

審査報告書

令和3年7月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ニトロプロ持続静注液 6 mg、同持続静注液 30 mg
[一 般 名] ニトロプルシドナトリウム水和物
[申 請 者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年2月22日
[剤形・含量] 1 アンプル中ニトロプルシドナトリウム水和物を 6 mg 又は 30 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和3年1月27日付 薬生薬審発 0127 第5号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付 薬食審査発 0915 第3号) に基づく迅速審査

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、令和3年1月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ニトロプルシドナトリウム水和物 うっ血性心不全の治療(小児)」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ニトロプルシドナトリウム水和物 高血圧性緊急症の治療(小児)」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)及び高血圧性緊急症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

手術時の低血圧維持

手術時の異常高血圧の救急処置

急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)

高血圧性緊急症

(下線部追加)

[用法及び用量]

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水和物として 0.06～0.1%（1 mL 当たり 0.6～1 mg）溶液を持続静注する。

~~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水和物として効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3 µg/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。~~

1. 手術時の低血圧維持

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水和物として 0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.5 µg/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。なお、最高投与速度は3 µg/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。

2. 手術時の異常高血圧の救急処置

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水和物として 0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.0 µg/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。なお、最高投与速度は3 µg/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。

3. 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）、高血圧性緊急症

通常、小児には1分間に体重1kg当たりニトロプルシドナトリウム水和物として 0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0 µg/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。なお、最高投与速度は10 µg/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。

（下線部追加、取消し線部削除）

審査報告

令和3年7月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ニトロプロ持続静注液 6 mg、同持続静注液 30 mg
[一 般 名] ニトロプルシドナトリウム水和物
[申 請 者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年2月22日
[剤形・含量] 1アンプル中ニトロプルシドナトリウム水和物を 6 mg 又は 30 mg 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

手術時の低血圧維持

手術時の異常高血圧の救急処置

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）高血圧性緊急症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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水和物として 0.06～0.1% (1 mL 当たり 0.6～1 mg) 溶液を持続静注する。

~~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水和物として効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3 µg/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。~~

1. 手術時の低血圧維持

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水和物として0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.5 µg/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。なお、最高投与速度は3 µg/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。

2. 手術時の異常高血圧の救急処置

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水和物として0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.0 µg/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。なお、最高投与速度は 3 µg/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。

3. 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）、高血圧性緊急症

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

（下線部追加、取消し線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	4
4. 総合評価	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ニトロプルシドナトリウム水和物を有効成分とする血管拡張薬であり、本邦においては、ニトロプロ注として 1998 年に承認された後、2007 年にニトロ持続静注液に名称変更され、2021 年現在、手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置の効能・効果で承認されている。

心不全は、心臓の器質的・機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果生じる臨床症候群と定義され、小児では先天性心疾患に伴う血行動態異常により惹起されることが多い。急性心不全治療においては血行動態の速やかな改善・安定化が必要とされ、水分管理及び呼吸管理に加え、薬物療法として、うっ血に対して利尿薬や血管拡張薬、臓器低灌流に対して強心薬、高血圧の合併に対しては血管拡張薬が使用される。

また、高血圧性緊急症は、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、腎不全等の急性の臓器障害を伴う重症高血圧であり、臓器障害を防ぐために速やかな降圧が必要とされる。一方で、急激な血圧低下は虚血をきたし、臓器障害を悪化させる可能性があることから、緊急高血圧管理では経静脈投与により降圧速度を調整しながら投与することが重要であると考えられている。

本剤と同一の製剤は海外で承認されていないが、同一有効成分を含有する製剤について、2021 年 4 月時点で、急性心不全における小児の用法・用量が米国を含む 4 カ国で、高血圧性緊急症における小児の用法・用量が米国を含む 6 カ国で承認されている。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、本薬を含有する製剤について、小児の急性のうっ血性心不全に使用する薬剤として（Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents 9th ed.、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 4 版 診断と治療社; 2019: 518-9、Am Heart J 1987; 113: 994-1005、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）等）、また小児の高血圧性緊急症の標準療法に使用すべき薬剤として（Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents 9th ed.、臨床発達心臓病学 中外医学社; 2001: 804-16、Pediatrics 2004; 114: 555-76、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）等）位置付けられている。

このような状況を踏まえ、日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会から、本剤に小児のうっ血性心不全の治療及び小児の高血圧性緊急症の治療に対する効能・効果及び用法・用量の追加に関する要望が提出された。平成 27 年 7 月 10 日開催の第 24 回検討会議において、本薬の作用機序や国内外の診療ガイドラインにおける本薬に関する記載内容等を踏まえ、本剤は医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 27 年 8 月 31 日付け医政研発 0831 第 2 号・薬生薬審発 0831 第 2 号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、令和 2 年 12 月 9 日開催の第 43 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、令和 3 年 1 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 3 年 1 月 27 日付 薬生薬審発 0127 第 5 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、公知申請の該当性に関する事前評価において、添付文書で注意喚起する必要があると判断された以下の点について、適切に対応されているものと判断する。また、米国等の添付文書と同様、最高投与速度（10 µg/kg/min）で 10 分を超えて投与しない旨を注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

- ・ 緊急時に適切な対応が取れる施設において循環器疾患治療や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で使用する
- ・ 3 µg/kg/分を超える投与速度での投与は必要最小限に留め長時間維持しない
- ・ 一酸化炭素ヘモグロビン血症が発現する可能性、投与速度に応じた適切な検査の実施と異常が認められた場合の適切な処置の必要性

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 3 年 1 月 27 日付 薬生薬審発 0127 第 5 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和 3 年 1 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

手術時の低血圧維持

手術時の異常高血圧の救急処置

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）

高血圧性緊急症

（下線部追加）

[用法・用量]

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水和物として 0.06～0.1%（1 mL 当たり 0.6～1 mg）溶液を持続静注する。

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水和物として効能・効果ごとに下

~~記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3 µg/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。~~

1. 手術時の低血圧維持

通常、成人には1分間に体重1 kg 当たりニトロプルシドナトリウム水和物として0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.5 µg/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。なお、最高投与速度は3 µg/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。

2. 手術時の異常高血圧の救急処置

通常、成人には1分間に体重1 kg 当たりニトロプルシドナトリウム水和物として0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節する。通常、2.0 µg/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。なお、最高投与速度は3 µg/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。

3. 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）、高血圧性緊急症

通常、小児には1分間に体重1 kg 当たりニトロプルシドナトリウム水和物として0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0 µg/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。なお、最高投与速度は10 µg/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。

（下線部追加、取消し線部削除）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
本剤	—	ニトロプロ持続静注液 6 mg、同持続静注液 30 mg
本薬	—	ニトロプルシドナトリウム水和物