

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会
議公知申請への該当性に係る報告書
ニトロプルシドナトリウム水和物
高血圧性緊急症の治療（小児）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ニトロプルシドナトリウム水和物	
	販売名：ニトロプロ持続静注液 6 mg、ニトロプロ持続静注液 30 mg	
	会社名：丸石製薬株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会	
要望内容	効能・効果	高血圧性緊急症の治療（小児）
	用法・用量	通常、成人には1 分間に体重 1 kg 当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は 3 $\mu\text{g/kg/分}$ を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。 <u>高血圧性緊急症の治療</u> <u>小児</u> <u>0.5 $\mu\text{g/kg/分}$ の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0 $\mu\text{g/kg/分}$ 以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。</u>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	要望学会からは、国内使用実態調査の結果を踏まえ再検討した結果、以下の用法・用量が要望されている。 通常、成人には1 分間に体重 1 kg 当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は 3 $\mu\text{g/kg/分}$ を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。 <u>高血圧性緊急症の治療</u> <u>小児</u>	

	0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。過量投与に注意して必要最小限の投与に留め、原則として、3.0 µg/kg/分以下の投与速度で投与する。症状増悪時に限り、一時的に 3 µg/kg/分を超える投与速度で投与できるが、必要最小限の投与に留めること（ただし、上限は 10 µg/kg/分とする）。
--	---

2. 要望内容における医療上の必要性について

（１）適応疾病の重篤性についての該当性 高血圧性緊急症は、標的器官（主に脳、心血管系、及び腎臓）への障害の徴候を示す重症高血圧であり、標的器官障害には、高血圧性脳症、肺水腫を伴う急性左室不全、心筋虚血、急性大動脈解離、腎不全がある。これらの障害は急速に進行し、重症例では急激な血圧上昇や血行動態異常を呈する致死的な疾患であることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。
（２）医療上の有用性についての該当性 ニトロプルシドナトリウム水和物（以下、「本薬」）は、米国、加国及び豪州において高血圧性緊急症に係る小児の用法・用量が承認されており、また国内外の代表的な教科書及びガイドラインにおいて小児の高血圧性緊急症の標準的療法に使用すべき薬剤と位置付けられていることから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

（１） 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：NITROPRESS®（Hospira, Inc.） ¹⁾	
効能・効果	高血圧クライゼ患者の速やかな降圧 ニトロプルシドナトリウムの治療期間を最小限にするため、長時間作用型降圧剤を同時投与すべきである。
用法・用量	成人及び小児における平均有効投与速度は約 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度で NITROPRESS を投与されると危険なレベルの血圧低下が起こることがある。そのため、ニトロプルシドナトリウムの投与は非常に低速（0.3 µg/kg/min）で始められるべきであり、目的とする効果が得られるまで又は推奨最高投与速度（10 µg/kg/min）に到達するまで数分おきに漸増すること。

	ニトロプルシドナトリウムの降圧作用は発現・消失ともに非常に迅速であるため、投与速度の小さな変化が血圧の大幅かつ望ましくない変化につながる場合がある。ニトロプルシドナトリウムは重力及び機械式クランプによってのみ調節投与され、通常の静脈注射を行うべきではない。輸液ポンプ（できれば用量設定できるポンプ）が使用されるべきである。 ニトロプルシドナトリウムは本質的に無制限の血圧低下を引き起こす可能性があるため、この薬を投与されている患者の血圧は、絶えず自動血圧計あるいは（できれば）動脈内圧力センサーのいずれかを使用して、連続的に監視する必要がある。特に高齢の患者では、薬の降圧作用がより強く表れる恐れがあるため、特別の注意が払われるべきである。 後述の表は成人・小児両方の体重に対応した推奨開始投与速度及び最高投与速度（それぞれ 0.3 μg/kg/min 及び 10 μg/kg/min）を示している。表中の投与速度のうちの一部は非常に遅い又は速く、非実用的である。使用する濃度が選択されている場合には、これらの実用性を考慮するべきである。患者に投与している濃度を変更する場合には、投与ラインは変更前の濃度であることに注意すること。 開始速度（0.3 μg/kg/min）及び最高速度（10 μg/kg/min）における 投与速度（mL/hr） <table><tr><th rowspan="2">濃度 患者の体重</th><th colspan="2">200 μg/mL</th><th colspan="2">100 μg/mL</th><th colspan="2">50 μg/mL</th></tr><tr><th>開始</th><th>最高</th><th>開始</th><th>最高</th><th>開始</th><th>最高</th></tr><tr><td>kg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>10</td><td>1</td><td>30</td><td>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td></tr><tr><td>20</td><td>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td></tr><tr><td>30</td><td>3</td><td>90</td><td>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td></tr><tr><td>40</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td></tr><tr><td>50</td><td>5</td><td>150</td><td>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td></tr><tr><td>60</td><td>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td><td>22</td><td>720</td></tr><tr><td>70</td><td>6</td><td>210</td><td>13</td><td>420</td><td>25</td><td>840</td></tr><tr><td>80</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td><td>29</td><td>960</td></tr><tr><td>90</td><td>8</td><td>270</td><td>16</td><td>540</td><td>32</td><td>1080</td></tr><tr><td>100</td><td>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td><td>36</td><td>1200</td></tr></table>	濃度 患者の体重	200 μg/mL		100 μg/mL		50 μg/mL		開始	最高	開始	最高	開始	最高	kg							10	1	30	2	60	4	120	20	2	60	4	120	7	240	30	3	90	5	180	11	360	40	4	120	7	240	14	480	50	5	150	9	300	18	600	60	5	180	11	360	22	720	70	6	210	13	420	25	840	80	7	240	14	480	29	960	90	8	270	16	540	32	1080	100	9	300	18	600	36	1200
濃度 患者の体重	200 μg/mL		100 μg/mL		50 μg/mL																																																																																						
	開始	最高	開始	最高	開始	最高																																																																																					
kg																																																																																											
10	1	30	2	60	4	120																																																																																					
20	2	60	4	120	7	240																																																																																					
30	3	90	5	180	11	360																																																																																					
40	4	120	7	240	14	480																																																																																					
50	5	150	9	300	18	600																																																																																					
60	5	180	11	360	22	720																																																																																					
70	6	210	13	420	25	840																																																																																					
80	7	240	14	480	29	960																																																																																					
90	8	270	16	540	32	1080																																																																																					
100	9	300	18	600	36	1200																																																																																					
承認年月（または米国における開発の有無）	1988 年 8 月																																																																																										
備考																																																																																											
2) 英国																																																																																											
効能・効果																																																																																											
用法・用量																																																																																											

承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020 年 10 月 30 日現在）。
3）独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020 年 10 月 30 日現在）。
4）仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020 年 10 月 30 日現在）。
5）加国：Nipride®（Pfizer Canada Inc.） ²⁾	
効能・効果	標準的治療法に抵抗性の急性高血圧症
用法・用量	【推奨用量と用量調整】 投与量：平均 3.0 µg/kg/min、範囲 0.5-8.0 µg/kg/min 降圧薬を服用していない患者では、成人と小児の両方の Nipride®の平均投与量は 3 µg/kg/min（0.5~8 µg/kg/min の範囲）である。通常、3 µg/kg/min で、血圧は治療前の拡張期レベルよりも約 30~40%低下し、維持される。 降圧薬を併用している高血圧患者では、より少量の投与が必要である。 チオシアン酸塩濃度が過剰となることを避け、急激な血圧低下を防ぐため、8 µg/kg/min を超える投与速度を使用することはめったにない。この速度で 10 分以内に十分な血圧低下が得られない場合は、Nipride®の投与を中止する必要がある。 Nipride®の投与量は患者によりかなり異なるため、個々の患者に合わせて用量設定する必要がある。低用量（0.5 µg/kg/min）から開始し、希望する血圧低下が得られるまで段階的に（例：5 分ごとに 0.2 µg/kg/min の増加）調整する必要がある。分毎の血圧の継続的な慎重なモニタリングが必要である。血圧をスムーズにコントロールし、極

	端な低血圧や高血圧を防ぐために、投与速度の調整が必要な場合がある。 通常、血圧はすぐに、又は少なくとも数分以内に下がり始める。急激に血圧が下がらないようにし、収縮期血圧が 60 mmHg 以下にならないようにすることが推奨されている。急激な血圧の低下は、嘔吐、筋肉の痙攣、発汗、焦燥感を引き起こす可能性がある。これらの症状は、投与速度を遅くするか、一時的に止めると速やかに治まる。 高血圧症の緊急時には、経口降圧薬のみで安全に治療できるようになるまで、Nipride®の点滴を続けることがある。
承認年月（または加国における開発の有無）	2011 年 5 月 17 日
備考	
6) 豪州：DBL® (Hospira Australia Pty Ltd) ³⁾	
効能・効果	高血圧クリーゼ患者の速やかな降圧 高血圧クリーゼがニトロプルシドナトリウムによってコントロールされている間に、経口降圧剤の併用を開始すべきである。
用法・用量	成人及び小児におけるニトロプルシドナトリウムの平均有効投与速度は約 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度でも危険な低血圧に至ることがある。ニトロプルシドナトリウムの投与はごく低速（0.3 µg/kg/min）から開始し、目標とする効果がみられる又は推奨最高投与速度（10 µg/kg/min）に到達するまで数分ごとに漸増する。 ニトロプルシドナトリウムの降圧作用は発現・消失ともに非常に迅速であるため、投与速度の少しの変化が血圧の大幅かつ望ましくない変化につながる場合がある。必ず輸液ポンプ、できれば用量調節のできるポンプを使うべきである。 ニトロプルシドナトリウムは本質的に無制限の血圧低下を引き起こすことがあるため、本剤を投与されている患者の血圧は絶えず持続血圧計又は（できれば）動脈内血圧センサー等で継続的に監視しなければならない。特に高齢者は本剤の降圧作用が強く見られることがあるため特別の注意が必要である。 後述の表は成人・小児両方の様々な体重に対応した推奨開始投与速度及び最高投与速度（それぞれ 0.3 µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min）を示している。表中の投与速度のうちの一部は非常に遅い又は速く、非実用的である。使用する濃度が選択されている場合にはこれらの実用性を考慮すべきである。患者に投与している濃度を変更する場合には、投与ラインは変更前の濃度であることに注意すること。

	開始速度（0.3 μg/kg/min）及び最高速度（10 μg/kg/min）における 投与速度（mL/hr）					
	容量		500 mL		1000 mL	
	ニトロプルシドナトリウム量		50 mg		50 mg	
	濃度		100 μg/mL		50 μg/mL	
	患者体重（kg）		開始	最高	開始	最高
	10		2	60	4	120
	20		4	120	7	240
	30		5	180	11	360
	40		7	240	14	480
	50		9	300	18	600
	60		11	360	22	720
	70		13	420	25	840
	80		14	480	29	960
	90		16	540	32	1080
	100		18	600	36	1200
	【小児】 ニトロプルシドナトリウムは小児においても安全に使用でき、成人の推奨用量（μg/kg 換算表）と同様の計算で得られた用量で降圧効果が得られる。					
承認年月（または豪州における開発の有無）	1988 年 3 月					
備考	2020 年 10 月 30 日現在、DBL®（Hospira Australia Pty Ltd）は販売されていないが、2020 年 2 月に Sodium Nitroprusside Medsurge（Micro Labs Pty Ltd） ^{4）} が、DBL®と同一の効能・効果、用法・用量に承認されている。					

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Sodium nitroprusside for hypertensive emergencies in children. (Turk J Pediatr 1986; 28: 97-103.) ⁵⁾

6～14 歳の難治性動脈性高血圧症患者 9 例を対象に、本薬の有効性を検討する非対照試験が実施された。

本薬の開始投与速度は $2 \mu\text{g/kg/min}$ とされ、9 例中 7 例は $2 \mu\text{g/kg/min}$ で維持されたが、9 例中 2 例は血圧管理のために $3 \mu\text{g/kg/min}$ を要した。本薬の投与期間は、12～48 時間（平均 22.6 時間）であった。

有効性について、本薬投与前、5、10、15 及び 30 分後の収縮期血圧（以下、「SBP」）/拡張期血圧（以下、「DBP」）（平均値±標準偏差）は、それぞれ $191.5 \pm 29.4/140.2 \pm 22.8$ 、 $163 \pm 19.3/117.3 \pm 16.9$ 、 $140.4 \pm 12.8/100.5 \pm 12.6$ 、 $138.4 \pm 10.7/90 \pm 13.5$ 及び $130.4 \pm 8.3/90 \pm 8 \text{ mmHg}$ であり、全ての被験者において投与 5 分後から SBP/DBP の低下が認められ、投与 5 分後以降も本薬の投与期間中は投与前の SBP/DBP と比較して低かった。また、心拍数（平均値±標準偏差）は投与前の 101 ± 9 回/分から投与期間中に 85 ± 13 回/分まで低下したが、呼吸数（平均値±標準偏差）は投与前（ 24 ± 3 回/分）と投与期間中（ 22 ± 2 回/分）で差は認められなかった。

安全性について、本試験期間中に副作用は認められなかった。

2) Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children. (J Pediatr 1975; 87: 799-802.)⁶⁾

7～17 歳で SBP が 140～210 mmHg、DBP が 110～160 mmHg の動脈性高血圧性クリーゼ患者 20 例を対象に、本薬の有効性を検討する非対照試験が実施された。

本薬は $2.0 \mu\text{g/kg/min}$ から開始され、DBP が 70～90 mmHg となるよう投与速度が調節された。

目標範囲内に DBP が管理されたときの本薬の投与速度は、 $0.5 \sim 3.5 \mu\text{g/kg/min}$ （平均値 $1.4 \mu\text{g/kg/min}$ ）であり、本薬の投与期間は、8～240 時間であった。

有効性について、本薬投与前後の SBP 及び DBP の変化量（平均値（範囲））は、それぞれ -47 （ $-30 \sim -80$ ）及び -49 （ $-30 \sim -70$ ）mmHg であり、全ての被験者において DBP は管理目標である 70～90 mmHg の範囲まで低下した。また、本薬投与中に心拍数及び呼吸数の顕著な変化は認められなかった。20 例中 16 例の患者では、投与 24～48 時間後に神経学的症状の改善も確認できたが、20 例中 4 例では神経学的症状の改善が見られず、そのうち 1 例は脳症が改善せず、脳出血により死亡した。

安全性について、記載なし。

<日本における臨床試験等>

なし。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) The emergency management of severe hypertension. (Pediatr Nephrol 2000; 14: 422-7.)⁷⁾

小児における重篤な高血圧症の特徴及び治療に関する総説であり、本薬については以下の記載がなされている。

- ・ 本薬は半減期が短く、静脈投与可能な薬剤であるため、重篤な高血圧の血圧管理に安全に利用可能な治療薬として使用されている。通常、小児における高血圧症に使用される本薬の投与速度は、0.5～8 $\mu\text{g/kg/min}$ である。
- ・ 本薬を用いる際には、血中のシアン化物又は血漿中のシアン酸を注意深くモニターする必要があるが、より鋭敏かつ測定が簡便な毒性の指標として、乳酸/ピルビン酸比も提唱されている。一方、シアン酸濃度が上昇する可能性があるのは、本薬が数日以上投与される場合や腎不全を有する患者に本薬を投与する場合であり、このような状況以外でシアン酸濃度が上昇することは稀である。

2) Hypertensive emergencies. (Lancet 2000; 356: 411-7.)⁸⁾

高血圧性緊急症の薬物療法に関する総説であり、以下の記載がなされている。

- ・ 一般的には、非経口療法として、本薬、 β 遮断薬、ラベタロール又はカルシウムチャネル拮抗薬が使用され、脳症を伴う場合には抗痙攣薬が使用される。
- ・ 本薬は安全に使用できる短時間作用型の血管拡張薬であり、低血圧が生じる可能性があるため、本薬を投与する際は動脈内血圧のモニタリングをしながら静脈内注射により投与する必要がある。
- ・ 本薬は、高血圧性脳症を含む高血圧性緊急症の治療として一般的に推奨されており、本薬の投与速度は 0.25～10 $\mu\text{g/kg/min}$ である。

3) Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. (Expert Opin Drug Saf. 2009; 8: 599-602.)⁹⁾

新生児から小児における本薬の安全性について評価したところ、以下のとおりであったことが記載されている。

- ・ 肝及び腎機能不全のないうつ血性心不全を有する小児及び乳児（22 例）を対象に、本薬の投与速度を平均 1.27 $\mu\text{g/kg/min}$ （最高 3.1 $\mu\text{g/kg/min}$ ）で平均 34 時間（最大 73 時間）投与した際の安全性について、すべての患者でシアン化物量が中毒量¹には到達せず、シアン化物中毒の兆候や症状は認められなかった。
- ・ ショック又は持続性肺高血圧症の新生児（58 例）を対象に、本薬を 0.5～6 $\mu\text{g/kg/min}$ で投与した際の安全性について、血中のシアン化物やチオシアン酸塩の検出が可能であった 8 例において、シアン化物及びチオシアン酸塩量は中毒量には到達しなかった。
- ・ 同所性心臓移植後にカルボキシヘモグロビン値の上昇が認められた小児患者（4 例）を対象に、本薬を 7～16 $\mu\text{g/kg/min}$ で投与した際の安全性について、シアン化物やチオシアン酸塩量の増加は認められなかった。

¹毒性域の範囲について、当該文献中に記載はないが、一般的に 5～10 mg/dL とされている¹⁸⁾。

- ・ シアン化物中毒のリスクファクターとしては①本薬の高速での投与、②本薬投与時間の長期化、③腎機能の低下した患者が挙げられる。また、薬物相互作用や若年者も、本薬によるシアン化物中毒のリスクファクターの可能性のある因子とされている。
- ・ 小児の患者でシアン化物量とシアン化物中毒の兆候や症状には関連性がないとの報告があることから、シアン化物量のモニタリングの必要性については議論の余地がある。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 9th ed. ¹⁰⁾

小児における重症高血圧症で使用される降圧剤として、本薬 0.53～10 µg/kg/min での持続静注が推奨されている。

2) NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS 21st ed. ¹¹⁾

小児における高血圧性緊急症に対する薬物治療として、本薬 0.5～10 µg/kg/min での静脈内投与が推奨されている。

<日本における教科書等>

1) 臨床発達心臓病学 ¹²⁾

高血圧性緊急症に対する薬物療法について、以下の記載がされている。

- ・ 高血圧性緊急症に対する治療薬として、ジアゾキシド、ヒドララジン及び本薬が選択される。
- ・ 薬物療法を開始するにあたり、ジアゾキシドを 5 mg/kg（最大 300 mg）静注し、1 時間後にフロセミドを追加する。血圧が降圧しない場合、ジアゾキシドを再度追加し、効果がなければ本薬を 1 µg/kg/min で投与することが推奨されている。
- ・ 高血圧性緊急症で使用される薬剤の推奨投与速度として、本薬は 1～8 µg/kg/min を持続点滴することとされている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. (Pediatrics.2004; 114: 555-76) ¹³⁾

1～17 歳の小児の重症高血圧管理について、以下の記載がある。

- ・ 重症高血圧管理において、本薬 0.53～10 µg/kg/min での持続投与が推奨されている。
- ・ 72 時間以上の投与又は腎不全患者においてはシアンレベルをモニタリングし、シアン中毒が起こった場合にはチオ硫酸ナトリウムを併用する。

2) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. (J Hypertens.2016; 34: 1887-920) ¹⁴⁾

高血圧性緊急症の治療法について、以下の記載がある。

- ・ 小児における高血圧性緊急症は、静注薬剤での治療が推奨されており、合併症の発現リスクを考慮すると、急速投与よりも持続投与のほうが安全である。
- ・ 本薬及びラベタロールは小児における高血圧性緊急症に対して最も一般的に使用される薬剤である。
- ・ 高血圧性緊急症の血圧管理で使用される本薬の推奨投与速度は 0.5～8 µg/kg/min の持続投与である。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）¹⁵⁾

重症高血圧の治療法について、以下の記載がある。

- ・ 重症高血圧は、ステージⅡ以上の高血圧であり、かつ急激な上昇により症状を呈しているものを指す。中でも生命の危険が伴う高血圧は、重篤な臓器障害をきたすため、より早期の介入が必要である。そのうち、高血圧性緊急症は急性の臓器障害を伴い重篤な症状をきたす疾患であり、臓器障害を防ぐための速やかな降圧が必要である。
- ・ 本薬は短時間作用型で、動脈、静脈ともに拡張作用を持つ。投与速度は 0.53～10 µg/kg/min で使用され、0.2 µg/kg/min ずつ増量する。3 µg/kg/min 以下で持続する。
- ・ 高血圧性緊急症の血圧管理において、本薬を 72 時間以上長期使用する場合、又は肝及び腎機能障害患者に使用する場合、シアンの上昇に注意する必要がある、シアン中毒の症状が現れた場合にはチオ硫酸塩を併用する必要がある。
- ・ また、本薬を 2 µg/kg/min 以上で投与する場合、総投与量が 500 µg/kg 以上になると体内において解毒処理能力を超えてシアンが生成されるため、注意する必要がある。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

（２）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

＜日本における臨床使用実態＞

1) ニトロプルシドナトリウムの小児における「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」及び「高血圧性緊急症」での使用実態調査 ¹⁶⁾

本要望にあたり、本邦での小児に対する本薬の使用実態調査（以下、「国内使用実態調査」）が日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会により実施された。

【方法】

調査実施期間は 2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日、調査実施施設は日本小児循環器学会又は日本小児麻酔学会の評議員が所属する施設のうち、2014 年～2017 年の 4 年間本薬の購入実績のある施設とされ、調査対象は急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）又は高血圧性緊急症の治療のために本薬が投与された 15 歳未満の患者とされた。

【結果】

本調査には 110 施設が参加し、回答が得られた 192 例全例が調査対象とされた。

調査対象例数のうち、高血圧性緊急症（急性心不全を併発する患者を含む）43 例の患者背景、本薬の投与状況並びに本薬の有効性及び安全性は、以下のとおりであった。

性別は男性 20 例（46.5%）、女性 23 例（53.5%）であり、投与開始時及び調査期間中の年齢はそれぞれ生後 4 週未満が 6 例（14.0%）、生後 4 週～1 歳未満が 21 例（48.8%）、1 歳～7 歳未満が 9 例（20.9%）、7 歳～15 歳未満が 7 例（16.3%）であった。主たる罹患疾患（複数回答可）で多かったのは、大型動脈・大型静脈の先天奇形が 16 例（37.2%）、先天奇形以外の心疾患が 13 例（30.2%）であった。投与時期は術後が 34 例（79.1%）と最も多く、術中が 16 例（37.2%）、術前が 1 例（2.3%）であった。また、急性心不全の併発例は、32 例（74.4%）であった。

本薬の投与速度は表 1 のとおりであり、開始投与速度、主たる維持投与速度、及び最高投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ $1.18 \pm 1.263 \mu\text{g/kg/min}$ 、 $2.15 \pm 1.349 \mu\text{g/kg/min}$ 及び $3.41 \pm 2.278 \mu\text{g/kg/min}$ であった。また、本薬の投与期間は表 2 のとおりであった。

表 1 本薬の開始投与速度、主たる維持投与速度、最高投与速度

投与速度 ($\mu\text{g/kg/min}$)	開始投与速度		主たる維持投与速度		最高投与速度	
	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)
<0.3	4	9.3	2	4.7	0	0.0
0.3～0.49	2	4.7	0	0.0	1	2.3
0.5	11	25.6	3	7.0	0	0.0
0.51～0.99	6	14.0	3	7.0	2	4.7
1.0	9	20.9	4	9.3	3	7.0
1.1～1.9	2	4.7	7	16.3	6	14.0
2.0	3	7.0	2	4.7	2	4.7
2.1～2.9	0	0.0	7	16.3	6	14.0
3.0	4	9.3	8	18.6	3	7.0
3.1～3.9	0	0.0	3	7.0	6	14.0
4.0～4.9	0	0.0	3	7.0	3	7.0
5.0～5.9	1	2.3	0	0.0	6	14.0
6.0～6.9	1	2.3	1	2.3	2	4.7
7.0～7.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
8.0～8.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
9.0～9.9	0	0.0	0	0.0	2	4.7
10	0	0.0	0	0.0	1	2.3

表 2 本薬の投与日数の分布

投与日数	例数 (例)	割合 (%)
1 日	9	20.9
2 日	7	16.3

3 日	8	18.6
4 日	4	9.3
5 日	4	9.3
6 日	3	7.0
7 日	1	2.3
8 日	1	2.3
9 日	2	4.7
10 日	2	4.7
11 日	1	2.3
13 日	1	2.3

本薬の有効性について、医師による「改善」、「不変」、「悪化」及び「不明」の4段階で評価され、全例（43例）で症状の「改善」が認められた。

本薬の安全性について、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象はなかった。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は、米国、加国及び豪州において高血圧性緊急症に対する小児の用法・用量が承認されている。国内外で小児の高血圧性緊急症患者を対象とした本薬の無作為化二重盲検試験は行われていないが、外国人小児の高血圧性緊急症患者を対象とした臨床試験において、本薬投与前と比較して本薬投与後に降圧が示された（5.（1）参照）。また、国内外のガイドライン及び教科書でも小児における高血圧性緊急症の治療選択肢の一つと本薬が位置付けられている（5.（3）、（4）参照）。加えて、国内使用実態調査では、本薬が投与された全ての症例で高血圧性緊急症が改善していた（6.（2）参照）。

以上の海外の承認内容、小児の高血圧性緊急症患者を対象とした海外臨床試験の成績、国内外ガイドライン及び教科書の記載並びに国内使用実態調査の結果を踏まえ、検討会議は、日本人小児の高血圧性緊急症患者での本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の臨床試験において副作用は認められておらず、国内使用実態調査では本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。また、製造販売業者が収集した国内外の副作用報告（15歳以下の患者）のうち、既知の副作用として、過度の低血圧（3件）、心室性期外収縮（1件）及び頻脈（1件）が、未知の副作用として、一酸化炭素ヘモグロビン血症（4件）、臨床検査値異常（2件）及び中毒性表皮壊死融解症（以下、「TEN」）（1件）が報告された。転帰は、死亡が1例（一酸化炭素ヘモグロビン血症）、未記載が1例（TEN）であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

死亡例も含め一酸化炭素ヘモグロビン血症 4 件が報告された文献¹⁷⁾では、本薬が投与された 9 例のうち、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった 5 例における本薬の投与速度は 4 $\mu\text{g/kg/min}$ 以下であったが、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められた 4 例における本薬の投与速度はそれぞれ 6.5、7、8、16 $\mu\text{g/kg/min}$ であったことを踏まえると、一酸化炭素ヘモグロビン血症は本薬の投与速度が早い場合に生じる可能性があると考ええる。しかしながら、死亡例については、心臓移植術後の体外式膜型人工肺（ECMO）管理下の症例であり、一酸化炭素ヘモグロビン濃度は本薬 2 $\mu\text{g/kg/min}$ では正常値であったものの 16 $\mu\text{g/kg/min}$ で上昇したが、術後 16 時間後に脳死判定され呼吸管理が中止されたことにより死亡しており、一酸化炭素ヘモグロビン濃度上昇により死亡したのかは不明であったこと、及び他の 3 例については、本薬投与中止 24 時間後には一酸化炭素ヘモグロビン濃度は正常値まで回復していることを踏まえると、早い投与速度での投与を行う場合には、適切な検査の実施と異常が認められた場合の本薬投与中止が必要と考ええる。なお、TEN に関しては詳細が不明であり、本薬との因果関係は明確ではない。

そのほか、本薬の特徴的な副作用であるシアン中毒について、小児に本薬を投与した文献に基づくシアン中毒に関する総説では、シアン中毒は認められなかったとされており（5（2）参照）、海外臨床試験や国内使用実態調査及び国内外の小児の副作用報告においてもシアン中毒に関する有害事象又は副作用が報告されていないことを踏まえると、成人と比べて小児への投与によって懸念が高まるものではなく、成人と同様のモニタリングを行うことにより、管理が可能な毒性と考える。

以上より、小児の高血圧性緊急症患者への本薬の投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症に加え、本薬の薬理作用の延長である血圧低下や心拍数増加が生じる可能性がある。しかしながら、既知の事象であるシアン中毒はこれまでと同様のモニタリングにおいて管理可能と考えること、一酸化炭素ヘモグロビン血症は基本的には本薬投与中止により回復することから適切なモニタリングと異常時の迅速な対応で管理可能と考えること、血圧低下や心拍数増加は本薬が緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、検討会議は、日本人小児の高血圧性緊急症患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものと判断する。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、米国及び豪州において「高血圧クリーゼ患者の速やかな降圧」の効能・効果、加国において「標準的治療法に抵抗性の急性高血圧症」で、小児に対する用法・用量が承認されている。また、外国人小児の高血圧性緊急症患者を対象とした臨床試験において、本薬を投与したときの有効性及び安全性が示唆されている（5.（1）参照）。加えて、国内外のガイドライン及び教科書では本薬が小児における高血圧性緊急症の治療選択肢の一つとして位置付けられており（5.（3）、（4）参照）、国内使用実態調査において、本薬の要望内容の投与速度を含んだ投与速度で臨床上問題なく使用されている実態が確認されている（6.（2）参照）。

したがって、日本人小児における高血圧性緊急症への本薬の有効性は示されており（7.（1）参照）、安全性については、本薬投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症、血圧低下、心拍数増加といった副作用が生じる可能性があるものの、本薬は緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態や他の検査項目を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、日本人小児の高血圧性緊急症患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものとする（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人小児の高血圧性緊急症患者への本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

小児の高血圧性緊急症患者における本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であることから（7.（3）参照）、高血圧性緊急症に係る効能・効果を設定することが妥当と考える。日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された効能・効果は「小児における高血圧性緊急症の治療」であるが、効能・効果には疾患名を表記することが適切であることから、効能・効果は「高血圧性緊急症」とし、小児に対する用法・用量を、用法・用量の項に記載することが適切と判断した。

（2）用法・用量について

1) 開始投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された開始投与速度は $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ である。

米国及び豪州で承認されている開始投与速度は $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ であり、米国及び豪州の添付文書には本薬の安全性管理の観点から低速で投与を開始するべきであると記載されている。加国においては、添付文書に記載された投与速度の範囲のうち、最低投与速度は $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ とされており、個々の患者に合わせてより低速から投与を開始する必要があると記載されている。海外の教科書やガイドラインに記載された速度範囲における最低投与速度は 0.5 又は $0.53 \mu\text{g/kg/min}$ である^{10) ,11) ,13)}。また、国内ガイドラインにおいても、記載された速度範囲のうち、最低投与速度は $0.53 \mu\text{g/kg/min}$ である¹⁵⁾。加えて、国内使用実態調査では開始投与速度が $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ とされた患者の割合は 25.6% (11/43 例)、また 1.0 、 $0.51 \sim 0.99 \mu\text{g/kg/min}$ とされた患者の割合はそれぞれ 20.9% (9/43 例)、14.0% (6/43 例) であったが、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ 未満とされた患者も一定程度認められた。

以上の国内外ガイドライン及び国内使用実態調査の結果から、本薬の通常開始投与速度は、要望内容のとおり、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ とした上で、海外承認内容及び国内使用実態調査で $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ 未満で投与された症例がいたことも踏まえ、「年齢、症状により適宜減量する」とすることが妥当と考える。

2) 維持投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の維持投与速度は $3.0 \mu\text{g/kg/min}$ 以下である。

米国及び豪州で承認されている用法・用量では「平均有効投与速度は約 $3 \mu\text{g/kg/min}$ 」、加国で承認されている用法・用量では「平均投与速度は $3 \mu\text{g/kg/min}$ 」とされており、国内ガイドラインにおいては「 $3 \mu\text{g/kg/min}$ 以下で持続する」と記載されている。また、海外臨床試験において、有効性が得られたとされる投与速度は $2 \sim 3 \mu\text{g/kg/min}$ ⁵⁾、 $0.5 \sim 3.5 \mu\text{g/kg/min}$ ($3 \mu\text{g/kg/min}$ を超える投与速度が投与された症例は 20 例中 1 例)⁶⁾ であり、ほとんどの症例で $3 \mu\text{g/kg/min}$ 以下の投与速度で有効性が得られたことが示されている。加えて、国内使用実態調査において、主たる維持投与速度が $3.0 \mu\text{g/kg/min}$ 以下とされていた患者の割合が 83.7% (36/43 例) であったこと、及び既承認の成人の用法・用量における投与の目安とある維持投与速度の記載方法を踏まえると、本薬の維持投与速度の目安として「通常、 $3.0 \mu\text{g/kg/min}$ 以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持できる」と記載することが妥当と考える。

3) 最高投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の最高投与速度（国内使用実態調査の結果を踏まえ再提示されたもの）は、米国及び豪州における小児を含めた高血圧クリーゼの承認用法・用量での最高投与速度と同じ $10 \mu\text{g/kg/min}$ とされている。加国においては、添付文書に記載された投与速度の範囲のうち、最高投与速度は $8 \mu\text{g/kg/min}$ とされており、国内外のガイドライン及び教科書に記載された速度範囲における最高投与速度は 8 又は $10 \mu\text{g/kg/min}$ である^{10), 11), 12), 13), 14), 15)}。また、国内使用実態調査における最高投与速度は表 1 のとおりであり、本邦の既承認用法・用量における最高投与速度 $3 \mu\text{g/kg/min}$ を超えた症例は 46.5% (20/43 例) を占めており、効果の増強を期待して、海外で承認された最高投与速度である $10 \mu\text{g/kg/min}$ までの投与が必要であった症例も、少数ではあるものの認められ、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象は認められていない。以上の実態に加え、本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において、循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて徐々に増量される薬剤であることも踏まえると、最高投与速度を海外の承認用量と同じ $10 \mu\text{g/kg/min}$ と設定することは可能と考える。なお、日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された用法・用量の内容（国内使用実態調査

の結果を踏まえ再提示されたもの)、本薬を一時的に高い投与速度で投与することが必要とされる場合があるものの、基本的に $3 \mu\text{g/kg/min}$ 以下で循環動態の管理が可能であること及び米国及び加国添付文書において最高投与速度で 10 分を超えて投与しない旨の注意喚起がなされていることを踏まえ、 $3 \mu\text{g/kg/min}$ を超える投与速度での投与は必要最小限に留め、長時間維持しないよう注意喚起する必要があると考える。

以上を踏まえ、検討会議は、以下のような用法・用量が妥当であると判断した。

通常、小児には 1 分間に体重 1 kg 当たりニトロプルシドナトリウム水和物として $0.5 \mu\text{g/kg/分}$ の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、 $3.0 \mu\text{g/kg/分}$ 以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。最高投与速度は $10 \mu\text{g/kg/分}$ を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて用量調節する等の適切な安全管理の下で使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

また、一酸化炭素ヘモグロビン血症が報告された文献¹⁷⁾において、本薬の投与速度が $4 \mu\text{g/kg/min}$ 以下であった症例で一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった一方、本薬の投与速度が 6.5、7、8 及び $16 \mu\text{g/kg/min}$ のときに一酸化炭素ヘモグロビン血症の発現が報告されていることを踏まえると、本薬を早い速度で投与したときに一酸化炭素ヘモグロビン血症が発現する可能性があることから、投与速度に応じた適切な検査の実施と異常が認められた場合の速やかな本薬の投与中止等の適切な処置の実施について、適切に注意喚起する必要があると考える (7. (2) 参照)。

10. 備考

なし。

1 1. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書：NITROPRESS® (Hospira, Inc.)
- 2) 加国添付文書：Nipride® (Pfizer Canada Inc.)
- 3) 豪州添付文書：DBL® (Hospira Australia Pty Ltd)
- 4) 豪州添付文書：Sodium Nitroprusside Medsurge (Micro Labs Pty Ltd)
- 5) Cağlar MK, et al. Sodium nitroprusside for hypertensive emergencies in children. Turk J Pediatr. 1986; 28: 97-103.
- 6) Gordillo-Paniagua G, et al. Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children. J Pediatr. 1975 ; 87: 799-802.
- 7) Adelman RD, et al. The emergency management of severe hypertension. Pediatr Nephrol. 2000; 14: 422-7.
- 8) Vaughan CJ, Dalanty N. Hypertensive emergencies. Lancet. 2000; 356: 411-7.
- 9) Thomas C, et al. Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8: 599-602.
- 10) Allen HD, et al. Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents. 9th ed.2016. 1633-67.
- 11) Kliegman RM, et al. Nelson Textbook of pediatrics. 21st ed. 2020. 2490-9.
- 12) 高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, 中西敏雄, 臨床発達心臓病学.中外医学社; 2001. 804-16.
- 13) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents., The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 114 Suppl 4: 555-76.
- 14) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016; 34: 1887-920.
- 15) 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン(2018 年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_Yasukochi.pdf (最終確認日：2020 年 10 月 9 日)
- 16) 日本小児循環器学会, 日本小児麻酔学会.ニトロプルシドナトリウムの小児における「急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)」及び「高血圧性緊急症」での使用実態調査報告書. 平成 31 年 3 月 20 日.
- 17) Jesús López-Herce, et al. Elevated carboxyhemoglobin associated with sodium nitroprusside treatment. Intensive Care Med. 2005; 31: 1235-8.
- 18) Artman M, et al. Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. Am Heart J. 1987; 113: 994-1005.