

(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

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本麻酔科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	2位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ニトログリセリン
	販売名	ミリスロール注 1mg/2mL・5mg/10mL・25mg/50mL・50mg/100mL
	会社名	日本化薬株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	異常高血圧 (高血圧緊急症等)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	0.5~5 μ g/kg/分の投与量で開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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>準」への 該当性 (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><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 異常高血圧は、様々な疾患を合併し、術後予後にも影響を及ぼすと考えられるため「生命に重大な影響がある疾患」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) 現在国内において承認されているニトログリセリン注射薬の異常高血圧に対する適応症は「手術時の異常高血圧の救急処置」であるが、術前・術後の異常高血圧症は少なくなく、有効性・調節性の優れているニトログリセリン注射薬の使用が強く期待される。</p>
<p>備考</p>	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><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 type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Nitroglycerin Injection</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>狭心症の予防・治療 急性心不全 (特に急性心筋梗塞を伴う) 周術期高血圧 (特に心血管手術時) 術中低血圧の導入</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>適応症として短期間の肺高血圧処置/食道の攣縮/子宮弛緩作用も臨床的に検討される。</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	Nitroglycerin Injection	効能・効果	狭心症の予防・治療 急性心不全 (特に急性心筋梗塞を伴う) 周術期高血圧 (特に心血管手術時) 術中低血圧の導入	用法・用量		備考	適応症として短期間の肺高血圧処置/食道の攣縮/子宮弛緩作用も臨床的に検討される。	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)	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																								
米国	販売名 (企業名)	Nitroglycerin Injection																							
	効能・効果	狭心症の予防・治療 急性心不全 (特に急性心筋梗塞を伴う) 周術期高血圧 (特に心血管手術時) 術中低血圧の導入																							
	用法・用量																								
	備考	適応症として短期間の肺高血圧処置/食道の攣縮/子宮弛緩作用も臨床的に検討される。																							
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	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
<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。）</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〕		
		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 （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	
	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

<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>

1) 米国の国立衛生研究所(National Institutes of Health:NIH)の U.S.National Library of Medicine の文献データベース PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)を用い検索。(1990-2011年)

1.

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(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) メルクマニュアル 2007 年度版

高血圧緊急症は、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

症高血圧であり、静注薬を用いた速やかな降圧により治療する。標的器官障害には、高血圧性脳症、子癇前症および子癇、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、しばしば致死的である。その中の静注薬としてニトログリセリンが含まれている。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時間程度の間で平均動脈圧を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（下図参照）。場合によってはニトログリセリン単独では効果がより弱いこともある。

薬物	投与量	副作用*	特別な適応
ニトロプルシド ナトリウム	0.25–10 µg/kg/分, 点滴 静注†（10分間のみ最高 用量）	悪心, 嘔吐, 興奮, 筋収縮, 発汗, 鳥肌 （血圧が急激に下降 した場合）, チオシ アン酸およびシアン 化物の毒性	ほとんどの高血圧緊急 症；頭蓋内圧が高い患 者または高窒素血症の 患者には慎重投与すべ きである
ニカルジピン	5–15mg/時間, 静注	頻拍, 頭痛, 紅潮, 局所静脈炎	急性心不全を除くほと んどの高血圧緊急症； 心筋虚血患者には慎重 投与すべきである
フェノルドパム	0.1–0.3 µg/kg/分, 点滴 静注；最大用量 1.6µg/kg/分	頻拍, 頭痛, 悪心, 潮紅, 低カリウム血 症, 緑内障患者にお ける眼圧上昇	ほとんどの高血圧緊急 症；心筋虚血患者には 慎重投与すべきである
ニトログリセリ ン	5–100 µg/分, 点滴静注†	頭痛, 頻拍, 悪心, 嘔吐, 不安, 落ち着 きのなさ, 筋収縮, 動悸, メトヘモグロ ビン血症, 長期投与 に伴う耐性	心筋虚血, 心不全
エナラプリラー ト	0.625–5mg, 6時間毎, 静注	高レニン状態におけ る血圧の急激な低 下, 様々な反応	急性左室不全；急性心 筋梗塞では避けるべき である

ヒドララジン	10-40mg, 静注 10-20mg, 筋注	頻拍, 潮紅, 頭痛, 嘔吐, 狭心症の悪化	子癇
ラベタロール	20mg, 静注内ボラス投 与を 2 分, その後 10 分毎 に 40mg, その後さらに 80mg を最大 3 回まで; または, 0.5-2mg/分を点 滴静注	嘔吐, 頭皮の刺痛, 喉の灼熱, めまい, 悪心, 心ブロック, 起立性低血圧	急性左室不全を除くほ とんどの高血圧緊急 症; 喘息患者では避け るべきである
エスモロール	250-500 µg/kg/分を 1 分間, 次に 50-100 µg/kg/分を 4 分間; これ を繰り返してよい	低血圧, 悪心	大動脈解離の手術前後
フェントラミン	5-15mg, 静注	頻拍, 潮紅, 頭痛	過度のカテコールアミ ン

*全ての薬物で低血圧が起きることがある。

†特別な投薬システム (例, ニトロプルシドの注入ポンプ, ニトログリセリンの非塩化ビニルチューブ) が必要である。

ニトログリセリンは細動脈よりも静脈に影響を及ぼす血管拡張薬である。ニトログリセリンは、冠動脈バイパスグラフト術の術中と術後の高血圧, 急性心筋梗塞, 不安定狭心症, および急性肺水腫の管理に用いることができる。重度の冠動脈疾患患者には, ニトロプルシドよりニトログリセリン静注が好ましいが, これは, ニトログリセリンが冠血流量を増大させるのに対して, ニトロプルシドナトリウムは虚血部位への冠血流量を減少させる傾向があるためであり, おそらく“盗血”機序のためと考えられる。開始用量は 10~20 µg/分で, 最大の降圧効果を呈するまで, 5 分毎に 10 µg/分ずつ漸増する。長期的な血圧管理には, ニトログリセリンをその他の薬物と併用しなければならない。最もよくみられる副作用は頭痛 (約 2%) であり, その他の副作用には頻拍, 悪心, 嘔吐, 不安, 落ち着きのなさ, 筋収縮, および動悸がある。

<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) ACC/AHA ガイドライン「ST 上昇心筋梗塞患者の診療に関するガイドライン」
(*Circulation*. 2004;110:588-636.)

要望医薬品ニトログリセリン注射薬のエビデンスレベル: クラス I

要望医薬品ニトログリセリン注射液のグレード：エビデンスレベルC

ニトログリセリン静注は虚血による疼痛を抑えたり、高血圧をコントロールしたり、肺うっ血の管理に適応がある。ニトログリセリンは ST 上昇心筋梗塞における抵抗性の虚血やうっ血性心不全、高血圧の治療のために初期の 48 時間に適応がある（エビデンスレベル B）。β ブロッカーや ACE 阻害薬が使用できない ST 上昇心筋梗塞患者の狭心症再発屋難治性心不全の治療に役立つ（エビデンスレベル B）。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン

高血圧緊急症および切迫症の診断と治療

高血圧緊急症は単に血圧が異常に高だけの状態ではなく、血圧の高度の上昇（多くは 180/120mmHg 以上）によって、脳、心、腎、大血管などの標的臓器に急性の障害が生じ進行している病態である。迅速に診断し、直ちに降圧治療を始めなければならない。緊急症には、高血圧性脳症、急性大動脈解離を合併した高血圧、肺水腫を伴う高血圧性左心不全、高度の高血圧を伴う急性冠症候群（急性心筋梗塞、不安定狭心症）、褐色細胞腫クリーゼ、子癇などが該当する。ニトログリセリン注射薬などが、治療薬として掲載されている。

肺水腫を生じた高血圧性左心不全は直ちに治療を開始する必要がある。ニトログリセリンの降圧作用がやや弱い、虚血性心疾患に伴う場合に有用である。一定の降圧が得られたあとは、ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬を中心に Ca 拮抗薬などの内服併用治療に移行する。

急性冠症候群（急性心筋梗塞、不安定狭心症）に重症高血圧が合併した場合、特に血圧上昇を伴う狭心症発作には、まず亜硝酸剤の舌下投与・口腔内噴霧を行う。急性冠症候群に高血圧が合併した場合には、降圧とともに心筋酸素需要量の減少、冠血流量の増加を図る目的でニトログリセリンを持続静注する。著明な徐脈など禁忌がなければ β 遮断薬を併用する。

急性大動脈解離は、迅速な降圧と鎮痛および絶対安静を必要とする。速やかな降圧作用のある Ca 拮抗薬（ニカルジピン、ジルチアゼム）、ニトログリセリン、ニトロプルシドと β 遮断薬を組み合わせ持続注入し、収縮期血圧を 100-120mmHg に維持することが望ましいが、降圧目標値および β 遮断薬の併用効果について明確なエビデンスはない。分枝動脈の狭窄・閉塞による末梢循環障害の有無について経時的に綿密な観察を行い、必要に応じて手術を考慮する。

慢性期大動脈解離においては、降圧目標値および降圧薬の選択について、確立されたエビデンスは少ないものの、再解離および破裂の予防を目的として引き続き厳格な血圧のコントロールが望まれる。

日本循環器学会ガイドライン

- 2) 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2008 年改訂版)
- 3) 急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドライン
- 4) 急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007 年改訂版）

5) 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2006年改訂版）

（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>

1)

<要望用法・用量について>

1)

<臨床的位置づけについて>

1)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)