

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）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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®持続静注液 6 mg、ニトプロ®持続静注液 30 mg	
	会社名：丸石製薬株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会	
要望内容	効能・効果	うっ血性心不全の治療（小児）
	用法・用量	<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。</p> <p><u>うっ血性心不全の治療</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>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。</u></p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考	<p>要望学会からは、国内使用実態調査の結果を踏まえ再検討した結果、以下の用法・用量が要望されている。</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。</p> <p><u>うっ血性心不全の治療</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>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</u></p>	

	度を調節する。過量投与に注意して必要最小限の投与に留め、原則として、 <u>3.0 µg/kg/分以下の投与速度で投与する。症状増悪時に限り、一時的に 3 µg/kg/分を超える投与速度で投与できるが、必要最小限の投与に留めること(ただし、上限は 10 µg/kg/分とする)。</u>
--	---

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性	<p>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、重症例では急激な血圧上昇や血行動態異常を呈し生命に重大な影響を及ぼすことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)は、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると判断した。</p>
(2) 医療上の有用性についての該当性	<p>ニトロプルシドナトリウム水和物(以下、「本薬」)は、米国、豪州において急性のうっ血性心不全に係る小児の用法・用量が承認されており、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小児の急性のうっ血性心不全に使用する薬剤として記載されていることから、「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」に該当すると判断した。</p>

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：NITROPRESS® (Hospira, Inc.) ¹⁾	
効能・効果	急性うっ血性心不全の治療
用法・用量	<p>成人及び小児における平均有効投与速度は約 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度で 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速 (0.3 µg/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推奨最高投与速度 (10 µg/kg/min) に到達するまで数分おきに漸増すること。</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。</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。</p> <p>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いずれかの状態に該当するまで投与速度を増加させることができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 推奨最高投与速度に到達した場合 <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速度及び最高速度（それぞれ 0.3 µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min）における投与速度を示している。表中の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るべきである。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>開始速度（0.3 µg/kg/min）及び最高速度（10 µg/kg/min）における 投与速度（mL/hr）</p> <table border="1" data-bbox="520 1480 1358 1917"> <thead> <tr> <th rowspan="2">濃度 患者の体重</th> <th colspan="2">200 µg/mL</th> <th colspan="2">100 µg/mL</th> <th colspan="2">50 µg/mL</th> </tr> <tr> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>kg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>10</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>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td></tr> <tr><td>30</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>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td></tr> <tr><td>50</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>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td><td>22</td><td>720</td></tr> <tr><td>70</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>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td><td>29</td><td>960</td></tr> <tr><td>90</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>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td><td>36</td><td>1200</td></tr> </tbody> </table>	濃度 患者の体重	200 µg/mL		100 µg/mL		50 µg/mL		開始	最高	開始	最高	開始	最高	kg							10	1	30	2	60	4	120	20	2	60	4	120	7	240	30	3	90	5	180	11	360	40	4	120	7	240	14	480	50	5	150	9	300	18	600	60	5	180	11	360	22	720	70	6	210	13	420	25	840	80	7	240	14	480	29	960	90	8	270	16	540	32	1080	100	9	300	18	600	36	1200
濃度 患者の体重	200 µg/mL		100 µg/mL		50 µg/mL																																																																																						
	開始	最高	開始	最高	開始	最高																																																																																					
kg																																																																																											
10	1	30	2	60	4	120																																																																																					
20	2	60	4	120	7	240																																																																																					
30	3	90	5	180	11	360																																																																																					
40	4	120	7	240	14	480																																																																																					
50	5	150	9	300	18	600																																																																																					
60	5	180	11	360	22	720																																																																																					
70	6	210	13	420	25	840																																																																																					
80	7	240	14	480	29	960																																																																																					
90	8	270	16	540	32	1080																																																																																					
100	9	300	18	600	36	1200																																																																																					
承認年月（または米国における開発の有無）	1988年8月																																																																																										

備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
6) 豪州：DBL [®] （Hospira Australia Pty Ltd） ²⁾	
効能・効果	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 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。
用法・用量	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 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度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速（0.3 µg/kg/min）から開始し、目標とする効果がみられる又は推奨最高投与速度（10 µg/kg/min）に到達するまで数分ごとに漸増す

	<p>る。</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、投与速度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。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>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速度及び最高速度（それぞれ 0.3 µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min）における投与速度を示している。表中の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るべきである。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>開始速度（0.3 µg/kg/min）及び最高速度（10 µg/kg/min）における 投与速度（mL/hr）</p> <table border="1" data-bbox="544 1131 1331 1601"> <thead> <tr> <th>容量</th> <th colspan="2">500 mL</th> <th colspan="2">1000 mL</th> </tr> <tr> <th>ニトロプルシドナトリウム量</th> <th colspan="2">50 mg</th> <th colspan="2">50 mg</th> </tr> <tr> <th>濃度</th> <th colspan="2">100 µg/mL</th> <th colspan="2">50 µg/mL</th> </tr> <tr> <th>患者体重 (kg)</th> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </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	500 mL		1000 mL		ニトロプルシドナトリウム量	50 mg		50 mg		濃度	100 µg/mL		50 µg/mL		患者体重 (kg)	開始	最高	開始	最高	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	500 mL		1000 mL																																																																				
ニトロプルシドナトリウム量	50 mg		50 mg																																																																				
濃度	100 µg/mL		50 µg/mL																																																																				
患者体重 (kg)	開始	最高	開始	最高																																																																			
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																																																																			
承認年月（または豪州における開発の有無）	1988年3月																																																																						

備考	2020年10月30日現在、DBL [®] （Hospira Australia Pty Ltd）は販売されていないが、2020年2月に Sodium Nitroprusside Medsurge（Micro Labs Pty Ltd） ³⁾ が、DBL [®] と同一の効能・効果、用法・用量で承認されている。
----	---

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、企業が実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Vasodilator therapy for congestive heart failure. (J Pediatr 1980; 96: 623-9.)⁴⁾

生後6カ月～28歳の他の標準的な治療に応答しない末期うっ血性心不全患者（6例）及び心原性ショック（1例）の患者を対象に本薬又は経口プラゾシンの治療効果を検討する非盲検非対照試験が実施された。

組み入れられた7例のうち6例に対して、本薬は0.5 µg/kg/minで開始され、平均動脈圧の5～10 mmHg低下又は臨床的な改善が得られるまで段階的に増量された。

本薬は1.1～3.5 µg/kg/minの範囲（平均2.3 µg/kg/min）で20～216時間（平均76時間）かけて投与された。

有効性について、本薬投与により6例中4例は、うっ血性心不全の症状が改善し、本薬による治療を終了し、経口プラゾシンによる治療に移行した。一方、6例中2例は、本薬に反応せず死亡した。

安全性について、6例中5例において、24時間間隔で本薬投与後最大72時間までチオシアン酸塩濃度を測定したところ、チオシアン酸塩濃度は0.60～1.89 mg/dL（平均：0.98 mg/dL）であり、毒性域（5～10 mg/dL）を超えなかった。

2) Vasodilator therapy in children: acute and chronic effects in children with left ventricular dysfunction or mitral regurgitation. (Pediatrics 1984; 73: 43-51.)⁵⁾

0.2～14.5歳の重度左室機能不全又は僧帽弁閉鎖不全の患者（13例）を対象に、本薬による血管拡張療法の急性及び慢性作用を評価する後向き研究が実施された。

心室充満圧の高い7例に対して本薬は2.0 µg/kg/minで持続投与された。なお、プラゾシン（0.05～0.10 mg/kg、1日4回）、ヒドララジン（0.25～0.5 mg/kg、1日4回）、及びカプトプリル（37.5 mg、1日3回）が、それぞれ4例、2例及び1例で併用されていた。

有効性について、本薬投与前及び投与後の心係数、1回拍出係数、肺動脈楔入圧並びに全身血管抵抗（平均値±標準誤差）は、それぞれ2.66±0.24 L/min/m²及び3.10±0.40 L/min/m²、

24.3±3.5 mL/m² 及び 25.4±5.3 mL/m²、18.5±1.9 mmHg 及び 17.8±1.8 mmHg、並びに 25.5±2.7 Wood units 及び 18.1±4.1 Wood units であり、すべての症例で本薬投与前と比較して本薬投与後に血行動態の改善がみられた。

安全性について、記載なし。

3) Use of sodium nitroprusside in neonates: efficacy and safety. (J Pediatr 1985; 106: 102-10.)⁶⁾

生後 0～28 日のショックの患者 (28 例)、生後 0～4 日の肺高血圧症の患者 (15 例)、生後 0～5 日の呼吸窮迫症候群の患者 (11 例)、及び生後 0～8 日の全身性高血圧 (3 例)・肺形成不全 (2 例) の患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

本薬は、0.1 µg/kg/min で開始され、治療効果又は副作用が認められるか、担当医によって治療が失敗したと判断されるまで、2 倍への増量が繰り返された。なお、0.1 µg/kg/min では治療効果及び副作用のいずれもみられなかったため、試験途中で本薬の開始投与速度は 0.25～0.5 µg/kg/min に変更された。

本薬はショック、肺高血圧症、呼吸窮迫症候群及び全身性高血圧・肺形成不全の患者において、それぞれ 2.0 [0.5-6.0]、1.8 [0.4-6.0]、1.4 [0.2-5.0] 及び 1.7 [0.7-3.4] µg/kg/min (中央値 [最小-最大]、以下同様) で、8 [0.1-79]、19 [2-126]、28 [2-97] 及び 10 [1-82] 時間かけて投与された。

有効性について、本薬投与による 20 bpm 以上の心拍数増加が 9 例で確認された。生存率はショック、肺高血圧症、呼吸窮迫症候群及び全身性高血圧・肺形成不全別に、それぞれ 32%、47%、82%及び 40%であった。

安全性について、血圧低下 (2 例)、心拍数増加 (9 例) 及び代謝性アシドーシス (1 例) が発現した。本薬 0.5～6 µg/kg/min (平均 3.6 µg/kg/min) の範囲で 8～97 時間 (平均 44.1 時間) 投与された 8 例において、血液中シアン化物及び血清中チオシアン酸塩は、毒性域¹⁾には達しなかった。

4) Comparison of effects of prostaglandin E₁ and nitroprusside on pulmonary vascular resistance in children after open-heart surgery. (Ann Thorac Surg 1981; 32: 563-70.)⁷⁾

生後 3 カ月～16 歳の心臓手術を受けた後に肺血管抵抗が上昇した患者 (26 例) を対象に、プロスタグランジン E₁ (以下、「PGE₁」) と本薬の有効性を比較する非盲検試験が実施された。

PGE₁ は 0.1 µg/kg/min で開始され、1.0 µg/kg/min を最高投与速度として目標血行動態変化 (平均肺動脈圧 (以下、「PAP」) 又は平均全身動脈圧 (以下、「SAP」) の減少率が 10%以上) が得られるまで投与速度を調節しながら投与された。また、PGE₁ の投与終了 30～45 分後、本薬は 1 µg/kg/min で開始され、投与速度の上限は設定せず、目標血行動態変化が得られるまで投与速度を調節しながら投与された。

¹⁾毒性域の範囲について、当該文献中に記載はないが、一般的に 5～10 mg/dL とされている¹⁶⁾。

PGE₁は0.22 [0.1-1.0] µg/kg/min、本薬は2.7 [0.59-8.7] µg/kg/min (中央値 [最小-最大])で投与された。

有効性について、本薬が投与された14例について、PGE₁又は本薬の投与直前をベースラインとした場合の投与終了時におけるSAP、PAP、右心房圧(以下、「RAP」)、左心房圧(以下、「LAP」)、心拍数、全身末梢血管抵抗係数(以下、「SVRI」)、肺血管抵抗係数(以下、「PVRI」)及び心係数(以下、「CI」)の変化量は表1のとおりであった。

表1 PGE₁及び本薬投与時の各ベースラインからの血行動態変化量

	PGE ₁	本薬
SAP (mmHg)	-13±6.7**	-11±7.2**
PAP (mmHg)	-3±8.1	-6±4.7**
RAP (mmHg)	-1±2.4	-2±2.2*
LAP (mmHg)	-1±3.4	-3±2.9**
心拍数 (bpm)	6±11.1	8±7.2**
SVRI	-6±7.4*	-5±3.8**
PVRI	-1±3.7	-1±1.6*
CI (L/min/m ²)	5±0.75*	0.2±0.33*

平均値±標準偏差、* : p<0.05、** : p<0.02 (PGE₁及び本薬投与時の投与前からの変化量の比較)

安全性について、本薬を投与された14例に有害事象は認められなかった。

5) The hemodynamic response to dopamine and nitroprusside following right atrium-plumony artery bypass (Fontan procedure) . (Ann Thorac Surg 1982; 34: 51-7.)⁸⁾

8~23歳の右心房-肺動脈バイパス手術(フォンタン手術)を受けた患者(9例)を対象に、本薬及びドパミン投与による血行動態への効果を検討する非盲検非対照試験が実施された。

9例の患者に対し、ドパミンを7.5 µg/kg/minまで増量し、増量20分後に血行動態を測定した。ドパミンを漸減して投与終了後に本薬を1.0 µg/kg/minで開始し、5.0 µg/kg/minに達する又は平均血圧が約70 mmHgに低下するまで増量し、増量20分後に血行動態を測定した。その後、本薬を1.0 µg/kg/minまで漸減し、ドパミン7.5 µg/kg/minを併用し、ドパミン併用から20分後に血行動態を測定した。

9例の患者の原疾患は、単心室症(4例)、三尖弁閉鎖症(4例)、右胸心を伴う両大血管右室起始症(1例)であった。

各症例における本薬の最高投与速度は、5.0 µg/kg/min(5例)、4.0 µg/kg/min(3例)、1.04 µg/kg/min(1例)であった。

有効性について、9例の患者に各薬剤を投与したときの血行動態パラメータの結果は表2のとおりであった。

表2 ドパミン、本薬、本薬及びドパミン併用時(各薬剤増量又は併用20分後)の血行動態パラメータ

血行動態 パラメータ	ベースライン ^a	ドパミン	本薬	本薬及びドパミン併用
RAP (mmHg)	21±4	21±3	15±3***	19±3*
LAP (mmHg)	12±5	10±5*	9±4*	10±5*
MBP ^b (mmHg)	89±12	96±11	76±12***	84±13
心拍数 (beats/min)	91±18	118±35*	95±20	120±36**
CI (L/min/m ²)	1.98±0.86	2.75±1.05***	2.57±0.78***	2.74±0.84***
SVI (ml/beat/m ²)	22±5	25±10	27±9*	25±10
SVRI (dynes sec cm ⁻⁵ /m ²)	3174±1413	2478±985	2058±687**	2058±663*
PARI ^c (dynes sec cm ⁻⁵ /m ²)	375±230	273±165*	169±132**	279±163*

平均値±標準偏差

a：術後早期の血行動態パラメータとされた。

b：平均血圧

c：肺細動脈抵抗係数

*：p<0.05（ベースラインとの比較）、**：p<0.01（ベースラインとの比較）、***：p<0.001（ベースラインとの比較）

安全性について、記載なし。

<日本における臨床試験等>

1) Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with isolated mitral regurgitation. (Am J Cardiol, 1985; 56: 351-5.)⁹⁾

3～10歳の先天性僧帽弁逆流症の小児患者（12例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

試験組入れ時までジギトキシン又は利尿剤による治療を受けていた患者をI群、投薬治療を受けていなかった患者をII群とし、本薬2μg/kg/minが静脈内に持続投与された。

有効性について、本薬投与前後の血行動態が評価され、結果は表3のとおりであった。

表3：各投与群における血行動態の推移

	I群 (5例)				II群 (7例)			
	投与前	投与後	変化率	p	投与前	投与後	変化率	p
心拍数	97±13	106±20	9	NS	95±11	116±17	22	<0.05
RAP	6±1	3±1	-50	<0.001	4±1	1±1	-75	<0.001
PCW	14±3	7±3	-50	<0.01	9±2	4±1	-56	<0.001
LVEDP	14±5	9±4	-36	NS	8±3	4±2	-50	<0.05
PAP	27±9	20±9	-26	NS	16±4	11±3	-31	<0.05
MAP	86±6	73±10	-15	<0.05	89±11	76±11	-15	<0.05
PVR	4.4±2.3	2.4±1.6	-45	NS	2.5±1.0	1.5±0.5	-40	<0.05
SVR	25±6	15±5	-40	<0.05	25±2	15±3	-40	<0.001
PAV	107±15	149±27	39	<0.05	94±19	115±25	22	NS
FSVI	34±6	47±11	38	<0.05	36±7	45±8	25	<0.05
FCI	3.3±0.5	4.9±0.9	48	<0.01	3.3±0.3	5.2±0.8	58	<0.001

平均値±標準偏差

安全性について、記載なし。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart. (J Pediatr 1985; 106: 697-706.)¹⁰⁾

うっ血性心不全治療に関する総説であり、本薬による治療方法について以下のとおり記載されている。

- ・ 小児においては重症動脈性高血圧の治療に使用され、近年では心臓血管手術を受けた乳児や小児に使用されている。心臓血管手術後、本薬の投与は通常 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始され、平均動脈圧が $10\sim 25\%$ 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。
- ・ 本薬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 PaO_2 及び pH 低下、 PaCO_2 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。
- ・ 本薬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。
- ・ 本薬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、遊離シアンは肝臓でチオシアン酸塩に変換される。過度なチオシアン酸塩濃度は疲労、嘔気、食欲不振、失見当識、異常行動をもたらす。チオシアン酸塩は血漿中濃度約 $5\sim 10 \text{ mg}/\text{dL}$ で毒性を発現し、 $20 \text{ mg}/\text{dL}$ で死と関連する。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 $20 \text{ mg}/\text{dL}$ であったときは数時間の血液透析で通常十分である。
- ・ 肝機能障害がある場合、シアン化物からチオシアン酸塩への急速な変換が阻害され、シアン化物の毒性が発現する可能性がある (シアン化物濃度 $> 200 \mu\text{g}/\text{dL}$) ことから、本薬による長期間又は早い投与速度 ($> 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) での治療は避けなければならない。
- ・ シアン化物による毒性が疑われた場合、本薬の投与は中止されるべきである。投与中止のみでは改善しない場合、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 ($10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ で 15 分間) で治療される。

2) Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. (Am Heart J 1983; 105: 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関する総説であり、うっ血性心不全に対する本薬の投与について以下のとおり記載されている。

- ・ 緊急に後負荷の軽減が必要である場合、本薬を含む血管拡張薬を静脈内投与する。

- ・ 本薬は静脈における血管容量を拡張させることで前負荷を減少させる作用がある。
- ・ 0.5～8 µg/kg/min で投与される。

3) Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. (Expert Opin Drug Saf 2009; 8: 599-602.)¹²⁾

新生児から小児における本薬の安全性について評価したところ、以下のとおりであったことが記載されている。

- ・ 肝及び腎機能不全のないうっ血性心不全を有する小児及び乳児（22例）を対象に、本薬の投与速度を平均 1.27 µg/kg/min（最高 3.1 µg/kg/min）で平均 34 時間（最大 73 時間）投与した際の安全性について、すべての患者でシアン化物量が中毒量¹には到達せず、シアン化物中毒の兆候や症状は認められなかった。
- ・ ショック又は持続性肺高血圧症の新生児（58例）を対象に、本薬を 0.5～6 µg/kg/min で投与した際の安全性について、血中のシアン化物やチオシアン酸塩の検出が可能であった 8 例において、シアン化物及びチオシアン酸塩量は中毒量には到達しなかった。
- ・ 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（4例）を対象に、本薬を 7～16 µg/kg/min で投与した際の安全性について、シアン化物やチオシアン酸塩量の増加は認められなかった。
- ・ シアン化物中毒のリスクファクターとしては①本薬の高速での投与、②本薬投与時間の長期化、③腎機能の低下した患者が挙げられる。また、薬物相互作用や若年者も、本薬によるシアン化物中毒のリスクファクターの可能性のある因子とされている。
- ・ 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ことから、シアン化物量のモニタリングの必要性については議論の余地がある。

（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 9th ed.¹³⁾

小児における拡張型うっ血性心筋症の治療として、利尿薬と血管拡張薬が第一選択薬とされる。

2) メルクマニュアル¹⁴⁾

先天性心血管異常の新生児期又は乳児期における重度の急性心不全に対する本薬の投与について、以下の投与速度が記載されている。

- ・ 本薬 0.5～3.0 µg/kg/min を静脈内投与

<日本における教科書等>

1) 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¹⁵⁾

心肺蘇生薬とその薬物療法、循環作動薬を中心とした集中治療薬とその薬物療法についてまとめられた表に、本薬について以下の記載がなされている。

- ・ 本薬の適応は体血管抵抗上昇を伴う心原性ショックである。0.1～1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、効果が得られるまで最高 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量することができる。

(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) Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. (Am Heart J 1987; 113: 994-1005.)¹⁶⁾

新生児及び小児のうっ血性心不全に対する薬物療法について以下の記載がある。

- ・ 本薬の開始投与速度は通常 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であり、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量できる。一般的に 1～3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で十分な効果が得られることが知られている。
- ・ 本薬の重篤な毒性は 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ での投与から発現することが知られている。高リスクの患者においては、常に赤血球シアン化物濃度又は血清中チオシアン濃度を測定しながら使用することが重要である。なお、毒性所見はそれぞれ 50～100 nmol/mL 及び 5～10 mg/dL の濃度であらわれる。

2) Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. (Can J Cardiol 2013; 29: 1535-52.)¹⁷⁾

小児における心不全の診断及び治療に関するガイドラインであり、以下の記載がある。

- ・ 本薬は急性心不全小児患者の心係数を改善する。
- ・ 本薬の持続投与（72 時間を超える）時にチオシアン毒性に関連する腎不全の恐れがある。
- ・ 本薬は血圧上昇を伴う血管収縮性心不全における短期間調節投与での第一選択である。
- ・ 投与速度は 0.5～4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で、最高投与速度の平均値は小児で 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、新生児で 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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）¹⁸⁾

小児の心不全に対する薬物療法について、以下の記載がある。

- ・ 本薬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。
- ・ 本薬を長期使用する場合、特に肝腎機能が低下している又は低心拍出による肝灌流が低下している患者でシアン中毒が起りやすいため、注意が必要である。

2) 小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版、日本小児循環器学会）¹⁹⁾

心不全治療薬としての本薬の投与について、以下のように記載されている。

- ・ 心筋虚血における、前負荷（静脈還流量）・後負荷の減少、冠血流の増加を目的とした硝酸薬（本薬を含む）の使用が推奨されている（Class II）。
- ・ 本薬は動静脈とも同等に拡張させ、静脈還流の減少から心臓への前負荷が減少し、心臓の仕事量が減り心筋での酸素需要が減少する。また、冠動脈の血流量が増加し、心筋への酸素供給を増加する。
- ・ 小児では、左右短絡性先天性心疾患において肺体血流比を変えずに心室充満圧を低下させることが知られている。
- ・ 一般的な用法・用量として 0.5～4 µg/kg/min。
- ・ 特徴的な有害反応として、低血圧、頭痛、シアン中毒（96 時間以上の投与、4.0 µg/kg/min 以上の投与では注意）。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

（2）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について

<日本における臨床使用実態>

1) ニトロプルシドナトリウムの小児における「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」での使用実態調査²⁰⁾

本要望にあたり、本邦での小児に対する本薬の使用実態調査（以下、「国内使用実態調査」）が日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会により実施された。

【方法】

調査実施期間は 2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日、調査実施施設は日本小児循環器学会又は日本小児麻酔学会の評議員が所属する施設のうち、2014 年～2017 年の 4 年間本薬の購入実績のある施設とされ、調査対象は急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）又は高血圧性緊急症の治療のために本薬が投与された 15 歳未満の患者とされた。

【結果】

本調査には 110 施設が参加し、回答が得られた 192 例全例が調査対象とされた。

調査対象例数のうち、急性心不全（高血圧性緊急症の併発含む）181 例の患者背景、本薬の投与状況並びに本薬の有効性及び安全性は、以下のとおりであった。

性別は男性 100 例（55.2%）、女性 81 例（44.8%）であり、投与開始時及び調査期間中の年齢はそれぞれ生後 4 週間未満が 17 例（9.4%）、生後 4 週～1 歳未満が 89 例（49.2%）、1 歳～7 歳未満が 61 例（33.7%）、7 歳～15 歳未満が 14 例（7.7%）であった。主たる罹患疾患（複数回答可）で多かったのは、心臓中隔の先天奇形 83 例（45.9%）、大型動脈・大型静脈の先天奇形 65 例（35.9%）であった。また、高血圧性緊急症の併発例は、32 例（17.7%）

であった。

本薬の投与速度は表 4 のとおりであり、開始投与速度、主たる維持投与速度、及び最高投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ $1.04 \pm 1.019 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、 $1.70 \pm 1.065 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 及び $2.44 \pm 1.525 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であった。また、本薬の投与期間は表 5 のとおりであった。

表 4 本薬の開始投与速度、主たる維持投与速度、最高投与速度

投与速度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	開始投与速度		主たる維持投与速度		最高投与速度	
	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)
<0.3	15	8.3	5	2.8	2	1.1
0.3~0.49	19	10.5	5	2.8	2	1.1
0.5	46	25.4	15	8.3	6	3.3
0.51~0.99	16	8.8	13	7.2	9	5.0
1.0	48	26.5	39	21.5	21	11.6
1.1~1.9	10	5.5	25	13.8	35	19.3
2.0	9	5.0	34	18.8	20	11.0
2.1~2.9	5	2.8	15	8.3	22	12.2
3.0	5	2.8	16	8.8	21	11.6
3.1~3.9	1	0.6	4	2.2	12	6.6
4.0~4.9	2	1.1	9	5.0	13	7.2
5.0~5.9	4	2.2	0	0.0	12	6.6
6.0~6.9	1	0.6	1	0.6	4	2.2
7.0~7.9	0	0	0	0	0	0
8.0~8.9	0	0	0	0	1	0.6
9.0~9.9	0	0	0	0	1	0.6
10	0	0	0	0	0	0

表 5 本薬の投与日数の分布

投与日数	例数 (例)	割合 (%)
1 日	39	21.5
2 日	43	23.8
3 日	25	13.8
4 日	18	9.9
5 日	15	8.3
6 日	10	5.5
7 日	5	2.8
8 日	6	3.3
9 日	7	3.9
10 日	2	1.1
11 日	2	1.1
13 日	2	1.1
14 日	2	1.1
15 日	1	0.6
18 日	1	0.6
19 日	1	0.6
20 日	1	0.6
28 日	1	0.6

本薬の有効性について、医師による「改善」、「不変」、「悪化」及び「不明」の 4 段階で評価され、症状の「改善」が 172 例 (95.0%)、「不変」が 7 例 (3.9%)、「悪化」が 0 例 (0.0%)、「不明」が 2 例 (1.1%) であった。

本薬の安全性について、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象はなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は、米国及び豪州において急性心不全に対する小児の用法・用量が承認されている。国内外で小児の急性心不全患者を対象とした本薬の無作為化二重盲験比較試験は行われていないが、外国人小児の急性心不全患者を対象とした非盲検非対照試験や後向き研究で本薬投与前と比較して投与後に血行動態や全身状態の改善が確認され、日本人小児の急性心不全患者を対象とした臨床研究においても本薬投与前と比較して投与後に血行動態の改善が確認された (5. (1) 参照)。また、これらの試験成績に基づいて作成された海外のガイドラインや教科書、及び国内ガイドラインでも本薬は小児における急性心不全の治療選択肢の一つと位置付けられている (5. (3)、(4) 参照)。

加えて、国内使用実態調査においても、本薬投与により、ほとんどの症例で急性心不全の症状が改善されたことが報告されている (6. (2) 参照)。

以上の海外の承認内容、国内外の臨床試験の成績、国内外のガイドライン及び教科書の記載並びに国内使用実態調査の結果を踏まえ、検討会議は、日本人小児の急性心不全患者での本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の臨床試験で認められた有害事象はほとんどが既承認の効能・効果で本薬を使用した際にも発現することが知られている血圧低下、心拍数増加といった有害事象であった。また、国内使用実態調査では、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

加えて、製造販売業者が収集した国内外の副作用情報 (15 歳以下の患者) のうち、既知の副作用として、過度の低血圧 (3 件)、心室性期外収縮 (1 件) 及び頻脈 (1 件) が、未知の副作用として、一酸化炭素ヘモグロビン血症 (4 件)、臨床検査値異常 (2 件) 及び中毒性表皮壊死融解症 (以下、「TEN」) (1 件) が報告された。転帰は、死亡が 1 例 (一酸化炭素ヘモグロビン血症)、未記載が 1 例 (TEN) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

死亡例も含め一酸化炭素ヘモグロビン血症 4 件が報告された文献²¹⁾では、本薬が投与された 9 例のうち、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった 5 例における本薬の投与速度は 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下であったが、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認めら

れた4例における本薬の投与速度はそれぞれ6.5、7、8及び16 µg/kg/minであったことを踏まえると、一酸化炭素ヘモグロビン血症は本薬の投与速度が早い場合に生じる可能性があると考えられる。しかしながら、死亡例については、心臓移植術後の体外式膜型人工肺（ECMO）管理下の症例であり、一酸化炭素ヘモグロビン濃度は本薬2 µg/kg/minでは正常値であったものの16 µg/kg/minで上昇したが、術後16時間後に脳死判定され呼吸管理が中止されたことにより死亡しており、一酸化炭素ヘモグロビン濃度上昇により死亡したのかは不明であったこと、及び他の3例については、本薬投与中止24時間後には一酸化炭素ヘモグロビン濃度は正常値まで回復していることを踏まえると、早い投与速度での投与を行う場合には、適切な検査の実施と異常が認められた場合の本薬投与中止が必要と考えられる。なお、TENに関しては詳細が不明であり、本薬との因果関係は明確ではない。

そのほか、本薬に特徴的な副作用であるシアン中毒について、小児に本薬を投与した文献に基づくシアン中毒に関する総説では、シアン中毒は認められなかったとされており（5.（2）参照）、国内外の臨床試験や国内使用実態調査及び国内外の小児の副作用報告においてもシアン中毒に関する有害事象又は副作用が報告されていないことを踏まえると、成人と比べて小児への投与によって懸念が高まるものではなく、成人と同様のモニタリングを行うことにより、管理が可能な毒性と考える。

以上より、小児の急性心不全の患者への本薬の投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症に加え、本薬の薬理作用の延長である血圧低下や心拍数増加が生じる可能性がある。しかしながら、既知の事象であるシアン中毒はこれまでと同様のモニタリングで管理可能と考えること、一酸化炭素ヘモグロビン血症は基本的には本薬中止により速やかに回復することから適切なモニタリングと異常時の迅速な対応で管理可能と考えること、血圧低下や心拍数増加は本薬が緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、検討会議は、日本人小児の急性心不全患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものと判断する。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、米国及び豪州において「急性心不全」に係る効能・効果で、小児に対する用法・用量が承認されている。また、国内外臨床試験成績より、本薬を投与したときの有効性及び安全性が示唆されている。加えて、これらの報告をもとに国内外の小児に対する代表的な教科書及びガイドラインで小児の急性心不全における治療選択肢の一つと位置付けられており（5.（1）、（3）、（4）参照）、国内使用実態調査において、本薬の要望内容の投与速度を含んだ投与速度で臨床上問題なく使用されている実態が確認されている（6.（2）参照）。

したがって、日本人小児における急性心不全への本薬の有効性は示されており（7.（1）参照）、安全性については、本薬投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症、血圧低下、心拍数増加といった副作用が生じる可能性があるものの、本薬は緊急時に適切

な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態や他の検査項目を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、日本人小児の急性心不全患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものとする（7. (2) 参照）。

以上より、検討会議は、日本人小児の急性心不全患者に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

小児の急性心不全患者における本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であることから（7. (3) 参照）、急性心不全に係る効能・効果を設定することが妥当と考える。日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された効能・効果は「小児におけるうっ血性心不全の治療」であるが、「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成23年3月29日付け薬食審査発0329第18号）において、基本的に「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」又は「慢性心不全」を効能・効果とするとされていること、類薬であるニトログリセリン静注薬において「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」とされていること等を踏まえると、「うっ血性心不全」ではなく、「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」と表記することが適切であると考えられる。

また、効能・効果には疾患名を表記することが適切であることから、検討会議は、効能・効果を「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」とし、小児に対する用法・用量を、用法・用量の項に記載することが適切と判断した。

(2) 用法・用量について

1) 開始投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の開始投与速度は $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である。

米国及び豪州で承認されている開始投与速度は $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であり、米国及び豪州の添付文書には本薬の安全性管理の観点から低速から投与を開始すべきであると記載されている。

複数の海外臨床試験における開始投与速度は $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{4)}$ 、 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{7), 8)}$ 、 $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{6)}$ であり、これらの報告を根拠とした米国ガイドラインでは、本薬の開始投与速度として、通常 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が推奨され¹⁶⁾、加国ガイドラインでは、推奨されている速度範囲の下限値は $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{17)}$ とされている。また、海外教科書においても、記載された速度範囲の内、最低投与速度は $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と記載されている¹⁴⁾。本邦において、教科書では本薬の開始投与速度は $0.1 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と記載されている¹⁵⁾ が、ガイドラインで

は速度範囲のうち最低投与速度は 0.5 µg/kg/min と記載されている¹⁹⁾。

国内使用実態調査では 1.0 µg/kg/min 又は 0.5 µg/kg/min で投与された患者の割合は、それぞれ 26.5% (48/181 例)、25.4% (46/181 例) とほぼ同程度で、他の投与速度と比較して高かったが、0.5 µg/kg/min 未満で投与された患者も一定程度認められた (表 4 参照)。

以上の国内外臨床試験、国内外ガイドライン及び国内使用実態調査の結果から、本薬の通常開始投与速度は、要望内容のとおり、0.5 µg/kg/min とした上で、海外承認内容及び国内使用実態調査で 0.5 µg/kg/min 未満で投与された症例がいたことも踏まえ、「年齢、症状により適宜減量する」とすることが妥当と考える。

2) 維持投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の維持投与速度は 3.0 µg/kg/min 以下である。

米国及び豪州で承認されている用法・用量では「平均有効投与速度は約 3.0 µg/kg/min」とされており、海外ガイドラインにおいては「一般的に 1~3 µg/kg/min で十分な効果が得られる」と記載されている。また、国内外臨床試験において、有効性が得られたとされる投与速度が確認できる報告においては、そのほとんどが 3 µg/kg/min 以下の投与速度で有効性が得られたことが示されている。加えて、国内使用実態調査において、主たる維持投与速度が 3.0 µg/kg/min 以下とされた患者の割合は 92.7% (178/192 例) であったこと、及び既承認の成人の用法・用量における投与の目安となる維持投与速度の記載方法を踏まえると、本薬の維持投与速度の目安として「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、それを維持できる」と記載することが妥当と考える。

3) 最高投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の最高投与速度 (国内使用実態調査の結果を踏まえ再提示されたもの) は、米国及び豪州における小児を含めた急性心不全の承認用法・用量での最高投与速度と同じ 10 µg/kg/min とされている。海外における臨床試験結果を根拠とする国外ガイドラインにおいて、小児の急性心不全の治療における本薬の最高投与速度は 10 µg/kg/min^{16), 17)} である旨、又は小児においては最高投与速度として 10 µg/kg/min まで増量できる旨記載されている。また、国内使用実態調査における最高投与速度は表 4 のとおりであり、本邦の承認用法・用量である 3 µg/kg/min を超えた症例は 23.8% (43/181 例) を占めており、効果の増強を期待して国内の教科書に記載されている 8 µg/kg/min を超える投与速度での投与が必要であった症例も、少数ではあるものの認められ、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象が認められていない。以上の実態に加え、本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて徐々に増量される薬剤であることも踏まえると、最高投与速度を海外の承認投与速度と同じ 10 µg/kg/min と設定することは可能と考える。なお、日本小児

循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された用法・用量の内容（国内使用実態調査の結果を踏まえ再提示されたもの）、本薬を一時的に高い投与速度で投与することが必要とされる場合があるものの、基本的に $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下で循環動態の管理が可能であること及び米国添付文書において最高投与速度で10分を超えて投与しない旨の注意喚起がなされていることを踏まえ、 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超える投与速度での投与は必要最小限に留め、長時間維持しないよう注意喚起する必要があると考える。

以上を踏まえ、検討会議は、以下のような用法・用量が妥当であると判断した。

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 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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、 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて用量調節する等の適切な安全管理の下で使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

また、一酸化炭素ヘモグロビン血症が報告された文献²¹⁾において、本薬の投与速度が $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下であった症例で一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった一方、本薬の投与速度が6.5、7、8及び $16\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のときに一酸化炭素ヘモグロビン血症の発現が報告されていることを踏まえると、本薬を早い速度で投与したときに一酸化炭素ヘモグロビン血症が発現する可能性があることから、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速やかな本薬の投与中止等の適切な処置の実施について、適切に注意喚起する必要があると考える(7.(2)参照)。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 : NITROPRESS® (Hospira, Inc.)
- 2) 豪州添付文書 : DBL® (Hospira Australia Pty Ltd)
- 3) 豪州添付文書 : Sodium Nitroprusside Medsurge (Micro Labs Pty Ltd)
- 4) Dillon TR, et al. Vasodilator therapy for congestive heart failure. J Pediatr. 1980; 96: 623-9.
- 5) Beekman RH, et al. Vasodilator therapy in children: acute and chronic effects in children with left ventricular dysfunction or mitral regurgitation. Pediatrics. 1984; 73: 43-51.
- 6) Benitz WE, et al. Use of sodium nitroprusside in neonates: efficacy and safety. J Pediatr. 1985; 106: 102-10.
- 7) Rubis LJ, et al. Comparison of effects of prostaglandin E1 and nitroprusside on pulmonary vascular resistance in children after open-heart surgery. Ann Thorac Surg. 1981; 32: 563-70.
- 8) Williams DB, et al. The hemodynamic response to dopamine and nitroprusside following right atrium-plumonary artery bypass (Fontan procedure). Ann Thorac Surg. 1982; 34: 51-7.
- 9) Nakano H, Ueda K, Saito A. Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with isolated mitral regurgitation. Am J Cardiol. 1985; 56: 351-5.
- 10) Friedman WF, George BL. Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart. J Pediatr. 1985; 106: 697-706.
- 11) Artman M, Parrish MD, Graham TP Jr. Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. Am Heart J. 1983; 105: 471-80.
- 12) Thomas C, Svehla L, Moffett BS. Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8: 599-602.
- 13) Allen HD, et al. Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents. 9th ed. 2016. 1283-95
- 14) メルクマニュアル <http://merckmanual.jp/mmpej/sec07/ch071/ch071c.html?qt> (最終確認日 : 2020年10月9日)
- 15) 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4版. 診断と治療社; 2019. 518-19
- 16) Artman M, Graham TP Jr. Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. Am Heart J. 1987; 113: 994-1005.
- 17) Children's Heart Failure Study Group. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. Can J Cardiol. 2013; 29: 1535-52.

- 18) 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）http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_Yasukochi.pdf（最終確認日：2020年10月9日）
- 19) 日本小児循環器学会 小児心不全薬物治療ガイドライン（平成27年改訂版） *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 2015； 31: S2.1-S2.36.
- 20) 日本小児循環器学会，日本小児麻酔学会.ニトロプルシドナトリウムの小児における「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」での使用実態調査報告書. 平成31年3月20日
- 21) Jesús López-Herce, et al. Elevated carboxyhemoglobin associated with sodium nitroprusside treatment. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1235-8.