

(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>3 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>ニトロプロ[®]持続静注液 6mg ニトロプロ[®]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>高血圧性緊急症の治療 (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>高血圧性緊急症の治療</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られる。</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、高血圧性緊急症の特に重症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 <u>高血圧クリーゼ患者の速やかな降圧</u> 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	・ <u>高血圧性緊急症</u>																																																																																																								

			<ul style="list-style-type: none"> ・麻酔時の低血圧維持 ・急性または慢性心不全
	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"> - <u>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）</u>： <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 - 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： <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 <u>高血圧クリーゼ患者の速やかな降圧</u></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 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</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</p> <p>[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	
	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+hypertensive emergencies
 →child (11 報), infant (5 報), pediatric (4 報)
 nitroprusside+hypertensive crises
 →child (5 報), infant (5 報), pediatric (4 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は検索されなかった。非対照試験は 2 報検索されたため、以下に記載する。

1) Sodium nitroprusside for hypertensive emergencies in children., Turk J Pediatr. 1986 Apr-Jun;28(2):97-103.⁶⁾

目的	ニトロプルシドナトリウムの小児における高血圧性クリーゼに対する治療効果を評価する。																								
対象	難治性動脈性高血圧																								
方法	非対照試験																								
用法・用量	2 μ g/kg/min。4 時間は一定の投与速度で投与。																								
評価項目	血圧・心拍数・呼吸数																								
症例数	9 例 (6~14 歳)																								
有効性評価	7 例は 2 μ g/kg/min で血圧管理が可能であり、2 例は 3 μ g/kg/min を必要とした。 血圧 (mmHg) の推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>収縮期血圧</th> <th>拡張期血圧</th> <th>検定結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与直前</td> <td>191.5\pm29.4</td> <td>140.2\pm22.8</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与後 5 分</td> <td>163\pm19.3</td> <td>117.3\pm16.9</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>投与後 10 分</td> <td>140.4\pm12.8</td> <td>100.5\pm12.6</td> <td>p<0.001</td> </tr> <tr> <td>投与後 15 分</td> <td>138.4\pm10.7</td> <td>90\pm13.5</td> <td>p<0.001</td> </tr> <tr> <td>投与後 30 分</td> <td>130.4\pm8.3</td> <td>90\pm8</td> <td>p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> 投与時間の平均は 22.6 時間 (12~48 時間) であった。 全ての患者で投与後 5 分以内に望ましい血圧値が得られた。 心拍数は 101 \pm 9bpm から投与中は 85 \pm 13bpm に低下した (p<0.02)。 呼吸数の変動はなかった (投与前: 24 \pm 3 回/min、投与中: 22 \pm 2 回/min (p>0.05))。		収縮期血圧	拡張期血圧	検定結果	投与直前	191.5 \pm 29.4	140.2 \pm 22.8	—	投与後 5 分	163 \pm 19.3	117.3 \pm 16.9	p<0.01	投与後 10 分	140.4 \pm 12.8	100.5 \pm 12.6	p<0.001	投与後 15 分	138.4 \pm 10.7	90 \pm 13.5	p<0.001	投与後 30 分	130.4 \pm 8.3	90 \pm 8	p<0.001
	収縮期血圧	拡張期血圧	検定結果																						
投与直前	191.5 \pm 29.4	140.2 \pm 22.8	—																						
投与後 5 分	163 \pm 19.3	117.3 \pm 16.9	p<0.01																						
投与後 10 分	140.4 \pm 12.8	100.5 \pm 12.6	p<0.001																						
投与後 15 分	138.4 \pm 10.7	90 \pm 13.5	p<0.001																						
投与後 30 分	130.4 \pm 8.3	90 \pm 8	p<0.001																						
安全性評価	望ましくない効果はみられなかった。																								

2) Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children., J Pediatr. 1975 Nov;87(5):799-802.⁷⁾

目的	小児の高血圧性クリーゼに対するニトロプルシドの治療効果を評価する。
対象	動脈性高血圧性クリーゼの小児
方法	非対照試験
用法・用量	持続静注 (平均 1.4 μ g/kg/min)
評価項目	目的とする血圧レベル (70-90mmHg) の達成他
症例数	20 例 (7~17 歳)

有効性評価	投与 1-20 分の間に全例、目的とする血圧レベルまで低下させることができた。全例に急速な心不全の改善が見られ、処置後 24-48 時間以内に 20 例中 16 例に精神的窮迫が消失して、経口薬の代用となり得た。
安全性評価	有害事象や腎機能の悪化はなかった 1 例は脳症の改善が見られず、脳出血で死亡した。

<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;56:351-355⁸⁾

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):599-602.⁹⁾

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 1.27 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ （最大 3.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）の用量で平均 34 時間以上（最大 73 時間）	0.5-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	7-16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
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 名の患者のうちの誰も、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 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで徐々に増量	0.2-2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
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、この他にも「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):214-8.¹⁰⁾

19 ヲ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 ヲ月(1 ヲ月~19 歳 9 ヲ月)、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 + hypertensive emergencies
 →child (11 報), infant (5 報), pediatric (4 報)
 nitroprusside + hypertensive crises
 →child (5 報), infant (5 報), pediatric (4 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 7 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) Hypertensive crisis in children., *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):741-51. ¹¹⁾

小児における高血圧クリーゼについて病因、病理、診断、治療等が包括的に述べられた総説。治療に使用する薬剤のひとつとしてニトロプルシドが項立てされ、以下の記述がある。

ニトロプルシドナトリウムは迅速に作用が発現し、前負荷・後負荷を軽減させる。従って、高血圧性緊急症に伴う心不全に有用である。本薬は何年もの間、小児における高血圧性緊急症の治療に使われている。用量は効果的に、また、迅速に調整できる。本薬は動静脈の拡張作用があり、傾眠は見られない。本薬の 24-48 時間を超える投与は、特に腎不全・肝不全患者でチオシアン酸塩の蓄積を招く恐れがある。チオシアン酸塩の毒性はメトヘモグロビン血症、代謝性アシドーシス、異常な精神状態、痙攣をもたらす可能性がある。ニトロプルシドナトリウムは頭蓋内圧の上昇を来すことがある。

2) Hypertensive emergencies in children. *Indian J Pediatr.* 2011 May;78(5):569-75. ¹²⁾

小児における高血圧性緊急症について定義、疫学、病因、評価、管理等が包括的に述べられた総説。治療に使用する抗高血圧薬の選択として以下の記述がある。

小児において選択される抗高血圧薬として、ラベタロール、ニトロプルシド又はニカルジピンの静脈内投与が挙げられ、その理由は半減期が短く効果の調節が容易なためである。ニトロプルシドは動脈及び静脈両方の平滑筋細胞に直接作用する血管拡張剤であり、重症高血圧やうっ血性心不全の患者に有用である。タキフィラキシーやシアン化物毒性のリスクを伴うことから、24~48 時間の使用に制限されている。

重症高血圧管理に使用される薬剤 (表より抜粋)

薬剤	作用発現	作用時間	投与経路	投与量	副作用
ニトロプルシドナトリウム	30 秒	<10 分	静脈内注入	0.5~8µg/kg/min (5%デキストロス)	嘔気、嘔吐、頭痛、頻脈、シアン化物毒性 (目まい、錯乱、痙攣、顎のこわばり、乳酸アシドーシス)

3) Treatment of Pediatric Hypertension., *pharmacotherapy.* 2000 Feb;20(2):140-50. ¹³⁾

小児高血圧の治療法について臨床評価、病因、治療について述べられている総説。1966 年 1 月~1999 年 3 月までの小児高血圧の治療に関する臨床試験情報を MEDLINE で収集してレビューしている。高血圧クリーゼの治療について述べられた項で本薬について以下の記述がある。

成人の高血圧性緊急症に使われる薬剤のほとんどは小児でも使われる。最も一般的に用いられている薬剤はニトロプルシドナトリウム、ラベタロール、ニフェジピ

ン、エスモロール、ジアゾキシド、ヒドララジン、ミノキシジルだが、ニトロプルシドナトリウムカラベタロールの静脈内投与が好まれる。

ニトロプルシドは動脈と静脈の両方を拡張させる血管拡張薬である。ニトロプルシドは心拍出量への影響を最小限にして腎血流量を増加させる。ニトロプルシドは持続注入で投与されるとき、その迅速な作用発現と作用消失から血圧を正確にコントロールできる。ニトロプルシドの作用発現は迅速で、投与を中断すれば 30-60 秒で元のレベルに戻る。小児を対象とした研究では、低血圧に起因する虚血の発現率が低いことから、ジアゾキシドのボラス注射よりも安全であるといわれている。しかし、ジアゾキシドの緩徐持続注入時の安全性はニトロプルシドと同等である。ニトロプルシドの推奨の初期投与量は 0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ *で、8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ *まで段階的に投与量を上げていく。

ニトロプルシドは迅速な血管拡張作用により交感神経を反射的に刺激して頻脈をもたらす。さらに、長期間の投与では、特に腎不全の小児で、シアン化物とチオシアン酸塩の蓄積から症状の悪化を招く恐れがある。従って、24 時間を超えて投与する場合にはシアン化物のモニタリングが必要である。妊娠中の青年女子と、脳血流量の減少している小児への投与は避けるべきである。

*：いずれも原文は mg/kg/min と記載されているが、 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の誤記と思われる。

4) Acute hypertensive crises in children: emergencies and urgencies., Curr Opin Pediatr. 1997 Jun;9(3):233-6. ¹⁴⁾

高血圧性緊急症の病態と治療についての総説。高血圧クリーゼの治療で一般的に用いられる薬剤のひとつにニトロプルシドが挙げられており、その特徴と使用方法、注意点等について記載がある。

効果は非常に強く、投与後数秒以内に効き始め、半減期は約 2-4 分である。動脈と静脈の両方を拡張させ、一般的に高血圧の重症度や原因にかかわらず、すべての患者の血圧を低下させるのに有効である。その効力から、本剤の使用に際して血圧のモニタリングは常に行わなければならない。推奨の初期投与量は 0.3-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で、目標とする血圧が得られるまで投与量を上げながら調整する。通常投与量は 3-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である。

ニトロプルシドは小児には安全に投与されているが、妊娠中の青年女子には投与を避けるべきである。さらに、本剤は脳血流を減少させる可能性があるため、脳灌流の減少している小児には投与すべきでない。ニトロプルシドを投与するときの大きな制限と問題は、シアン化物に代謝することである。シアン化物とチオシアン酸塩は代謝性アシドーシスや異常な精神状態、臨床的増悪をもたらす可能性がある。ニトロプルシドの投与に際しては、常にできるだけ最低用量で使用する事が重要であり、もし、長時間（24 時間より長い期間）の投与が必要なときはチオシアン酸塩の血中濃度を測定すべきである。

5) **Hypertensive crisis in children., *Pediatr Ann.* 1996 Jul;25(7):368-71, 375-6.** ¹⁵⁾

小児における高血圧性緊急症の診断・メカニズム、管理方法等について述べられた総説。治療に使用される抗高血圧薬のひとつとしてニトロプルシドが項立てされ、以下の記載がなされている。

血圧の正確なコントロールはニトロプルシドナトリウムの静脈内投与によっても可能である。この薬剤の持続注入により、薬剤の非常に短い半減期を生かして、血圧値を速やかに望まれる値に調節可能である。実際、効果発現は瞬時である。薬剤の投与中止により 30～60 秒以内に元の血圧値に戻る。光崩壊が起こる可能性があるため、溶液は通常アルミニウムホイルで覆われる必要がある。

ニトロプルシドは最初シアン化物に代謝され、肝臓でチオシアン酸塩に代謝される。この代謝物は腎臓から排泄される。嘔吐、嘔気、失見当識、幻覚、食欲不振を含む神経学的症状はチオシアン酸塩の蓄積による可能性がある。この問題は腎不全を有する患者に好発する。シアン化物の毒性は細胞レベルでの酸化的リン酸化反応を阻害し、代謝性アシドーシスに至る。

ニトロプルシドの作用機序は、一酸化窒素への代謝により速やかに末梢の血管拡張をもたらす。この物質は動脈及び静脈の両方を拡張するため、前負荷及び後負荷の減少をもたらす。全身の血管抵抗を低下させるため、交感神経系の反射刺激が起こり、頻脈に至る。心拍数増加のコントロールは、プロプラノロールやエスマロールのようなβ遮断薬の追加が必要となる可能性がある。ニカルジピンと同様に、この薬剤は頭蓋内圧上昇や肺疾患を有する患者では慎重に使用しなければならない。

高血圧性緊急症に対して使用される薬剤の投与量（表より抜粋）

薬剤	投与量
ニトロプルシドナトリウム（静注）	0.5～8μg/kg/min

6) **Management of hypertensive crisis in children., *Pediatr Ann.* 1977 Jun;6(6):410-4.** ¹⁶⁾

小児における高血圧クリーゼについて述べられた総説。全ての他剤が無効であった時に投与が考慮される治療薬としてニトロプルシドが記載されており、詳細について以下の記述がなされている。

ニトロプルシドナトリウムは最近商業的に利用可能となった。降圧効果が無効であることはほとんどなく、トリメタファンのように静脈内注入によりすぐに効果が得られ、注入速度をモニタリングすることで、注意深く管理される。全ての症例において、心拍出量への影響は最小限かつ可変的であるが、末梢抵抗は大きく減少させるようである。この薬剤は、凍結乾燥粉末 50mg がアンプルで供給され、5%デキストロース 500mL と混和すると、100μg/ml の濃度となる。1μg/kg/min (0.1ml/kg/min) で投与され、投与速度は望まれる反応が得られるまで慎重に増量される（増量が必要となることは稀である）。この薬剤は感光性であるため、ボトル及びラインを含む投与器具は不透明な紙又はテープで覆う必要がある。また、より良いコントロールのため投与にはポンプ器具を使用する。この薬剤の長時間の継続投与は、特に腎

機能障害患者においてはシアン化物及びチオシアン酸塩の蓄積に至る可能性がある。この合併症（疲労、嘔気、嘔吐。高用量においては狭心症のような症候群）は急性期においてはあまり重要視されないが、長期使用には反対である。ニトロプルシドナトリウムは通常、特に脳症の兆候を伴う患者において、全ての他剤が無効であった時に投与が考慮される薬剤である。我々は、全ての病院薬局において使用可能であるべきと考えている。

7) Drugs in the management of hypertensive emergencies in children. Notes and comments on currently popular agents., Clin Pediatr (Phila). 1976 Jan;15(1):85-9. ¹⁷⁾

小児における高血圧性緊急症で使用される治療薬について、それぞれの薬剤を項立てて述べられた総説。ニトロプルシドの項では以下のとおり記載されている。

ニトロプルシドナトリウムは、特に血圧が著しく上昇している患者に投与された際に、非常に効果のあるもう一つの降圧剤である。その効果ゆえ、ニトロプルシドナトリウムは緊急の状況においてのみ使用されるべきである。本剤は強力な血管拡張作用により効果を発揮する。本剤は投与直前に溶液を準備し、静脈内に投与する必要があるため、決して幅広く受け入れられていない。溶液は 60mg/L (0.06mg/mL) を含有し、0.03~0.5mg/min の投与速度で注入される必要がある。降圧作用は即時かつ急速であるため、少量から投与を開始し、緩徐に漸増するのが賢明である。血圧は最初は 30~60 秒ごとにモニターされるべきである。注入を中止した時点で、作用は終了する。投与速度を調節することで、ほとんどの望まれる血圧値を維持することができる。ニトロプルシドナトリウムは重度の動脈圧上昇を有する患者においてのみ使用されるべきである。

高血圧性クライゼに対する薬物療法（表より抜粋）

薬剤	投与経路	用量	作用発現	持続期間	作用機序	副作用
ニトロプルシドナトリウム	静脈内 点滴	濃度：60mg/L 0.03~0.5mg/min	1/2~1分	注入期間	血管拡張	心拍出量減少

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/高血圧緊急症/高血圧性緊急症/高血圧クライゼ
+新生児/乳児/幼児/小児/子供

上記検索式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/高血圧緊急症/高血圧性緊急症/高血圧クライゼ
+新生児/乳児/幼児/小児（1報）

上記結果のうち、小児の高血圧緊急症に対する本薬の有効性または安全性が記載された総説は検索されなかった。

(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. 18)

Chapter 75 高血圧，重症高血圧の治療の項

Table 75C.10 小児における重症高血圧の管理に使用する抗高血圧薬

薬剤	種類	推奨用量	経路	備考
エスモロール	β遮断薬	100~500μg/kg/分	持続静注	超短時間作用のため持続静注が選択される 極端な徐脈に注意する 小児臨床研究において 適度な血圧低下が認められた
ヒドララジン	血管拡張薬	0.2~0.6mg/kg/dose	静注・筋注	静注の場合は4時間毎に投与 推奨用量はFDA承認量よりも少ない
ラベタロール	αβ遮断薬	0.2~1.0mg/kg/dose 静注 40mg/dose まで増量可	静注・持続静注	喘息・顕性心不全に対しては禁忌
ニカルジピン	Caチャネル遮断薬	1-3μg/kg/分	持続静注	反射性頻脈に注意する
ニトロプルシドナトリウム	血管拡張薬	0.53~10μg/kg/分	持続静注	72時間を超える長期投与または腎不全の場合はシアニドレベルを観察するかチオ硫酸ナトリウムを併用する

2) NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS 19th ed. 19)

Chapter 439 全身性高血圧の項

重症の症候性高血圧は、心不全、網膜症、腎不全、脳症および発作を伴うことがあり、高血圧性緊急症と言われる。血圧の低下を注意深く調節することができるように静注での管理が行われる。急激な血圧低下が適切な臓器灌流に悪影響を及ぼす懸念があるため、血圧は徐々に低下させるべきである。

一般的に血圧は、標準的な急性期治療期間の最初の1時間で10%、次の3-12時間で15%下げる事を目標とする。

小児の重症高血圧管理における降圧剤

薬剤名	種類	投与量	投与経路	備考
生命が脅かされるほどの重症の際に使用できる薬剤				
エスモロール	βアドレナリン遮断薬	100-500μg/kg/min	持続静注	超短時間作用性のため、持続静注がよい 徐脈の発生に注意
ヒドララジン	直接血管拡張薬	0.2-0.6mg/kg/dose	静注・筋注	静注時は4時間毎に投与
ラベタロール	αβアドレナリン遮断薬	静注 0.20-1.0mg/kg/dose 40mg/dose まで増量可 持続静注 0.25-3.0mg/kg/hr	静注・持続静注	喘息・顕性心不全に対しては相対的に禁忌
ニカルジピン	Caチャネル遮断薬	30μg/kg 2mg/dose まで増量可 0.5-4μg/kg/min	静注・持続静注	反射性頻拍に注意
ニトロプルシド	直接血管拡張薬	0.5-10μg/kg/min	持続静注	72時間を超える使用または腎

ナトリウム				不全を合併している患者ではシアンレベルを監視し、必要に応じてチオ硫酸ナトリウムを併用する
-------	--	--	--	--

3) メルクマニュアル²⁰⁾

高血圧緊急症

高血圧緊急症は ICU で治療し、血圧は短時間作用型の調節可能な静注薬を用いて（急激にではないにしても）漸次低下させる。薬物の選択、降圧の速度および程度は、障害を受けた標的器官によりある程度異なるが、一般に 1 時間程度の間には平均動脈圧を 20～25% 下降させるのが適切であり、症状に応じてさらに調節する。“正常”血圧を緊急に得る必要はない。典型的な第 1 選択薬にはニトロプルシド、フェノルドパム、ニカルジピン、およびラベタロールがある。ニトログリセリン単独では効果がより弱い。

<日本における教科書等>

1) 臨床発達心臓病学²¹⁾

2 4. 高血圧・低血圧 4) 高血圧の管理と治療

(3)薬物療法 ①特殊な状況での降圧薬の使用 (p.812-813)

i) 高血圧性急症 hypertensive crisis

小児科領域で実際に高血圧に対する薬物療法が重要な意味を持つのは高血圧性急症の治療であろう。高血圧性急症は急性腎炎、溶血性尿毒症症候群、脳外傷などで発症する。この際の選択薬剤は、diazoxide、hydralazine、nitroprusside などであるが、その用量については表にあげておいた。

Rocchini^{§)}はまず diazoxide を 5mg/kg（最大 300mg）静注し、1 時間後に furosemide を静注で追加し、それでも血圧が加工しなければ diazoxide をもう一度追加するとし、さらに効果がなければ nitroprusside natrium を 1μg/kg/分の割合で点滴することを勧めている。血圧が安定してきたら、hydralazine あるいは α-methyldopa など投与するとよい。

米国の 1987 年の小児血圧に関する報告の改訂版でも、小児の高血圧性脳症に用いる薬物は当時推奨されたものがその後も踏襲されているので、この薬物治療については大きな変化がないと考えてよい。

表 小児期の高血圧性急症に使用する薬剤^{§)}

薬剤	投与方法	用量	投与間隔	作用發揮時間
diazoxide	静注	5mg/kg	3~24 時間	1 分
nitroprusside	静注	1~8μg/kg/min	持続点滴	30 秒
hydralazine	静注、筋注	0.15~0.5mg/kg 最大 20mg まで	3~6 時間	15~25 分
α-methyldopa	静注	5~10mg/kg 最大 500mg まで	4~8 時間	1 時間

§ : Rocchini AP. Childhood hypertension: etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin N Am* 1984; 31: 1259-73

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²²⁾

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より引用し、一部改変)

(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>

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. ²³⁾

1～17歳の小児の重症高血圧管理における降圧薬として、本薬について以下の内容が記載されている。

・ニトロプルシドナトリウム/血管拡張剤

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監視し、(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。

<日本におけるガイドライン等>

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) ²⁴⁾

V 降圧薬 (p.171)

[3] 薬物療法の実際 ②薬物療法

本邦では、以下の降圧薬*を経静脈的に使用することが多い (class II a-C)。欧米諸国では、ニカルジピンに加え、 α/β ブロッカーであるラベタロールの静注製剤が第一選択となっている。

*：ニカルジピン、ニトロプルシド

1)緊急症

●ニトロプルシド

0.53～10 μ g/kg/分。0.2 μ g/kg/分ずつ増量 (3 μ g/kg/分以下で持続)

[特徴] 数秒単位で効果を発揮し短時間作用型である。動脈、静脈ともに拡張作用を持つ。

[注意点] 光により失活、脳血流と脳圧を亢進させる。72時間以上の長期使用や肝・腎機能障害での使用の場合はシアンの上昇に注意し、シアン中毒症状が出現した場合はチオ硫酸塩を併用する。2 μ g/kg/分以上の投与速度で投与する場合は、総投与量が 500 μ g/kg 以上になると体内における解毒処理能力を超えてシアンが生成されることが知られているため注意を要する。

(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

高血圧性緊急症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、小児における先天性心疾患の多くは外科手術で治療されるが、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チャンネル遮断薬は、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⁺⁺チャン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。

また小児では、緊急性高血圧性脳症に対して、成人で使用されるα遮断薬の適応使用ができない状態である。

ニトロプルシドナトリウムの血管拡張効果による降圧作用は強力で、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の高血圧性緊急症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「高血圧性緊急症の治療」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」が手術時の異常高血圧の救急処置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経由せず、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ナ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²⁵⁾。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」及び「Nelson Textbook」において高血圧性緊急症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「National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.」では重症高血圧管理として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」に高血圧性急症の治療薬として記載され、その他の臨床テキストにおいても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) Cağlar MK, Dilmen U, Senses DA, Kinik E, Barlak A., Sodium nitroprusside for hypertensive emergencies in children., Turk J Pediatr.; 1986 Apr-Jun;28(2):97-103.
- 7) Gordillo-Paniagua G, Velásquez-Jones L, Martini R, Valdez-Bolaños E., Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children., J Pediatr.; 1975 Nov;87(5):799-802.
- 8) Nakano H, Ueda K, Saito A, Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with isolated mitral regurgitation. Am J Cardiol, 1985;56:351-355
- 9) Thomas C, Svehla L, Moffett BS., Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients., Expert Opin Drug Saf.; 2009 Sep;8(5):599-602.
- 10) 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.
- 11) Chandar J, Zilleruelo G., Hypertensive crisis in children., Pediatr Nephrol. 2012 May;27(5):741-51.
- 12) Hari P, Sinha A., Hypertensive emergencies in children. Indian J Pediatr. 2011 May;78(5):569-75.
- 13) Temple ME, Nahata MC., Treatment of pediatric hypertension., Pharmacotherapy. 2000 Feb;20(2):140-50.
- 14) Fivush B, Neu A, Furth S., Acute hypertensive crises in children: emergencies and urgencies., Curr Opin Pediatr. 1997 Jun;9(3):233-6.
- 15) Groshong T., Hypertensive crisis in children., Pediatr Ann. 1996 Jul;25(7):368-71, 375-6.
- 16) Fleischmann LE., Management of hypertensive crisis in children., Pediatr Ann. 1977 Jun;6(6):410-4.
- 17) McLain LG., Drugs in the management of hypertensive emergencies in children. Notes and comments on currently popular agents., Clin Pediatr (Phila). 1976 Jan;15(1):85-9.
- 18) 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.1459-1475
- 19) Kliegman RM, et al, editors. Nelson Textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2011. p.1638-1647
- 20) メルクマニュアル <http://merckmanual.jp/mmpej/sec19/ch287/ch287a.html?qt>
- 21) 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, 804-816
- 22) 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
- 23) 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 Aug: 114(2), Suppl 4: 555-575.

- 24) 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
- 25) ニトプロ®持続静注液 インタビューフォーム