訂</p> <p>INDICATIONS AND CLINICAL USE For treatment of hypertension. TRANDATE® (labetalol hydrochloride) is usually used in combination with other drugs, particularly a thiazide diuretic. However, TRANDATE® may be tried alone as an initial agent in those patients in whom, in the judgement of the physician, treatment should be started with an alpha- beta-blocker rather than with a diuretic. TRANDATE® may be used in combination with diuretics and/or other antihypertensive agents to treat severe hypertension.</p> <p>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2009年7月改訂</p> <p>INDICATIONS: Treatment of all grades of hypertension.</p>
<p>PRECAUTIONS Use in pregnancy Although no teratogenic effects were seen in animal testing, the safety of the use of TRANDATE® during pregnancy has not been established. Labetalol crosses the placental barrier in women and has been found to bind to the eyes of fetal animals. TRANDATE® should be used in pregnant women only if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.</p>	<p>CONTRAINDICATIONS: 10. Lactation and early pregnancy (see Use in Pregnancy and Lactation).</p> <p>PRECAUTIONS: 1. Use in Pregnancy Pregnancy Category: C Beta-adrenergic blocking agents may cause bradycardia in the foetus and the newborn infant. During the final part of pregnancy and parturition these drugs should therefore only be given after weighing the needs of the mother against the risk to the foetus.</p> <p>Trandate is known to cross the placental barrier and has been found to bind to the eyes of foetal animals. Trandate has been used successfully in the treatment of hypertension arising in the second and third trimester of pregnancy. Trandate crosses the placental barrier and the possibility of the consequences of alpha-and beta- adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind.</p> <p>Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms developed a day or two after birth. Response to supportive measures (eg intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported but other drugs (eg vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience</p>

カナダ	オーストラリア
販売名 Trandate Tablet 2009年8月改訂	販売名 Trandate Tablet 2000年7月改訂
	warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine.
	Administration of Trandate in the first trimester of pregnancy is not recommended. Trandate does not appear to be teratogenic in rats or rabbits, but it is embryolethal when given in a dose of 50 mg/kg orally. ADVERSE REACTIONS: Musculoskeletal System: There has been one report of toxic myopathy. Tremor has been reported in the treatment of hypertension of pregnancy. Muscle cramps have been reported.

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	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 1 報) —ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 45-56 報告書引用文献 1	ラベタロール	Wistar ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験。雌のラット (各群 20 匹) に、9 週齡から 2 週間と妊娠 7 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0、50、150 及び 300 mg/kg/日) し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。300 mg/kg/日を投与された母動物は、投与 4 日から帝王切開まで有意に体重増加の抑制が認められた。胎児においては、300mg/kg/日投与群で胚致死率が軽度に増加傾向を示したが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。
2	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 2 報) —ラットの器官形成期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 57-73 報告書引用文献 2	ラベタロール	妊娠 Wistar ラット (各群 30 匹) に、妊娠 7 日から 17 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0、50、150 及び 350 mg/kg/日) し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、350mg/kg/日投与群で妊娠 15 日から分娩 4 日までの体重が低値であった。胎児においては、350mg/kg/日投与群で胚致死率の軽度の増加と体重の抑制傾向が、150mg/kg/日以上の投与群で尾椎骨の骨化遅延が見られたが、催奇形性は認められなかった。出生児においては、350mg/kg/日投与群で出生時体重が軽度に抑制されたが、その他異常は認められなかった。
3	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 3 報) —ウサギの器官形成期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 74-83 報告書引用文献 3	ラベタロール	日本白色種の妊娠ウサギ (各群 10 匹) に、妊娠 6 日から 18 日までの期間、ラベタロールを投与 (0、50、100 及び 200mg/kg/日) し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、200mg/kg/日投与群で、投与中期から帝王切開時まで軽度の体重増加抑制が認められた。胎児においては、同投与量で胚致死率の軽度の増加傾向が認められたが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。
4	永岡隆晴ら、 Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 4 報) —ラットの周産期および授乳期投与試験— 薬理と治療, 1981, 9, 85-99 報告書引用文献 4	ラベタロール	妊娠 Wistar ラット (各群 20 匹) に、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0、50、150 及び 300 mg/kg/日) し、母動物及び児に及ぼす影響を検討した。母動物では、300mg/kg/日投与群で流産、流涙が発現し、難産や授乳期間中の死亡が認められた。150mg/kg/日以上の投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水

			量の低値が認められた。児では同投与量で生後4日までに死亡児が増加したが、4日以降変化は見られなかった。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制が認められたが、発育分化、機能検査や外形、内臓及び骨格検査、繁殖能の検査に異常は認められなかった。
5	Judlin Ph et al. Rat neonates renal function after beta-receptors and adrenoceptors blockade during pregnancy. <i>Arch Int Physiol Biochim Biophys</i> , 1992, 100, 355-359	ラベタロール	妊娠 Wistar ラットに妊娠7日から18日にラベタロール10及び20mg/kg/日を注射し、児の腎機能等を調査した。20mg/kg/日投与群では対照群と比較して、出生した児の体重減少が認められた。また、10及び20mg/kg/日投与群でクレアチニンクリアランス、尿/血漿クレアチニン比や尿素クリアランス等も減少した。
6	Morgan MA et al. Effects of labetalol on uterine blood flow and cardiovascular hemodynamics in the hypertensive gravid baboon. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1993, 168, 1574-1579	ラベタロール	子宮血流量に対するラベタロールの影響を調べるため、6匹の妊娠後半期のヒヒを用いて測定を行った。ラベタロール(0.5、1及び2 mg/kg)が無作為にそれぞれ1分以上かけて注入された。ラベタロール1または2mg/kgという高用量では血圧の低下とともに子宮血流量が低下した。子宮血管抵抗は1及び2mg/kgの投与の後、増加する傾向があったが、統計的な有意差はみられなかった。低用量(0.5 mg/kg)のラベタロールは、明らかに妊娠ヒヒの血圧を子宮の血流に影響を与えることなく低下させた。
ヒト 疫学研究等			
7	Pasker-de Jong PC et al. Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study <i>BJOG</i> , 2010, 117, 1080-1086	ラベタロール及びメチルドパ	軽症から中等度の妊娠高血圧患者を対象に、ラベタロールまたはメチルドパを使用後に出生した児において、機能の発達度を調べるため後ろ向きコホート研究を行った。中枢神経の発達度は4~10歳まで測定された。主要評価項目は、IQ、集中力、運動機能、小学校での行動であり、202例の子供が解析対象であった(ラベタロール暴露群58例、メチルドパ暴露群61例、ベッド上安静群83例)。小学校時期のADHDのリスクについて、ラベタロール暴露群は、メチルドパ暴露群と比較して、オッズ比2.3(95%信頼区間:0.7-7.3)、ベッド上安静群と比較してオッズ比4.1(1.2-13.9)であった。睡眠障害はラベタロール暴露群又はベッド上安静群と比較して、メチルドパ暴露群で多く報告されたが有意差は認められなかった。他の機能発達項目についても3群で有意差は認められなかった。
8	Magee LA et al. Oral beta-blockers for mild to	経口βプロ	軽症から中等度高血圧の妊婦を対象に、経口βブロッカ

	<p>moderate hypertension during pregnancy (Review), Cochrane Database Syst Rev, 2009, Issue 1, CD002863</p> <p>報告書引用文献 11</p>	<p>ッカー (ラベタロールを含む)</p>	<p>一の有効性等を検討するため、無作為化比較試験を用いてシステマティックレビューを行った。ラベタロールを含むβブロッカーと他の治療(多くはメチルドパ、ヒドララジン等)を比較している試験は、18報収集された。結果、両群で母体と周産期における有益性に差は認められなかった。また、ラベタロールを含むβブロッカー投与群は、他の治療薬投与群と比較して妊娠週に比して小さい児のリスクが低い結果(Relative Risk: 0.69)であったが、95%信頼区間は0.48-0.99であった。</p>
9	<p>Cissoko H et al. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. <i>Arch Pediatr</i>, 2005, 12, 543-547</p>	<p>βブロッカー</p>	<p>子宮内でβブロッカーを曝露した新生児への影響を調査した。妊娠後期にβブロッカーを投与された44例の妊婦を報告した。フォローアップされた39例の児のうち、22例の新生児で副作用がみられ、そのうち19例で見られた副作用(例えば血糖低下、徐脈、低血糖及び低血圧)はβブロッカーの子宮内曝露によるものと考えられた。[Article in French]</p>
10	<p>Waterman EJ et al. Do commonly used oral antihypertensives alter fetal or neonatal heart rate characteristics? A systematic review. <i>Hypertens Pregnancy</i>, 2004, 23, 155-169</p>	<p>メチルドパ、ラベタロール、ニフェジピン及びヒドララジン</p>	<p>妊娠中の降圧薬の経口投与による胎児及び新生児の心拍数への影響を試験している無作為化試験等を用いて、システマティックレビューを行った。検索対象はラベタロール、ニフェジピン、メチルドパ、ヒドララジンとした。結果、18の無作為化比較試験(1,858例)、1の観察研究(22例)及び7のケースシリーズ(117例)がレビューされた。得られたデータからは、これらの薬剤が胎児又は新生児の心拍数等へ影響を及ぼすかどうかの結論を得ることはできなかった。最終的なデータが得られるまでは、胎児の心拍速度の変化が薬剤の影響を受けるとは結論付けられないが、当該影響には潜在的な母体又は胎盤の病態が関与するかもしれない。</p>
11	<p>Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. <i>BMJ</i>, 2003, 327, 955-960</p> <p>報告書引用文献 10</p>	<p>ヒドララジン、ニフェジピン、ラベタロール</p>	<p>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、ニフェジピン、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、ヒドララジンとラベタロールの比較試験が5報含まれていた。両群で母体の持続的な重症高血圧の発現に差はなかったが、母体の低血圧を含む副作用の発現はラベタロール投与群の方が少なかった。胎児心拍数への悪影響及び死</p>

			産については両群に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。
12	Elatrous S et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. <i>Intensive Care Med</i> , 2002, 28, 1281-1286	ラベタロール及びニカルジピン	妊娠 24 週以降の重症高血圧症患者を対象に、ニカルジピン、ラベタロールの有効性、安全性を比較した無作為化前向き試験。ラベタロール静脈内投与群 30 例とニカルジピン静脈内投与群 30 例の両群において、20%血圧を下げるというエンドポイントの達成率は同様だった。低血圧は認められなかった。目標血圧に到達する時間も両群で同様であった。両薬剤とも認容性は良好であったが、ニカルジピン投与群においては中等度の頻脈が認められた。母親の副作用として、両群で悪心、振戦が認められた。胎児についても、ラベタロール投与群で 1 例にわずかな一過性の動きの減速が見られたが、認容性は認められた。
13	Skoczynski M et al. Influence of labetalol on the resistance of human fetoplacental vessels in perfusion in vitro. <i>Ginekol Pol</i> , 2002, 73, 771-775	ラベタロール	ラベタロールのヒト胎児胎盤血管抵抗への影響に関する報告。ラベタロールは胎児胎盤血管の血流に影響しない。[Article in Polish]
14	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 報告書引用文献 9	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、軽症から中等度の高血圧の妊婦における、降圧薬の経口投与の無作為化比較試験は 23 報 (1349 例) 収集された。大部分は中等度の高血圧患者であり、第 2 三半期の遅い時期または第 3 三半期の試験であった。各試験において、治療薬群は、 $\alpha\beta$ ブロッカー、Ca 拮抗薬及び他の治療薬 (ヒドララジン、クロニジン、ketanserin 等) 群、対照群は最も一般的に使用されるメチルドパ等の群であった。うちラベタロールの比較試験は 5 報含まれていた。23 報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果及び周産期のアウトカムに差は認められなかった。 また、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は 12 報 (570 例) 収集された。各試験におい

			<p>て、治療薬群は、ラベタロール、ニフェジピン（経口又は舌下）、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。うちラベタロールの比較試験は 5 報含まれていた。12 報の検討において、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。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、ラベタロール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、ラベタロール投与群は対照群（ヒドララジン及び diazoxide）と比較して、母体において追加治療を必要とする例に差は認められなかったが、ラベタロール投与群で母体の低血圧の発現は有意に少ない結果であった。</p>
15	<p>El-Qarmalawi AM et al. Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. <i>Int J Gynaecol Obstet</i>, 1995, 49, 125-130</p> <p>報告書引用文献 8</p>	ラベタロール及びメチルドパ	<p>妊娠 26 週以降の軽度～中等度妊娠高血圧症候群の患者を対象とした、ラベタロールとメチルドパの無作為化比較試験。ラベタロール投与群（100 mg を 1 日 3 回投与：54 例）とメチルドパ投与群（250 mg を 1 日 3 回：50 例）において、有効性及び安全性を比較検討した。結果、メチルドパ投与群の 10 例は蛋白尿が認められたが、ラベタロール投与群では認められなかった。また、ラベタロール投与群はメチルドパ投与群と比較して効果的に血圧をコントロールすることができ母体の副作用が少なかった。治療期間や妊娠期間は両群で同様の結果であった。胎児又は新生児における転帰（分娩中の胎児心拍数、アプガースコア、出生体重、新生児室での管理率、胎盤重量）については両群で差は認められなかった。</p>
16	<p>Hjertberg R et al. Comparison of outcome of labetalol or hydralazine therapy during hypertension in pregnancy in very low birth weight infants. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1993, 72, 611-615</p>	ラベタロール及びヒドララジン	<p>97 例の中等度から重症の妊娠高血圧腎症の妊婦を対象にラベタロール投与群とヒドララジン投与群に無作為に分け、出生児の転帰の比較検討を行った。それぞれ、7 例、8 例が超低出生体重児（$\leq 1500g$）を出産した。両群で、帝王切開による出産の割合は同様であった。出生 5 分後のアプガースコアはヒドララジン投与群で低い傾向にあった。NICU で管理された時間、呼吸窮迫症候群の発現数も両群で差は認められなかった。ヒドララジン、ラベタロールどちらかで高血圧の治療をした場合、超低出生体重児の転帰に差は認められなかった。</p>
17	<p>Pickles CJ et al, A randomised placebo</p>	ラベタロー	<p>妊娠 20～38 週の軽症から中等度の PIH の妊婦を対象と</p>

	controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1992, 99, 964-968	ル	した、ラベタロール経口投与群 70 例とプラセボ群 74 例の無作為化比較試験。ラベタロール投与群では有意に血圧を低下させ、蛋白尿の発現頻度も低下した。しかし、出生前の入院日数、分娩誘発を必要とする例や選択的な帝王切開例、出生時の妊娠期間は両群で差は認められなかった。妊娠後期に発現した高血圧に対する薬物療法の適切性は疑問である。
18	Cruickshank DJ et al. Maternal obstetric outcome measures in a randomised controlled study of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy. <i>Clin Exp hypertens</i> , 1991, 10, 333-334	ラベタロール	妊娠 24~39 週の、最低血圧が 90mmHg 以上で蛋白尿を伴わない 114 例の妊婦を対象とした、ラベタロール経口投与群と降圧薬非投与群の無作為化比較試験。両群とも初妊婦と経産婦で層別された。初妊婦において、ラベタロール投与群で有意に出産前の入院期間の短縮が認められた。両群で早産、出産様式、出生児の平均体重に差は認められなかった。経産婦において、ラベタロール投与群の妊娠期間の延長、緊急帝王切開の減少、普通分娩の増加を示唆する傾向が認められた。
19	Pickles CJ et al. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. <i>Br J Obstet Gynecol</i> , 1989, 96, 38-43	ラベタロール	妊娠 20~38 週の、蛋白尿を認めない軽度~中等度 PIH 患者を対象とした、ラベタロール経口投与群 70 例とプラセボ群 74 例の無作為化比較試験。ラベタロール投与群はプラセボ群と比較して、母体の平均動脈圧の降下が大きかった。ラベタロール投与群で早産、新生児呼吸窮迫症候群と黄疸の発現が若干低かったが、子宮内発育遅延と新生児低血糖症は、両群で同じ頻度で認められた。周産期死亡の発現は認められなかった。ラベタロールは軽度~中等度の PIH に対して有効であると考えられた。
20	田中智子ら 塩酸ラベタロールによる妊娠中毒症の血圧管理 <i>日産婦東京会誌</i> , 37,82-85	ラベタロール	昭和 60 年 1 月 1 日から昭和 62 年 6 月 30 日までの 2 年半の間に国立病院医療センターで分娩した 1756 例のうち、妊娠中毒症は 72 例 (4.1%) で、そのうち重症妊娠中毒症は 24 例であった。24 例中、高血圧を主体とするものが 19 例で、そのうち中期ないし後期発症の 9 例にラベタロールを投与した。投与方法は 1 日 150~200mg から開始し、3~4 日ごとに増量し、最高 1 日 1000mg とした。結果、在胎週数は 35~39 週で、分娩様式は、9 例中 2 例は帝王切開、1 例は鉗子分娩であった。いずれの症例も 1 分後のアプガースコアは 8 ないし 9 点で、5 分後は 1 例を除き 10 点であった。低出生体重児は 7 例、SFD は 5 例であった。新生児への影響として低血圧、低血糖、呼吸抑制等が認められたが、出生後 3 日間の心拍

			<p>数は全例正常範囲で、呼吸数は2例が一過性の多呼吸を示したが、他7例は正常であった。いずれの児も順調に経過した。次にラベタロール投与前と投与中及び分娩後の Gestosis index を比較した。治療に抵抗した1例を除いて、Gestosis index は投与前の平均4.11と比較して投与中は3.44であり、有意に低かった。</p> <p>ラベタロールを重症妊娠中毒症に用いてその効果と副作用について検討したが、9例中6例は600mg/日以上の投与を必要とした。血压管理は良好で、母児共に副作用は認められなかった。</p>
21	<p>Lardoux H et al. Randomized, comparative study on the treatment of moderate arterial hypertension during pregnancy:methyldopa, acebutolol,abetalol. <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i>, 1988, 81, 137-140</p>	ラベタロール、メチルドパ及びアセプトロール	<p>妊娠中の高血圧患者を対象に、β、$\alpha\beta$ ブロッカーと標準治療薬のメチルドパを比較するために、63例の妊婦を3つのサブグループ（メチルドパ、アセプトロール、ラベタロール）に分け検討した。妊娠中の高血圧の標準治療であるメチルドパ投与群と比較して、アセプトロール及びラベタロール投与群は、母体及び胎児への有効性、安全性は同程度であった。ラベタロール投与群は、アセプトロール投与群と比較して新生児への低血糖のリスクが低いことから、より強力で安定な降圧薬と考えられた。[Article in French]</p>
22	<p>Ramanathan J et al. The use of labetalol for attenuation of the hypertensive response to endotracheal intubation in preeclampsia. <i>Am J Obstet Gynecol</i>, 1988, 159, 650-654</p>	ラベタロール	<p>帝王切開予定の妊娠高血圧腎症患者を対象とした、ラベタロール静脈内投与群15例と対照群（麻酔導入前に降圧薬を投与しない）10例の無作為化比較試験。ラベタロールの血圧への効果と喉頭鏡検査、気管内挿管に関連した頻脈の反応について調査した。ラベタロール投与群において、20mgより至適血圧になるまで10mgずつ投与し全量1mg/kgになるまで投与したところ、喉頭鏡検査と気管内挿管時の高血圧と頻脈の減弱を認めた。ラベタロール投与群では平均動脈圧の過剰な減少を認めず、帝王切開における失血量は通常量であった。新生児アプガースコア、臍動脈pH、臍静脈pH及び血液ガスは両群で同程度であった。新生児における血圧低下、徐脈、低血糖などの副作用は、ラベタロール投与群で認められなかった。</p>
23	<p>Sibai BM et al, A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term.</p>	ラベタロール	<p>妊娠26~35週の軽症妊娠高血圧腎症の患者200例を対象に、ラベタロール投与かつ安静の群と安静のみの群にわけ、ラベタロールの有効性を検討した無作為化比較試験。結果、ラベタロール投与群において収縮期、拡張期</p>

	<i>Obstet Gynecol</i> , 1987, 70,323-327		共に血圧が降下した。両群において、クレアチニン値、尿酸や尿蛋白値は、開始時と比較し出産時に有意に上昇した。平均妊娠期間の延長、出生体重、集中治療が必要な児の数、血ガスも両群で同程度であった。しかし、妊娠週に比して小さい児はラベタロール投与群で有意に多く、周産期死亡が1例認められた。ラベタロールの投与は出生前のアウトカムに影響しないが、胎児発育不全と関連していた。
24	Mabie WC et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. <i>Obstet Gynecol</i> , 1987, 70, 328-333 報告書引用文献7	ラベタロール及びヒドラルラジン	重症の妊娠高血圧腎症と妊娠中の高血圧患者を対象とした、ラベタロールとヒドラルラジンの無作為化比較試験。急性期の治療として、ラベタロール静脈内投与群(10例は20mgを投与、拡張期血圧が100mmHg以下になるよう10分毎に10~50mgを投与する群、30例は20、40、80、80、80mgを10分毎に投与し累積投与量が300mgになるまで、または拡張期血圧が100mmHg以下になるよう投与：計40例)とヒドラルラジン静脈内投与群(拡張期血圧が100mmHg以下になるよう5mgを10分毎に投与：20例)で有効性及び安全性を比較検討した。結果、ラベタロール投与群はヒドラルラジン投与群と比較して早く血圧降下作用が発現したが、血圧降下度はヒドラルラジン投与群の方が大きかった。これは血圧をコントロールするのに必要なラベタロールの量が患者間でかなり変動があったためと考えられた。ラベタロール投与群では、分娩中に母体において過度の血圧低下や胎児の心拍数の変化等は認められなかった。出生後において、ラベタロール投与群で新生児に徐脈や低血圧は認められなかったが、ヒドラルラジン投与群では2例に新生児仮死が認められた。
25	Plouin PF et al. Maternal effects and perinatal safety of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy. Comparison with methyldopa in a randomized cooperative trial <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i> , 1987, 80, 952-955	ラベタロール及びメチルドパ	軽度から中程度の高血圧妊婦176例を対象とした、ラベタロールとメチルドパの無作為化比較試験。ラベタロール投与群の方が少量で至適血圧に到達した。メチルドパ投与群において4例が子宮内胎児死亡で中絶し、ラベタロール投与群においては1例の新生児が生後一日で死亡した。出生体重、未熟児及びSGAの割合は同程度であった。心拍、血圧、呼吸回数及び血糖値においても両群で差は認められなかった。メチルドパよりもラベタロールで良好な血圧コントロールが得られ、胎児や新生児に対しても安全であると考えられた。

			[Article in French]
26	<p>Macpherson M et al. The effect of maternal labetalol on the newborn infant. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 1986, 93, 539-542</p> <p>報告書引用文献 12</p>	ラベタロール	<p>出産前に少なくとも 7 日間ラベタロールを投与されていた (最後の投与は出産 12 時間以内) 母親から出生した児 11 例と、正常血圧で未治療の母体から出生した児 11 例において、生後 72 時間にわたり交感神経遮断症状を比較検討した。結果、ラベタロールの治療を受けた母親から出生した児は、軽度の一過性収縮期血圧低下を示したが、72 時間後には対照群との差は消失した。血糖値については正常範囲内であったが下限値付近であった。低血糖や低酸素症を起こした児は認められなかった。</p>
27	<p>Jouppila P et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. <i>Br J Obstet Gynaecol</i>, 1986, 93, 543-547</p> <p>報告書引用文献 15</p>	ラベタロール	<p>妊娠高血圧腎症の妊婦 13 例 (妊娠 30~39 週で出産 3~10 日前) を対象に、ラベタロールを 1 mg/kg 静脈内投与し、胎盤及び胎児の血流を測定した。血流は投与前と投与 30~40 分後に測定された。結果、母親の収縮期及び拡張期の動脈圧や平均の動脈圧は低下したが、母体及び胎児の脈拍に影響は認められなかった。胎児の絨毛間腔、胎児臍静脈及び下行大動脈にも影響しなかったが、胎盤の血管抵抗は減少した。ラベタロールはプロスタサイクリンまたはトロンボキサン A₂ に影響は及ぼさなかった。これらの知見は、臨床的にラベタロールが胎盤または胎児の血流を妨げず、母親の血圧を下げることに関連する。</p>
28	<p>Gerard J et al. Treatment of arterial hypertension in pregnancy with an alpha-beta blocker. 58 Cases treated with labetalol. <i>Rev Fr Gynecol Obstet</i>, 1984, 79, 713-717</p>	ラベタロール	<p>$\alpha\beta$ ブロッカーによる PIH の治療において、58 例がラベタロールの投与を受けた。認容性は良好で、催奇形性は認められなかった。高血圧に対して一定の効果を得られたのは 91% で、胎児の体重に良い影響を与えた。しかしながら、この治療は、すべての妊婦に対して注意深い監視が要求され、また特に新生児に対しては低血糖について注意が必要である。</p> <p>[Article in French]</p>
29	<p>Nylund L et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy. Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i>, 1984, Suppl 118, 71-73</p> <p>報告書引用文献 13</p>	ラベタロール	<p>ラベタロールの薬物動態学と胎盤の血流についての報告。高血圧の妊婦 15 例を対象に、第 3 三半期にラベタロール 1 mg/kg を静脈内投与し、胎盤内の放射活性をシンチグラフィで測定した。子宮胎盤血流はラベタロール投与前と投与 30 分後に測定された。結果、投与後に母体の血圧は投与前と比較して有意に下がったにもかかわらず、子宮胎盤血流の低下は見られなかった。このこ</p>

			とはラベタロールによって、母親の胎盤の血管抵抗が低下したことを示すものであった。
30	Lang GD et al. Blood rheology in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: effects of blood pressure reduction with labetalol. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1984, 91, 438-443 報告書引用文献 14	ラベタロール	妊娠高血圧腎症の妊婦を対象に、1~2 週間、ラベタロールを 300~600 mg/日経口投与する群 9 例と、安静群 10 例に分け、止血帯なしで静脈血を採取し、血流レオロジー度、血圧等を測定した。ラベタロール投与群は投与前と投与後に、安静群は安静前と安静後に測定された。結果、ラベタロール投与群では投与前と比較して投与後の血圧は有意に下降した。血流レオロジーについて、いずれの群でも変化は認められなかった。血液濃縮を引き起こし、血液粘性度を増加させることが知られている利尿薬と対照的に、ラベタロールによる血圧の制御は、レオロジーに悪影響を与えない。
ヒト ケースレポート			
31	中村雅憲ら 妊娠に合併した副腎褐色細胞腫の 1 例。 <i>日臨外会誌</i> , 2005, 66, 945-949	ラベタロール	38 歳女性。妊婦検診にて高血圧を指摘され、精査にて褐色細胞腫と診断された。診断時妊娠 23 週であり、ラベタロール 150mg/日、ドキサゾシンにて血圧コントロールが可能であったため妊娠 28 週で待機手術を施行し、術後経過は母児共に良好であった。
32	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	ラベタロール及びニフェジピン	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。
33	Ito A et al. A case of renovascular hypertension due to bilateral renal artery microaneurysm who succeeded in baby delivery. <i>Hypertens Res</i> , 2001, 24, 83-85	ラベタロール	19 歳女性。高血圧 (200/130mmHg) と高レニン活性 (13.4ng/ml/hr) があり、腎動脈造影で葉間動脈と弓状動脈との間に多発性微小動脈瘤を認めた。7 年後妊娠し、ラベタロール投与 (100mg/日から開始、150mg/日まで増量) により血圧をコントロールし出産に成功した。出産時は母子共に異常なく、出産後 8 年間にわたる追跡調査でも異常は認められていない。
34	Crooks BNA et al. Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> , 1998, 79, 150-151	ラベタロール	妊娠中の高血圧に対し、ラベタロールを長期に経口投与している母体より出生した新生児 2 例において、重症 β アドレナリン遮断作用が発現した。1 例は呼吸窮迫症候群を発現し、低血圧、徐脈、低血糖を呈していた。もう 1 例も、胎児徐脈のため帝王切開にて出生したが、低血圧、低血糖、頻脈を発現し、心外膜液と心筋肥大であった。

35	Stevens TP et al. Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy. <i>J Pediatr</i> , 1995, 127,151-153	ラベタロール	32歳妊婦が妊娠32週より高血圧のためラベタロールの静脈内投与を開始された。その後、母体の血圧は安定したが、胎児は低血圧、徐脈を発現し、帝王切開で出生した。低血糖を起こしたため、グルコースの投与を開始。また、グルカゴンが非選択性β作動薬として投与された。
36	Klarr JM et al. Neonatal adrenergic blockade following single dose maternal labetalol administration. <i>Am J Perinatol</i> , 1994, 11, 91-93	ラベタロール	重症PIHの妊婦において、妊娠35週に帝王切開前にラベタロール30mgを20分間投与したところ、出生した双生児において交感神経遮断（低血糖、徐脈、低血圧）が見られた症例報告。出生児に、臍帯血中に治療域のラベタロールが検出された（180及び150ng/mL）。
37	Olsen KS et al. Fetal death following labetalol administration in pre-eclampsia. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , 1992, 71, 145-147	ラベタロール	27歳の妊娠高血圧腎症の妊婦に、麻酔中の血圧上昇のリスクを軽減するためラベタロール50mgを投与した。母体の血圧は、170/110から115/85に急速に低下し、胎児は死産であった。ラベタロールの経口投与は、妊娠高血圧腎症にほぼ問題ない治療薬である。しかし、静脈内投与がもし必要であれば、初回は5～10mgが推奨される。
38	Haraldsson A et al. Severe adverse effects of maternal labetalol in a premature infant. <i>Acta Paediatr Scand</i> , 1989, 78, 956-958	ラベタロール	妊娠33週の母親は妊娠高血圧腎症のため、手術前の数時間、ラベタロールの静脈内投与を受けていた。高用量の静注投与を受けたにもかかわらず、血圧はほんのわずかな降下であった。母親はジノプロストンの投与も受け、帝王切開により出産したが、新生児は重篤な徐脈、脈拍減少、蒼白及び呼吸困難を発現した。
総説等			
39	F Cunningham et al. <i>Williams Obstetrics</i> 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。
40	Briggs GG et al. <i>Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk</i> , 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1011-1013	ラベタロール	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。 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

報告書引用文献 5

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。)

FETAL RISK RECOMMENDATION : Human Data Suggest Low Risk (この薬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。)

ラベタロールはラットとウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ6倍と4倍の経口投与量で催奇形性は認められていない。しかしながら、ヒト最大投与量で胎児吸収の増加が両方の種で認められている。ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の量を静脈内投与したところ、ラベタロールによる胎児への有害作用は認められなかった。

SUMMARY: 母親の高血圧治療のためのラベタロールの投与は、第1三半期を除いて、胎児にリスクをもたらすものでないようだ。そして、 β 遮断のみの薬剤よりも利点がある。2000年のメタ解析は、遅い時期にラベタロールの静脈内投与を開始した妊婦は、ヒドララジンまたは diazoxide の静脈内投与よりも、妊婦の低血圧が少ない、帝王切開が少ない点より、安全であると結論づけた。しかし、ある報告によると、軽症の妊娠高血圧腎症患者に投与した場合、子宮内胎児発育不全が見られた。いくつかの β ブロッカーは子宮内胎児発育不全を引き起こし、胎盤の重量を落としかねない。特に、交感神経興奮作用 (ISA) を欠いているものである。第3三半期に限った治療が胎盤の重量にのみ影響するのに対して、第2三半期の早い時期に投与すると、最も体重が減少する。ラベタロールは ISA を持たない。しかしながら子宮内胎児発育不全と胎盤重量の減少は、このクラスの薬剤全てで起こりうる。子宮内胎児発育不全は深刻な事象であるが、ラベタロールによって得られる母親の利益は胎児へのリスクよりも重いとされる症例もあり、症例ごとに判

			断されるべきである。出産間近に使用する際は、新生児のβ遮断作用の徴候を24～8時間は観察すべきである。子宮内での長期の影響は研究されていない。
41	Duley L et al. Management of pre-eclampsia. <i>BMJ</i> , 2006, 332, 463-468	降圧薬	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。
42	Sibai B et al. Pre-eclampsia. <i>Lancet</i> , 2005, 365, 785-799	降圧薬	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、短時間作用型の経口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。
43	日高敦夫ら 重症妊娠高血圧症（重症妊娠中毒症）に対する各種降圧剤の文献的考察 <i>周産期医学</i> , 2002, 32, 1285-1287	降圧薬	ラベタロール（経口剤） ラベタロール（20～80mg、最大投与総量 300mg）では胎児仮死発症をみないが、ヒドララジン（5mg ボーラス）では30%（2/6）に胎児仮死を認めた。安静療法のみとの比較でも、妊娠期間、出生児体重、NICU入院率、また臍帯動脈血流脈波にも影響しない。したがって、薬剤による積極的に児予後改善に必ずしもつながらない。
44	Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia., Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295	降圧薬	妊娠中の高血圧管理に関する書籍。 重症の妊娠高血圧腎症の降圧治療には、一般的にヒドラ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			
45	Houlihan DD et al. Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation:	ラベタロール、ヒドラ	降圧薬と胎児胎盤循環の報告。妊娠中の高血圧治療に用いる降圧薬の影響について、臍帯動脈を用いて比較検討

	effects on umbilical artery resistance. <i>J Perinat Med</i> , 2004, 32, 315-319	ラジン、 α メチルドパ、ニフェジピン及び硫酸マグネシウム	を行った。ラベタロール、ヒドララジン、 α メチルドパ、ニフェジピン及び硫酸マグネシウムを用いた。 α メチルドパを除き、すべての薬剤で臍帯動脈に対して明らかな弛緩作用を示した。 α メチルドパは、他の薬剤に比して明らかに収縮作用を示した。妊娠中の高血圧治療に用いる降圧薬のうち、 α メチルドパ以外の薬剤については、明らかに胎児胎盤循環に直接の作用を示すことが示された。これらの結果から、 α メチルドパの妊娠中の投与は、他の薬剤より胎児の血流循環への直接的な影響は少ない可能性が示唆された。
46	Caetano M et al. A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. <i>Hypertens Pregnancy</i> , 2004, 23, 61-74	メチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール、ジアゼパム及び硫酸マグネシウム	妊娠中の高血圧管理におけるカナダの開業医の使用実態調査。カナダの開業医が妊娠中の高血圧症をどのように管理しているのか、特に1997年のCanadian Hypertension Society (CHS)により示されたガイドラインの関連も含め明らかにされていない。カナダの産科医及び婦人科医の組織の会員(1757例)を対象に調査を行った。また、追加で腎臓病専門医(191例)及び内科医の25%(450例)を対象とした。回答のあった1187名(49.5%)のうち、466例は研究に用いるには回答内容に不足があり、最終的な解析数は721例であった。非重症の高血圧では、薬物治療(ほとんどがメチルドパ又はラベタロール)が行われていた。重症高血圧の治療には、一般的にヒドララジン、ラベタロール又は硫酸マグネシウムの注射剤が用いられていた。短時間作用型又は長時間作用型製剤のニフェジピンの使用は開業医ではまれであった。おおよそ、産科医及び家庭医の3分の1は、子癇の治療にジアゼパムが使われていた。妊娠高血圧腎症には広く硫酸マグネシウムが予防投与的に使われていた。本調査は、妊娠における高血圧の管理の現状等を明らかにした。
47	Belfort MA et al. Labetalol decreases cerebral perfusion pressure without negatively affecting cerebral blood flow in hypertensive gravidas. <i>Hypertens Pregnancy</i> , 2002, 21, 185-197	ラベタロール	妊娠高血圧症の妊婦における、ラベタロールの大脳の血行動態への影響に関する前向き観察研究。8例の高血圧の妊婦を対象に、ラベタロール200mgの経口投与前後の中心大脳動脈の血流速度を測定した。5例は重症妊娠高血圧腎症を、3例は妊娠高血圧腎症と慢性の高血圧を患っていた。結果、ラベタロールは脳の灌流に影響を与えることなく、最初に全身の血圧を下げることにより、脳灌流圧を効果的に低下させた。重症高血圧の妊婦の血

			圧管理に理想的な薬剤である。
48	<p>関博之ら 妊娠中毒症の病態別にみた 各種治療の有効性とその限 界 日本臨床栄養学会雑誌, 1994, 16, 63-67</p>	<p>ラベタロー ル、アモス ラロール、 ニフェジピ ン及びニカ ルジピン</p>	<p>妊娠中毒症患者において、$\alpha\beta$ ブロッカー（ラベタロー ル又はアモスラロール）と Ca 拮抗薬（ニフェジピン又 はニカルジピン）のいずれか一方、または両方を投与さ れ、かつ評価可能であった 34 例を対象とし有効性を比 較した試験。結論として、$\alpha\beta$ ブロッカー、Ca 拮抗薬の 降圧効果は即効性があり有効であった。これらの降圧薬 により平均動脈圧を 20~30% 下降させても胎児胎盤循 環にほとんど影響が見られなかった。降圧薬治療にもか かわらず、胎児仮死の発症率や主に胎児仮死が適応であ る帝王切開率は高く、降圧治療は胎児胎盤循環不全の改 善に対しては不十分であった。</p>
49	<p>Lardoux H et al. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. <i>Eur Heart J</i>, 1983, 4, 35-40</p>	<p>アテノロー ル及びラベ タロール</p>	<p>妊娠中の高血圧症に用いられる 2 つの異なる機序の薬、 選択的 β ブロッカーのアテノロールと $\alpha\beta$ ブロッカーの ラベタロールについて評価した報告。56 例の高血圧症 の妊婦が、アテノロール又はラベタロールにより治療さ れた。患者は、その治療及び分娩をはじめにあたり、 年齢、妊娠歴、通常の血圧レベル、尿酸血、タンパク尿 を伴う妊娠高血圧腎症に関して、統計的に差のない 2 つのサブグループに分けられた。試験の結果、2 剤は同 程度の降圧作用を持ち、出生体重はラベタロール投与群 の方が重かった。死産はアテノロールで 2 例認められ、 妊娠中及び新生児期の副作用は両薬剤で認められな かった。両薬剤で母児の血漿中濃度より胎盤移行性が示さ れた。アテノロール及びラベタロールは安全で高血圧症 の妊婦の血圧コントロールに有効である。しかし、ラベ タロールは明らかに胎児の発育遅延の予防についてよ り有利であると考えられた。</p>

ラベタロール塩酸塩 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	1992	トランデート	男	1日	新生児の発汗異常 新生児の低体温	回復	母親の妊娠中毒症に伴う高血圧	38週3日	40週5日	40週2日に出生
2	2000	トランデート	女	30歳	新生児の徐脈 新生児の低血圧	回復 回復	妊娠中毒症	26週	27週	27週に出産
3	2000	トランデート	女	25歳	新生児徐脈 新生児低血圧	回復 回復	妊娠性高血圧	約24週	継続	25週1日に出生
4	2001	トランデート	男	1日	新生児低血圧	回復	母親の高血圧	約16週	28週	28週に出生、母親は妊娠中毒症であった
5	2010	トランデート	女	40歳	流産	不明	高血圧	不明	不明	

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〕	ニカルジピン塩酸塩
〔販売名〕	別添 1 のとおり
〔承認取得者〕	別添 1 のとおり
〔効能・効果〕	別添 1 のとおり
〔用法・用量〕	別添 1 のとおり
〔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

ニカルジピン塩酸塩注射液（以下「本剤」という。）は、平成元年 1 月に販売が開始され、現在、「手術時の異常高血圧の救急処置」、「高血圧性緊急症」及び「急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）」の効能・効果を有する血管拡張薬として用いられている。

本剤の禁忌の項に記載のある「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」については、昭和 63 年に本剤が承認される際、当時既に承認されていた同一成分の内用剤「ニカルジピン塩酸塩錠・散」の記載内容に準じて記載されたものである。ニカルジピン内用剤における当該項目の記載根拠は、承認当時（昭和 56 年）の効能である「脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症の脳血流障害にもとづく諸症状の改善」と同様の効能を有する他の脳血管拡張薬の記載に合わせたものであり、ニカルジピンの薬理作用から否定できないリスクとして記載された。

平成 20 年 10 月に一般社団法人日本脳卒中学会（以下「日本脳卒中学会」という。）、社団法人日本脳神経外科学会（以下「日本脳神経外科学会」という。）及び特定非営利活動法人日本高血圧学会の各学会より、「ニカルジピン（ペルジピン）静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する要望書」（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、本剤の脳卒中急性期における使用に関する有効性及び安全性について検討を行った。また、本件については、「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（平成 22 年 4 月 27 日開催）において、「添付文書の改訂が妥当であるか検討すべき」とされている¹。

2. 海外における状況

海外における本剤の添付文書の記載状況を確認したところ、米国及び欧州各国（フランス、

ベルギー、オランダ及びスペイン。英国及びドイツではニカルジピン注射剤の販売無し。)において「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」に関する記載は無かった(別添3)。

III. 機構における調査

1. ニカルジピンの脳卒中患者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

ニカルジピンの有効性及び安全性に関する文献について、動物試験に関する文献 8 報、臨床研究等に関する文献 26 報を収集・調査した(別添4)。主なものは以下のとおり。

ア 動物試験

- 急性の虚血性脳卒中における静注降圧剤の早期使用時の頭蓋内圧亢進リスクについて検証するため、大脳虚血モデルラットに対するニカルジピン投与による影響を検討した。一過性の虚血及び再灌流の6時間を観察した結果、平均動脈圧はニカルジピンの低用量又は高用量の投与により、それぞれ10%、20%減少したが、頭蓋内圧については、ニカルジピン投与による影響は認められなかった²。
- カルシウム拮抗薬フェロジピンとニカルジピンの脳循環に対する影響について、イヌを用いて検討した。その結果、両薬剤共に用量依存的な血圧低下、脳血流量の増加が認められた。ニカルジピンに比して、フェロジピンの方が脳血流量への影響は大きかった³。
- イヌの虚血モデルを用いてニカルジピンの脳血流量に対する影響と神経学的予後について検討した。その結果、ニカルジピン投与群においては脳血流量の一過性の上昇の後、虚血前の状態への回復がみられたのに対し、非投与群では脳血流量の過度の低下が認められた。また、神経学的予後にはニカルジピンの投与の影響は認められなかった⁴。
- ニカルジピンの心血管作用、自律神経作用及び平滑筋作用から、その作用機序について検討した。各種動物試験から、本剤の血管拡張・平滑筋弛緩作用には交感神経・中枢神経や特定の受容体の関与はなく、血管平滑筋におけるカルシウム拮抗作用は他の薬剤に比べ強力であり、椎骨・冠動脈血流量の増加作用が著明であることが明らかとなった。また、本剤の心機能抑制作用は弱く、脳及び冠血管の攣縮性疾患に対しての使用・高血圧治療への応用可能性が示唆された⁵。
- ニカルジピンの脳循環に対する作用についてイソクスプリン、パパベリン、cinnarizineを対照薬として比較検討した。その結果、ニカルジピンは0.001~0.01 mg/kgの静注でイヌの椎骨動脈血流量・上矢状洞血流量、サルの内頸動脈血流量及びネコの大脳皮質局所脳血流量を用量依存的に増加させた。本剤の脳血管拡張作用は対照薬より強力であり、作用持続時間も長かった⁶。

イ 臨床研究等

脳卒中急性期患者に対するニカルジピンの使用に係る臨床研究のうち、主なものは以下のとおりである。

- 脳出血急性期の高血圧に対する降圧療法について、有効性及び安全性を評価するための大規模臨床研究(Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial:

INTERACT) のパイロットスタディ (INTERACT1) を行った。症状発現後 6 時間以内にCTにて脳出血と診断された 404 例の患者を標準血圧管理群 (目標収縮期血圧値 180 mmHg) と強化降圧群 (同 140 mmHg) の 2 群に無作為に割り付け、24 時間の血腫容積の変化や 90 日間の臨床予後等を評価した。本試験において使用する医薬品 (ラベタロール、ニカルジピン、ヒドララジン、メトプロロール等) に制限はなかった。その結果、平均血腫容積の拡大は強化降圧群の方がより低く抑えられていた。また、有害事象発現に関しては 2 群間に差は無かった⁷。

INTERACT 1 において血腫容積及び浮腫に関するCTデータのある患者を対象に発症後 24 時間及び 72 時間における血腫拡大や浮腫への影響について解析したところ、発症後 72 時間における血腫容積の拡大は強化降圧群においてより抑制されており、脳出血において早期に十分な降圧を行うことが血腫拡大抑制効果につながる事が再確認された⁸。

なお、検証的でより大規模な INTERACT2 試験 (目標症例数 : 2800 例) が現在進行中である。

- 脳出血急性期における降圧治療の有効性を検証するための臨床研究 (Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage : ATACH) のパイロット試験 (ATACH 1 試験) として、オープンラベルの前向き研究を行った。目標収縮期血圧を 3 群 (110~140 mmHg/ 140~170 mmHg/ 170~200 mmHg) としてニカルジピンによる降圧療法の安全性と認容性を確認した結果、症状発現後 6 時間以内の 60 例の脳出血患者において、いずれの群においても脳神経学的増悪率、有害事象発生率、3 か月後死亡率等は予測される値に比して低く、脳出血急性期における降圧治療に関する検証可能性、安全性が認められた⁹。

高血圧を伴う脳出血に対する降圧療法における降圧レベルと血腫拡大・血腫周辺の浮腫・3 か月予後との関連性を ATACH 1 試験における降圧レベルの詳細データを用いて post hoc解析した結果、降圧の程度と血腫拡大、3 か月予後に有意な関連性は認められなかったが、脳出血急性期における降圧療法の検証の評価を行うための試験デザインの方角性を見出せた¹⁰。

なお、現在、ATACH1 試験に引続き、より大規模な ATACH2 試験 (目標症例数 : 1280 例) が進行中である。

- 脳出血における降圧療法が血腫拡大やそれに引き続く死亡・障害リスクを抑制するという仮定に基づき、発症後 24 時間以内の脳出血を伴う急性高血圧 29 例において治療の可能性及び安全性を評価した。降圧治療にはニカルジピンを用い、平均血圧を 130 mmHg未満に維持させた (平均の血圧の目標は、当時の American Heart Association Guidelinesに従っている)。その結果、29 例中 25 例と高い割合で目標血圧コントロールが達成され、4 例の神経学的悪化、5 例の血腫拡大が認められ、1 か月予後良好例は 11 例、死亡は 9 例であった¹¹。
- 急性期脳出血患者 76 例を対象に収縮期血圧最高値と入院後 48 時間までの血腫拡大リスクとの関連性についてレトロスペクティブに調査した。その結果、16 例において血腫拡大が認められ、血腫拡大の認められた群は認められていない群に比べて平均最大収縮期血圧が有意に高かった。また、140 mmHgまでの降圧の方が 160 mmHgまでの降圧

と比較して血腫拡大のリスクが有意に低かった。なお、降圧治療には主に静注のニカルジピン、ジルチアゼムが使用されていた¹²。

- 急性期脳出血におけるニカルジピンの持続投与の効果を検討するため、72 時間以上ニカルジピンの静注を行った 22 例の急性期脳出血患者について頭蓋内圧・中大脳動脈速度・脳灌流圧等を測定し、解析した。その結果、ニカルジピンの静注は、頭蓋内血圧や中大脳動脈速度、脳出血や浮腫等に影響を与えることなく 20～30%の降圧効果を示した¹³。
- 40 例の周術期患者をニカルジピン群又はニトログリセリン群にランダムに割り付け、周術期の高血圧患者に対する治療効果を比較検討した。その結果、2 群共に降圧作用や血流コントロールにおいて効果が認められ、ニトログリセリン群に比べてニカルジピン群において、心拍数に大きな影響なく速やかに血圧コントロールが可能であった。低血圧や頻脈の発現リスクはニカルジピン群で有意に低かった。本研究より、高血圧の治療においてニカルジピンはニトログリセリンと同様の効果を示し、用量反応効果の安定性と低血圧や頻脈の少なさという利点が認められた¹⁴。

(2) 関連ガイドライン

ア 国内ガイドライン

日本脳卒中学会が公表した「脳卒中治療ガイドライン 2009」においては、「高血圧性脳出血の非手術的治療」の項における「血圧の管理」に以下の記載があり、推奨薬剤については本剤を含め特に明記してはしていないが、脳出血患者における降圧療法が推奨されている¹⁵。

1. 脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が 180mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未満を維持することを目標に管理する（グレード C1）。
2. 外科治療を考慮する際には、より積極的な降圧が推奨される（グレード C1）。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる（グレード C1）。

※グレード C1：行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない。」

当該記載のエビデンスとして、以下のとおり記載されている。

「高血圧性脳出血急性期において降圧の有無、程度と予後について比較した randomized controlled trial (RCT) はない。後向き検定にて、降圧が良好な症例では予後が良いこと、血腫の増大が少ないことが報告されている。また降圧は術中、術後の再出血を有意に抑制するという報告がある。一方、前向き観察法にて血腫の増大の有無と血圧とに相関を認めなかったという報告もある。

血腫周辺の脳血流を低下させずに血腫の増大を抑制するにはどの程度の降圧が最も有効であるのか、臨床的な予後からみた最適な降圧目標値はどれくらいなのか、についての十分な科学的データはない。」

「本邦ではニカルジピン、ニバジピンなどの Ca 拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者には使用禁忌とされている。Ca 拮抗薬全般による脳出血拡大、再発のリスクは、nimodipine（本邦未承認）を用いた降圧中の

心臓手術中に大出血をきたす頻度が有意に多かったこと、急性心筋梗塞の血栓溶解療法時にCa拮抗薬（ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム）の使用症例で頭蓋内出血が有意に多かったこと、などの間接的なエビデンスおよび同様な動物実験に基づいており、その機序としては血管拡張作用、抗血小板作用が示唆されているが、直接的なエビデンスはない。したがって、急性期脳出血患者に対するニカルジピンの使用制限は欧米の添付文書には記載されておらず、米国脳卒中協会や欧州脳卒中イニシアティブのガイドラインでは急性期脳出血患者へのおもな推奨薬剤として記載されている。」

なお、上記の当該ガイドラインにおける推奨内容について、本剤の脳出血急性期の降圧における有用性は確立しているとはいえ、今後慎重に検討する必要があると記載されている。

イ 米国ガイドライン

米国心臓協会・米国脳卒中協会合同の脳出血治療ガイドライン（2010）においては、日本と同様に本剤等の薬剤については明記していないが、血腫の拡大や再出血のリスクを回避することを目的として脳出血患者における降圧療法が推奨されている¹⁶。

ウ 欧州ガイドライン

欧州脳卒中イニシアティブのガイドライン（2006）においては、急性期脳出血に対しては第一選択として半減期の短い静注降圧薬を挙げており、用いられる静注降圧薬としてニカルジピンも含まれている状況である¹⁷。

なお、日本、米国及び欧州のいずれのガイドラインにおいても、脳卒中急性期の降圧療法についてはこれまでのエビデンスに基づき推奨しているものの、その有効性・安全性に関してさらなる検証の必要があることを記している。臨床研究を行うなど、科学的エビデンスの構築が現在も続いているところではあるが、本剤を用いた脳卒中急性期治療について、使用すべきでない旨あるいは他の薬剤と比較して特に注意すべき薬剤である旨等の記載は国内外のガイドラインで認められなかった。

(3) 国内の使用状況

厚生労働科学研究「わが国における脳卒中再発防止のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」（平成20年度～平成22年度）の共同研究課題「超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」の分担研究として行われた全国webアンケート調査によると、日本脳卒中学会、一般社団法人日本神経学会又は日本脳神経外科学会の認定施設1424施設を対象としてアンケート調査を行い、回答が得られた600施設から「急性期脳出血を診療していない」として回答した施設を除く550施設の状況を解析した結果、「もっとも良く使う静注降圧薬」として回答された薬剤において、ニカルジピンが57.1%を占め、ジルチアゼムが34.9%という結果であった。また、「降圧薬の血圧が十分に下がらない場合の第二選択静注降圧薬」の問いに対しても、ニカルジピンが26.5%を占め、ジルチアゼム（28.9%）に次いで高い割合を示していた。また、当アンケート調査においては、脳卒中急性期に最もよく使う静注降圧薬としてニカルジピンが選択されている理由として、回答した施設の96.2%において「降圧作用」を、27.2%において「安全性」を挙げている。本研究において、ニカルジピンによる副作用は静脈炎、頻脈及び肝障害との回答はあつ

たが、重篤な副作用の報告はなかったとのことである。このように、国内においてニカルジピンが脳卒中急性期の降圧薬として一般的に広く使用されているという状況であり、ニカルジピンを含めた降圧薬の使用に関して降圧開始血圧や目標血圧値の設定等の検証が必要であるとされている^{18,19}

2. 国内副作用報告の集積状況

販売開始（平成元年1月）から平成23年4月30日までに機構が受付けた国内副作用報告を対象として、本剤の当該禁忌項目に該当する患者に対して使用された症例のうち、脳出血の増悪を示唆する所見の認められた症例を抽出した結果、1例のみであった。報告されている症例は、指のしびれのため来院しCTにて脳内の出血を確認した患者において、来院後180mmHgまで上昇した血圧に対して本剤を使用、その後CTにて出血部位の拡大が認められた症例である。本報告において認められた出血部位の拡大が本剤投与によるものか脳出血の自然経過であるかは明確ではなく、本剤投与と脳出血拡大との因果関係は明らかではないと考えられる。

機構は、国内外における状況、公表文献、関連ガイドライン及び国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下のとおりと考える。

本剤を「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」に対して使用することについて、臨床現場における当該使用の必要性があることを考慮しつつ、以下の理由から、当該使用に関する禁忌の項を改訂し、これら患者への使用に際して慎重に投与すべき旨の注意喚起に変更することが妥当であると判断した。

- ① 欧米において、本剤の脳出血患者等への使用は禁忌となっていないこと
- ② 公表文献を調査した結果、さらなるエビデンスの集積の必要性は認められるものの、急性期の脳出血等の患者に対するニカルジピンを含む降圧療法では、一定の有効性と安全性は示唆されていること
- ③ 国内外の関連ガイドラインにおいて、血腫の増大抑制や血腫周囲浮腫拡大・再出血防止を目的として血圧が上昇した急性期脳出血患者に対する降圧療法が推奨されており、欧州では、本剤は推奨される薬剤として明記されていること
- ④ わが国における使用実態として、多くの施設で本剤が使用されており、临床上、使用の必要性が一定程度認められること
- ⑤ 国内副作用報告を確認した結果、本剤投与により血腫の拡大等をきたした症例の集積は認められなかったこと

なお、脳出血急性期における降圧療法の有効性や安全性について科学的なエビデンスの構築が続いている現状を考慮し、本剤の使用にあたっては緊急時に対応の可能な医療施設において、患者の血圧等の状態を十分にモニタリングしつつ使用することが必要であり、その旨を注意喚起することが適切である。

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、改訂案について以下の意見が示された。

- ・ 新たに「警告」欄に記載する内容と「慎重投与」に記載する内容に重複する部分があるため、

「警告」欄への追記は必要ないのではないか、また、「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」を「慎重投与」に設定する必要があるか否かについて検討すべきと考える。

- ・ 「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」について、止血が完成しているかどうかを判断する方法はないと考えられるため、「脳出血急性期の患者」としてはどうか。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のように考える。

- ・ 「警告」の必要性及び「慎重投与」の設定について

国内の関連ガイドラインにおいては本剤の脳出血急性期における使用に関しては慎重に検討する必要がある旨記載されている¹⁵⁾。また、脳出血急性期における降圧治療に関する臨床研究として、INTERACT 1 試験及び ATACH 1 試験に続く、より大規模な INTERACT2 試験及び ATACH2 試験が現在も進行中である状況を踏まえると、当該禁忌事項を解除するにあたって、緊急対応が可能な施設において、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら使用する旨を警告欄において注意喚起することは重要であると考えられる。

併せて、当該状況下において、「慎重投与」の項に脳卒中急性期及び脳出血急性期の患者を記載し、治療の有益性及び危険性の比較衡量のもと慎重に投与する旨を注意喚起することにより、治療におけるリスクの低減化が図られるものとする。

なお、上記の INTERACT2 試験、ATACH2 試験等により科学的なエビデンスの構築が図られた際には、本件改訂内容をさらに見直すなどの検討を行う必要があると機構は考える。

- ・ 「頭蓋内出血で止血の完成していないと考えられる患者」に関する記載について

脳出血急性期における降圧療法に関して検討した臨床研究においては、対象患者の選択は、発症から一定の時間の経過を条件として設定されていることから、脳出血急性期の患者において「止血が完成していない時期」を同定することは困難であると考えられ、「頭蓋内出血で止血の完成していないと考えられる患者」を国内外の関連ガイドラインにおいて用いられている「脳出血急性期の患者」との記載に改めることが適切であると判断した。

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】ニカルギジピン塩酸塩注射液

現行	改訂案
<p>【警告】</p>	<p>【警告】 本剤を脳出血急性期の患者及び脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。</p>
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者〔出血を促進させる可能性がある。〕 2. 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者〔頭蓋内圧を高めるおそれがある。〕 	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 削除 2. 削除
<p>【慎重投与】</p> <p>1.2.3.4. 略</p>	<p>【慎重投与】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脳出血急性期の患者〔出血を促進させる可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〕 2. 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者〔頭蓋内圧を高めるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〕 <p>3.4.5.6</p>

引用文献一覧

- 1 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12g.pdf>
第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料4-2a 循環器WG (1)
- 2 Matsuzaki T, Kano T, Katayama Y, Nakamura S, Harada T. Intravenous infusion of calcium antagonist, nicardipine, does not increase intracranial pressure: evaluation in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. *Neurol Res.* 2008; 30: 531-535.
- 3 Tanaka M, Yoshida Y, Mitomi A, Nakazawa M, Imai S. Effects of calcium antagonists, felodipine and nicardipine, on cerebral circulation in dogs. *Jpn J Pharmacol.* 1990; 52: 273-279.
- 4 Sakabe T, Nagai I, Ishikawa T, Takeshita H, Masuda T, Matsumoto M, Tateishi A. Nicardipine increases cerebral blood flow but does not improve neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986; 6: 684-690.
- 5 竹中登一. Ca⁺⁺拮抗薬の薬理学的研究: 新Ca⁺⁺拮抗性血管拡張薬 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(2-benzyl-N-methylamino)ethyl ester)-methyl ester hydrochloride (YC-93) の循環、自律神経及び平滑筋に対する作用とその作用機序. *東邦医学会雑誌* 1979; 26: 48-81.
- 6 竹中登一. 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(N-benzyl-N-methylamino)-ethyl ester)-methyl ester hydrochloride(YC-93) の脳循環に対する作用. *基礎と臨床* 1974; 8: 51-64.
- 7 Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 391-399.
- 8 Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Peng B, Li Q, Su S, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Morgenstern LB, Chalmers J, Wang JG; INTERACT Investigators. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke.* 2010; 41: 307-312.
- 9 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2010; 38: 637-648.
- 10 Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, Ezzeddine MA, Goldstein JN, Hussein HM, Suri MF, Tariq N; Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study Investigators. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol.* 2010; 67: 570-576.
- 11 Qureshi AI, Harris-Lane P, Kirmani JF, Ahmed S, Jacob M, Zada Y, Divani AA. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1975-1980.
- 12 Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke.* 2004; 35: 1364-1367.
- 13 Nishiyama T, Yokoyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous nicardipine infusion to control blood pressure after evacuation of acute cerebral hemorrhage. *Can J Anaesth.* 2000; 47: 1196-1201.

- 14 Chen TL, Sun WZ, Cheng YJ, Lee TS, Lin SY, Lin CJ. Comparison of antihypertensive effects of nicardipine with nitroglycerin for perioperative hypertension. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1995; 33: 199-204.
- 15 脳卒中治療ガイドライン 2009 (日本脳卒中学会)
- 16 Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010; 41: 2108-2129.
- 17 Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22: 294-316.
- 18 Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Kimura K, Okada Y, Minematsu K; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res.* 2009; 32: 759-764.
- 19 豊田一則 (主任研究者) . 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」平成20年度総括・分担研究報告書 2009

別添 1

調査対象医薬品一覧

ニカルジピン塩酸塩注射液

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
① ペルジピン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液 25mg	① アス fras 製薬株式会社 ② 株式会社富士薬品 ③ 株式会社イセイ	(1) 手術時の異常高血圧の救急処置 (2) 高血圧性緊急症 (3) 急性心不全 (慢性心不全の急性増悪を含む)	(1) 本剤は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01~0.02% (1mL 当たり 0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合 1 分間に、体重 1kg 当たり 2~10µg の点滴速度で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。なお、急速に血圧を下げる必要がある場合には、本剤をそのまま体重 1kg 当たりニカルジピン塩酸塩として 10~30µg を静脈内投与する。 (2) 本剤は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01~0.02% (1mL 当たり 0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5~6µg の点滴速度で投与する。なお、投与に際しては 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5µg より開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。 (3) 本剤は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01~0.02% (1mL 当たり 0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合 1 分間に、体重 1kg 当たり 1µg の点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5~2µg の範囲で点滴速度を調節する。
② アプロバン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液 25mg	④ 日医工株式会社 ⑤ 沢井製薬株式会社 ⑥ 東和薬品株式会社 ⑦ 大洋薬品工業株式会社		
③ イセジール注 2mg、同注射液 10mg			
④ サリペックス注 0.1% (2mg、10mg)、ニカルジピン塩酸塩注射液 25mg 「日医工」			
⑤ ニカルピン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液 25mg			
⑥ ニスタジール注 2mg、同注 10mg、同注 25mg			
⑦ フジストミン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液シリンジ 10mg			

平成20年10月3日

厚生労働省医薬食品局
安全対策課 課長 森 和彦 殿

有限責任中間法人日本脳卒中学会
理事長 篠原 幸夫

ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する
日本脳卒中学会からの要望書

緊急時の降圧薬として、国内外で頻用されているニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)静注薬は、海外では脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしながら、現行の添付文書には脳出血患者に用い難い制限が記載されています。

日本脳卒中学会でこの問題を慎重に検討した結果、本薬を急性期脳出血に対する降圧薬として制限する根拠に乏しく、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載を削除、修正することが妥当であると判断しました。

このたび、本要望書を提出いたしますので、ご検討のほど、宜しく願い申し上げます。

記

1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されています。

- (1) 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者 [出血を促進させる可能性がある。]
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載があります。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はありません。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はありません。

2. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン)投与を禁忌とすることが適切でないとする根拠

(1) 科学的根拠に乏しい

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告がありました。また頭蓋内圧への影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したものもありませんでした。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」をあらかじめ同定することは不可能であり、合理的な記載とは言い難いものと思われます。

(2) 海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン(Broderick J, et al: Stroke. 2007;38:2001-2023)では、急性期脳出血患者に推奨される7つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン)が挙げられています。同薬の人種差による作用の違いは報告されていません。同一の薬剤が米国では使用を推奨され、日本では使用に制限を受けている現状は、EBMの観点からも、また脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきと考えられます。

(3) 国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20-循環器等(生習)-一般-019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班(主任研究者:豊田一則)が、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査を行いました。このアンケートは、全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本脳神経外科学会A項/C項施設、日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設を対象に、2008年7月中旬に調査を依頼したもので、8月末現在で564施設(40%)からの回答が得られています。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設、うち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138施設(27%)が同薬を第二選択薬に用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として「降圧作用に優れる点」を挙げていました。一方で、133施設(26%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでないと答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由としていました。

(4) 代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ペルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサーなど)を、35施設がニトログリセリン(ミリスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時にしばしば徐脈が見られ、ニカルジピン(ペルジピン)よりもむしろ安全性に懸念があります。また急性期脳出血における降圧は、ニトログリセリン(ミリスロール)の適応に含まれません。このように、国内において、ニカルジピン(ペルジピン)に替わるより適切な降圧薬は無いようです。

以上

(高一 2049)

平成 20 年 10 月 22 日

厚生労働省医薬食品局
安全対策課 課長 殿

特定非営利活動法人日本脳神経学会
理事長 島本 隆志

ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する
日本高血圧学会からの要望書

緊急時の降圧薬として、国内外で頻用されているニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)静注薬は、海外では脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしながら、現行の添付文書には脳出血患者に用い難い制限が記載されています。

日本高血圧学会でこの問題を慎重に検討した結果、本薬を急性期脳出血に対する降圧薬として制限する根拠に乏しく、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載を削除、修正することが妥当であると判断しました。

このたび、本要望書を提出いたしますので、ご検討のほど、宜しく願い申し上げます。なお、同じ趣旨の要望書が、日本脳卒中学会から提出済みです。

記

1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されています。

- (1) 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者 [出血を促進させる可能性がある。]
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載があります。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はありません。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はありません。

2. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン)投与を禁忌とすることが適切でないとする根拠

(1) 科学的根拠に乏しい

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告がありました。また頭蓋内圧への

影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したのものもありませんでした。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」をあらかじめ同定することは不可能であり、合理的な記載とは言い難いものと思われま

(2) 海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン (Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023) では、急性期脳出血患者に推奨される 7 つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン)が挙げられています。同薬の人種差による作用の違いは報告されていません。同一の薬剤が米国では使用を推奨され、日本では使用に制限を受けている現状は、EBM の観点からも、また脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきと考えられます。

(3) 国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20-循環器等(生習)一般-019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班(主任研究者:豊田一則)が、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査を行いました。このアンケートは、全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本脳神経外科学会A項/C項施設、日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設を対象に、2008年7月中旬に調査を依頼したもので、8月末現在で564施設(40%)からの回答が得られています。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設、うち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138施設(27%)が同薬を第二選択薬に用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として「降圧作用に優れる点」を挙げていました。一方で、133施設(26%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでないと答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由としていました。

(4) 代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ペルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサーなど)を、35施設がニトログリセリン(ミリスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時にしばしば徐脈が見られ、ニカルジピン(ペルジピン)よりもむしろ安全性に懸念があります。また急性期脳出血における降圧は、ニトログリセリン(ミリスロール)の適応に含まれません。このように、国内において、ニカルジピン(ペルジピン)に替わるより適切な降圧薬は無いようです。

以上

照会先: 日本高血圧学会 事務局 〒113-0033 東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 2階 TEL: 03-6801-9786 FAX: 03-6801-9787

The Japan Neurosurgical Society

Permanent Office:
Ishikawa Bld.

5-25-16 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan

TEL:81-3-3812-6226 FAX:81-3-3812-2090

TEL:81-3-3812-8092 (Editorial off.)

E-mail: jns@ss.ij4u.or.jp

E-mail: neuromed@ff.ij4u.or.jp (Editorial off.)



社団法人 日本脳神経外科学会

事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷5-25-16 石川ビル4F

電話: 03-3812-6226 FAX: 03-3812-2090

電話: 03-3812-8092 (編集部)

E-mail: jns@ss.ij4u.or.jp

E-mail: neuromed@ff.ij4u.or.jp (編集部)

(社) 日脳外第61号

平成20年10月14日

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

社団法人日本脳神経外科学会

理事長 橋本 信実

ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する要望書

緊急時の降圧薬として汎用されるニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)の静注薬は、海外で脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしその反面で、添付文書の記述内容には脳出血患者に用い難い制限も含まれています。

しかしながら、以下の記載の通り、急性期脳出血の降圧療法薬としてニカルジピン(ペルジピン)を制限する根拠はあまりに希薄であり、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載の削除をお願いしたく、本要望書を提出いたします。

1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されている。

(1) 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者 [出血を促進させる可能性がある。]

(2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載がある。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はない。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はない。

2. 本要望書提出の契機

脳出血急性期の適切な降圧療法の確立は、臨床現場における喫緊の課題です。現在、米国ミネソタ大学の Qureshi 教授を主任研究者とする Antihypertensive Therapy in Acute Cerebral Hemorrhage Phase-III Trial (ATACH 2) が世界規模で行われてようとしておりますが、この研究では降圧薬としてニカルジピン(ペルジピン) 静注薬を選択することが求められております。仮に、この ATACH 2 に日本の研究者が共同参加する場合、上記の禁忌項目が大きな障碍となります。したがって、このような我が国の現状を放置することは、本邦における脳卒中診療の進歩を阻害するばかりでなく、その国際性が問われることになると強く危惧するところであります。このような事情を鑑み社団法人日本脳神経外科学会としては、以下に挙げる理由を根拠に「この禁忌項目は適切なものとは言えない」との結論に達し、今回の要望書を提出させていただくことになりました。

3. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン) 禁忌が適切でないと考える根拠

科学的根拠の不在

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告があります。また頭蓋内圧への影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したものもありません。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」もあらかじめ同定することは不可能で、合理的な記載と言えないものと思われま

海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン (Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023) では、急性期脳出血患者に推奨される7つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン) を挙げています。同薬の人種差による作用の違いは報告されておらず、同一の薬剤が米国で使用を推奨され日本で使用に制限を受けている状況は、合理的ではありません。脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきものと考えます。

国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20—循環器等(生習)—一般—019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」が行った、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査の中間解析結果を記します。このアンケートは全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院・日本脳神経外科学会A項/C項施設・日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設に本年7月中旬に調査を依頼し、8月末現在で564施設(40%)から回答を得ました。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設、そのうち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138施設(27%)が第二選択薬に同薬を用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として降圧作用に優れる点を挙げていました。一方で、138施設(26%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでないと答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由にしていました。このように、国内でも大多数の施設が脳出血患者にニカルジピン(ペルジピン)を用いており、同薬の禁忌項目記載は現場の実情に合っていない。

代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ペルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサーなど)を、35施設がニトログリセリン(ミリスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時の徐脈出現がしばしば見られ、ニカルジピン(ペルジピン)よりもむしろ安全性に問題が多いようです。また急性期脳出血における降圧には、ニトログリセリン(ミリスロール)の適応ではありません。このように、ニカルジピン(ペルジピン)に替わるより適切な降圧薬はないのが現状と思われま

以上

ニカルジピン塩酸塩注射液	米国
<p>日本</p> <p>ペルジピン注射液 2mg/ペルジピン注射液 10mg/ペルジピン注射液 25mg 2009年7月改訂 アステラス製薬株式会社</p> <p>【効能・効果】 手術時の異常高血圧の救急処置 高血圧性緊急症 急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）</p>	<p>Cardene I.V. Premixed Injection (0.1 mg/mL) in either 4.8% Dextrose or 0.86% Sodium Chloride September 2010 EKR Therapeutics, Inc.</p>
<p>【禁忌】 1. 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者 2. 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者</p>	<p>1. INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Hypertension</p> <p>Cardene I.V. (nicardipine hydrochloride) Premixed Injection is indicated for the short-term treatment of hypertension when oral therapy is not feasible or not desirable. For prolonged control of blood pressure, transfer patients to oral medication as soon as their clinical condition permits [see <i>Dosage and Administration (2.6)</i>].</p> <p>記載なし</p>
<p>【重要な基本的注意】</p>	<p>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Excessive Pharmacodynamic Effects</p> <p>In administering nicardipine, close monitoring of blood pressure and heart rate is required. Nicardipine may occasionally produce symptomatic hypotension or tachycardia. Avoid systemic hypotension when administering the drug to patients who have sustained an acute cerebral infarction or hemorrhage.</p>

文献一覧及び原典

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
非臨床試験			
1	竹中登一. 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(N-benzyl-N-methylamino)-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride(YC-93)の脳循環に対する作用. 基礎と臨床. 1974; 8: 51-64 報告書引用文献6	ニカルジピン、イソクスブリン、パバペリン、cinnarizine	ニカルジピンの脳循環に対する作用についてイソクスブリン、パバペリン、cinnarizineを対照薬として比較検討した。その結果、ニカルジピンは0.001~0.01 mg/kgの静注でイヌの椎骨動脈血流量・上矢状洞血流量、サルの内頸動脈血流量及びネコの犬脳皮質局所脳血流量を用量依存的に増加させた。本剤の脳血管拡張作用は対照薬より強力であり、作用持続時間も長かった。
2	竹中登一. Ca++拮抗薬の薬理学的研究: 新Ca++拮抗性血管拡張薬2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(2-benzyl-N-methylamino)ethyl ester -methyl ester hydrochloride(YC-93)の循環、自律神経及び平滑筋に対する作用とその作用機序. 東邦医学会雑誌. 1979; 26: 48-81 報告書引用文献5	ニカルジピン	ニカルジピンの心血管作用、自律神経作用及び平滑筋作用から作用機序について検討した。各種動物試験から、本剤の血管拡張・平滑筋弛緩作用には交感神経・中枢神経や特定の受容体の関与はなく、血管平滑筋におけるカルシウム拮抗作用は他の薬剤に比べ強力であり、椎骨・冠動脈血流量の増加作用が著明であることが明らかとなった。また、本剤の心機能抑制作用は弱く、脳及び冠血管の攣縮性疾患に対しての使用・高血圧治療への応用可能性が示唆された。
3	Young AR, Barry DI, MacKenzie ET, Robert JP. Cerebro-circulatory effects of so-called 'vasodilators' in the anaesthetized rat. Eur Neurol. 1983; 22: 142-153	ジヒドロエルゴトキシン、イフェンプロジル、naftidrofuryl、ニカルジピン、ニセルゴリン、パバペリン、vincamine	麻酔ラットを用いて、脳疾患に用いる薬剤(血管収縮剤としてジヒドロエルゴトキシン、イフェンプロジル、ニセルゴリン、naftidrofuryl、vincamine、血管拡張剤としてニカルジピン、パバペリン)の脳循環に与える影響の違いについて比較検討した。その結果、血管収縮剤の脳血流量に与える影響は種々異なるものであるが、血管拡張剤は顕著な脳血流量増加作用を示した。
4	Sakabe T, Nagai I, Ishikawa T, Takeshita H, Masuda T, Matsumoto M, Tateishi A. Nicardipine increases cerebral blood flow but does not improve neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1986; 6: 684-690 報告書引用文献4	ニカルジピン	イヌの虚血モデルを用いてニカルジピンの脳血流量に対する影響と神経学的予後について検討した。その結果、ニカルジピン投与群においては脳血流量の一過的な上昇の後、虚血前の状態への回復がみられたのに対し、非投与群では脳血流量の過度の低下が認められた。また、神経学的予後にはニカルジピンの投与の影響は認められなかった。
5	山川健太、佐々木富男、中込忠好、齊藤勇、高倉公明. 実験的脳血管攣縮におけるNicardipine大量投与の効果. 薬理と治療. 1990; 18: 3517-3522	ニカルジピン	イヌの自家血大橋注入モデルを用いて、ニカルジピンの大量静注による血管攣縮予防効果・寛解効果について検討したところ、ニカルジピンの大量静注により脳血管拡張作用、脳血流量増加、心拍出量増加作用が認められたが、発症後時間経過とともに攣縮血管の寛解効果は低下した。
6	Tanaka M, Yoshida Y, Mitomi A, Nakazawa M, Imai S. Effects of calcium antagonists, felodipine and nicardipine, on cerebral circulation in dogs. Jpn J Pharmacol. 1990; 52: 273-279 報告書引用文献3	フェロジピン、ニカルジピン	カルシウム拮抗薬フェロジピンとニカルジピンの脳循環に対する影響について、イヌを用いて検討した。その結果、両薬剤共に用量依存的な血圧低下、脳血流量の増加が認められた。ニカルジピンに比して、脳血流量への影響はフェロジピンで大きかった。
7	山田親臣、原田研吾、島本明子、杉本寿子、西村宣泰. 麻酔イヌにおける塩酸ロメリジンの脳血流量および全身血圧に対する作用. 薬理と治療. 1997; 25: 797-802	ロメリジン、フルナリジン、ニカルジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、ジメチアジン	麻酔イヌを用い、ロメリジンの降圧・血流量増加効果についてカルシウム拮抗薬(フルナリジン、ニカルジピン、ジルチアゼム、ベラパミル)及びセロトニン拮抗薬(ジメチアジン)と比較した。その結果、全ての薬剤において用量依存的に椎骨動脈・大腿動脈・前腸管膜動脈の血流量増大と血圧低下が認められ、血流量増大作用に比べ血圧低下作用はより低用量で認められた。ロメリジンはより選択的に血流量増加作用を有することが明らかとなった。

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
8	Matsuzaki T, Kano T, Katayama Y, Nakamura S, Harada T. Intravenous infusion of calcium antagonist, nifedipine, does not increase intracranial pressure: evaluation in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. <i>Neuro Res.</i> 2008; 30: 531-535 報告書引用文献2	ニカルジピン	急性の虚血性脳卒中における静注降圧剤の早期使用時の頭蓋内圧亢進リスクについて検証するため、大脳虚血モデルラットに対するニカルジピン投与による影響に関して検討した。一過性の虚血及び再灌流の6時間を観察した結果、平均動脈圧はニカルジピンの低用量又は高用量の投与により、それぞれ10%、20%減少したが、頭蓋内圧については、ニカルジピン投与による影響は認められなかった。
臨床研究			
9	吉田茂、刀弥健治、沢見和郎. YC-93(塩酸ニカルジピン)の内頸動脈血流に及ぼす影響と臨床効果について. <i>基礎と臨床.</i> 1979; 13: 1192-1198	ニカルジピン	ニカルジピンの脳血流に対する作用を検討し、脳循環障害に起因する諸症状に対する効果について検討した。脳卒中後遺症等18例について内頸動脈血流に対する本剤の作用を、脳循環に基づくと考えられる自覚症状16例について本剤の臨床効果をそれぞれ検討した結果、ニカルジピン投与により内頸動脈血流量の持続的な増加、脳循環障害に基づくと考えられる不快な症状軽減が認められた。
10	Nishikawa T, Omote K, Namiki A, Takahashi T. The effect of nifedipine on cerebrospinal fluid pressure in humans. <i>Anesth Analg.</i> 1986; 65: 507-510	ニカルジピン	ニカルジピンの脳脊髄血流圧への影響について頭蓋内病変のない外科手術施行患者47例を対象にニカルジピンを段階的に漸増投与した。その結果、本剤漸増ごとに投与1~2分をピークとした脳脊髄血流圧の速やかな上昇と定常状態への回復が認められ、脳脊髄血流圧の変化は血圧と脳灌流圧の低下、心拍数の増加に関連していた。
11	平山晃康、加納恒男、雅楽川聡、林成之、大畑正昭. 脳血管疾患患者の頭蓋内圧亢進に対する血圧降下剤の影響について. <i>日本救急医学会関東誌.</i> 1993; 14: 678-679	ニトログリセリン、ニカルジピン、ジルチアゼム、trimetaphan	脳内出血20例、くも膜下出血10例を対象に血圧降下剤の使用による頭蓋内圧や脳灌流圧への影響について検討した。使用したいずれの薬剤(ニトログリセリン、ニカルジピン、ジルチアゼム、trimetaphan)も血圧低下作用を示したが、ニトログリセリン、ニカルジピンは頭蓋内圧及び脳灌流圧に及ぼす影響が強く、ジルチアゼムは比較的軽度であった。トリメタファンは頭蓋内圧・脳灌流圧への影響は少なかった。頭蓋内圧亢進を伴う症例への降圧剤使用については、その脳血管拡張作用による増悪の有無を考慮して使用する必要がある。
12	吉永馨、飯村攻、増山善明、猿田亨男、石井當男、竹田亮祐、武田忠直、具柴裕人、藤島正敏、荒川規矩男、久道茂. 高血圧性緊急症および準緊急症に対する塩酸ニカルジピン注射液の臨床的有用性の検討: 注射用塩酸ジルチアゼムを比較対照薬とした第三相試験. <i>医学のあゆみ.</i> 1993; 165: 437-456	ニカルジピン ジルチアゼム	緊急な降圧を必要とする患者53例に対して、塩酸ニカルジピン又は塩酸ジルチアゼムを点滴静脈内投与し、単盲検群間比較試験法にて降圧効果、安全性及び有効性を比較検討した。その結果、降圧効果は両群で有意な差は無かったが、効果の安定性においてはニカルジピン群が有意に優れているとの結果になった。副作用は、ニカルジピン群で顔面紅潮等、ジルチアゼム群では心伝導系障害等、それぞれの薬理作用に関連した事象が認められた。緊急降圧が必要とされた患者に対して、塩酸ニカルジピンの静注は良好且つ安定な降圧効果が得られ、塩酸ジルチアゼム同様に有用な薬剤と考えられた。
13	Kuriyama Y, Hashimoto H, Nagatsuka K, Sawada T, Omae T. Effect of dihydropyridines on cerebral blood vessels. <i>J Hypertens Suppl.</i> 1993; 11: S9-S12	ニカルジピン、ニフェジピン	高血圧を伴う脳卒中慢性期の患者におけるカルシウム拮抗薬の脳循環に与える影響について検討するため、ニカルジピン及びニフェジピンを経口投与した急性あるいは慢性期の患者における局所脳血流量を比較した。その結果、両剤共に平均動脈血圧低下作用が認められたが、平均脳血流量についてはニカルジピンの単回経口投与においては有意な増加が認められたのに対し、ニフェジピンでは認められず、ニフェジピン、ニカルジピンは、それぞれ血圧低下、脳血管抵抗抑制作用を有すると考えられる。
14	Chen TL, Sun WZ, Cheng YJ, Lee TS, Lin SY, Lin CJ. Comparison of antihypertensive effects of nifedipine with nitroglycerin for perioperative hypertension. <i>Acta Anaesthesiol Sin.</i> 1995; 33: 199-204. 報告書引用文献14	ニカルジピン ニトログリセリン	40例の周術期患者をニカルジピン群又はニトログリセリン群にランダムに割り付け、周術期の高血圧患者に対する治療効果を比較検討した。その結果、2群共に降圧作用や血流コントロールにおいて効果が認められ、ニトログリセリン群に比べてニカルジピン群において、心拍数に大きな影響なく速やかに血圧コントロールが可能であった。低血圧や頻脈の発現リスクはニカルジピン群で有意に低かった。本研究より、高血圧の治療においてニカルジピンはニトログリセリンと同様の効果を示し、用量反応効果の安定性と低血圧や頻脈の少なさという利点が認められた。

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
15	Ping Tao, De-Yu Zheng, Xia-Jun Yu Effects of intravenous nicardipine in Chinese patients with hypertensive emergencies. <i>Curr Ther Res Clin Exp.</i> 1998; 59: 188-195	ニカルジピン	53例の高血圧性緊急症を対象に、ニカルジピンの有効性及び安全性を評価するため、急速投与の有無により2群に割り付け、無作為化二重盲検試験を行った。両群とも、持続的な静注を行っている間の血圧は安定しており、副作用は一時的で軽微なものであった。静注単独と持続・急速併用は高血圧性緊急症の治療において同等の効果を示すことが示された。
16	Nishiyama T, Yokoyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous nicardipine infusion to control blood pressure after evacuation of acute cerebral hemorrhage. <i>Can J Anaesth.</i> 2000; 47: 1196-1201. 報告書引用文献13	ニカルジピン	急性期脳出血におけるニカルジピンの持続投与の効果を検討するため、72時間以上ニカルジピンの静注を行った22例の急性期脳出血患者について頭蓋内圧・中大脳動脈速度・脳灌流圧等を測定し、解析した。その結果、ニカルジピンの静注は、頭蓋内血圧や中大脳動脈速度、脳出血や浮腫等に影響を与えることなく20~30%の降圧効果を示した。
17	菅野洋、権藤学司、坂田勝巳、鈴木伸一、宮原広輔、張家正、山本勇夫. 脳血管攣縮寛解期に脳血流量の顕著な増大を呈した塩酸ファスジル投与例. <i>Therapeutic research.</i> 2000; 21: 1635-1640	ファスジル、ニカルジピン	^{99m} Tc-HMPAO SPECT (hexamethylpropylene amine oxime single photon emission computerized tomography) を用いてくも膜下出血後の脳血管攣縮治療と脳血流との関連性について評価した。くも膜下出血後のクリッピング術後の患者において、ファスジル塩酸塩及びニカルジピン塩酸塩の投与により速やかな脳血流量の増大が認められた。また、脳血管攣縮寛解期においても血管拡張薬の長期的作用等と考えられる脳血流量の増大が認められた。
18	Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. <i>Stroke.</i> 2004; 35: 1364-1367 報告書引用文献12	ニカルジピン・ジルチアゼム他	急性期脳出血患者76例を対象に収縮期血圧最高値と入院後48時間までの血腫拡大リスクとの関連性についてレトロスペクティブに調査した。その結果、16例において血腫拡大が認められ、血腫拡大の認められた群は認められていない群に比べて平均最大収縮期血圧が有意に高かった。また、140 mmHgまでの降圧の方が160 mmHgまでの降圧と比較して血腫拡大のリスクが有意に低かった。なお、降圧治療には主に静注のニカルジピン、ジルチアゼムが使用されていた。
19	Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, Rabinov JD, Ogilvy CS, Carter BS, Rordorf GA. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2004; 25: 819-826	ニカルジピン	動脈瘤性くも膜下出血後の血管攣縮に対する治療としてのニカルジピンの動脈内投与の効果と安全性について24例の患者を対象にプロスペクティブに検討した。その結果、6例において頭蓋内圧の上昇が認められたが、うち5例では速やかに回復した。有効性について解析した18例のうち、8例において神経学的な改善が認められ、血管攣縮に対する塩酸ニカルジピンの動脈内投与による治療効果が示唆された。
20	Qureshi AI, Harris-Lane P, Kirmani JF, Ahmed S, Jacob M, Zada Y, Divani AA. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. <i>Crit Care Med.</i> 2006; 34: 1975-1980 報告書引用文献11	ニカルジピン	脳出血における降圧療法が血腫拡大やそれに引き続く死亡・障害リスクを抑制するという仮定に基づき、発症後24時間以内の脳出血を伴う急性高血圧29例において治療の可能性及び安全性を評価した。降圧治療にはニカルジピンを用い、平均血圧を130 mmHg未満に維持させた(平均の血圧の目標は、当時のAmerican Heart Association Guidelinesに従っている)。その結果、29例中25例と高い割合で目標血圧コントロールが達成され、4例の神経学的悪化、5例の血腫拡大が認められ、1か月予後良好例は11例、死亡は9例であった。
21	Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. <i>J Hypertens.</i> 2008; 26: 2016-2021.	ニカルジピン、ニトログリセリン 必要に応じてジルチアゼムを追加	脳出血急性期における降圧治療の予後への影響を検討するため、入院時血圧が180/105 mmHg以上であった患者244例に対する発症24時間以内の降圧治療の影響を調査した。その結果、24時間の平均収縮期血圧が138 mmHg以下の群は158 mmHg以上の群に比べて、3週間後に完全自立の転帰となる割合が高かった。一方で、平均拡張期血圧や血圧低下率の差は転帰への影響が認められなかった。

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
22	Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet Neurol. 2008; 7: 391-399. 報告書引用文献7	降圧剤全体(特に指定無し)	脳出血急性期の高血圧に対する降圧療法について、有効性及び安全性を評価するための大規模臨床研究(Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial: INTERACT)のパイロットスタディ(INTERACT1)を行った。症状発現後6時間以内にCTにて脳出血と診断された404例の患者を標準血圧管理群(目標収縮期血圧値180 mmHg)と強化降圧群(同140 mmHg)の2群に無作為に割り付け、24時間の血腫容積の変化や90日間の臨床予後等を評価した。本試験において使用する医薬品(ラベタロール、ニカルジピン、ヒドララジン、メプロロール等)に制限はなかった。その結果、平均血腫容積の拡大は強化降圧群の方がより低く抑えられていた。また、有害事象発現に関しては2群間に差はなかった。
23	Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Peng B, Li Q, Su S, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Morgenstern LB, Chalmers J, Wang JG; INTERACT Investigators. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). Stroke. 2010; 41: 307-312 報告書引用文献8	降圧剤全体(特に指定無し)	INTERACT1において血腫容積及び浮腫に関するCTデータのある患者を対象に発症後24時間及び72時間における血腫拡大や浮腫への影響について解析したところ、発症後72時間における血腫容積の拡大は強化降圧群においてより抑制されており、脳出血において早期に十分な降圧を行うことが血腫拡大抑制効果につながる事が再確認された。
24	Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. Crit Care Med. 2010; 38: 637-48. 報告書引用文献9	ニカルジピン	脳出血急性期における降圧治療の有効性を検証するための臨床研究(Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage: ATACH)のパイロット試験(ATACH1)として、オープンラベルの前向き研究を行った。目標収縮期血圧を3群(110~140 mmHg/ 140~170 mmHg/ 170~200 mmHg)としてニカルジピンによる降圧療法の安全性と認容性を確認した結果、症状発現後6時間以内の60例の脳出血患者において、いずれの群においても脳神経学的増悪率、有害事象発生率、3か月後死亡率等は予測される値に比して低く、脳出血急性期における降圧治療に関する検証可能性、安全性が認められた。
25	Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, Ezzeddine MA, Goldstein JN, Hussein HM, Suri MF, Tariq N; Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study Investigators. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. Arch Neurol. 2010; 67: 570-576. 報告書引用文献10	ニカルジピン	高血圧を伴う脳出血に対する降圧療法における降圧レベルと血腫拡大・血腫周辺の浮腫・3か月予後との関連性をATACH1試験における降圧レベルの詳細データを用いてpost hoc解析した結果、降圧の程度と血腫拡大、3か月予後に有意な関連性は認められなかったが、脳出血急性期における降圧療法の検証の評価を行うための試験デザインの方向性を見出せた。
総説等			
26	Takenaka T, Handa J. Cerebrovascular effects of YC-93, a new vasodilator, in dogs, monkeys and human patients. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1979; 17: 1-11	ニカルジピン	非臨床・臨床において、ニカルジピンの脳血管に与える影響について脳血流量変化を測定し検討した。その結果、イヌ、サル、ヒトのいずれにおいてもニカルジピン投与により脳血流量の上昇が認められた。この際、血圧は低下していることから、ニカルジピンに脳血管を直接拡張する作用があることから示唆される。
27	Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2001; 344: 1450-1460	-	高血圧や血管奇形は非外傷性の脳出血の発症や再発のリスクファクターである。脳出血後の神経学的増悪を防ぐために新しい治療の開発が必要であるが、降圧剤や外科的治療の是非については議論の余地があり、降圧剤使用の血腫拡大への影響についてはさらなるランダム化臨床試験が必要である。

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
28	Curran MP, Robinson DM, Keating GM. Intravenous nicardipine: its use in the short-term treatment of hypertension and various other indications. <i>Drugs</i> . 2006; 66: 1755-1782.	ニカルジピン	静注ニカルジピンは急速な血圧のコントロールの必要な状況において用いられ、重度あるいは術後の高血圧に対して用いられる。臨床試験において、動脈瘤性くも膜下出血におけるニカルジピンの脳血管収縮の抑制作用が認められているが、3カ月の臨床的予後は標準治療を受けた患者と差はない。また、静注ニカルジピンは急性期脳出血や虚血性脳卒中中等への使用について検証されている。静注ニカルジピンは、重症の患者や手術中の患者等の経口剤の使用が認容されないあるいは望まれない場合において有用である。
その他関連文献			
29	PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. <i>Lancet</i> . 2001; 358: 1033-1041	ペリンドプリル ペリンドプリル+インダパミド	ペリンドプリルによる脳卒中再発抑制効果を検討するため、脳卒中又は一過性虚血性発作の既往のある患者6105例を対象にプロスペクティブに調査した。4年以上の追跡の結果、ペリンドプリル投与により血圧は低下し、プラセボと比較して再発脳卒中の相対リスクは28%低下した。また、インダパミドを併用した群では、相対リスクは43%低下した。
30	Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. <i>Lancet</i> . 2003; 362: 1527-1535	アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネル拮抗剤、アンジオテンシン受容体阻害剤(ARBs)、β遮断剤、利尿剤	29の無作為化臨床試験を解析し、降圧剤の心血管系事象(脳卒中を含む)の発現抑制効果について考察した。その結果、ACE阻害剤及びカルシウム拮抗薬において心血管系事象の抑制効果が認められ、より降圧目標を低くした方が抑制効果が高かった。またARBの治療においてもコントロールと比較して抑制効果が認められた。心血管系事象発現リスクについて各薬剤群間に有意差は認められず、降圧効果とリスク抑制との関連性が示唆された。
31	Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Manca G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A; International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. <i>J Hypertens</i> . 2003; 21: 665-672	各種降圧剤	[国際高血圧学会(ISH)による、脳卒中急性期での血圧管理に対する声明] 高血圧は虚血性脳梗塞や脳出血の直後に非常によくみられ、予後を左右する。脳卒中患者の約50%において高血圧に対する治療を行うが、この血圧管理については未だ確立されておらず、血圧変化による脳血流量とホメオスタシスへの影響について、大規模な試験でのさらなる検証が必要である。
32	Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. <i>Hypertension</i> . 2004; 43: 18-24		32の臨床試験・研究について(n=10892)、急性期脳卒中における血圧と予後(死亡、悪化、脳卒中再発、血腫の拡大)に関するシステマティックレビューを行った。その結果、平均血圧の上昇と死亡とは有意な関連性が認められた。死亡とそれに準ずるものと収縮期圧・拡張期圧との有意な関連性も脳出血患者において認められた。虚血性脳卒中あるいは脳出血においては、高血圧は死亡や症状の悪化等に関連しており、緩やかな血圧降下による予後の改善が期待される。
33	Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, Suarez JI, Siddiqui AM, Kirmani JF, Suri MF, Kolb J, Zaidat OO. A Prospective Multicenter Study to Evaluate the Feasibility and Safety of Aggressive Antihypertensive Treatment in Patients With Acute Intracerebral Hemorrhage. <i>J Intensive Care Med</i> . 2005; 20: 34-42	ラベタロール、ヒドララジン、ニトロプルシド	脳内出血を伴う急性期高血圧患者を対象に静注降圧治療の可能性及び安全性について評価するための多施設観察研究を行った。27例について症状発現後24時間以内に収縮期圧160 mmHg以下、拡張期圧90 mmHg以下に管理するため治療を行った結果、神経学的増悪・血腫拡大がそれぞれ2例ずつ認められた。発症後6時間以内に治療した場合の方が機能的予後が良く、急性期治療は早めに行う必要があると考えられる。
34	Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. <i>Neurocrit Care</i> . 2007; 6: 56-66	ニカルジピン	[ATACH試験のプロトコルの詳細を示した文献] 脳出血における高血圧に対する降圧治療の認容性と安全性を検証するための多施設オープンラベルのパイロット研究として、Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)試験を行う。

国内副作用報告の集積状況

ニカルジピン塩酸塩 (注射剤) 国内当局報告ライリスト (平成 23 年 4 月 30 日データロック)

No.	報告年	識別番号	性別	年齢	一般的名称	副作用名	転帰	概要
1	2003	C03-0 2747	男	49 歳	ニカルジピン塩酸塩	脳出血の増悪	死亡	指のしびれのため来院し CT にて脳内の出血を確認した患者において、180 mmHg まで上昇した血圧に對して本剤を使用後、CT にて出血部位の拡大が認められた。