

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

|          |                                  |  |
|----------|----------------------------------|--|
| 会社名      | 丸石製薬株式会社                         |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号                             | Ⅲ－（１）－４２   |
|          | 成分名<br>(一般名)                     | ニトロプルシドナトリウム水和物  |
|          | 販売名                              | ニトプロ <sup>®</sup> 持続静注液 6mg<br>ニトプロ <sup>®</sup> 持続静注液 30mg  |
|          | 未承認薬・適応外薬の分類<br>(該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬<br><br><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<br><br><input type="checkbox"/> 上記以外のもの<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬<br><br><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<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの |
| 要望内容     | 効能・効果<br>(要望された効能・効果について記載する。)   | うっ血性心不全の治療（小児）   |
|          | 用法・用量<br>(要望された用法・用量について記載する。)   | 通常、 <del>成人には</del> 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。<br><u>うっ血性心不全の治療</u><br><u>小児</u><br><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</u>   |

|                                       |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
|                                       |   | ができる。  |
|                                       | 備考<br>(該当する場合はチェックする。)  | ■小児に関する要望<br>(特記事項等)   |
| 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。) | 約 4,000 人   | <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>2011年日本胸部外科学会 Annual Report by the Japanese Association for Thoracic Surgery <small>学会要望<sup>1)</sup></small> の以下のデータより推定</p> <p>先天性心疾患</p> <p>人工心肺手術数 7,435 例</p> <p>非開心術手術数 2,424 例</p> |
| 現在の国内の開発状況                            | <input type="checkbox"/> 現在開発中<br><input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中<br><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない<br><input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし<br>(特記事項等) |  |
| 企業としての開発の意思                           | <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし<br>(開発が困難とする場合、その特段の理由)  |  |
| 「医療上の                                 | 1. 適応疾病の重篤性<br><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)<br><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<br><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない                                      |  |

|   |   |
|---|---|
| <p>必要性に係る基準への該当性<br/>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> | <p>(上記に分類した根拠)<br/>         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疾患に基づく血行動態異常であり、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、生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）である。以上については、企業としても学会要望と同意見である。</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</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、うっ血性心不全ならびに心不全を引き起こす病態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がない。以上については、企業としても学会要望と同意見である。</p> |
| 備考  |   |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|  |   |                  |  |
|--|---|------------------|--|
| <p>欧米等6か国での承認状況<br/>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</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>[欧米等6か国での承認内容]</p>   |                  |  |
|  | <p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>  |                  |  |
|  | <p>米国</p>   | <p>販売名 (企業名)</p> |  |
|  |   | <p>効能・効果</p>     |  |
|  |   | <p>用法・用量</p>     |  |
|  |   | <p>備考</p>        |  |

|    |          |          |  |
|----|----------|----------|--|
|    | 英国       | 販売名（企業名） |  |
|    |          | 効能・効果    |  |
|    |          | 用法・用量    |  |
|    |          | 備考       |  |
|    | 独国       | 販売名（企業名） |  |
|    |          | 効能・効果    |  |
|    |          | 用法・用量    |  |
|    |          | 備考       |  |
|    | 仏国       | 販売名（企業名） |  |
|    |          | 効能・効果    |  |
|    |          | 用法・用量    |  |
|    |          | 備考       |  |
|    | 加国       | 販売名（企業名） |  |
|    |          | 効能・効果    |  |
|    |          | 用法・用量    |  |
|    |          | 備考       |  |
| 豪国 | 販売名（企業名） |          |  |
|    | 効能・効果    |          |  |
|    | 用法・用量    |          |  |
|    | 備考       |          |  |

|   |   |                                       |  |
|---|---|---------------------------------------|--|
| <p>欧米等6か国での標準的使用状況<br/> <u>（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。）</u></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>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>  |                                       |  |
|   | <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）</p>  |                                       |  |
|   | 米国  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|   |   | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所） |  |
|   |   | 用法・用量<br>（または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所） |  |
|   |   | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|   |   | 備考                                    |  |
|   | 英国  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|   |   | 効能・効果<br>（または効能・                      |  |

|                       |    |                               |  |
|-----------------------|----|-------------------------------|--|
|                       |    | 効果に関連のある記載箇所)                 |  |
|                       |    | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|                       |    | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|                       |    | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連 |    |                               |  |

|  |    |   |  |
|--|----|---|--|
|  |    | のある記載箇所)                                  |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |  |
|  |    | 備考  |  |
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>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

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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

1)

#### (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)

<日本における教科書等>

1)

#### (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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (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

1)

#### (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>

要望された効能・効果「うっ血性心不全の治療」は、米国、英国、仏国、豪国において承認されており<sup>学会要望 2)-5)</sup>、中でも米国及び豪国においては小児における適応も有している。さらに国内外における小児治療の代表的な教科書<sup>学会要望 16)-19)</sup>及びガイドライン<sup>学会要望 20)-22)</sup>にも重症心不全の治療薬として記載されている。本薬は血管内膜に関係なく血管平滑筋に直接働いて強力な拡張作用を示す薬剤であるため成人・小児にかかわらず有効性の差はないと考えられるが、成人においては頻用されるCaチャンネル遮断薬が新生児・乳児期に対しては禁忌とされ本薬が使用されている状況を鑑みると、要望された効能・効果は、企業としても妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

要望された用法・用量では、通常、 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の投与速度で投与することになっている。海外では $0.3\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ と要望された用法・用量よりも高用量までの範囲で承認取得されているものの、添付文書では平均的な有効投与速度として $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ と記載されており、本邦におけるガイドライン、教科書等においても一部を除けば $3.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ までの用量が推奨されている。また、この $3.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の投与速度は、本邦で承認された成人の用法・用量の範囲内でもある。本薬のうっ血性心不全に対する作用機序は血管拡張作用に基づく後負荷の軽減であり、豪国の添付文書に「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」と記載されていることから、小児におけるうっ血性心不全に

対しても成人の用法・用量の範囲内である 3.0 $\mu$ g/kg/分以下の投与速度で効果が期待できるものと推察される。従って、学会より要望された 3.0 $\mu$ g/kg/分以下という用法・用量は、企業としても妥当であると考ええる。

なお、本薬は作用機序において遊離後のシアンが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<sup>学会要望<sup>23)</sup></sup>。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考ええる。

**【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>

本薬によるうっ血性心不全の治療については、現在でも国内外における小児心疾患の代表的な教科書、及びガイドラインでその使用が推奨され、実際に本邦では適応外ではあるものの、小児先天性心疾患における手術までの待機時、手術中及び手術後の一連の循環管理に対して使用されている。以上より、本薬は欧米及び国内における標準的療法に位置づけられている薬剤であると考ええる。

#### 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、また国内外の代表的な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、及び本薬の作用機序・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、新たな臨床試験の実施を行うことなく、公知申請が妥当であると考ええる。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧