

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全 4 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ニトロプルシドナトリウム</p>
	<p>販売名</p>	<p>ニトプロ[®]持続静注液 6mg ニトプロ[®]持続静注液 30mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>丸石製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>うっ血性心不全の治療 (小児)</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人には1分間に体重1kg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3µg/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。</p> <p><u>うっ血性心不全の治療</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>0.5µg/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、3.0µg/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></p>						
<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>						
<p>国内の承認内容（適応外薬のみ）</p>	<p>約 4,000 人</p> <p><推定方法> 2011年日本胸部外科学会 Annual Report by the Japanese Association for Thoracic Surgery¹⁾ の以下のデータより推定</p> <table border="0"> <tr> <td>先天性心疾患</td> <td></td> </tr> <tr> <td>人工心肺手術数</td> <td>7,435 例</td> </tr> <tr> <td>非開心術手術数</td> <td>2,424 例</td> </tr> </table>	先天性心疾患		人工心肺手術数	7,435 例	非開心術手術数	2,424 例	<p>【効能・効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 手術時の低血圧維持 手術時の異常高血圧の救急処置 <p>【用法・用量】</p> <p>本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニトロプルシドナトリウムとして0.06～0.1%（1mL当たり0.6～1mg）溶液を持続静注する。</p> <p>通常、成人には1分間に体重1kg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3µg/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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 手術時の低血圧維持 0.5µg/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値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.5µg/kg/分以下の投与速度で目的とする血圧が得られ、それを維持することができる。 手術時の異常高血圧の救急処置 0.5µg/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値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.0µg/kg/分以下の投与速度で目的とする血圧が得られ、それを維持することができる。
先天性心疾患								
人工心肺手術数	7,435 例							
非開心術手術数	2,424 例							

	<p>【小児等への投与】</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児には使用経験がない。乳児、幼児または小児には使用経験が少ない）。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <p>（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>本薬等、即効性薬剤の静脈内投与による循環管理が必要となる病態は急激な血圧上昇や血行動態異常への対応を必要とする急性期・重症例であり、特に生命に重大な影響があると考ええる。</p> <p>高血圧性緊急症は、標的器官（主に脳、心血管系、および腎臓）への障害の徴候を示す重症高血圧である。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。障害は急速に進行し、しばしば致命的である。</p> <p>以上の理由により、要望内容における適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、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</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>本薬は米国、豪国において小児用量を明記する形で当該適応を有しており、小児用量を明記しない形では英国、仏国においても同様の適応を有している。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、うっ血性心不全の際の標準的療法に使用すべき薬剤として位置づけられており、その用量に大きな差はないことから「ウ」と判断した。</p>
<p>備考</p>	<p>丸石製薬が製造・販売している「ニトプロ[®]持続静注液 6mg」「ニトプロ[®]持続静注液 30mg」は、ニトロプルシドナトリウムにカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムを添加して溶解時の光安定性を図った製剤であり、海外で販売されているニトロプルシドナトリウムとは添加剤が異なる。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	NITROPRESS® (Hospira, Inc.) ²⁾
	効能・効果	①高血圧クリー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。 ②手術中の出血量低下のための低血圧維持 ③急性うっ血性心不全の治療
	用法・用量	【注入に適した濃度への希釈】 50mg の NITROPRESS を 250～1000mL の滅菌 5%ブドウ糖液により希望の濃度に希釈する。希釈された液は添付の遮光袋やアルミホイル、又は他の不透明な資材で遮光する。点滴筒やチューブをカバーする必要はない。 【過度の低血圧の回避】 成人及び小児における平均有効投与量は約 <u>3µg/kg/min</u> であるが、一部の患者ではこの投与量で 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用量(0.3µg/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最大推奨投与量(10µg/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通常の静脈注射を行うべきではなく、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。 ニトロプルシドナトリウムを急性うっ血性心不全の治療に使用する場合、侵襲的な血行動態モニタリングと同時に尿量を観察し、投与速度の調節を行う必要がある。 ニトロプルシドナトリウムは以下の状態のいずれかがおきるまで投与速度を増加させる事ができる。 ・心拍出量がそれ以上増加しない場合 ・全身の血圧がさらに低下することで、主要臓器の灌流を危険にさらす場合

		<p>・推奨最高投与速度に到達した場合</p> <p>特定の血行動態の目標値は臨床症状に一致しているが、必要以上の低血圧及び低灌流によって心拍出量及び左室充満圧の改善を図るべきでない。</p> <p>後述の表は成人・小児両方の体重に対応した推奨開始量及び最大量(それぞれ 0.3µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min)の投与速度を示している。リストされた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。</p> <p>【シアン中毒の回避】</p> <p>500µg/kg を超えるニトロプルシドナトリウムを 2µg/kg/min より速く投与すると、患者体内の解毒能力を超えてシアン化物が生成される。</p> <p>チオ硫酸ナトリウム投与はシアン化物解毒の速度を加速し、シアン化物毒性の危険性を低下させることが示されている。</p> <p>チオ硫酸ナトリウムによる中毒反応は報告されていないが、併用療法は大規模に研究されていないため、無条件に推奨できない。チオ硫酸ナトリウムは、ニトロプルシドナトリウムの降圧作用を増強するらしいという一研究が報告されている。</p> <p>チオ硫酸ナトリウムはニトロプルシドナトリウムの 5-10 倍の速度で併用投与される。長期間又は高用量でのニトロプルシドナトリウムとチオ硫酸ナトリウムの併用によってチオシアン酸塩毒性及び血液量減少を引き起こす恐れがあるため、広範囲の使用を避けるための注意が必要である。ニトロプルシドナトリウムの無謀な投与を避け、使用上の注意を遵守すること。</p> <p>推奨開始用量 (0.3µg/kg/min) 及び最高用量 (10µg/kg/min) の投与速度 (mL/hr)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">濃度</th> <th colspan="2">200µg/mL</th> <th colspan="2">100µg/mL</th> <th colspan="2">50µg/mL</th> </tr> <tr> <th colspan="2">患者の体重</th> <th>init</th> <th>max</th> <th>init</th> <th>max</th> <th>init</th> <th>max</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kg</td> <td>lbs</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>22</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>44</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>66</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>88</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>110</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>132</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>154</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>176</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>198</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>220</td> <td>9</td> <td>300</td> <td>18</td> <td>600</td> <td>36</td> <td>1200</td> </tr> </tbody> </table>	濃度		200µg/mL		100µg/mL		50µg/mL		患者の体重		init	max	init	max	init	max	kg	lbs							10	22	1	30	2	60	4	120	20	44	2	60	4	120	7	240	30	66	3	90	5	180	11	360	40	88	4	120	7	240	14	480	50	110	5	150	9	300	18	600	60	132	5	180	11	360	22	720	70	154	6	210	13	420	25	840	80	176	7	240	14	480	29	960	90	198	8	270	16	540	32	1080	100	220	9	300	18	600	36	1200
濃度		200µg/mL		100µg/mL		50µg/mL																																																																																																				
患者の体重		init	max	init	max	init	max																																																																																																			
kg	lbs																																																																																																									
10	22	1	30	2	60	4	120																																																																																																			
20	44	2	60	4	120	7	240																																																																																																			
30	66	3	90	5	180	11	360																																																																																																			
40	88	4	120	7	240	14	480																																																																																																			
50	110	5	150	9	300	18	600																																																																																																			
60	132	5	180	11	360	22	720																																																																																																			
70	154	6	210	13	420	25	840																																																																																																			
80	176	7	240	14	480	29	960																																																																																																			
90	198	8	270	16	540	32	1080																																																																																																			
100	220	9	300	18	600	36	1200																																																																																																			
	備考																																																																																																									
英国	販売名 (企業名)	販売会社なし (BNF ³)への記載あり)																																																																																																								
	効能・効果	・高血圧性緊急症																																																																																																								

			<ul style="list-style-type: none"> ・麻酔時の低血圧維持 ・<u>急性または慢性心不全</u>
	用法・用量		<ul style="list-style-type: none"> ・高血圧性緊急症 静脈内持続投与とする。初期投与は 0.5-1.5µg/kg/分で 0.5-8µg/kg/分の範囲で 5 分ごとに 500ng/kg/分ずつ増量する（既に他の降圧剤を投与されている場合はより低用量とする）。最大用量で 10 分以内に十分な反応が得られない場合は中止する。 ・治療前拡張期血圧から 30-40% 低下させた血圧の維持 20-400µg/分とする（他の降圧薬で治療されている患者にはより低用量とする）。 ・手術時の低血圧維持 静脈内持続投与で最大 1.5µg/kg/分とする。 ・心不全 静脈内持続投与とする。初期投与は 10-15µg/分で必要に応じて 5-10 分おきに増量する。通常 10-200 µg/分の範囲で最大 3 日とする。
	備考		小児における用法・用量についての記述はない。
独国	販売名（企業名）		Nipruss®（UCB Pharma GmbH）
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		要望内容に関しては承認されていない。
仏国	販売名（企業名）		NITRIATE（SERB） ⁴⁾
	効能・効果		<ul style="list-style-type: none"> - 特に以下の場合における、超短期の生命予後を脅かす内臓疾患を伴う高血圧（高血圧性緊急症）： <ul style="list-style-type: none"> ・悪性高血圧症（ステージ 3 の高血圧性網膜症を伴う） ・高血圧性脳症、 ・動脈解離 ・肺浮腫を伴う左心室代償不全 - 麻酔科領域： <ul style="list-style-type: none"> ・低血圧管理 ・周術期における高血圧 - <u>心臓内科領域：特に以下の場合における、一部の急性心不全（特に心拍出量が低く、従来の治療では難治性の末梢抵抗上昇を伴う左室不全）の経過中：</u> <ul style="list-style-type: none"> ・心筋梗塞 ・心筋症 ・動脈弁及び僧帽弁の機能不全 ・冠動脈及び弁の手術施行中
	用法・用量		<p>他の降圧薬を使用していない患者においては、以下の方法で用量を設定することができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 開始用量：0.5 µg/kg/分（すなわち、例えば体重 70 kg の成人の場合は 0.3 mL/分、又は本剤 50 mg を 500 mL の溶液に希釈して 6 滴/分）。

			<p>期待される血行力学的効果が得られるまで、流量を漸増しながら常に調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 平均用量：3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$であるが、個体間できわめて大きなばらつきがある（極値は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$から 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$まで）。 <p>高血圧性緊急症の治療においては、注射による治療開始後 1 時間における動脈圧の低下が最初のレベルの 25%を超えない様に、用量を調節する。実際、血圧のあまりに急激な下降は、心筋、脳、又は腎臓の虚血を引き起こす恐れがある。</p> <p>経口抗高血圧薬の投与をできるだけ早く開始することにより、ニトロプルシドナトリウムの点滴持続時間を最低限に抑えることができる。</p> <p>以下を超えないことが推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 過剰な血漿中濃度を避けるために、薬剤の瞬間流量が数時間にわたり 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$を超過しないこと（高血圧性緊急症又は心不全）。 - 麻酔科による低血圧管理においては全投与量 1.2 mg/kg、すなわち 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$で 2 時間。流量 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$で 10 分間治療しても動脈圧が低下しない場合は、ニトロプルシドの投与を中止すること。 <p>【調製法】</p> <ul style="list-style-type: none"> - ニトロプルシドナトリウム 1 バイアルの内容物を溶媒バイアルの内容物で溶かして、基礎溶液を適時調製する。 - 必要な濃度を得るために、この母溶液を 5% グルコース液のみを用いて希釈する（点滴用には 1000 mL、500 mL 又は 250 mL -自動注入シリンジ用には 20 mL 又は 50 mL）。 - ニトロプルシドナトリウムの点滴は、遮光して実施しなければならない。そのためには、溶液をアルミホイル又はその他の不透明な資材で覆うことが望ましい。 <p>調製後 4 時間を過ぎたニトロプルシドナトリウム溶液を使用してはならない。溶液の全て又は一部を調製後 4 時間以内に使用しなかった場合は、残った溶液を廃棄すること。</p> <p>ニトロプルシドナトリウム溶液は、通常薄い褐色を呈する。青色、緑色又は深赤色に変色した場合は、溶液を交換すること。ニトロプルシドナトリウム溶液には、その他いかなる薬剤をも加えてはならない。</p> <p>【用法と投与経路】</p> <p>ニトロプルシドナトリウム溶液は、流量調節が可能な自動注入法を用いて、血圧を管理しながら遮光して投与しなければならない。</p> <p>直接静脈内注射は厳禁とする。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムによる治療を実施するためには、以下が必要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> - できれば血流経路による動脈圧の連続モニター装置（読取り用のブラウン管の付いたもの）
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - 麻酔科における典型的な蘇生手段 - シアン中毒が起こった場合の対処手段
	備考	心不全及び高血圧性緊急症に対する適応は承認されているが、小児における用法・用量は承認されていない。
加国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	販売されていない。
豪国	販売名（企業名）	DBL [®] （Hospira Australia Pty Ltd） ⁵⁾
	効能・効果	<p>①高血圧クリーゼ患者の速やかな降圧</p> <p>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、経口降圧薬の併用を開始すべきである。</p> <p>②手術中の出血量低下のための低血圧維持</p> <p>執刀医及び麻酔科医が適切であると判断する場合</p> <p>③<u>心拍出量の増強及び心筋酸素消費量低下のための心不全の短期的な治療</u></p> <p>患者は、経口療法をできるだけ早く開始されるべきである。</p>
	用法・用量	<p>【過度の低血圧の回避】</p> <p><u>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 3µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与量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用量（0.3µg/kg/min）から開始し、目標とする効果がみられる又は最大推奨用量（10µg/kg/min）に到達するまで数分ごとに漸増する。</u></p> <p>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、投与量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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>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量及び最大投与量(それぞれ 0.3µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min)の投与速度を示している。リストされた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</u></p>

		<p>は変更前の濃度であることに注意すること。</p> <p>【シアン中毒の回避】</p> <p>500μg/kg を超えるニトロプルシドナトリウムを 2μg/kg/min より速く投与すると、患者体内の解毒能力を超えてシアン化物が生成される。チオ硫酸ナトリウムはシアン化物解毒の速度を加速し、シアン化物毒性の危険性を低下させることが示されている。チオ硫酸ナトリウムによる中毒反応は報告されていないが、併用療法は大規模に研究されていないため、無条件に推奨できない。チオ硫酸ナトリウムは、ニトロプルシドナトリウムの降圧作用を増強するらしいという一研究が報告されている。</p> <p>チオ硫酸ナトリウムはニトロプルシドナトリウムの 5-10 倍の速度で併用投与される。長期間又は高用量でのニトロプルシドナトリウムとチオ硫酸ナトリウムを併用によってチオシアン酸塩毒性及び血液量減少を引き起こす恐れがあるため、広範囲の使用を避けるための注意が必要である。ニトロプルシドナトリウムの無謀な投与を避け、使用上の注意を遵守すること。</p> <p>開始用量(0.3μg/kg/min)及び最高用量(10μg/kg/min)の投与速度 (mL/hr)</p> <table border="1" data-bbox="775 987 1369 1447"> <tr> <td>容量</td> <td colspan="2">500mL</td> <td colspan="2">1000mL</td> </tr> <tr> <td>ニトロプルシドナトリウム</td> <td colspan="2">50mg</td> <td colspan="2">50mg</td> </tr> <tr> <td>濃度</td> <td colspan="2">100μg/mL</td> <td colspan="2">50μg/mL</td> </tr> <tr> <td>患者体重(kg)</td> <td>init</td> <td>max</td> <td>init</td> <td>max</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>2</td> <td>60</td> <td>4</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>4</td> <td>120</td> <td>7</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>5</td> <td>180</td> <td>11</td> <td>360</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>7</td> <td>240</td> <td>14</td> <td>480</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>9</td> <td>300</td> <td>18</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>11</td> <td>360</td> <td>22</td> <td>720</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>13</td> <td>420</td> <td>25</td> <td>840</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>14</td> <td>480</td> <td>29</td> <td>960</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>16</td> <td>540</td> <td>32</td> <td>1080</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>18</td> <td>600</td> <td>36</td> <td>1200</td> </tr> </table> <p>【小児】</p> <p>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。</p>	容量	500mL		1000mL		ニトロプルシドナトリウム	50mg		50mg		濃度	100 μ g/mL		50 μ g/mL		患者体重(kg)	init	max	init	max	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
容量	500mL		1000mL																																																																					
ニトロプルシドナトリウム	50mg		50mg																																																																					
濃度	100 μ g/mL		50 μ g/mL																																																																					
患者体重(kg)	init	max	init	max																																																																				
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																																																																				
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての)</p>	<p> <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] </p> <table border="1" data-bbox="408 1850 1382 2036"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名			効能・効果		<p>備考</p>																																																													
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																																							
米国	ガイドライン名																																																																							
	効能・効果																																																																							

み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		(または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<海外における臨床試験等>

PubMedでの検索(2013/10/22実施)

検索式: nitroprusside+heart failure

→child(24報), infant(23報), pediatric(7報)

上記について重複を除いたところ、本薬の無作為化比較試験及び非対照試験は検索されなかった。

<日本における臨床試験等* >

PubMed及びJ-dreamⅢにおいて、海外における臨床試験と同様の検索式では本邦における臨床試験等の報告は検索されなかった。そのため以下の検索式から本邦における臨床試験等を確認し、非対照試験が行われた1報を選定した。

PubMedでの検索(2013/10/22実施)

検索式: nitroprusside+child(258報), infant(248報), pediatric(175報)

Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with isolated mitral regurgitation. Am J Cardiol, 1985;56:351-355⁶⁾

目的	僧帽弁逆流(MR)の小児に対するニトロプルシドの急性血行動態を評価する。
対象	僧帽弁逆流(MR)の小児
方法	非対照試験
用法・用量	2µg/kg/min
評価項目	平均右心房圧、肺動脈楔入圧、全身血管抵抗、前方心拍出量他
症例数	12例(3~10歳)ジギタリスあるいは利尿剤を投与:5例(I群)、無投薬:7例(II群)
有効性評価	平均右心房圧は、I群では50%低下(6±1mmHgから3±1mmHg)し、II群では75%低下(4±1mmHgから1±1mmHg)した。肺動脈楔入圧はI群で50%低下(14±3mmHgから7±3mmHg)し、II群では56%低下(9±2mmHgから4±1mmHg)低下した。また、ニトロプルシドを投与すると、両群とも全身血管抵抗は投与前と比較して有意に低下(40%)(I群:25±6 U/m ² から15±5U/m ² 、II群:25±2 U/m ² から15±3U/m ²)した。一方、前方心拍出量は顕著に増加した(I群では48%、II群では58%)。両群の血行動態に有意な差は認められなかった。以上の結果から、ニトロプルシドはMRの重症度に関わらず、前負荷および後負荷の減少の結果として逆流の減少を伴う前方拍出を増加することが示唆された。血管拡張療法はMRの小児および乳児にとって有益であることが明らかになった。
安全性評価	治療中にニトロプルシドによる副作用は認められなかった。

<薬物動態試験等に係る公表文献>

PubMedでの検索(2013/10/31実施)

検索式: nitroprusside+pharmacokinetics

→child(5報), infant(4報), pediatric(5報)

このうち、本薬の有効性及び安全性、特に代謝物であるシアンに関して検討が行われた2報を選定した。

1) Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients., Expert Opin Drug Saf. 2009 Sep;8(5):599-602.⁷⁾

Medline と EMBASE をキーワード “pediatric” “nitroprusside” and “cyanide” で検索し、シアン化物中毒の安全性、シアン化物中毒の兆候及び症状及びシアン化物中毒のリスクファクターについてそれぞれ調査した報告。

目的	シアン化物中毒に関する安全性を評価する		
対象	うっ血性心不全を有する小児及び乳児（肝臓と腎臓の機能障害はない）	新生児（肝臓と腎臓の機能は評価していない）	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
用法・用量	平均 1.27µg/kg/min（最大 3.1µg/kg/min）の用量で平均 34 時間以上（最大 73 時間）	0.5-6µg/kg/min	7-16µg/kg/min
症例数	22 人	58 人	4 人
評価	すべての患者でシアン化物量が中毒量には到達せず、シアン化物中毒による兆候や症状は認められなかった。	シアン化物やチオシアン酸塩の検出が可能であった 8 名の患者のうち誰も、シアン化物やチオシアン酸塩量は中毒量には至らなかった。	シアン化物やチオシアン酸塩量の上昇は認められなかった。
著者の評価	小児患者へニトロプルシドナトリウムを使用しても、シアン化物中毒に関しては一般的には安全であると考えられる。		

目的	シアン化物中毒の兆候及び症状を評価する		
対象	腎機能障害を有する新生児で	うっ血性心不全を伴う 3 日齢の新生児	10 日齢の男子新生児
発現までの投与量	最大用量 8µg/kg/min まで徐々に増量	0.2-2.5µg/kg/min	2-5µg/kg/min
発現した事象	最大用量を投与後 12 時間後に重篤な徐脈と低血圧が認められたが血中チオシアン酸塩量はわずか 2mg/dL であった	ニトロプルシドナトリウム投与 6 日後に胸骨の退縮及び乳酸アシドーシスを伴う頻呼吸となった。	持続投与後 30 時間において、患者は突然の低血圧と動脈の pH の低下（7.19）を発症した
治療	ニトロプルシドナトリウムの投与を中止し、解毒治療としてアミル硝酸塩、硝酸ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウムの投与を開始。	チオ硫酸ナトリウムを投与	チオ硫酸ナトリウムを投与し、ニトロプルシドナトリウムの投与を中止
著者の評価	シアン化物及びチオシアン酸塩中毒による兆候及び症状は、代謝性アシドーシス、頻脈、頻呼吸、嘔吐、頭痛、倦怠感、嘔気、食欲不振、見当識障害、昏睡であり、死亡に繋がる可能性もある。		

・シアン化物中毒のリスクファクター

シアン化物中毒の主要なリスクファクターとしては①ニトロプルシドナトリウムの高用量の投与②ニトロプルシドナトリウム投与時間の長期化③腎機能の低下した患者（シアン化物やチオシアン酸塩は腎臓で排泄される）が挙げられる。また、他にも「薬物相互作用」や「若年者」が、ニトロプルシドナトリウムによるシアン化物中毒の原因として可能性のあるリスクファクターとされている。ニトロプルシドナ

トリウムを用いた治療は、リスクファクターの如何によって、チオ硫酸ナトリウムの使用や他の薬剤に変更する等の対策を講じる必要がある。

・シアン化物の血中モニタリングの必要性

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。従って、シアン化物中毒のモニタリングの必要は無いと考える。

2) **Monitoring cyanide and thiocyanate concentrations during infusion of sodium nitroprusside in children., *Pediatr Cardiol.* 1991 Oct;12(4):214-8.⁸⁾**

19 ヶ月間の血中シアン化物及び血清チオシアン酸塩濃度の全ての測定依頼(52 例)をレトロスペクティブに調査した報告。患者年齢の中央値は 5.5 ヶ月(1 ヶ月～19 歳 9 ヶ月)、患者の 87%はうっ血性心不全であり、他はリンパ腫、慢性腎不全、胆道閉鎖症であった。

測定された 52 例から、62 のシアン化物濃度及び 86 のチオシアン酸塩濃度が得られた。7 例(13%)ではシアン化物のみ、16 例(31%)ではチオシアン酸塩のみ、29 例(56%)では両方の測定を行った。

全血中シアン化物の濃度範囲は「検出不能～2141µg/L」、血清チオシアン酸塩の濃度範囲は「検出不能～26mg/L」であった。無毒性濃度はシアン化物は≤500µg/L、チオシアン酸塩では≤100mg/L であり、シアン化物では 5 例(8%)が毒性濃度に達したが、チオシアン酸塩で毒性濃度に達した症例はなかった。シアン化物濃度が毒性濃度に達した症例と達しなかった症例では、患者の平均年齢に差はなく、年齢とシアン化物濃度に相関関係はなかった。

シアン化物濃度が毒性濃度に達した 5 例の濃度範囲は 511～2141µg/L であった。この 5 例において、シアン化物濃度とニトロプルシドの投与量又は投与期間の相関関係は低かった。実際に 5 例の中で、シアン化物濃度が最高であった患者は、ニトロプルシド投与量が最も少なく、投与期間も 5 例の平均より短かった。また、5 例のうち 1 例においてはシアン化物濃度が毒性濃度を示した 2 時間以内に pH が 7.30 を下回った。この 5 例において、シアン化物濃度が毒性濃度を示した時点で、基礎疾患から説明できない兆候や症状はなかった。

シアン化物濃度が毒性濃度に達した 5 例の詳細

症例	診断名	体重(kg)	総ニトロプルシド投与量(mg)	投与期間(hr)	最高シアン化物濃度(µg/L)	最高チオシアン酸塩濃度(mg/L)	pH
1	大動脈弓離断症	4.7	22.6	51	511	9	7.35
2	左室低形成	5.2	77.0	124	1080	測定せず	7.21
3	胆道閉鎖症	16.3	154.2	91	537	測定せず	7.38
4	ショック症候群	9.0	159.3	228	658	6	7.34
5	単心室	16.2	13.6	96	2141	検出せず	7.36

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

欧文文献

PubMed での検索 (2013/10/22 実施)

検索式: nitroprusside+heart failure
→child (24 報), infant (23 報), pediatric (7 報)

上記について重複を除き、本薬の有効性または安全性が記載され、投与量について記述されている総説 4 報を選定した。なお、小児に限定して本薬の投与が記載されたメタ解析は検索されなかった。

1) Treatment of cardiac failure in infants, Compr Ther. 1986 Feb;12(2):8-14.⁹⁾

新生児における心不全の管理法について述べられた総説。使用される薬剤のひとつであるニトロプルシドナトリウムの特徴、投与方法、注意点などが以下のとおり示されている。

ニトロプルシドは直接動脈及び静脈の血管平滑筋を同程度弛緩させる。長年におたり、ニトロプルシドは乳児における重症動脈性高血圧の治療に使用されているが、近年心臓内の手術を受けた乳児において使用頻度が増している。このような状況下において、ニトロプルシド注入は通常 0.5µg/kg/min で開始され、期待する効果が得られるまで、又は収縮期血圧が約 10%低下するまで調節投与される。本剤は全身の血管とともに肺血管抵抗も低下させるため、安静時に肺血管抵抗の上昇を伴う肺高血圧症又は術後低酸素血症・高炭酸ガス血症・代謝性アシドーシスに反応した肺高血圧症を有する乳児に有用である。

ニトロプルシドを安全に使用するため患者を注意深くモニターすべきであり、継続した血圧測定が望ましい。ニトロプルシドは血中でシアン化物に分解され、さらに肝臓でチオシアン酸塩に代謝される。腎または肝機能障害を有する場合、チオシアン酸塩やシアン化物の毒性が生じる恐れがある。乳児におけるチオシアン酸塩及びシアン化物の毒性の兆候や症状はあまり明らかではないため、これらの毒性を示す恐れのある代謝物血中濃度を綿密にモニターする必要がある。

2) Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart., J Pediatr. 1985 May;106(5):697-706.¹⁰⁾

うっ血性心不全の管理について述べられた総説。使用される薬剤のひとつであるニトロプルシドナトリウムの特徴、投与方法、注意点などが以下のとおり示されている。

ニトロプルシドは血管に直接作用する血管拡張剤であり、動脈及び静脈の平滑筋を均等に弛緩させる。心臓又は神経への直接作用はない。小児においては、重症動脈性高血圧の治療に使用され、最近では心臓血管手術を受けた乳児や小児に使用される。術後、ニトロプルシド注入は通常 0.5µg/kg/min で開始され、平均動脈圧が 10~25%低下するまで、又は末梢灌流が改善した兆候がみられるまで調節される。この薬剤は肺及び全身の血管抵抗を低下させるため、うっ血性心臓病変が安静時の肺血管抵抗の増加を伴う肺高血圧又は術後の PaO₂ 及び pH 低下、PaCO₂ 上昇に反応した肺高血圧をもたらすような患者において特に有用である。

ニトロプルシドを安全に使用するには、患者のモニターが必要であり、継続した血圧及び心拍数測定が望ましい。急性毒性は著しい血管拡張作用の結果である。ニトロプルシドは赤血球中でシアンメトヘモグロビン及び遊離シアンに変換される。遊離シアンは肝臓でチオシアン酸塩に変換される。チオシアン酸塩は4～7日の半減期で腎臓から除去される。過度なチオシアン酸塩濃度は疲労、嘔気、食欲不振や失見当識、異常行動さえももたらす。チオシアン酸塩の毒性は血漿中濃度で約5～10mg/dlであり、20mg/dlでは死と関連する。チオシアン酸塩による毒性が疑われた場合、特に血清中濃度が約20mg/dlであったときは数時間の血液透析で通常十分である。特に、肝機能が障害されている場合、通常のシアン化物からチオシアン酸塩への急速な変換を阻害するため、シアン化物の毒性（シアン化物濃度>200µg/dl）が併発する可能性がある。従って、ニトロプルシドによる長期間又は高用量（>5µg/kg/min）の治療は避けなければならない。シアン化物中毒を防ぐため、成人においてはチオ硫酸塩をニトロプルシドと同時に予防的に注入することが有効である。チオ硫酸塩はシアン化物からチオシアン酸塩への変換を加速させる。推奨される混合液は、ニトロプルシドナトリウム50mgと1%チオ硫酸ナトリウム50mlの混合である。乳児における主な懸念事項は、この予防的な混合液はナトリウムの大量投与をもたらすことである。ヒドロキシコバラミンはシアン化物と結合し、シアノコバラミン（ビタミンB₁₂）を形成する可能性があるため、成人においてはヒドロキシコバラミンの予防的使用も示されている。

しかし、この方法の治療の有効性は証明されておらず、シアン化物濃度の有意な低下に必要とされるヒドロキシコバラミンは非常に大量であるため、乳児においては使用を推奨していない。

シアン化物毒性が疑われた場合、注入は中止されるべきである。この方法が不十分であった場合、血中濃度及び患者状態を繰り返しモニタリングしながら、通常20%チオ硫酸ナトリウム（10mg/kg/minで15分間）で治療される。ニトロプルシドは感光性を有するため、光化学的劣化から溶液を保護することが重要である。実質的な劣化は6時間以内に起こり得る。

3) Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management., *Am Heart J.* 1983 Mar;105(3):471-80. ¹¹⁾

小児期及び青年期におけるうっ血性心不全の管理について述べられた総説。

先天性心疾患の術前/術後及び後天性心疾患、小児期及び青年期における病識、治療法について示されている。

治療に使用する血管拡張薬のひとつとしてニトロプルシドが示され、後負荷と前負荷の両方を軽減する作用がある旨記述されている。

小児期及び青年期におけるうっ血性心不全の血管拡張療法（表より抜粋）

ニトロプルシド

投与量：0.5～8µg/kg/min

作用：全身動脈及び静脈容量の軽減

欠点：高用量又は長時間投与した際の毒性

4) Therapeutic advances in pediatric cardiology. Kaplan S, Gaum WE, Benzing G 3rd, Pediatr Clin North Am. 1978 Nov;25(4):891-907. ¹²⁾

心疾患の管理について、幼児へのジギタリス投与量や後負荷軽減の概念とその小児への適用他についてまとめた総説。「うっ血性心不全における後負荷低減」という項目の中で以下のように述べられている。

うっ血性心不全における後負荷低減

左房室圧の増加による心係数 $2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 未満の小児、及び全身血管抵抗が 30 ユニット以下の小児にニトロプルシドは $1\sim 8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で静脈内持続投与される。

ニトロプルシドの持続投与は顕著な心係数の増加と全身血管抵抗の減少を示す。臨床的にこれらの兆候は、毒性を示す兆候ではなく改善を意味する。

現在、うっ血性心不全の患者の管理にはニトロプルシドと強心薬（エピネフリン）との併用が推奨される。

国内文献

J-dreamⅢでの検索（2013/10/29 実施）

検索式： ニトロプルシド+心不全+新生児/乳児/幼児/小児/子供（7報）
（ニトロプルシッドでは検索されなかった）

JAPIC 医薬品情報データベースでの検索（2013/10/29 実施）

検索式： ニトロプルシド/ニトロプルシツド/ニトロプルシッド/nitroprusside
+心不全+新生児/乳児/幼児/小児（10報）

上記結果を基に、本薬の有効性または安全性が記載された以下の総説3報を選定した。

1) 心不全と輸液療法. 周産期医学 1995; 25(5): 634-8. ¹³⁾

新生児の心不全をきたす疾患に対しての輸液療法について述べられた総説であり、多く用いられる薬剤としてニトロプルシドが以下のように示されている。

6. 血管拡張剤の使用

心不全の前負荷、後負荷を軽減するのに血管拡張剤が使用される。このうち輸液療法として多く用いられるニトロプルシッドナトリウムの薬理作用について述べる。

1) ニトロプルシッドナトリウム

この薬剤が静脈内で赤血球に接触すると分解して一酸化窒素（NO）を遊離する。この一酸化窒素が血管平滑筋に働き血管の拡張をきたす。細動脈と細静脈の両方を拡張するので静脈での血液貯留と動脈系の血管抵抗の減弱をもたらす。正常の心室機能では静脈系の血液貯留の作用が強いため心拍出量の減少をきたす。しかし容量負荷のある心不全では静脈系の血液貯留と後負荷の減少によってかえって心拍出量は増加する。血液の臓器分布には影響を与えず、腎

血流量はよく保たれる。また心筋の酸素需要を減少させる。強アルカリ条件下や光照射によって分解するため遮光が必要である。持続静注で 30 秒以内に効果が出現し最大降圧は 2 分以内に起こる。投与量として 0.2～8μg/kg/min を使用する。注意点として当然低血圧があり、また 24～48 時間以上注入するとチオシアン化物が増加する。腎機能障害がある時には中毒の危険が高いので注意する。

心不全治療薬の対象疾患（表より抜粋）

治療薬	対象疾患
ニトロプルシッド	末梢循環不全、前負荷・後負荷増大の心不全、仮死、心筋虚血、左心低形成症候群、共通房室弁口遺残、エプスタイン奇形、総肺静脈還流異常、開心術後

2) 特集 心脈管系薬剤とその使いかた 血管拡張剤の副作用と対処法. 小児内科 1993; 25(3): 376-9. ¹⁴⁾

小児心疾患における血管拡張剤の適応、種類、副作用等について述べられた総説。実際に使用されている薬剤のひとつとしてニトロプルシッドが挙げられ、特に注意すべき副作用として急激な血圧低下とシアン中毒について記載されている。

II. 血管拡張剤の種類

血管拡張作用を有する薬剤は高血圧治療剤を含めると多数あげられるが、現在実際に小児の血管拡張療法に応用されている薬剤は比較的少数である。

- 1) 中枢性に作用する薬剤：クロニジン、メチルドーパ
- 2) 神経節遮断剤：トリメタファン
- 3) 交感神経末梢遮断剤：レセルピン
- 4) β-ブロッカー：プロプラノロールなど
- 5) α-ブロッカー：フェントラミン、プラゾシン
- 6) 血管平滑筋に直接作用する薬剤：ヒドララジン、ニトロプルシッド、ニトログリセリン、ニフェジピン
- 7) アンギオテンシン I 変換酵素阻害剤：エナラプリル、カプトプリル
- 8) プロスタグランジン
- 9) カテコラミン：イソプロテレノール、ドーパミン

このうち、1) ～4) は主に高血圧治療剤として使用される薬剤である。イソプロテレノールはβ₂作用によって小動脈を拡張させ、ドーパミンは臓器特異的に腎および腸間膜動脈に強い拡張作用をもっているが、これらの臨床的薬効は心筋に対するβ₁作用 (inotropic effect) である。

したがって、実際に血管拡張療法の目的で小児に適用されているものは、5) ～8) の薬剤で、末梢脈管の作用部位が異なっている。

- 1) 動・静脈の両方に作用する。

ニトロプルシッド、フェントラミン、エナラプリル、カプトプリル、プラゾシン

ン

- 2) 動脈に作用する。
ヒドララジン、ニフェジピン
- 3) 静脈に作用する。
ニトログリセリン
- 4) 動脈管に作用する。
プロスタグランジン E₁

IV. 各薬剤で特に注意すべき副作用

1. ニトロプルシッド (nitroprusside)

血管平滑筋に直接作用する。点滴静注で投与する。速効性（効果発現は1～2分）で血管拡張作用は強力である。血圧低下は急激に生じるので、血圧モニターを厳重に行う。作用の持続時間は数分間と短いので、急性副作用は減量または中止で回復する。長時間投与ではシアン化合物生成による中毒が生じるので可及的短時間（72時間以内）投与が原則である。赤血球中シアン濃度が50nmol/ml、血清チオシアン濃度が5mg/dlに達すると危険である。中毒症状は心拍増加、多呼吸、頭痛、嘔気・嘔吐、意識障害、甲状腺機能低下などである。

3) 特集・心臓病薬の使い方(Ⅱ) 小児における心臓病薬の使い方. クリニカ 1991; 18(2): 78-81.¹⁵⁾

小児科領域の循環器疾患における薬物療法の対象、注意点、治療法等について述べられた総説。患者の大多数が先天性心疾患に関係があり、薬物治療法は最終的な治療に向けての過渡的治療であることが示されている。

心不全の治療に使用される薬のひとつとして血管拡張剤が項立てられており、以下の記述がある。

c) 血管拡張剤

小児では基礎疾患として、左心系、右心系間の短絡性心疾患が多く体肺血管床への効果の差が疾患やその重症度により一様に考えにくい事もあって、その用法はまだ確立しているとはいえないが、近年その有用性は次第に認識されつつある。いずれも重症心不全や、心不全増悪時に補助的に併用される。従って長期的な使用は原則として行われぬ。α遮断薬のヒドララジン (Hydralazine、Apresoline、アプレゾリン) は1～5μg/kg/分を点滴静注で、或いは1～3mg/kg/日を分3経口で投与する。或いは数日以内の短期的目的にニトロプルシッド (Nitroprusside、ニトロプロ*) を0.5～8μg/kg/分で遮光回路を通して点滴静注する。その他アンギオテンシン変換酵素抑制剤のカプトプリル (captopril、カプトプリル) を1mg/kg/日、分3～4、或いは同じ系統の薬剤としてレニベースを0.1～0.2mg/kg/日、分2～3で経口投与する。プラゾシン (Prazosin、ミニプレス) の0.1mg/kg/日も利用される。

*: 原文には「ミリスロール」とあるが、「ニトロプロ」の誤記と考える。

(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 6th ed. ¹⁶⁾

Chapter 57 拡張型うっ血性心筋症

拡張型心筋症は感染、遺伝等、種々の要因により引き起こされた様々な疾患から、最終的に心不全に至るプロセスの共通経路である。

【治療の項】

うっ血性心筋症患者の臨床像は、低心拍出量、体液貯留、および適切な灌流圧を維持するための神経体液活性化による末梢血管収縮性の増加が認められる。

従って、薬物療法の目的はこれらの問題のそれぞれに対処することである。

治療は心拍出量を増加させて組織への酸素供給を増強し、重要臓器機能を維持することを目的とする。

ニトロプルシドとヒドララジンは末梢血管の拡張及び後負荷軽減に有効であり、心拍出量を増加させて、充満圧を減少させる。両薬剤とも細動脈筋層中の平滑筋細胞を弛緩することにより作用する。ニトロプルシドの長期使用により薬剤の代謝物であるシアン化物が蓄積する場合がある。ヒドララジンでは副作用としてループス様反応が見られることがある。

2) メルクマニユアル ¹⁷⁾

先天性心血管異常

新生児期または乳児期における重度の急性心不全は医学的緊急事態である。臍静脈カテーテルを介した血管確保を行い、利尿薬の投与ならびに変力薬物および後負荷を軽減させる薬物(ニトロプルシド0.5~3.0 μ g/kg/分, 静脈内; ヒドララジン0.1~0.5mg/kg, 静脈内または筋肉内, 4~6時間間隔で反復)の点滴を行うべきである。

<日本における教科書等>

1) 臨床発達心臓病学 ¹⁸⁾

1. 心不全の治療

2) 薬物療法(1)急性期・重症例の治療

即効性薬剤の静脈内投与が原則で、カテコラミン、利尿薬、血管拡張薬を使う。アシドーシスがあれば各種強心薬の効果が減じるので、その効果が期待以下の場合必要に応じて補正する。アシドーシスは循環が回復すれば解消するので、重曹水(高Na)は過量にならぬように注意する。

血圧が低い場合はまず血圧を正常化することが先決で、 α 刺激薬(dopamine、著しい低血圧には norepinephrine)が第一選択である。血圧がある程度以上で低心拍出量がめだつ場合は、心収縮性低下があれば β 刺激薬(dobutamine、isoproterenol)、これに動脈性血管拡張薬(hydralazine、phentolamine、nitroprussideなど)を併用するが、血圧を下げる可能性もある。血圧安定後の α 刺激薬は心臓への後負荷を増やし、肺う

っ血を増悪させる危険がある。中等度の例では PDE (phosphodiesterase) 阻害薬の持続点滴も効果が高い。乏尿に対しては利尿薬を静注する。

2) 内科医・小児科研修医のための小児救急治療ガイドライン 改訂第 2 版¹⁹⁾

I 総論 E 小児救急医療における薬物療法の基本

1. 心肺蘇生薬と集中治療薬 c. 集中治療で使用する薬剤

1) 循環作動薬の分類

下表に循環作動薬の主な分類を示す。それぞれの薬理学的特徴の理解と、患児の生理学的循環動態により投与薬剤や投与方法を決定する。いずれの薬剤も微量持続静脈内投与で用いるのが一般的である。薬液の組成に関する考え方とそれぞれの薬剤投与量を表に示す。強力な血管収縮作用を持つ薬剤は、末梢血管から持続投与すると組織壊死をきたす可能性があるため、原則として中心静脈から投与する。

【血管拡張薬】

a) ニトロプルシド

強力な血管拡張薬で、動脈・静脈全ての血管床を拡張する。心筋への直接的作用はないが、末梢血管拡張により心臓の後負荷を軽減することで心拍出量を増加させる。腎不全患者で長期投与を行うとシアン中毒を起こすことがあるので注意が必要である。ニトロプルシド投与の適応は、①高血圧緊急症、②ショックの際に心拍出量が少なく体・肺血管抵抗が上昇している場合、③心原性ショック、である。後負荷軽減を目的とする場合 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で用いることが多く、8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増加させることができる。

循環作動薬の主な分類

分類	薬理作用	主な薬剤
心筋収縮増強薬 (Inotropes)	心臓のポンプ機能増強 心拍数上昇	ドパミン、ドブタミン アドレナリン
血管収縮薬 (Vasopressors)	体・肺血管抵抗上昇 血圧上昇	ノルアドレナリン バソプレシン、ドパミン アドレナリン
血管拡張薬 (Vasodilators)	体・肺血管抵抗を軽減 心室後負荷を軽減し 1 回拍出量を改善	ニトロプルシド ニトログリセリン
心筋収縮・血管拡張薬 (Inodilators)	心臓ポンプ作用増強と体・肺血管拡張作用を併せ持つ	ミルリノン

持続静脈内投与の混合の考え方とそれぞれの薬物投与量 (抜粋)

■ 薬剤投与量	
・ドパミン	2~20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
・アドレナリン	0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、反応をみて投与量を調節 上限 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
・ドブタミン	2~20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
・ノルアドレナリン	0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、反応をみて投与量を調節 上限 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
・ニトロプルシド	0.5~8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
・ミルリノン	50~75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を 10 分以上かけて投与し血中濃度を高めた後に、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与。0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量可

(中川聡：小児救急医療における薬物療法の基本—心肺蘇生薬と集中治療薬。小児科診療 2001；64：1663-1669)

(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>

Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children.²⁰⁾

心臓外科術後の早期よりニトロプルシド及びニトログリセリンを投与することが、臨床的な予後の改善に有効であることが示された旨が記載され、下表において血管拡張剤として推奨されている。

新生児及び小児において推奨される血管拡張療法

薬剤	通常の投与経路・投与量	一般的な臨床の適応
ニトログリセリン	1-5 μ g/kg/min 静注 最大 10 μ g/kg/min	術後低心拍出量症候群、肺高血圧、組織静脈性うっ血
ヒドララジン	6-8 時間毎に 0.1-0.5mg/kg/dose 静注	慢性心機能障害、大動脈弁/僧帽弁逆流、組織-肺シャント
ニフェジピン	幼児 0.1-0.3 mg/kg/dose 小児 0.2-0.5 mg/kg/dose 舌下で 6 時間ごとまたは経口で 8 時間ごと	大動脈弁/僧帽弁逆流、組織-肺シャント
ニトロプルシド	0.5-3.0 μ g/kg/min 静注 最大 10 μ g/kg/min	術後低心拍出量症候群、肺高血圧、組織静脈性うっ血
フェントラミン	2.5-15 μ g/kg/min 静注	術後低心拍出量症候群
カプトプリル	新生児 0.1-0.5mg/kg/dose 経口 8-12 時間毎, 最大 4mg/kg/day 幼児・年長小児 0.1-2.0mg/kg/dose 経口 6-12 時間毎, 最大 6mg/kg/day 中高生 6.25-12.5mg/dose 経口 8-12 時間毎, 最大 50-75mg/dose	慢性心機能障害、大動脈弁/僧帽弁逆流、組織-肺シャント
エナラプリル	0.08mg/kg/dose 経口 12-24 時間毎, 年長小児・中高生	慢性心機能障害、大動脈弁/僧帽弁逆流、組織-肺シャント
プラゾシン	0.01-0.05mg/kg/dose 経口 6-8 時間毎, 最大 0.10mg/kg/dose	慢性心機能障害、大動脈弁/僧帽弁逆流

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011 年度合同研究班報告)²¹⁾

I b 心不全に対する血管拡張薬 (p.120-123)

[1] 血管拡張薬

①ニトロプルシドナトリウム

ニトロプルシドは短時間作用型の強力な血管拡張薬で、動脈・静脈ともに拡張

させる作用を有する。作用は早く、速やかに一酸化窒素とシアン化物に代謝される。この薬理学的特性により急性鬱血性心不全の治療に適している。シアン化物は肝臓でチオシアン化物に代謝される。シアン中毒は長期使用の場合、特に肝腎機能低下あるいは低心拍出による肝還流の低下している患者において起こりやすい。成人の急性心不全においては心拍出量を増加し、心室充満圧を低下させ、心房容積を減少させ、さらに僧帽弁・三尖弁逆流を改善する。小児においては敗血症や ARDS における低心拍出を改善することが報告されている。心室中隔欠損においては左右短絡を増加させ体循環量を減少させるという報告もあるが、その循環動態によってさまざまに作用するという報告もある。成人においてニトロプルシッドは大動脈弁および僧帽弁閉鎖不全において逆流量を減少させ、充満圧を低下させることが報告されている。

心機能障害による小児鬱血性心不全に対するニトロプルシッドの投与
クラス IIa エビデンスレベル C

IX 救急用製剤治療薬 (p.209)

①心原性ショック

[4] 薬物療法の実際

⑥ニトロプルシッド (クラス II, レベル C)

[適応] 循環血液量が十分でエピネフリンなどの薬剤により血圧が維持されているのに低心拍出量が改善せず、ショック状態から離脱できない場合には血管拡張剤の併用を考慮する。心筋灌流の改善、左室一回拍出量の増多、心筋酸素消費量の減少などが期待できる。短時間作用型のニトロプルシッドなどを少量から開始する。

[用量] 0.1 μ g/kg/分持続点滴静注で開始する。臨床的に末梢血管抵抗の低下が示唆されるまで漸増する。最大 8~10 μ g/kg/分まで増量可であるが、日本では一般的に 3 μ g/kg/分程度までとされる。

[禁忌] 高度な脳循環障害、甲状腺機能不全、重篤な肝・腎障害、高度の貧血、PDE5 阻害薬投与中。

[副作用] 本剤の投与により過度の低血圧が急激に現れることがある。逆に中止後、リバウンド現象が生じ急激な血圧上昇を来すことがある。また代謝産物として thiocyanate (cyanide) が蓄積し、シアン中毒を生じることがある。

[使用上の注意事項] 観血的動脈圧の連続モニタリング、心電図に加え血液ガスと酸塩基平衡が常時測定できる環境下で投与する。

2) 小児心不全薬物治療ガイドライン (日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班)²²⁾

IV 小児心不全の薬物治療

心室機能障害による急性心不全の治療

前負荷/後負荷軽減に NO 供与体である硝酸・亜硝酸薬（ニトロプルシッド、ニトログリセリンなど）が選択される。これは末梢循環不全の一因である血管内皮の NO 産生低下を補う治療とも解釈できる。本邦で開発された心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤（カルペリチド）は利尿作用に血管拡張作用を有するが、ニトロプルシッドに比べ動脈拡張作用は弱い。血管拡張薬の投与には適度な循環血液量と心拍出量が維持されていることが前提であり、十分な血圧監視下におこなう。

V 心不全治療薬

11. 硝酸・亜硝酸薬

ニトログリセリン、ニトロプルシッドに代表される硝酸亜硝酸薬は、生体内で一酸化窒素（NO）を生成する。NO は内皮由来弛緩因子で細胞内 cyclic GMP を増加して血管平滑筋弛緩（血管拡張）作用、血小板凝集抑制作用などを示す。ニトログリセリンは動脈より静脈優位に血管拡張作用を示すが耐性もみられる。ニトロプルシッドには血管選択性はない。いずれも開心術後などの急性心不全治療に用いる。

表 2 心不全治療薬の小児薬用量（抜粋）

治療薬	薬用量	使用上の注意点
ニトロプルシッド・ナトリウム	A 0.5~3μg/kg/分（最大 10μg/kg/分）持続静注 B 0.5~3μg/kg/分（最大 10μg/kg/分）持続静注	低血圧、シアン中毒（代謝性アシドーシス、メトヘモグロビン血症、頭痛、嘔吐、多呼吸、頻脈、意識レベル変化）

A : MOSS & ADAMS Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents : including the Fetus and Young Adult. 6th Edition edited by HD. Allen, EB. Clark, HP. Gutgesell, and DJ. Driscoll. Lippincott Williams & Wilkins 2001
B : 発達心臓病学 改訂 2 版, 高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, 中西敏雄 中外医学社 1997

（5）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（上記（1）以外）について

うっ血性心不全に対する適応及び小児に対する用法・用量の検討を対象とした開発は行われていない。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

新生児、小児におけるうっ血性心不全の原因は、主として先天性心疾患に基づく血行動態異常であり、その多くは外科手術で治療される。外科治療の周術期においては急激な血行動態の変化に対応できる即効性の薬物療法（抗心不全療法等）が救命のためには不可欠である。

新生児の心筋は未熟であり、拡張能が低下し、収縮力が低い。心拍出量維持のため後負荷減荷及び心拍数の確保に特に留意した管理がおこなわれる。成人においては頻用される Ca チャネル遮断薬は、心筋細胞内の筋小胞体が未発達で、細胞内 Ca⁺⁺濃度が心筋細胞膜 Ca⁺⁺チャネルを介する流入に依存している新生児・乳児期に対しては禁忌とされている。

ニトロプルシドナトリウムの血管拡張効果による後負荷軽減作用強力で、かつ確実性が高く、国内外の教科書及びガイドラインにおいても重症心不全の治療薬として推奨されている。しかし現在の効能・効果は成人における手術中の使用に限られており、小児における手術までの待機時、手術中及び手術後の循環管理に対しては適応外とされている。そのため、海外における添付文書と同様に「うっ血性心不全の治療」を追加するとともに、小児の用法・用量を明記することで適応使用可能とすることを要望する。

なお、類似の硝酸薬である「ニトログリセリン」が急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対して新生児及び乳幼児には慎重に投与するという条件付きで小児を含む効能を有しているが、ニトログリセリンの降圧効果はニトロプルシドと異なり血管内膜に作用して動静脈拡張を生じる balanced dilator であり降圧効果がニトロプルシドより不安定で効果が一定しない欠点がある。それに比べニトロプルシドは血管内膜に関係なく血管平滑筋に直接働いて拡張作用を示す薬剤であり、拡張作用が安定しており強力である点で優れている。

<要望用法・用量について>

海外添付文書を参考に「0.5µg/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、3.0µg/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」とし、豪国添付文書と同様の「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、成人の推奨用量と同様の計算で得られた用量で降圧効果が得られる。」旨の記載を要望する。

海外における承認用量は小児、成人とも最大 10µg/kg/分とされているが、本邦においては 3µg/kg/分までである。しかしながら日本におけるガイドライン、教科書等においては一部を除けば 3µg/kg/分までの用量が推奨されており、海外においても推奨量としては 3µg/kg/分までとされている。用量については現在の承認範囲である 3µg/kg/分までとして差し支えないと考える。

なお、本薬は作用機序において血管内膜の代謝系を經由せず、薬剤中に遊離している NO が直接血管平滑筋に作用することから、成人と小児における有効性の違いはない。ただし遊離後のシアンは肝臓のロダネーゼの作用により硫黄供与体と反応して毒性の低いチオシアンとなり排泄されることから、体内硫黄貯蔵量の低い小児においてはシアン毒性が起りやすい恐れがある²³⁾。そのため長時間、大量投与の際には注意して還元型ヘモグロビン濃度などをモニタリングし、チオ硫酸ナトリウムの併用を検討する必要がある。

しかしながら既に現在の添付文書において、【警告】として以下の記載があるため、当該内容を遵守することで問題ないとする。

【警告】

2. 本剤の過量投与によりシアン中毒があらわれることがあり、場合によっては死に至ることがあるので、血圧、心拍数、心電図の他に血液ガス及び酸塩基平衡が常時測定できる十分な設備が整った施設において、慎重に投与すること。

<臨床的位置づけについて>

本薬は欧米における小児治療の代表的な教科書である「Moss & Adam's」においては心不全の前段階である拡張型うっ血性心筋症の治療に使用する薬剤のひとつとして記載があり、またガイドライン「Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children.」では心臓外科術後早期の心拍出量増加に本薬を用いる旨の記載がある。

本邦においては、小児心疾患の代表的な教科書である「臨床発達心臓病学」及び日本循環器学会のガイドラインである「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」に心不全の治療薬として記載され、その他の臨床テキスト及びガイドラインにおいても心拍出量増加または心不全治療薬として本剤の使用が推奨されている。

以上により、欧米及び国内において標準的療法に位置づけられている薬剤であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に海外で承認されている効能効果であること、また古くから教科書等で基本的な薬剤として位置づけられており使用経験も多いこと、及び本剤の作用機序・代謝経路に関して小児で特段の配慮を有する系を経由しないことから、臨床試験の実施は不要と考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Amano J, Kuwano H, Yokomise H, Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2011., Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 61:578-607
- 2) 米国添付文書：NITROPRESS[®] (Hospira, Inc.)
- 3) British National Formulary 65, March-September 2013, 111-112
- 4) 仏国添付文書：NITRIATE (SERB)
- 5) 豪国添付文書：DBL[®] (Hospira Australia Pty Ltd)
- 6) Nakano H, Ueda K, Saito A, Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with isolated mitral regurgitation. Am J Cardiol, 1985;56:351-355
- 7) Thomas C, Svehla L, Moffett BS., Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients., Expert Opin Drug Saf.; 2009 Sep;8(5):599-602.
- 8) Linakis JG, Lacouture PG, Woolf A., Monitoring cyanide and thiocyanate concentrations during infusion of sodium nitroprusside in children., Pediatr Cardiol.; 1991 Oct;12(4):214-8.
- 9) George BL, Friedman WF., Treatment of cardiac failure in infants. Compr Ther.; 1986 Feb;12(2):8-14.
- 10) Friedman WF, George BL., Treatment of congestive heart failure by altering loading

- conditions of the heart. *J Pediatr.*; 1985 May;106(5):697-706.
- 11) Artman M, Parrish MD, Graham TP Jr., Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. *Am Heart J.*; 1983 Mar;105(3):471-80.
 - 12) Kaplan S, Gaum WE, Benzing G 3rd, Meyer RA, Schwartz DC., Therapeutic advances in pediatric cardiology. *Pediatr Clin North Am.* 1978 Nov;25(4):891-907.
 - 13) 亀山順治 他. 心不全と輸液療法. *周産期医学* 1995; 25(5): 634-8.
 - 14) 河村司. 特集 心脈管系薬剤とその使いかた 血管拡張剤の副作用と対処法. *小児内科* 1993; 25(3): 376-9.
 - 15) 阿波彰一. 特集・心臓病薬の使い方 (II) 小児における心臓病薬の使い方. *クリニカ* 1991; 18(2): 78-81.
 - 16) Hugh DA, David JD, Robert ES, Timothy FF, editors. *Moss and Adam's Heart disease in infants, children, and adolescents.* 7th ed. 出版社; 2008 年. p.1195-1206
 - 17) メルクマニュアル <http://merckmanual.jp/mmpej/sec07/ch071/ch071c.html?qt>
 - 18) 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, p.249-262
 - 19) 市川光太郎, *内科医・小児科研修医のための小児救急治療ガイドライン 改訂第2版*: 診断と治療社, 2011, p.32-39
 - 20) Artman M, Graham TP Jr., *Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children.*, *Am Heart J.* 1987 Apr;113(4):994-1005.
 - 21) 日本循環器学会 2010-2011 年度合同研究班 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン
 - 22) 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班 小児心不全薬物治療ガイドライン 小児科臨床, 55 増刊号, 1090-1100, 2002
 - 23) ニトプロ®持続静注液 インタビューフォーム