

平成 23 年 6 月 7 日

厚生労働省 医薬食品局
安全対策課長 俵木 登美子殿

アズノ製薬株式会社
代表取締役社長 野木 雅郁

ニカルジピン塩酸塩注射液(ペルジピン注射液)の脳卒中急性期患者に係る禁忌について

ニカルジピン塩酸塩注射液(ペルジピン注射液)の添付文書における脳卒中急性期患者に対する禁忌記載については、日本脳卒中学会等から厚生労働省宛てに記載削除の要望が提出され、今般厚生労働省による検討が進められていることを受け、本件に関する企業見解をまとめましたので、提出いたします。

1.国内添付文書における記載状況とその経緯

現在、ニカルジピン塩酸塩注射液は「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」および「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」に対する投与は禁忌として、国内添付文書に記載されております。

本記載は、以下の理由により、ペルジピン注射液の初回承認取得時(昭和 63 年 9 月承認)より設定されております。

- ・ニカルジピン塩酸塩は薬理的に血管拡張作用を有し、脳血流を増加させる作用を示すとの知見が得られており、当該患者の出血を助長し、頭蓋内圧を高める可能性がある。
- ・先行して上市されたペルジピン経口剤が脳循環改善薬として承認を取得した際、当時の他の脳血管拡張剤と同様に当該患者が禁忌として設定された(昭和 56 年 5 月承認、当時の効能・効果：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)。

2.海外添付文書における記載状況

米国ならびに欧州各国(フランス、ベルギー、オランダ、スペイン)の添付文書には当該禁忌に関する記載はございません。一方、アジア各国(中国、韓国、台湾、フィリピン、インドネシア)の添付文書には日本と同様の禁忌記載がございます。

3.国内外の診療ガイドラインにおける記載状況

米国心臓協会・米国脳卒中協会合同による脳出血治療ガイドライン(2010年版)¹⁾や本邦における脳卒中治療ガイドライン(2009年版)²⁾では、ニカルジピン塩酸塩注射液を含め具体的な薬剤の記載はありませんが、高血圧性脳出血に対する降圧が推奨されています。また、欧州脳卒中イニシアチブによる脳出血治療ガイドライン(2006年版)³⁾では、脳出血急性期の降圧治療に用いる推奨薬剤の一つにニカルジピン塩酸塩注射液が挙げられております。

4.国内における脳出血急性期の降圧治療の現状

SAMURAI スタディの一環として、2008年に実施されたアンケート調査によれば、ニカルジピン塩酸塩注射液を脳出血急性期の降圧治療の第一選択薬とした医師は全体の57.1%と過半数を占めるとの結果が得られております⁴⁾。

5.当該禁忌患者にニカルジピン塩酸塩注射液を投与した際のリスクについて

最近、ATACH試験等、脳出血急性期の降圧にニカルジピン塩酸塩注射液を用いた際の安全性等について検討した前向き試験の成績がいくつか発表されています⁵⁾⁶⁾。しかしながら、対照との比較においてリスク(出血増悪/頭蓋内圧亢進)の有無を検証した報告は現時点ではありません。一方、臨床症状の悪化との関連は明らかではありませんが、ニカルジピン塩酸塩が脳血流増加作用ならびに頭蓋内圧亢進作用を示すとの基礎・臨床報告はございます⁷⁾¹⁴⁾。

また、国内の市販後において、脳出血急性期患者にニカルジピン塩酸塩注射液が投与され、脳出血の増悪を認めたとの報告を1例収集しております。本症例では脳出血の自然経過との鑑別は難しいものの、薬剤との因果関係は完全には否定できないケースとして厚生労働省に報告を行っております。

6.当該禁忌患者にニカルジピン塩酸塩注射液を投与した際のベネフィットについて

脳卒中急性期患者の降圧にニカルジピン塩酸塩注射液を用いて、予後等の臨床上のベネフィットの有無を検証した前向き試験は現時点ではございません。

最近発表されたINTERACT試験¹⁵⁾では、脳出血急性期患者に対する積極的な降圧治療(目標収縮期血圧140mmHg)は標準治療(目標収縮期血圧180mmHg)にくらべ血腫増大を有意に抑制することが示されました。但し、観察開始から90日時点での予後をはじめとしたベネフィットについては群間で差が認められていません。

米国ならびに欧州における脳出血治療ガイドラインでは、いずれも一定レベルの降圧が推奨されていますが、関連するエビデンスが不十分である旨も合わせて記載されております¹³⁾。

7.添付文書における当該禁忌記載に対する企業見解

これまでに述べてきました通り、当該禁忌患者にニカルジピン塩酸塩注射液を投与した際のリスクは完全には否定できず、またベネフィットに関しても現時点では明らかになってはいないものと考えております。一方、海外添付文書での記載状況や国内外のガイドラインでの推奨内容と現行の国内添付文書の記載内容との間に齟齬がある点は認識しております。また、本剤を用いた治療に対する医療ニーズが高く、添付文書の記載内容が臨床現場における使用実態と乖離している点も理解しております。

以上のことから、企業と致しましては、各種ガイドラインの内容も踏まえ、患者さまごとに本剤投与によるリスクとベネフィットを専門医の先生にご検討いただいた上で、リスクに対する十分な配慮のもと慎重に投与いただく旨の注意への変更が、現行記載に比べるとより適切ではないかと考えております。ご検討賜りたく、何卒よろしくお願い申し上げます。

引用文献

- 1) Morgenstern LB. et al,Stroke 41:2108-2129,2010
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会 脳卒中治療ガイドライン 2009
- 3) Steiner T et al,Cerebrovasc.Dis.22:294-316,2006
- 4) Koga M. et al,Hypertens.res.32:759-764,2009
- 5) Qureshi AI. et al,Crit.Care Med.38:637-648,2010
- 6) Qureshi AI. et al,Crit.Care Med.34:1975-1980,2006
- 7) Takenaka T. et al,Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm.17:1-11,1979
- 8) 竹中登一 基礎と臨床 8:51-64,1974
- 9) 吉田茂・他 基礎と臨床 13:1192-1198,1979
- 10) Hof RP.,Br.J.Pharmacol.78:375-394,1983
- 11) Kawaguchi M.et al,Stroke 22:1170-1172,1991
- 12) 上田孝・他 脳血管攣縮 16:372-376,2001
- 13) 平山晃康・他 日救急医会関東誌 14:678-679,1993
- 14) Nishikawa T. et al,Anesth.Analg.65:507-510,1986
- 15) Anderson CS. et al,Lancet Neurol.7:391-399,2008