参考資料 3-2

The Japan Neurosurgical Society
Permanent Office:

社団法人 日本脳神経外科学会
事務局

（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[redacted]

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

<u>科学的根拠の不在</u>

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、合理的な記載と言い難いものと思われます。

<u>海外のガイドラインとの矛盾</u>

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、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ません。

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す。

以上