

## 急性期脳出血患者に対するニカルジピン静注による降圧療法：多施設共同前向き観察研究（中間報告）

古賀政利<sup>1)</sup>、山上宏<sup>2)</sup>、岡田靖<sup>3)</sup>、中川原譲二<sup>4)</sup>、奥田聡<sup>5)</sup>、塩川芳昭<sup>6)</sup>、木村和美<sup>7)</sup>、古井英介<sup>8)</sup>、長谷川泰弘<sup>9)</sup>、荻尾七臣<sup>10)</sup>、峰松一夫<sup>1)</sup>、豊田一則<sup>1)</sup>

「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（SAMURAI 研究班）

- 1) 国立循環器病研究センター 脳血管内科
- 2) 神戸市立医療センター市民病院 神経内科・脳卒中センター
- 3) 国立病院機構九州医療センター 脳血管内科
- 4) 中村記念病院 脳神経外科
- 5) 国立病院機構名古屋医療センター 神経内科
- 6) 杏林大学 脳神経外科
- 7) 川崎医科大学 脳卒中医学
- 8) 広南病院 脳血管内科
- 9) 聖マリアンナ医科大学 神経内科
- 10) 自治医科大学 循環器内科

キーワード：脳出血、血圧、ニカルジピン

**【目的】**急性期脳出血の至適血圧(BP)は不明である。2008年の全国調査では多くの脳外科医や神経内科医はニカルジピン静注で収縮期 BP(SBP)  $\geq 160$ mmHg にコントロールすると回答した(Koga: Hypertens Res 2009)。今回、この BP コントロールが安全か検討する。

**【方法】**2009年7月から10施設で200例を目標に登録中である。選択基準は、20歳以上、発症2.5時間以内にCTで診断したテント上出血、発症3時間以内に降圧開始可能、入院時 SBP  $\geq 180$ mmHg、Glasgow Coma Scale  $\geq 5$ 、血腫量  $\leq 60$ ml とした。SBP 120～160mmHg を目標に、ニカルジピン 5mg/hr で降圧開始し、2時間まで15分間隔、その後1時間間隔でBP測定し、ニカルジピン(最大15mg/hr)を増減した。主要評価項目は、72時間以内のNIHSS  $\geq 4$ 点の増悪(既報告に基づく200例の90%信頼区間：27.4 - 38.0%)と24時間以内のニカルジピン中止が必要な重篤な有害事象(SAE) (3.1 - 8.9%)。副次評価項目は、24時間CTで33%を超える血腫拡大(18.6 - 29.0%)、3ヶ月後の転帰不良(mRS4-6) (55.0 - 66.8%)と3ヶ月以内の死亡(5.1 - 11.9%)とした。

**【結果】**2010年9月までに124例(女性52例、平均66歳)に登録した。61例は被殻出血、49例は視床出血、7例は皮質下出血、5例は混合出血、2例はその他であった。

入院時 BP は平均 192/105 mmHg であった。登録時血腫量の中央値は 11ml で、NIHSS の中央値は 14 であった。NIHSS $\geq$ 4 点の増悪を 4%、SAE を 1%に認めた。血腫拡大は 17%にあり、3 ヶ月後の転帰が判明している 101 例中、43%は転帰不良で、4%が死亡した。

**【結論】**急性期脳出血患者においてニカルジピン静注による SBP120~160mmHg への降圧は安全である可能性が示唆された。

急性期脳出血に対するニカルジピン静注による収縮期血圧 160mmHg 以下への降圧療法：多施設共同前向き観察研究（中間報告）

## **Blood pressure lowering to 160 mmHg or less using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective, observational study**

古賀政利<sup>1)</sup>、苅尾七臣<sup>3)</sup>、山上宏<sup>4)</sup>、奥田聡<sup>5)</sup>、中川原譲二<sup>6)</sup>、岡田靖<sup>7)</sup>、塩川芳昭<sup>8)</sup>、木村和美<sup>9)</sup>、古井英介<sup>10)</sup>、長谷川泰弘<sup>11)</sup>、峰松一夫<sup>2)</sup>、豊田一則<sup>2)</sup>

「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（SAMURAI 研究班）

1) 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科、2) 同 脳血管内科

3) 自治医科大学 循環器内科

4) 神戸市立医療センター市民病院 神経内科・脳卒中センター

5) 国立病院機構名古屋医療センター 神経内科

6) 中村記念病院 脳神経外科

7) 国立病院機構九州医療センター 脳血管内科

8) 杏林大学 脳神経外科

9) 川崎医科大学 脳卒中医学

10) 広南病院 脳血管内科

11) 聖マリアンナ医科大学 神経内科

キーワード：脳出血、血圧、ニカルジピン

【目的】急性期脳出血では血圧(BP)高値が症候増悪や転帰不良と関連するが、その至適コントロール域は不明である。2008年の全国調査によると、多くの脳卒中診療医がニカルジピン静注で収縮期血圧(SBP)を 160mmHg 以下にコントロールすると回答した(Koga et al.: Hypertens Res 2009)。今回、この BP コントロールの安全性を検討する。

【方法】厚生労働科学研究費補助金による「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）に所属する 10 施設での、前向き観察研究。2009年7月から 200例を目標に登録中である。選択基準は、20歳以上、発症 2.5 時間以内に CT で診断したテント上出血、発症 3 時間以内にニカルジピン静注による降圧開始可能、入院時 SBP>180mmHg、Glasgow Coma Scale  $\geq 5$ 、血腫量 $\leq 60$ ml とした。SBP120~160mmHg を目標に、ニカルジピン 5mg/hr で降圧を開始し、2 時間までは 15 分間隔で、その後は 1 時間間隔で BP を測定し、ニカルジピン（最大 15mg/hr）を増減した。主要評価項目は、72 時間以内の National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア $\geq 4$  点の増悪（既報告に基づく 200 例の 90%信頼区間：27.4 - 38.0%）と 24 時間以内のニカルジピン中止が必要な重篤な有害事象(SAE)（3.1 - 8.9%）。副次評価項目は、24 時間後の CT で 33%を超える血腫拡大(18.6 - 29.0%)、

3ヶ月後の転帰不良、すなわち modified Rankin Scale (mRS) 4-6 (55.0 - 66.8%) と、3ヶ月以内の死亡 (5.1 - 11.9%) とした。

**【結果】** 2011年4月までに登録された182例(女性76例、平均66歳)を解析した。被殻出血98例、視床出血64例、皮質下出血9例、混合型出血9例、その他2例であった。入院時BPは平均202.5/108.9 mmHgであった。登録時血腫量は中央値11ml (IQR5.9-19.3)で、24時間後は12.1ml (6.1-25.9)であった ( $p<0.0001$ )。降圧前NIHSSの中央値は13 (IQR8-18)、72時間後は10 (5-15)であった ( $p<0.0001$ )。SBPが降圧開始からコントロール域に入るまでの時間は中央値30分 (IQR15-45)であった。その後、SBPの79.1%はコントロール域であった。降圧開始24時間以内に5例(2.7%)が外科的治療を受けた。NIHSSスコア $\geq$ 4点の増悪は8例(4.4%)、SAEは1例(0.5%)、血腫拡大は29例(15.9%)で、3ヶ月後の転帰が収集できた153例中58例(37.9%)が転帰不良で、死亡は4例(2.6%)であった。

**【結論】** 安全性に関する評価項目は、いずれも既報より良い結果であった。急性期脳出血に対するニカルジピン静注によるSBP120~160mmHgへの降圧療法の安全性が確認された。

## 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<sup>1</sup>。

## 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<sup>2</sup>。
- 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<sup>3</sup>。
- 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<sup>4</sup>。
- 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<sup>5</sup>。
- 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<sup>6</sup>。

##### 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<sup>7</sup>。

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ということが再確認された<sup>8</sup>。

なお、検証的であり大規模な 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<sup>9</sup>。

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・血腫周囲の浮腫・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向性を見出せた<sup>10</sup>。

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<sup>11</sup>。
- 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<sup>12</sup>。

- 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<sup>13</sup>。
- 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<sup>14</sup>。

## (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<sup>15</sup>。

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130mmHg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<sup>16</sup>。

#### 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<sup>17</sup>。

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、「もつ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<sup>18,19</sup>

## 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<sup>15)</sup>。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】ニカルジピン塩酸塩注射液

現行	改訂案
<p>【警告】</p>	<p>【警告】</p> <p>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> <p>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。]</p> <p>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>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 削除</p> <p>2. 削除</p>
<p>【慎重投与】</p> <p>1.2.3.4. 略</p>	<p>【慎重投与】</p> <p>1. 脳出血急性期の患者 [出血を促進させる可能性があるので、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。]</p> <p>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ので、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。]</p> <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<sup>++</sup>拮抗薬の薬理学的研究: 新 Ca<sup>++</sup>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 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.
- 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, Kwicinski 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

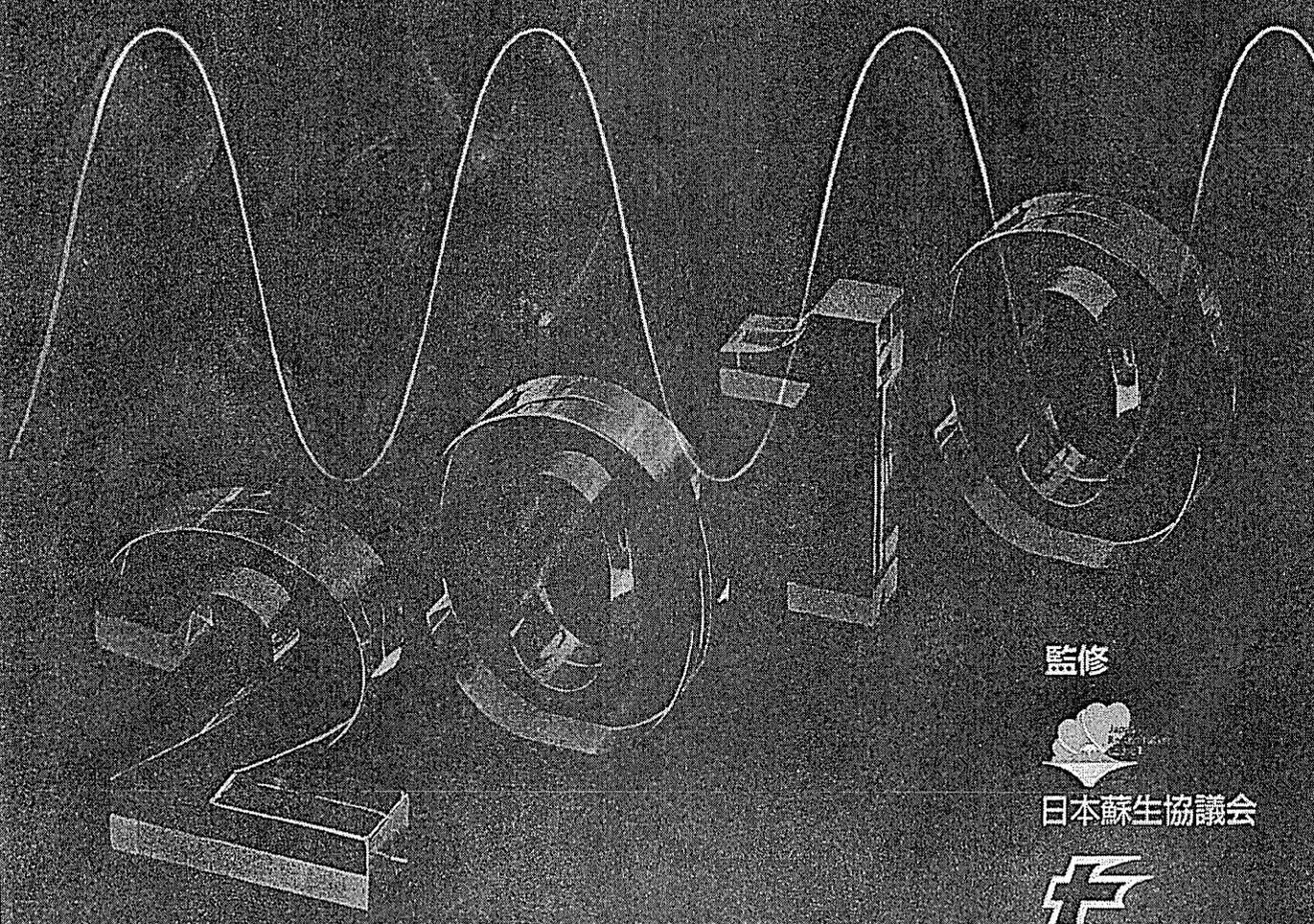
## 調査対象医薬品一覧

## ニカルジピン塩酸塩注射剤

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 ② アプロバン注射液 2mg、 同注射液 10mg、同注射液 25mg ③ イセジピール注 2mg、 同注射液 10mg ④ サリベックス注 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 ラジストミン注射液 2mg、同注射液 10mg、同 注射液シリンジ 10mg	① アステラス製薬株式会社 ② 株式会社富士薬品 ③ 株式会社イセイ 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	(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 2~10 $\mu$ g 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 10~30 $\mu$ g 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 0.5~6 $\mu$ g 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 0.5 $\mu$ g 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 1 $\mu$ g 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 0.5~2 $\mu$ g の範囲で点滴速度を調節する。

Japan Resuscitation Council

# JRC蘇生ガイドライン2010



監修



日本蘇生協議会



日本救急医療財団

へるす出版

発症時刻が不明な虚血性脳卒中に対する画像評価を利用した局所線溶療法、内頸動脈閉塞症や椎骨脳底動脈系の閉塞症に対する局所線溶療法の有効性は十分には確立されていない (Class II b)。

rt-PA 静脈内投与や UK による局所線溶療法の非適応患者に対して血栓除去・吸引デバイスによる血栓除去を考慮してもよい (Class II b)。rt-PA 静脈内投与後に血管内治療を行うさいは、ヘパリンの総使用量が 5,000 単位を超えないように留意する。

#### Knowledge gaps (今後の課題)

敗米では、いくつかの血栓除去・吸引デバイスがすでに使用されている。また、発症時刻が不明確であるなどの理由で rt-PA の静脈内投与の適応外となったり、rt-PA を投与しても再開通が得られない患者が少なくなく、また閉塞部位によっても再開通率に差がある。このような患者に対して血管内治療を加える効果に関しては、さらなる検討が必要である。

#### 4) 脳出血

脳出血は救急疾患であり、とくに発症直後の数時間に起こりやすい血腫拡大や再出血が転帰に大きく影響するため、迅速な診断確定と治療開始が望まれる。とくに脳出血の治療法は脳梗塞と大きく異なるため、CT あるいは MRI を迅速に行って脳出血と脳梗塞とを鑑別する必要がある。

##### (1) 内科的治療

急性期の危険因子管理として、血圧の管理が勧められる。脳出血急性期に血圧は概して上昇し、急性期高血圧の患者は概して転帰不良である。収縮期血圧が 150～220 mmHg を呈する発症 6 時間以内の脳出血患者を収縮期血圧 180 mmHg と 140 mmHg の異なる降圧目標値に割り振った臨床試験では、140 mmHg を目標とする群で急性期血腫拡大率が低い傾向にあり安全性に差を認めなかった (J-LOE 1<sup>185</sup>)。収縮期血圧が 170 mmHg 以上を呈する発症 3 時間以内の脳出血患者を 3 段階の降圧目標 (収縮期血圧 170～200 mmHg, 140～170 mmHg, 110～140 mmHg) に割り振った臨床試験では、いずれの群も予想された程度以上の安全性を示した (J-LOE 2<sup>186</sup>)。血圧が 170 mmHg を超える 60 人の脳内出血患者に、ニカルジピンの静脈内投与を行い、140 mmHg 以下、140～170 mmHg、170 mmHg 以上の 3 群の目標を設定して血圧を管理した臨床研究では、血腫の増大、血腫周囲の浮腫、3 か月後の転帰に有意な差を認めなかった (J-LOE 2<sup>187</sup>)。244 例の降圧薬の静脈内投与

を必要とした症例集積研究で最初の 24 時間に収縮期血圧が 138 mmHg 未満であった脳内出血患者は、それより高い群に比べて転帰良好であった (J-LOE 4<sup>188</sup>)。

急性期の ICP 亢進は望ましくないが、脳内出血に対するグリセロール、マンニトールの使用が転帰を改善するという良質なエビデンスはない。

ワルファリンなどの抗凝固薬を服用中の患者の脳出血は、わが国の多施設共同観察研究でも脳出血患者全体の 7% を占める (J-LOE 4<sup>189</sup>)。PT-INR の是正手段のうち、ビタミン K は効果発現に数時間を要し、即効性に欠けるが、プロトロンビン複合体 (保険適応外) などの血液製剤と併用すると、迅速に PT-INR を是正しその効果が持続する (J-LOE 4<sup>190</sup>)。

急性期の合併症対策のうち深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症への予防として、弾性ストッキングのみでの効果は不十分であり (J-LOE 1<sup>191</sup>)、間欠的空気圧迫法と併用することでストッキング単独よりも深部静脈血栓の発現率を有意に抑えた (J-LOE 1<sup>192</sup>)。

脳卒中急性期を疑う患者に対して CT あるいは MRI を迅速に行い、すみやかな診断確定、とくに脳梗塞との鑑別を行うべきである (Class I)。急性期脳出血患者は、脳卒中専門病棟 (Stroke Care Unit, Stroke Unit) で専門医療スタッフによる治療を受けることが勧められる (Class I)。

急性期脳出血患者に、収縮期血圧が 180 mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未満を維持することを目標とした降圧を考慮してよい (Class II b)。収縮期血圧 140 mmHg 未満を目標とした降圧治療は、おそらく安全で有益かもしれない (Class II a)。

脳出血患者の ICP 亢進に対し、高張グリセロールもしくはマンニトールの静脈内投与を考慮してもよい (Class II b)。

高度の凝固因子欠乏や血小板減少を有する急性期脳出血患者で、出血傾向を是正するためには血液製剤や血小板輸血が理にかなっている (Class II a)。PT-INR が高値の場合は、抗凝固療法を中止し、血液製剤 (新鮮凍結血漿またはプロトロンビン複合体) とビタミン K を投与することが合理的である (Class II a)。

運動麻痺を伴う急性期脳出血患者の深部静脈血栓症を予防するために、弾性ストッキングに加えて間欠的空気圧迫法が勧められる (Class I)。

#### Knowledge gaps (今後の課題)

脳出血急性期の内科的治療の具体的手段について良質な



# UMIN UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧

[BACK](#) [TOP](#) ● [UMIN-CTRホーム](#) ● [用語の説明\(簡易版\)](#) ● [用語の説明\(詳細版\)](#)—準備中 ● [FAQ](#)

**試験進捗状況** : 一般募集中/Open public recruiting  
 (参加医療機関受診により、基準を満たせば被験者となれる)

**UMIN試験ID** : UMIN000006526

**試験名** : 急性期脳出血への降圧を検討する第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験

**登録日(=情報公開日)** : 2011/10/14

**最終データ内容更新日時** : 2011/10/12 12:12:28

※ 本ページ記載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。

※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

基本情報 (Basic information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<b>試験名</b> (Official scientific title of the study)	急性期脳出血への降圧を検討する第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験	Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage-II
<b>試験簡略名</b> (Title of the study (Brief title))	ATACH-II	ATACH-II
<b>試験実施地域</b> (Region)	日本/Japan 北米/North America	

対象疾患(Condition)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<b>対象疾患名</b> (Condition)	脳出血	Cerebral Hemorrhage
<b>疾患区分1</b> (Classification by specialty)	循環器内科学/Cardiology 神経内科学/Neurology 脳神経外科学/Neurosurgery	
<b>疾患区分2</b> (Classification by malignancy)	悪性腫瘍以外/Others	
<b>ゲノム情報の取扱い</b> (Genomic information)	いいえ/NO	

目的(Objectives)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<b>目的1</b> (Narrative objectives1)	発症後3時間以内で治療が開始されたICH患者を対象とし、90日後に死亡および機能障害(mRS 4~6)に至る患者の割合を低減させるための積極的降圧療法(収縮期血圧[systolic blood pressure、以下SBP] 140 mmHg以下と標準的降圧療法(SBP 180 mmHg以下)の治療効果を比較検討する。	To determine the therapeutic benefit of intensive SBP treatment (SBP<140 mmHg) compared with standard SBP treatment (SBP<180 mmHg) in reducing the proportion of patients with death and disability (mRS of 4-6) at Day 90 among subjects with ICH treated within 3 hours of symptom onset.

<u>目的2</u> (Basic objectives2)	有効性/Efficacy
<u>目的2 -その他詳細</u> (Basic objectives -Others)	
<u>試験の性質1</u> (Trial characteristics_1)	
<u>試験の性質2</u> (Trial characteristics_2)	
<u>試験のフェーズ</u> (Developmental phase)	

評価 (Assessment)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
<u>主要アウトカム評価項目</u> (Primary outcomes)	死亡または能力障害 [治療開始後90日でmRSが4~6の状態と定義]	Death or disability, defined by modified Rankin scale (mRS) of 4-6 at 3 m following treatment.
<u>副次アウトカム評価項目</u> (Key secondary outcomes)		

基本事項 (Base)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
<u>試験の種類</u> (Study type)	介入/Interventional	

試験デザイン (Study design)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
<u>基本デザイン</u> (Basic design)	並行群間比較/Parallel	
<u>ランダム化</u> (Randomization)	ランダム化/Randomized	
<u>ランダム化の単位</u> (Randomization unit)	個別/Individual	
<u>ブラインド化</u> (Blinding)	オープンだが測定者がブラインド化されている/Open -but assessor(s) are blinded	
<u>コントロール</u> (Control)	実薬・標準治療対照/Active	
<u>層別化</u> (Stratification)		
<u>動的割付</u> (Dynamic allocation)		
<u>試験実施施設の考慮</u> (Institution consideration)		
<u>ブロック化</u> (Blocking)		