

## 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事が再確認された<sup>8</sup>。

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<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<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<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 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<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<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、その後に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考ええる。

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】 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"> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> </ol>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 削除</li> <li>2. 削除</li> </ol>
<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"> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> </ol> <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)-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 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(ヘルベツサーなど)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卒中学会  
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 信英

### 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する根拠

### 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す。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)の適応がありません。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><b>【効能・効果】</b> 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><b>【禁忌】</b> 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><b>1. INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Hypertension</b></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><b>【重要な基本的注意】</b></p>	<p><b>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.1 Excessive Pharmacodynamic Effects</b></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穏やかなものであるが、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ずに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ラスジル投与例。 <i>Therapeutic research.</i> 2000; 21: 1635-1640	フラスジル、ニカルジピン	<sup>99m</sup> 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、フラ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、ヒドラルジン、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か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血圧・拡張期血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時間以内に収縮期血圧160 mmHg以下、拡張期血圧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) 国内当局報告ラインリスト (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。