

医薬品インタビューフォーム  
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

**血圧降下剤**  
**ニトロプルシドナトリウム水和物注射液**  
**ニトプロ<sup>®</sup>持続静注液 6mg**  
**ニトプロ<sup>®</sup>持続静注液 30mg**  
**NITOPRO<sup>®</sup>CONTINUOUS INTRAVENOUS SOLUTION**

剤形	注射剤（溶液）
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ニトプロ持続静注液 6mg： 1 アンプル 2mL 中 ニトロプルシドナトリウム水和物 6mg ニトプロ持続静注液 30mg： 1 アンプル 10mL 中 ニトロプルシドナトリウム水和物 30mg
一般名	和名：ニトロプルシドナトリウム水和物（JAN） 洋名：sodium nitroprusside hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年 3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日：1998年 5月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ <a href="https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs">https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs</a>

本 IF は 2021 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
4. 吸収	23
5. 分布	24
6. 代謝	24
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	25
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	25

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
7. 相互作用	30
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
X I. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
X II. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	43
X III. 備考	44
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	44
2. その他の関連資料	44

## 略語表

NLA 麻酔：ニューロレプト麻酔  
 NTG：ニトログリセリン  
 SNP：ニトロプルシドナトリウム水和物

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ニトロプルシドナトリウム水和物（SNP）は古くから硫化物イオン（S<sup>2-</sup>）や硫化水素イオン（SH<sup>-</sup>）の検出用試薬として使用されてきたが、1929年に血圧降下作用があることがわかった。臨床的には、1951年高血圧症に対してSNPの静脈内投与の有効性が報告<sup>1)</sup>されて以来、多くの臨床試験が行われるようになり、1962年に初めて低血圧麻酔に応用された<sup>2)</sup>。その後、米国では術中の血圧管理においてその有用性が認められ、1974年にSNPの無菌粉末製剤がFDAより承認された。

SNP水溶液は光安定性が悪く、遮光しなければ短時間で含量が低下するため、使用時に容器をアルミ箔等で確実に覆いながら投与する必要があり、本邦では医薬品として開発されなかった。しかし、本邦でもSNPは、直接血管平滑筋に作用して血管を拡張させ、作用持続時間が短い血圧調節性のよい薬剤として注目され、院内製剤として使用される例も多くみられた。

そこで、丸石製薬では製剤的な検討を加え、使用時に光に対して安定なSNP注射液「ニトロプロ注」を開発し、1998年1月21日に成人における「手術時の低血圧維持」及び「手術時の異常高血圧の救急処置」の「効能・効果」で承認を取得し、1998年5月より販売を開始した。その後、2007年3月22日に厚生労働省通知（薬食発第0602009号平成16年6月2日付「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」）に基づき、販売名を「ニトロプロ持続静注液 6mg」及び「ニトロプロ持続静注液 30mg」と変更して承認を取得した。

うっ血性心不全の治療（小児）及び高血圧性緊急症の治療（小児）の適応については、日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された。その結果、日本人小児の急性心不全患者及び日本人小児の高血圧性緊急症患者に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請<sup>注)</sup>により2021年8月25日に小児における「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」に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」が追加承認された。

注) 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤の効能又は効果は、成人における「手術時の低血圧維持」及び「手術時の異常高血圧の救急処置」及び、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」である。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (2) 本剤の血圧降下作用は強く、また、個人差も見られるので、必ず血圧と心拍数を連続的に監視しながら投与速度に注意し、慎重に投与すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由（8.5）」の項参照）
- (3) 本剤は強力な降圧作用を有するので、必ず希釈して用いること。また、調製後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。（「VIII. 11. 適用上の注意（14.1.1-14.1.2）」の項参照）
- (4) SNPは容量血管と抵抗血管の拡張により降圧作用を示す（イヌ）。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (5) 重大な副作用として、過度の低血圧（0.1～5%未満）、リバウンド現象（0.1～5%未満）、シアン中毒（頻度不明）が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状（11.1.1-11.1.3）」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤はカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の添加により、光安定性が改善された製剤である。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

うっ血性心不全の治療（小児）及び高血圧性緊急症の治療（小児）の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2021年8月に小児における「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」に対する適応が承認された。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

本剤は緊急時に適切な対応がと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こと。また、本剤の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。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由（1.1、1.3）」の項参照）

## 6. RMPの概要

該当しない（RMP 策定対象外の事例）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名 ニトプロ持続静注液 6mg、ニトプロ持続静注液 30mg

(2) 洋名 NITOPRO CONTINUOUS INTRAVENOUS SOLUTION

(3) 名称の由来 sodium nitroprusside より「ニトプロ注」と命名

厚生労働省通知（薬食発第 0602009 号平成 16 年 6 月 2 日付「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」）に基づき、2007 年に販売名を「ニトプロ持続静注液 6mg」及び「ニトプロ持続静注液 30mg」と変更。

### 2. 一般名

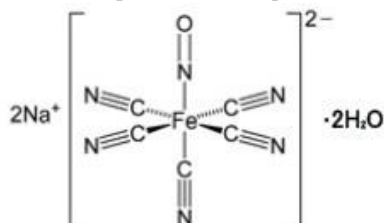
(1) 和名（命名法） ニトロプルシドナトリウム水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法） sodium nitroprusside hydrate（JAN）

(3) ステム（stem） ニトロ化合物：nitro-

### 3. 構造式又は示性式

構造式： $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_5\text{FeN}_6\text{Na}_2\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量：297.95

### 5. 化学名（命名法）又は本質 8/4

ペンタシアノニトロシル鉄酸（2-）ナトリウム二水和物  
(sodium pentacyanonitrosylferrate (2-)dihydrate)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：SNP

治験番号：MR7S1

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

暗赤色の粒状の結晶である。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

<参考>

溶媒	SNP1gを溶かすのに要した溶媒量 (mL)	溶解性
水	2.5	溶けやすい
メタノール	9.5	溶けやすい
エタノール	>10000	ほとんど溶けない
プロピレングリコール	31	やや溶けにくい
アセトン	>10000	ほとんど溶けない
オクチルアルコール	>10000	ほとんど溶けない
エーテル	>10000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

SNP を 40℃、相対湿度 75%で 8 ヶ月保存後、水分測定法（カールフィッシャー法）により水分を測定した結果、経時的な変化はほとんどみられなかった。

保存期間	0 ヶ月	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月	8 ヶ月
水分 (%)	11.2~11.3	11.5~11.7	11.2~11.4	11.2~11.5	11.4~11.7

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

明確な融点を示さなかったが、100~160℃で結晶水を失い、259℃以上で分解した。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.0~6.2 [SNP 水溶液 (1→100)]

吸光度 : SNP 水溶液 (1→150) について、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 392~396nm に吸収極大を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

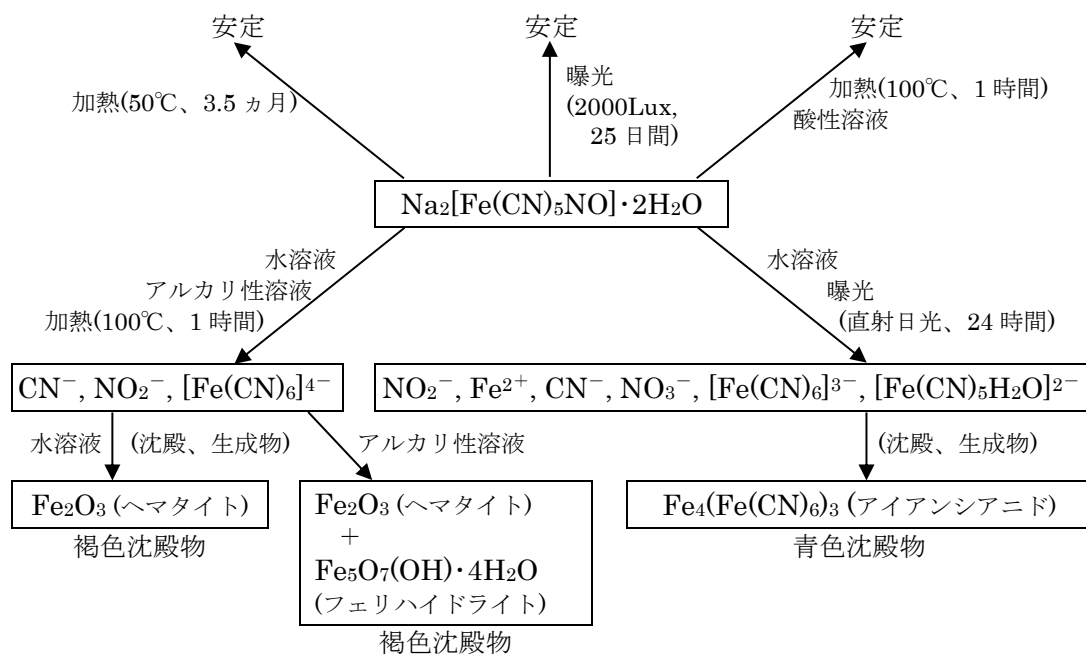
(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	50℃、暗所	3.5 ヶ月	経時的な変化は認められなかった
		40℃、暗所	8 ヶ月	経時的な変化は認められなかった
	湿度	40℃、75%R.H.、暗所	8 ヶ月	経時的な変化は認められなかった
	光	25℃、2000Lux 計 120 万 Lux・時間	ポリエチレン製容器に入れ、開栓し保存	(25 日)
長期保存試験	室温、暗所	ポリエチレン製容器に入れ、密栓し保存	39 ヶ月	経時的な変化は認められなかった

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、含量



(2) 強制分解による生成物



SNP の分解物

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) ナトリウム塩の定性反応

定量法

- 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤 (溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ニトプロ持続静注液 6mg	ニトプロ持続静注液 30mg
剤形	注射剤 (褐色アンプル)	
性状	黄褐色澄明な液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 4.5~5.5

浸透圧比 : 約 0.2 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

注射剤の容器内の特殊な気体 (窒素置換等) の有無 : なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ニトロプロ持続静注液 6mg (1 アンプル 2mL 中)	ニトロプロ持続静注液 30mg (1 アンプル 10mL 中)
有効成分	ニトロプルシドナトリウム 水和物	6mg	30mg
添加物	カルバゾクロムスルホン酸 ナトリウム水和物	1mg	5mg
	pH 調節剤	適量	適量

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

遊離鉄、遊離シアン、亜硝酸イオン、硝酸イオン、フェリシアンイオン ( $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ )、  
フェロシアンイオン ( $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ )、ペンタシアノアクアフェライトイオン ( $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{H}_2\text{O}]^{2-}$ )

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期安定性試験<sup>3)</sup>

ニトロプロ持続静注液 6mg 及びニトロプロ持続静注液 30mg の最終包装製品を用いた長期安定性試験 (遮光、10°C以下(冷蔵)、3年) の結果、全ての試験項目において規格の範囲内であった。

試験検体	保存条件	保存形態	保存期間	結果
ニトロプロ持続 静注液 6mg	遮光、10°C以下 (冷蔵)	最終包装製品 (2mL 褐色ガラスアンプル 充填品、個装箱入り)	3年	規格の範囲内 であった
ニトロプロ持続 静注液 30mg	遮光、10°C以下 (冷蔵)	最終包装製品 (10mL 褐色ガラスアンプル 充填品、個装箱入り)	3年	規格の範囲内 であった

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、  
不溶性微粒子、無菌、定量法

### (2) 加速試験<sup>4)</sup>

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速 試験	2mL 容量品	25°C、 暗所	2mL 褐色ガラスア ンプルに熔閉し、紙 箱に入れ保存	6.5 ヶ月	性状、SNP 含量に変化はな かったが、経時的に遊離シ アンの増加が認められた。
	10mL 容量品	25°C、 暗所	10mL 褐色ガラス アンプルに熔閉し、 紙箱に入れ保存	6.5 ヶ月	性状、SNP 含量に変化はな かったが、経時的に遊離シ アンの増加が認められた。

試験項目：性状、遊離シアン、含量

### (3) 苛酷試験<sup>5)</sup>

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷 試験	温度	50°C、暗所	2mL 褐色ガラスア ンプルに熔閉し、 紙箱に入れ保存	6.5 ヶ月	経時的に遊離シアンの増加 が認められ、SNP の残存率 は 93.5~95.4%であった。
	光	25°C、1000Lux	2mL 褐色ガラスア ンプルに熔閉	4 週間	経時的に遊離シアンの増加 が認められ、SNP の残存率 は 79.7~82.2%であった。

試験項目：性状、遊離シアン、含量

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### (1) 調製法

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% (1mL 当たり 0.6~1mg) 溶液とする。なお、調製後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。  
(「V. 3. 用法及び用量」「VIII. 11. 適用上の注意 (14.1.2)」の項参照)

<参考>

ニトロプロ持続静注液 6mg・30mg：薬剤希釈方法

薬剤	希釈倍率	1 アンプル 中の薬液量	希釈に必要な 5% ブドウ糖注射液量	希釈後 総液量	希釈液の SNP 濃度
ニトロプロ持続 静注液 6mg	3 倍希釈	2mL	4mL	6mL	0.1% (1mg/mL)
	4 倍希釈	2mL	6mL	8mL	0.075% (0.75mg/mL)
	5 倍希釈	2mL	8mL	10mL	0.06% (0.6mg/mL)
ニトロプロ持続 静注液 30mg	3 倍希釈	10mL	20mL	30mL	0.1% (1mg/mL)
	4 倍希釈	10mL	30mL	40mL	0.075% (0.75mg/mL)
	5 倍希釈	10mL	40mL	50mL	0.06% (0.6mg/mL)

なお、本剤はニトロプルシドナトリウム水和物として 0.3% (1mL 当たり 3mg) を含有している。(「IV. 2. 製剤の組成 (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)

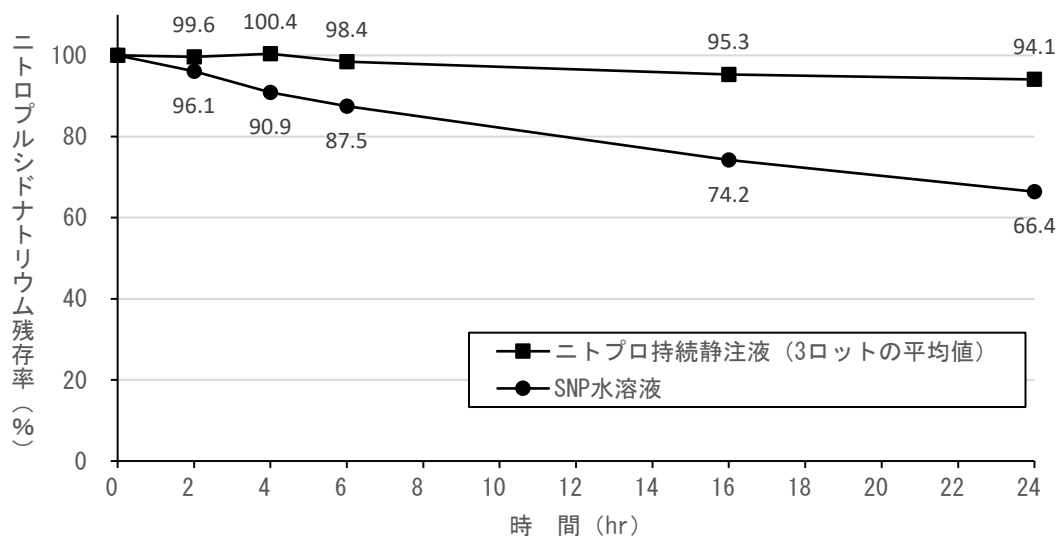
### (2) 調製後の希釈液の安定性

5 倍希釈液の光安定性試験 (1500Lux、25°C、24 時間) <sup>6)</sup>

実際の使用時を想定し、本剤を 5%ブドウ糖注射液で 5 倍希釈した液について、光に対する安定性 (1500Lux<sup>\*</sup>、25°C、24 時間) を検討した結果、外観に経時的な変化は認められず、24 時間後のニトロプルシドナトリウム水和物 (SNP) 残存率は 92.2~97.2% (3 ロットの平均値：94.1%) であった。

比較対照として行った 0.3w/v%SNP 水溶液を 5%ブドウ糖注射液で 5 倍希釈した液では、外観に経時的な変化がみられ、24 時間後の SNP 残存率は 66.4%であった。

※保存条件：JIS (日本工業規格) で手術室の照度が 750~1500Lux と規定されていることを考慮し、光の条件は 1500Lux と設定した。



SNP 残存率 [5 倍希釈液の光安定性試験 (1,500Lux、25°C、24 時間)]

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤を 5%ブドウ糖注射液で 5 倍に希釈後、1,000Lux、25°C で保存し、配合変化を確認した。 (本剤の希釈方法については、「V. 3. 用法及び用量」「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性 (1) 調製法」「VIII. 11. 適用上の注意 (14.1.1、14.1.2)」の項参照)

配合輸液	測定項目	測定時間 (時間)				
		0	2	4	6	24
5%ブドウ糖 注射液	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.01	5.00	4.98	4.98	4.98
	SNP 含量 (ppm)	609.4	618.5	608.7	607.1	591.0
	SNP 残存率 (%)	—	101.5	99.9	99.6	97.0

その他、各種輸液との配合変化については、「XIII. 備考 2. その他関連資料」（ニトロプロ持続静注液 6mg・30mg 配合変化試験）参照

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

輸液セットへの吸着性<sup>8)</sup>

本剤を 5%ブドウ糖注射液で 5 倍に希釈した液について、輸液チューブ及び輸液容器への吸着性を検討した。その結果、ポリ塩化ビニル製及びニトログリセリン(NTG)非吸着性ポリブタジエン製の輸液チューブ及び、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン及びポリプロピレン製の輸液容器において、吸着性はないと考えられた。

### (2) 包装

〈ニトロプロ持続静注液 6mg〉

2mL [10 アンプル]

〈ニトロプロ持続静注液 30mg〉

10mL [10 アンプル]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

アンプル：ガラス（褐色）

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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%（1mL 当たり 0.6～1mg）溶液を持続静注する。

##### 〈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 0.5µg/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。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。

##### 〈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 0.5µg/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。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。

〈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0.5µg/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。なお、最高投与速度は10µg/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。

〈参考〉

ニトロプロ持続静注液 6mg・30mg：薬剤希釈方法

薬剤	希釈倍率	1アンプル中の薬液量	希釈に必要な5%ブドウ糖注射液量	希釈後総液量	希釈液のSNP濃度
ニトロプロ持続静注液 6mg	3倍希釈	2mL	4mL	6mL	0.1% (1mg/mL)
	4倍希釈	2mL	6mL	8mL	0.075% (0.75mg/mL)
	5倍希釈	2mL	8mL	10mL	0.06% (0.6mg/mL)
ニトロプロ持続静注液 30mg	3倍希釈	10mL	20mL	30mL	0.1% (1mg/mL)
	4倍希釈	10mL	30mL	40mL	0.075% (0.75mg/mL)
	5倍希釈	10mL	40mL	50mL	0.06% (0.6mg/mL)

（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性（1）調製法」の項参照）

ニトロプロ持続静注液 6mg・30mg：希釈液の1時間当たりの消費量

希釈液の1時間当たりの消費量(mL) = [投与速度(µg/kg/分)×体重(kg)×希釈倍数] ÷ 50

・3倍希釈液（SNP濃度：0.1%（1mg/mL））：1時間当たりの消費量（mL）

体重(kg) \ 投与速度	5	10	15	20	30	40	60	80	100
0.5 µg/kg/分	0.15	0.3	0.45	0.6	0.9	1.2	1.8	2.4	3.0
1.0 µg/kg/分	0.3	0.6	0.9	1.2	1.8	2.4	3.6	4.8	6.0
1.5 µg/kg/分	0.45	0.9	1.35	1.8	2.7	3.6	5.4	7.2	9.0
2.0 µg/kg/分	0.6	1.2	1.8	2.4	3.6	4.8	7.2	9.6	12.0
2.5 µg/kg/分	0.75	1.5	2.25	3.0	4.5	6.0	9.0	12.0	15.0
3.0 µg/kg/分	0.9	1.8	2.7	3.6	5.4	7.2	10.8	14.4	18.0

・4倍希釈液（SNP濃度：0.075%（0.75mg/mL））：1時間当たりの消費量（mL）

体重(kg) \ 投与速度	5	10	15	20	30	40	60	80	100
0.5 µg/kg/分	0.2	0.4	0.6	0.8	1.2	1.6	2.4	3.2	4.0
1.0 µg/kg/分	0.4	0.8	1.2	1.6	2.4	3.2	4.8	6.4	8.0
1.5 µg/kg/分	0.6	1.2	1.8	2.4	3.6	4.8	7.2	9.6	12.0
2.0 µg/kg/分	0.8	1.6	2.4	3.2	4.8	6.4	9.6	12.8	16.0
2.5 µg/kg/分	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	16.0	20.0
3.0 µg/kg/分	1.2	2.4	3.6	4.8	7.2	9.6	14.4	19.2	24.0

・5倍希釈液（SNP濃度：0.06%（0.6mg/mL））：1時間当たりの消費量（mL）

体重(kg) \ 投与速度	5	10	15	20	30	40	60	80	100
0.5 µg/kg/分	0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
1.0 µg/kg/分	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0
1.5 µg/kg/分	0.75	1.5	2.25	3.0	4.5	6.0	9.0	12.0	15.0
2.0 µg/kg/分	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	16.0	20.0
2.5 µg/kg/分	1.25	2.5	3.75	5.0	7.5	10.0	15.0	20.0	25.0
3.0 µg/kg/分	1.5	3.0	4.5	6.0	9.0	12.0	18.0	24.0	30.0

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置〉

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

〈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〉

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」の用法及び用量は公知申請により承認された。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b>  <b>〈効能共通〉</b>  <b>7.1</b> 高齢者では本剤の血圧低下作用が強くあらわれることがあるので、低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[9.8.1、9.8.2 参照]  <b>7.2</b> ニトロプルシドナトリウム水和物の代謝物として生成されたシアンはさらにチオシアンに代謝されて解毒されるが、500µg/kg 以上のニトロプルシドナトリウム水和物を 2µg/kg/分より速く投与すると、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、投与速度が 2µg/kg/分を超える場合には総投与量が 500µg/kg 以上とならないように注意すること。[1.3、8.4、9.1.6、11.1.3、13.1 参照]  <b>〈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〉</b>  <b>7.3</b> 3µg/kg/分を超える投与速度での投与は重篤な副作用の発生リスクが上昇するため必要最小限に留め、長時間維持しないこと。なお、最高投与速度（10µg/kg/分）での投与は 10 分を超えないこと。[11.1.1－11.1.3 参照]</p>
---

(解説)

##### 〈効能共通〉

- 7.1 本剤の臨床試験において、高齢者（65 歳以上）の降圧維持に必要な投与速度は非高齢者に比べて遅くなり、本剤の血圧低下作用が強く表れやすいと考えられ、高齢者では低用量から投与を開始するなど慎重に投与する。また、手術時の低血圧維持における副作用発現率は高齢者で高い傾向が認められた。「Ⅷ. 6. (8) 高齢者 (9.8.1、9.8.2)」の項参照
- 7.2 シアン中毒の発現機序、症状、処置方法、予防及び回避については「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.3)」(解説)の項を参照のこと。  
 (「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 (1.3)」「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.4)」「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.6)」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.3)」「Ⅷ. 10. 過量投与 (13.1)」の項参照)

##### 〈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〉

- 7.3 本剤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、通常、3µg/kg/分以下で循環動態の管理が可能であり、3µg/kg/分を超える投与速度では重篤な副作用が発現する可能性が高いため、投与量は必要最小限に留める必要がある。「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1－11.1.3)」の項参照

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

##### 〈手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置〉

該当資料なし

##### 〈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〉

該当しない

(本剤は公知申請により、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」の効能又は効果を取得した医薬品である。)

〈参考〉

##### 〈手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置〉

試験区分 (試験の種類)	対象	症例数	目的	試験の略号
国内第Ⅰ相臨床試験 (オープン試験)	健常人	19 例	静脈内持続投与における安全性、薬理作用及び薬物動態の検討	トー 1
国内前期第Ⅱ相臨床試験 (オープン試験(漸増法))	低血圧 麻酔施 行患者	37 例	SNP の低血圧麻酔における有効性、安全性及び用法・用量の予備的検討	トー 2
国内後期第Ⅱ相臨床試験 (オープン試験)		60 例	SNP の低血圧麻酔における有効性、安全性及び用法・用量の検討	トー 3
国内第Ⅲ相比較臨床試験 (単盲検比較臨床試験)		87 例 (対照 86 例)	SNP の低血圧麻酔における有効性、安全性及び有用性をニトログリセリン (NTG) と比較検討	トー 4
国内第Ⅲ相一般臨床試験 (オープン試験)		120 例	SNP の低血圧麻酔における有効性、安全性及び有用性の検討	トー 5

試験区分（試験の種類）	対象	症例数	目的	試験の略号
国内後期第Ⅱ相臨床試験 （オープン試験）	手術時の 高血 圧対処 を要す る患者	62 例	SNP の手術時の異常高血圧対処にお ける有効性、安全性及び用法・用量の 検討	トー 6
国内第Ⅲ相比較臨床試験 （単盲検比較臨床試験）		77 例 （対照 75 例）	SNP の手術時の異常高血圧対処にお ける有効性、安全性及び有用性をニト ログリセリン(NTG)と比較検討	トー 7
国内第Ⅲ相一般臨床試験 （オープン試験）		104 例	SNP の手術時の異常高血圧対処にお ける有効性、安全性及び有用性の検討	トー 8

## (2) 臨床薬理試験

### 忍容性試験（静脈内持続投与）：国内第Ⅰ相臨床試験<sup>9)</sup>〔試験の略号：トー 1〕

健常成人男子 19 名を対象にして SNP の静脈内持続投与による安全性、薬理作用及び薬物動態を検討した。0.25、0.5、0.75、1.0、2.0 及び 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で 60 分間投与した。血圧は投与量に応じて低下し、心拍数は増加したが、投与終了後には速やかに投与前値へ回復した。自覚症状として、0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上の投与群において血管拡張作用によると考えられる顔のむくみ感、顔面潮紅、ほてり、のぼせ、鼻づまり、眼球充血等が認められ、3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 投与群の 3 例中 2 例は血圧低下によると思われる動悸、胸部圧迫感、嘔気、顔面蒼白、腹部痛がみられ投与を中止した。これらの症状は投与中止後速やかに消失した。その他の理化学的検査において本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

（注意）承認されている用法及び用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

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%（1mL 当たり 0.6～1mg）溶液を持続静注する。

#### 〈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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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。

#### 〈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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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。

#### 〈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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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。なお、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。

## (3) 用量反応探索試験

### 1) 麻酔状態への患者における用法・用量の予備的検討（対象：低血圧麻酔施行患者）

#### 国内前期第Ⅱ相試験（低血圧麻酔）<sup>10)</sup>〔試験の略号：トー 2〕

全身吸入麻酔による手術施行患者 37 例を対象に手術時の低血圧維持（低血圧麻酔）における用法・用量の予備的検討を行った。投与速度は 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ より漸増させた。明らかな降圧作用は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ より速い投与速度で認められた。低血圧維持（収縮期血圧で 80～100mmHg）は 0.25～3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲で行え、2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ までの投与速度で 83.3%の症例が低血圧維持可能であった。

目的	SNP の低血圧麻酔における有効性、安全性及び用法・用量の予備的検討
試験の種類	オープン試験（漸増法）
対象	低血圧麻酔施行患者 37 例
主な登録基準	①年齢 20～59 歳、②ASA クラスⅠ及びクラスⅡ <sup>*1</sup>

主な除外基準	①肝・腎・心機能に異常のある患者 ②先天性メトヘモグロビン血症の患者あるいはメトヘモグロビン血症を誘発する可能性のある薬物投与を受けている患者 ③脳循環不全は判明している患者※ <sup>2</sup> ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者 ⑤著しい貧血を持つ患者※ <sup>3</sup> ⑥過去1ヵ月以内に手術を受けている患者
試験方法	麻酔法：笑気+酸素+エンフルラン麻酔 用法・用量：本剤を5%ブドウ糖注射液で適宜希釈した。執刀開始後、血圧が安定した後、インフュージョンポンプ（シリンジポンプ）を用いて0.25μg/kg/分より投与を開始し、その後、収縮期血圧が80～100mmHgになるまで1～2分ごとに投与速度を速めた。以降、血圧をモニターしながら投与速度を調節した。なお、投与速度は3.0μg/kg/分（投与量として180μg/kg）を超えない範囲とした。
評価項目	降圧効果、血圧調節性、有効性、概括安全度、有用性
結果	SNPの投与速度と血圧の降下には関連性が認められ、0.5μg/kg/分より速い投与速度では血圧は投与前値に比べて明らかに降下した。低血圧維持（収縮期血圧80～100mmHg）に必要であった投与量は0.25～3.5μg/kg/分で、2.5μg/kg/分以下の投与量で83.3%の症例が目的値まで血圧を降下させることが可能であった。全例に降圧効果が認められ、血圧調節性良好率は69.4%であった。副作用は頻脈が7例（18.9%）に、PaO <sub>2</sub> 低下が2例（5.4%）に認められたが、一過性のものであった。全身吸入麻酔患者において、本剤は確実な降圧効果を示し、低血圧麻酔と同様に手術時の異常高血圧の救急処置においても十分臨床応用可能であると考えられた。

※1：ASAクラス分類：米国麻酔学会により採用されている患者の全身状態の分類

ASAクラスI：全身的疾患のない患者

ASAクラスII：軽度又は中等度の全身的疾患のある患者

※2：頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者

※3：ヘモグロビン値9g/dLを下回る患者

## 2) 手術時の低血圧維持（低血圧麻酔）における用法・用量の検討

### 国内後期第Ⅱ相試験（低血圧麻酔）<sup>1)</sup>〔試験の略号：トー3〕

全身吸入麻酔による手術施行患者60例を対象に、手術時の低血圧維持（低血圧麻酔）における用法・用量について検討を行った。開始投与速度は0.5～2.5μg/kg/分、維持投与速度は3.5μg/kg/分以下（投与量360μg/kg以下）として静脈内持続投与を行った。用量-降圧反応は0.5μg/kg/分より明らかな反応の上昇を示し、2.5μg/kg/分までの投与速度で90.0%の症例が降圧可能であった。低血圧維持は0.2～3.5μg/kg/分の範囲で行われたが、加齢に従い低くなる傾向が認められた。

目的	SNPの低血圧麻酔における有効性、安全性及び用法・用量の検討
試験の種類	オープン試験
対象	低血圧麻酔施行患者 60例
主な登録基準	①年齢20～59歳、②ASAクラスI及びクラスII※ <sup>1</sup>
主な除外基準	①肝・腎・心機能に異常のある患者 ②先天性メトヘモグロビン血症の患者あるいはメトヘモグロビン血症を誘発する可能性のある薬物投与を受けている患者 ③脳循環不全は判明している患者※ <sup>2</sup> ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者 ⑤著しい貧血を持つ患者※ <sup>3</sup> ⑥過去1ヵ月以内に手術を受けている患者
試験方法	麻酔法：全身吸入麻酔 用法・用量：本剤を5%ブドウ糖注射液で3～5倍に希釈した。執刀開始後、血圧が安定した後、0.5～2.5μg/kg/分で投与を開始し、目的値（収縮期血圧80～100mmHg）まで血圧を下げた。以降、血圧をモニターしながら投与速度を調節し、血圧を維持した。なお、原則として投与速度は3.5μg/kg/分（投与量として360μg/kg）を超えない範囲とした。



評価項目	降圧効果、血圧調節性、有効性、概括安全度、有用性
結果	本剤の降圧効果は 60 例中 58 例 (96.7%) に認められ、用量－降圧反応は 0.5µg/kg/分より上昇を示し、2.5µg/kg/分までの投与量で 90.0% (60 例中 54 例) の症例が降圧可能であった。また、ほとんどの症例 (60 例中 59 例) が 3.0µg/kg/分以下で低血圧が維持された。副作用は、PaO <sub>2</sub> 低下が 7 例 (11.7%)、頻脈が 6 例 (10.0%)、低血圧が 3 例 (5.0%) 4 件に認められたが、一過性のものであった。したがって、本剤の用量として 0.5～2.5µg/kg/分で投与を開始し、3.0µg/kg/分を超えない範囲で投与速度を調節するのが望ましいと考えられた。

※ 1 : ASA クラス分類 : 米国麻酔学会により採用されている患者の全身状態の分類

ASA クラス I : 全身的疾患のない患者

ASA クラス II : 軽度又は中等度の全身的疾患のある患者

※ 2 : 頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者

※ 3 : ヘモグロビン値 9g/dL を下回る患者

### 3) 手術時の異常高血圧の救急処置における用法・用量の検討

#### 国内後期第Ⅱ相試験 (手術時の異常高血圧の救急処置)<sup>12)</sup> [試験の略号 : トー 6]

ニューロレプト麻酔 (NLA 麻酔) による手術中に血圧が上昇した患者 62 例を対象に、手術時の異常高血圧の緊急処置における用法・用量について検討を行った。開始投与速度は 0.5～2.5µg/kg/分、維持投与速度は 3.5µg/kg/分以下 (投与量 360µg/kg 以下) として静脈内持続投与を行った。用量－降圧反応は 0.5µg/kg/分より明らかな反応の上昇を示し、2.0µg/kg/分までの投与速度で 89.1% の症例が降圧可能であった。降圧維持は 0.25～3.0µg/kg/分の範囲で行われた。

目的	SNP の手術時の異常高血圧対処における有効性、安全性及び用法・用量の検討
試験の種類	オープン試験
対象	手術時の異常高血圧対処を必要とする患者 62 例
主な登録基準	①年齢 20～59 歳、②ASA クラス I 及びクラス II <sup>※1</sup> 、 ③手術時の異常高血圧に対して治療が必要とされる患者 (収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 115mmHg 以上)
主な除外基準	①肝・腎機能に異常のある患者 <sup>※2</sup> ②先天性メトヘモグロビン血症の患者あるいはメトヘモグロビン血症を誘発する可能性のある薬物投与を受けている患者 ③脳循環不全は判明している患者 <sup>※3</sup> ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者 ⑤著しい貧血を持つ患者 <sup>※4</sup> ⑥過去 1 ヶ月以内に手術を受けている患者
試験方法	麻酔法 : NLA 麻酔 用法・用量 : 本剤を 5%ブドウ糖注射液で 3～5 倍に希釈した。0.5～2.5µg/kg/分で投与を開始し、担当医師の目標とした血圧まで下げた。以降、血圧をモニターしながら投与速度を調節し、血圧を維持した。なお、原則として投与速度は 3.5µg/kg/分 (投与量として 360µg/kg) を超えない範囲とした。
評価項目	降圧効果、血圧安定度、概括安全度、有用性
結果	本剤の降圧効果は 98.2% に認められ、用量－降圧反応は 0.5µg/kg/分より明らかに上昇を示し、2.0µg/kg/分までの投与量で 89.1% (55 例中 49 例) の症例が降圧可能であった。また、全症例が 3.0µg/kg/分以下で降圧維持することができた。副作用は、PaO <sub>2</sub> 低下が 8 例 (12.9%)、低血圧が 2 例 (3.2%)、リバウンドが 1 例 (1.6%)、代謝性アシドーシスが 1 例 (1.6%) に認められたが、一過性のものであった。したがって、本剤の用量として 0.5～2.0µg/kg/分で投与を開始し、3.0µg/kg/分を超えない範囲で投与速度を調節するのが望ましいと考えられた。

※ 1 : ASA クラス分類 : 米国麻酔学会により採用されている患者の全身状態の分類

ASA クラス I : 全身的疾患のない患者

ASA クラス II : 軽度又は中等度の全身的疾患のある患者

※ 2 : 手術時の異常高血圧に対して治療が必要とされる患者では心臓血管系の手術が多いため、心機能に異常のある患者は除外としなかった。

※3：頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者

※4：ヘモグロビン値 9g/dL を下回る患者

(注意) 承認されている用法及び用量(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

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% (1mL 当たり 0.6～1mg) 溶液を持続静注する。

#### 〈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 0.5µg/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。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。

#### 〈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 0.5µg/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。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。

#### 〈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 0.5µg/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。なお、最高投与速度は 10µg/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。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 〈手術時の低血圧維持〉

##### 国内第Ⅲ相比較試験(低血圧麻酔)<sup>13)</sup> [試験の略号：トー4]

全身吸入麻酔による手術施行患者 173 例を対象に、ニトロプルシドナトリウム水和物(SNP、87 例)あるいはニトログリセリン(NTG、86 例)の静脈内持続投与を行った。SNP は 0.5µg/kg/分の投与速度で開始し、原則として 3.0µg/kg/分を超えない範囲で血圧を調節した。降圧効果(「下降」以上)は SNP で 98.9%、NTG で 89.3%、血圧調節性(「良い」以上)は SNP で 86.0%、NTG で 53.6%であり、いずれも SNP が統計的に有意に優れていた。SNP の副作用は、87 例中 2 例(2.3%)にみられ、PaO<sub>2</sub> 低下及び ECG 異常が各 1 例であった。

目的	SNP の低血圧麻酔における有効性、安全性及び有用性を NTG と比較検討
試験の種類	単盲検比較臨床試験
対象	低血圧麻酔施行患者 173 例 (SNP 87 例、NTG 86 例)
主な登録基準	①年齢 30～59 歳 <sup>*1)</sup> 、②ASA クラス I 及びクラス II <sup>*2)</sup>
主な除外基準	①肝・腎・心機能に異常のある患者 ②先天性メトヘモグロビン血症の患者あるいはメトヘモグロビン血症を誘発する可能性のある薬物投与を受けている患者 ③脳循環不全は判明している患者 <sup>*3)</sup> ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者 ⑤硝酸、亜硝酸エステル系薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者 ⑥著しい貧血を持つ患者 <sup>*4)</sup> ⑦過去 1 ヶ月以内に手術を受けている患者
試験方法	麻酔法：全身吸入麻酔 用法・用量： ①SNP 投与群：5%ブドウ糖注射液で 3～5 倍に希釈した。執刀開始後、血圧が安定した後、インフュージョンポンプ(シリンジポンプ)にて 0.5µg/kg/分より静脈内持続投与を開始し、段階的に投与速度を速め、目的値(収縮期血圧 80～100mmHg)まで血圧を下げた。以降、血圧をモニターしながら投与速度を調節し、血圧

	を維持した。なお、原則として投与速度は 3.0 $\mu$ g/kg/分を超えない範囲で血圧を調節した。(以下、SNP 群) ②NTG 投与群：5%ブドウ糖注射液で 2~5 倍に希釈した。執刀開始後、血圧が安定した後、インフュージョンポンプ（シリンジポンプ）にて 1.0 $\mu$ g/kg/分より静脈内持続投与を開始し、段階的に投与速度を速め、目的値（収縮期血圧 80~100mmHg）まで血圧を下げた。以降、血圧をモニターしながら投与速度を調節し、血圧を維持した。(以下、NTG 群)																					
評価項目	降圧効果、血圧調節性、有効性、概括安全度、有用性																					
結果	患者背景：解析採用例数は 171 例（SNP 群 87 例、NTG 群 84 例）で、いずれの項目においても有意な偏りは認められなかった。ただし、SNP 群 1 例で併用薬違反事例があり、血圧調節性、有効性、有用性の評価項目は除外され 86 例とした。																					
	降圧効果：																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価基準 投与群</th> <th>速やかに下降</th> <th>下降</th> <th>下降せず</th> <th>合計</th> <th>降圧率 （「下降」以上）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SNP 群</td> <td>43 例 (49.4%)</td> <td>43 例 (49.4%)</td> <td>1 例 (1.1%)</td> <td>87 例</td> <td>86/87 例 (98.9%)</td> </tr> <tr> <td>NTG 群</td> <td>27 例 (32.1%)</td> <td>48 例 (57.1%)</td> <td>9 例 (10.7%)</td> <td>84 例</td> <td>75/84 例 (89.3%)</td> </tr> </tbody> </table>	評価基準 投与群	速やかに下降	下降	下降せず	合計	降圧率 （「下降」以上）	SNP 群	43 例 (49.4%)	43 例 (49.4%)	1 例 (1.1%)	87 例	86/87 例 (98.9%)	NTG 群	27 例 (32.1%)	48 例 (57.1%)	9 例 (10.7%)	84 例	75/84 例 (89.3%)			
	評価基準 投与群	速やかに下降	下降	下降せず	合計	降圧率 （「下降」以上）																
	SNP 群	43 例 (49.4%)	43 例 (49.4%)	1 例 (1.1%)	87 例	86/87 例 (98.9%)																
	NTG 群	27 例 (32.1%)	48 例 (57.1%)	9 例 (10.7%)	84 例	75/84 例 (89.3%)																
	[検定方法及び検定結果] 同等性検定： $\Delta$ 上乗せ方式による ( $\Delta=0.05$ , $\alpha=0.05$ 片側検定) $U_1=4.068$ , $p<0.0001$ 信頼区間 (0.025~0.166) [降圧率差の 90%信頼区間] Wilcoxon 2 標本検定 $z=2.800$ , $p=0.005$																					
	血圧調節性：																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価基準 投与群</th> <th>極めて良い</th> <th>良い</th> <th>やや良い</th> <th>悪い</th> <th>合計</th> <th>調節性良好率 （「良い」以上）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SNP 群</td> <td>27 例 (31.4%)</td> <td>47 例 (54.7%)</td> <td>10 例 (11.6%)</td> <td>2 例 (2.3%)</td> <td>86 例</td> <td>74/86 例 (86.0%)</td> </tr> <tr> <td>NTG 群</td> <td>9 例 (10.7%)</td> <td>36 例 (42.9%)</td> <td>25 例 (29.8%)</td> <td>14 例 (16.7%)</td> <td>84 例</td> <td>45/84 例 (53.6%)</td> </tr> </tbody> </table>	評価基準 投与群	極めて良い	良い	やや良い	悪い	合計	調節性良好率 （「良い」以上）	SNP 群	27 例 (31.4%)	47 例 (54.7%)	10 例 (11.6%)	2 例 (2.3%)	86 例	74/86 例 (86.0%)	NTG 群	9 例 (10.7%)	36 例 (42.9%)	25 例 (29.8%)	14 例 (16.7%)	84 例	45/84 例 (53.6%)
	評価基準 投与群	極めて良い	良い	やや良い	悪い	合計	調節性良好率 （「良い」以上）															
SNP 群	27 例 (31.4%)	47 例 (54.7%)	10 例 (11.6%)	2 例 (2.3%)	86 例	74/86 例 (86.0%)																
NTG 群	9 例 (10.7%)	36 例 (42.9%)	25 例 (29.8%)	14 例 (16.7%)	84 例	45/84 例 (53.6%)																
[検定方法及び検定結果] 同等性検定： $\Delta$ 上乗せ方式による ( $\Delta=0.05$ , $\alpha=0.05$ 片側検定) $U_1=5.331$ , $p<0.0001$ 信頼区間 (0.204~0.445) [調節性良好率差の 90%信頼区間] Wilcoxon 2 標本検定 $z=5.001$ , $p=0.0001$																						
有効性：																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価基準 投与群</th> <th>極めて有効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> <th>合計</th> <th>有効率 （「有効」以上）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SNP 群</td> <td>39 例 (45.3%)</td> <td>37 例 (43.0%)</td> <td>9 例 (10.5%)</td> <td>1 例 (1.2%)</td> <td>86 例</td> <td>76/86 例 (88.4%)</td> </tr> <tr> <td>NTG 群</td> <td>21 例 (25.0%)</td> <td>29 例 (34.5%)</td> <td>25 例 (29.8%)</td> <td>9 例 (10.7%)</td> <td>84 例</td> <td>50/84 例 (59.5%)</td> </tr> </tbody> </table>	評価基準 投与群	極めて有効	有効	やや有効	無効	合計	有効率 （「有効」以上）	SNP 群	39 例 (45.3%)	37 例 (43.0%)	9 例 (10.5%)	1 例 (1.2%)	86 例	76/86 例 (88.4%)	NTG 群	21 例 (25.0%)	29 例 (34.5%)	25 例 (29.8%)	9 例 (10.7%)	84 例	50/84 例 (59.5%)	
評価基準 投与群	極めて有効	有効	やや有効	無効	合計	有効率 （「有効」以上）																
SNP 群	39 例 (45.3%)	37 例 (43.0%)	9 例 (10.5%)	1 例 (1.2%)	86 例	76/86 例 (88.4%)																
NTG 群	21 例 (25.0%)	29 例 (34.5%)	25 例 (29.8%)	9 例 (10.7%)	84 例	50/84 例 (59.5%)																
[検定方法及び検定結果] 同等性検定： $\Delta$ 上乗せ方式による ( $\Delta=0.05$ , $\alpha=0.05$ 片側検定) $U_1=5.037$ , $p<0.0001$ 信頼区間 (0.172~0.405) [有効率差の 90%信頼区間] Wilcoxon 2 標本検定 $z=4.120$ , $p=0.0001$																						
概括安全度：																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価基準 投与群</th> <th>安全</th> <th>やや問題ありうる</th> <th>問題ありうる</th> <th>重大な問題ありうる</th> <th>合計</th> <th>安全率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SNP 群</td> <td>82 例 (94.3%)</td> <td>3 例 (3.4%)</td> <td>1 例 (1.1%)</td> <td>1 例 (1.1%)</td> <td>87 例</td> <td>82/87 例 (94.3%)</td> </tr> <tr> <td>NTG 群</td> <td>73 例 (86.9%)</td> <td>4 例 (4.8%)</td> <td>5 例 (6.0%)</td> <td>2 例 (2.4%)</td> <td>84 例</td> <td>73/84 例 (86.9%)</td> </tr> </tbody> </table>	評価基準 投与群	安全	やや問題ありうる	問題ありうる	重大な問題ありうる	合計	安全率	SNP 群	82 例 (94.3%)	3 例 (3.4%)	1 例 (1.1%)	1 例 (1.1%)	87 例	82/87 例 (94.3%)	NTG 群	73 例 (86.9%)	4 例 (4.8%)	5 例 (6.0%)	2 例 (2.4%)	84 例	73/84 例 (86.9%)	
評価基準 投与群	安全	やや問題ありうる	問題ありうる	重大な問題ありうる	合計	安全率																
SNP 群	82 例 (94.3%)	3 例 (3.4%)	1 例 (1.1%)	1 例 (1.1%)	87 例	82/87 例 (94.3%)																
NTG 群	73 例 (86.9%)	4 例 (4.8%)	5 例 (6.0%)	2 例 (2.4%)	84 例	73/84 例 (86.9%)																

有用性：	評価基準 投与群	極めて 有用	有用	やや 有用	無用	禁使用	合計	有用率 (「有用」以上)
	SNP 群	37 例 (43.0%)	38 例 (44.2%)	9 例 (10.5%)	2 例 (2.3%)	0 例 (0%)	86 例	75/86 例 (87.2%)
	NTG 群	20 例 (23.8%)	28 例 (33.3%)	23 例 (27.4%)	13 例 (15.5%)	0 例 (0%)	84 例	48/84 例 (57.1%)

[検定方法及び検定結果]  
Wilcoxon 2 標本検定 z=4.144, p=0.0001

副作用：SNP 群の副作用は、87 例中 2 例 (2.3%) にみられ、PaO<sub>2</sub> 低下及び ECG 異常が各 1 例であった。NTG 群の副作用は、84 例中 6 例 (7.1%) にみられ、PaO<sub>2</sub> 低下及び頻脈が各 3 例であった。

※1：国内後期第Ⅱ相試験で 30 歳未満の症例が少数例 (9 例) であったため、比較試験という検証的な試験の性質を考慮して年齢の下限は 30 歳とした。

※2：ASA クラス分類：米国麻酔学会により採用されている患者の全身状態の分類

ASA クラスⅠ：全身的疾患のない患者

ASA クラスⅡ：軽度又は中等度の全身的疾患のある患者

※3：頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者

※4：ヘモグロビン値 9g/dL を下回る患者

### 国内第Ⅲ相一般臨床試験 (低血圧麻酔) <sup>14)</sup> [試験の略号：トー 5]

低血圧麻酔施行患者 120 例を対象に、0.5～2.5μg/kg/分で投与を開始し、原則として 3.0μg/kg/分を超えない範囲で静脈内持続投与を行い、血圧を維持した。降圧効果 (「下降」以上) は 96.6%、血圧調節性 (「良い」以上) は 84.0%であった。副作用は 120 例中 10 例 (8.3%) にみられ、すべて PaO<sub>2</sub> 低下であった。

目的	SNP の低血圧麻酔における有効性、安全性及び有用性の検討												
試験の種類	オープン試験												
対象	低血圧麻酔施行患者 120 例												
主な登録基準	①年齢 16～74 歳 <sup>※1</sup> 、②ASA クラスⅠ及びクラスⅡ <sup>※2</sup>												
主な除外基準	①肝・腎・心機能に異常のある患者 ②先天性メトヘモグロビン血症の患者あるいはメトヘモグロビン血症を誘発する可能性のある薬物投与を受けている患者 ③脳循環不全は判明している患者 <sup>※3</sup> ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者 ⑤著しい貧血を持つ患者 <sup>※4</sup> ⑥過去 1 ヶ月以内に手術を受けている患者												
試験方法	麻酔法：吸入麻酔、NLA 麻酔、吸入麻酔と NLA 麻酔の併用 用法・用量：本剤を 5%ブドウ糖注射液で 3～5 倍に希釈した。執刀開始後、血圧が安定した後、インフュージョンポンプ (シリンジポンプ) を用いて 0.5～2.5μg/kg/分で静脈内持続投与を開始し、目的値 (収縮期血圧 80～100mmHg) まで血圧を下げた。以降、血圧をモニターしながら投与速度を調節した。なお、原則として投与速度は 3.0μg/kg/分を超えない範囲で調節した。												
評価項目	降圧効果、血圧調節性、有効性、概括安全度、有用性												
結果	患者背景： <table border="1"> <tr> <td>性別</td> <td>男：46 例 (38.3%)、女：74 例 (61.7%)</td> </tr> <tr> <td>年齢</td> <td>平均±標準偏差：48.4±13.3 歳 (16～73 歳) (このうち 65 歳以上の症例：17 例 (14.2%))</td> </tr> <tr> <td>ASA 分類</td> <td>ASAⅠ：79 例 (65.8%)、ASAⅡ：41 例 (34.2%)</td> </tr> <tr> <td>手術分類</td> <td>体表手術：42 例 (35.0%)、顔面頸部手術：26 例 (21.7%)、四肢・骨・関節手術：23 例 (19.2%)、頭部手術：18 例 (15.0%)、開腹術：9 例 (7.5%)、その他：2 例 (1.7%)</td> </tr> <tr> <td>麻酔法</td> <td>吸入麻酔：92 例 (76.7%)、吸入麻酔+NLA 麻酔：22 例 (18.3%)、NLA 麻酔：6 例 (5.0%)</td> </tr> <tr> <td>手術時間</td> <td>平均±標準偏差：230.4±158.4 (分)</td> </tr> </table> 吸入麻酔薬の濃度変更が 1 例に認められ、降圧作用への影響が示	性別	男：46 例 (38.3%)、女：74 例 (61.7%)	年齢	平均±標準偏差：48.4±13.3 歳 (16～73 歳) (このうち 65 歳以上の症例：17 例 (14.2%))	ASA 分類	ASAⅠ：79 例 (65.8%)、ASAⅡ：41 例 (34.2%)	手術分類	体表手術：42 例 (35.0%)、顔面頸部手術：26 例 (21.7%)、四肢・骨・関節手術：23 例 (19.2%)、頭部手術：18 例 (15.0%)、開腹術：9 例 (7.5%)、その他：2 例 (1.7%)	麻酔法	吸入麻酔：92 例 (76.7%)、吸入麻酔+NLA 麻酔：22 例 (18.3%)、NLA 麻酔：6 例 (5.0%)	手術時間	平均±標準偏差：230.4±158.4 (分)
性別	男：46 例 (38.3%)、女：74 例 (61.7%)												
年齢	平均±標準偏差：48.4±13.3 歳 (16～73 歳) (このうち 65 歳以上の症例：17 例 (14.2%))												
ASA 分類	ASAⅠ：79 例 (65.8%)、ASAⅡ：41 例 (34.2%)												
手術分類	体表手術：42 例 (35.0%)、顔面頸部手術：26 例 (21.7%)、四肢・骨・関節手術：23 例 (19.2%)、頭部手術：18 例 (15.0%)、開腹術：9 例 (7.5%)、その他：2 例 (1.7%)												
麻酔法	吸入麻酔：92 例 (76.7%)、吸入麻酔+NLA 麻酔：22 例 (18.3%)、NLA 麻酔：6 例 (5.0%)												
手術時間	平均±標準偏差：230.4±158.4 (分)												

<p>唆されたため、評価判定は概括安定度のみを採用した。(降圧効果、          血圧調節性、有効性及び有用性の評価は除外され 119 例とした。)</p>							
降圧効果：							
評価基準	速やかに 下降	下降	下降 せず	合計	降圧率 (「下降」以上)		
SNP	79 例 (66.4%)	36 例 (30.3%)	4 例 (3.4%)	119 例	115/119 例 (96.6%)		
血圧調節性：							
評価基準	極めて 良い	良い	やや 良い	悪い	合計	調節性良好率 (「良い」以上)	
SNP	58 例 (48.7%)	42 例 (35.3%)	17 例 (14.3%)	2 例 (1.7%)	119 例	100/119 例 (84.0%)	
有効性：							
評価基準	極めて 有効	有効	やや 有効	無効	合計	有効率 (「有効」以上)	
SNP	73 例 (61.3%)	31 例 (26.1%)	11 例 (9.2%)	4 例 (3.4%)	86 例	104/119 例 (87.4%)	
概括安全度：							
評価基準	安全	やや問題 ありうる	問題あ りうる	重大な問題 ありうる	合計	安全率	
SNP	106 例 (88.3%)	7 例 (5.8%)	6 例 (5.0%)	1 例 (0.8%)	120 例	106/120 例 (88.3%)	
有用性：							
評価基準	極めて 有用	有用	やや 有用	無用	禁使用	合計	有用率 (「有用」以上)
SNP	64 例 (53.8%)	35 例 (29.4%)	14 例 (11.8%)	6 例 (5.0%)	0 例 (0%)	119 例	99/119 例 (83.2%)
副作用：副作用は 120 例中 10 例 (8.3%) にみられ、すべて PaO <sub>2</sub> 低下であった。							

※1：低血圧麻酔は若年層でも施行されるため、年齢の下限は 16 歳、上限は「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に 74 歳とした。

※2：ASA クラス分類：米国麻酔学会により採用されている患者の全身状態の分類

ASA クラス I：全身的疾患のない患者

ASA クラス II：軽度又は中等度の全身的疾患のある患者

※3：頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者

※4：ヘモグロビン値 9g/dL を下回る患者

#### 〈手術時の異常高血圧の救急処置〉

##### 国内第Ⅲ相比較試験（手術時の異常高血圧の救急処置）<sup>15)</sup> [試験の略号：トー 7]

ニューロレプト麻酔(NLA麻酔)による手術中に血圧が上昇した患者 152 例を対象に、SNP (77 例) あるいは NTG (75 例) の静脈内持続投与を行った。SNP は 0.5µg/kg/分の投与速度で開始し、投与速度を調節し目標血圧を維持した。降圧効果(「下降」以上)は SNP で 98.7%、NTG で 94.6%であり、同等であった。また、血圧安定度(「良好」以上)は SNP で 83.1%、NTG で 79.7%であり、差はなかった。SNP の副作用は、77 例中 17 例 (22.1%) にみられ、PaO<sub>2</sub>低下が 15 例、リバウンドが 3 例であった。

目的	SNP の手術時の異常高血圧対処における有効性、安全性及び有用性を NTG と比較検討
試験の種類	単盲検比較臨床試験
対象	手術時の異常高血圧対処を必要とする患者 152 例 (SNP 77 例、NTG 75 例)
主な登録基準	①年齢 30～59 歳 <sup>※1</sup> 、②ASA クラス I 及びクラス II <sup>※2</sup> 、 ③手術時の異常高血圧に対して治療が必要とされる患者 (収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 115mmHg 以上)
主な除外基準	①肝・腎機能に異常のある患者 <sup>※3</sup> ②先天性メトヘモグロビン血症の患者あるいはメトヘモグロビン血

	症を誘発する可能性のある薬物投与を受けている患者 ③脳循環不全は判明している患者 <sup>*4</sup> ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者 ⑤硝酸、亜硝酸エステル系薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者 ⑥著しい貧血を持つ患者 <sup>*5</sup> ⑦過去1ヵ月以内に手術を受けている患者																											
試験方法	麻酔法：NLA 麻酔 用法・用量： ①SNP 投与群：5%ブドウ糖注射液で3～5倍に希釈した。インフュージョンポンプ（シリンジポンプ）を用いて0.5μg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与を開始し、段階的に投与速度を速め、目標とする血圧にまで下げた。以後、血圧をモニターしながら投与速度を調節し、血圧を維持した。なお、原則として投与速度は3.0μg/kg/分を超えない範囲で血圧を調節した。（以下、SNP 群） ②NTG 投与群：5%ブドウ糖注射液で2～5倍に希釈した。インフュージョンポンプ（シリンジポンプ）を用いて0.5μg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与を開始し、段階的に投与速度を速め、目標とする血圧にまで下げた。以後、血圧をモニターしながら投与速度を調節し、血圧を維持した。（以下、NTG 群）																											
評価項目	降圧効果、血圧安定度、有効性、概括安全度、有用性																											
結果	患者背景：解析採用例数は152例（SNP 群 77例、NTG 群 75例）で、いずれの項目においても有意な偏りは認められなかった。ただし、降圧過程で試験中止となったNTG 群の1例は概括安全度以外の評価を「判定不能」とした。																											
	降圧効果： <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価基準 投与群</th> <th>著明 下降</th> <th>下降</th> <th>下降 傾向</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> <th>判定 不能</th> <th>合計</th> <th>降圧率* （「下降」以上）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SNP 群</td> <td>69例 (89.6%)</td> <td>7例 (9.1%)</td> <td>1例 (1.3%)</td> <td>0例 (0%)</td> <td>0例 (0%)</td> <td>0例</td> <td>77例</td> <td>76/77例 (98.7%)</td> </tr> <tr> <td>NTG 群</td> <td>66例 (88.0%)</td> <td>4例 (5.3%)</td> <td>2例 (2.7%)</td> <td>2例 (2.7%)</td> <td>0例 (0%)</td> <td>1例 (1.3%)</td> <td>75例</td> <td>70/74例 (94.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*降圧率：判定不能を除く          [検定方法及び検定結果]          同等性検定：Δ上乗せ方式による（Δ=0.05, α=0.05 片側検定）  <math>U_1=3.162, p=0.0008</math>          信頼区間（-0.020～0.102）[降圧率差の90%信頼区間]</p>	評価基準 投与群	著明 下降	下降	下降 傾向	不変	上昇	判定 不能	合計	降圧率* （「下降」以上）	SNP 群	69例 (89.6%)	7例 (9.1%)	1例 (1.3%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例	77例	76/77例 (98.7%)	NTG 群	66例 (88.0%)	4例 (5.3%)	2例 (2.7%)	2例 (2.7%)	0例 (0%)	1例 (1.3%)	75例	70/74例 (94.6%)
	評価基準 投与群	著明 下降	下降	下降 傾向	不変	上昇	判定 不能	合計	降圧率* （「下降」以上）																			
	SNP 群	69例 (89.6%)	7例 (9.1%)	1例 (1.3%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例	77例	76/77例 (98.7%)																			
NTG 群	66例 (88.0%)	4例 (5.3%)	2例 (2.7%)	2例 (2.7%)	0例 (0%)	1例 (1.3%)	75例	70/74例 (94.6%)																				
血圧安定度： <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価基準 投与群</th> <th>極めて 良好</th> <th>良好</th> <th>ほぼ 良好</th> <th>不良</th> <th>判定 不能</th> <th>合計</th> <th>安定率* （「良好」以上）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SNP 群</td> <td>32例 (41.6%)</td> <td>32例 (41.6%)</td> <td>10例 (13.0%)</td> <td>3例 (3.9%)</td> <td>0例 (0%)</td> <td>77例</td> <td>64/77例 (83.1%)</td> </tr> <tr> <td>NTG 群</td> <td>28例 (37.3%)</td> <td>31例 (41.3%)</td> <td>12例 (16.0%)</td> <td>3例 (4.0%)</td> <td>1例 (1.3%)</td> <td>75例</td> <td>59/74例 (79.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*血圧安定度：判定不能を除く          [検定方法及び検定結果]          同等性検定：Δ上乗せ方式による（Δ=0.05, α=0.05 片側検定）  <math>U_1=1.329, p=0.092</math> N.S.(有意差なし)          信頼区間（-0.083～0.151）[安定率差の90%信頼区間]</p>	評価基準 投与群	極めて 良好	良好	ほぼ 良好	不良	判定 不能	合計	安定率* （「良好」以上）	SNP 群	32例 (41.6%)	32例 (41.6%)	10例 (13.0%)	3例 (3.9%)	0例 (0%)	77例	64/77例 (83.1%)	NTG 群	28例 (37.3%)	31例 (41.3%)	12例 (16.0%)	3例 (4.0%)	1例 (1.3%)	75例	59/74例 (79.7%)				
評価基準 投与群	極めて 良好	良好	ほぼ 良好	不良	判定 不能	合計	安定率* （「良好」以上）																					
SNP 群	32例 (41.6%)	32例 (41.6%)	10例 (13.0%)	3例 (3.9%)	0例 (0%)	77例	64/77例 (83.1%)																					
NTG 群	28例 (37.3%)	31例 (41.3%)	12例 (16.0%)	3例 (4.0%)	1例 (1.3%)	75例	59/74例 (79.7%)																					
有効性： <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価基準 投与群</th> <th>極めて 有効</th> <th>有効</th> <th>やや 有効</th> <th>無効</th> <th>悪化</th> <th>判定 不能</th> <th>合計</th> <th>有効率* （「有効」以上）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SNP 群</td> <td>60例 (77.9%)</td> <td>13例 (16.9%)</td> <td>4例 (5.2%)</td> <td>0例 (0%)</td> <td>0例 (0%)</td> <td>0例</td> <td>77例</td> <td>73/77例 (94.8%)</td> </tr> <tr> <td>NTG 群</td> <td>55例 (73.3%)</td> <td>10例 (13.3%)</td> <td>7例 (9.3%)</td> <td>2例 (2.7%)</td> <td>0例 (0%)</td> <td>1例 (1.3%)</td> <td>75例</td> <td>65/74例 (87.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*有効率：判定不能を除く          [検定方法及び検定結果]          同等性検定：Δ上乗せ方式による（Δ=0.05, α=0.05 片側検定）</p>	評価基準 投与群	極めて 有効	有効	やや 有効	無効	悪化	判定 不能	合計	有効率* （「有効」以上）	SNP 群	60例 (77.9%)	13例 (16.9%)	4例 (5.2%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例	77例	73/77例 (94.8%)	NTG 群	55例 (73.3%)	10例 (13.3%)	7例 (9.3%)	2例 (2.7%)	0例 (0%)	1例 (1.3%)	75例	65/74例 (87.8%)	
評価基準 投与群	極めて 有効	有効	やや 有効	無効	悪化	判定 不能	合計	有効率* （「有効」以上）																				
SNP 群	60例 (77.9%)	13例 (16.9%)	4例 (5.2%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例	77例	73/77例 (94.8%)																				
NTG 群	55例 (73.3%)	10例 (13.3%)	7例 (9.3%)	2例 (2.7%)	0例 (0%)	1例 (1.3%)	75例	65/74例 (87.8%)																				

$U_1=2.629, p=0.004$ 信頼区間 (-0.019~0.158) [有効率差の 90%信頼区間]								
概括安全度：								
評価基準 投与群	全く問題ない	やや問題ありうる	問題ありうる	重大な問題ありうる	判定不能	合計	安全率	
SNP 群	60 例 (77.9%)	10 例 (13.0%)	6 例 (7.8%)	1 例 (1.3%)	0 例 (0%)	77 例	60/77 例 (77.9%)	
NTG 群	59 例 (78.7%)	12 例 (16.0%)	4 例 (5.3%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	75 例	59/75 例 (78.7%)	
有用性：								
評価基準 投与群	極めて有用	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	合計	有用率 (「有用」以上)
SNP 群	47 例 (61.0%)	19 例 (24.7%)	10 例 (13.0%)	1 例 (1.3%)	0 例 (0%)	0 例	77 例	66/77 例 (85.7%)
NTG 群	44 例 (58.7%)	17 例 (22.7%)	11 例 (14.7%)	2 例 (2.7%)	0 例 (0%)	1 例 (1.3%)	75 例	61/74 例 (82.4%)
*有用率：判定不能を除く [検定方法及び検定結果] Wilcoxon 2 標本検定 $z=0.336, p=0.737$ N.S.(有意差なし)								
副作用：SNP 群の副作用は、77 例中 17 例 (22.1%) にみられ、PaO <sub>2</sub> 低下が 15 例、リバウンドが 3 例であった。NTG 群の副作用は、75 例中 16 例 (21.3%) にみられ、PaO <sub>2</sub> 低下が 16 例、上室性不整脈が 1 例であった。								

※1：国内後期第Ⅱ相試験で 30 歳未満の症例が少数例 (2 例) であったため、比較試験という検証的な試験の性質を考慮して年齢の下限は 30 歳とした。

※2：ASA クラス分類：米国麻酔学会により採用されている患者の全身状態の分類

ASA クラスⅠ：全身的疾患のない患者

ASA クラスⅡ：軽度又は中等度の全身的疾患のある患者

※3：手術時の異常高血圧に対して治療が必要とされる患者では心臓血管系の手術が多いため、心機能に異常のある患者は除外としなかった。

※4：頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者

※5：ヘモグロビン値 9g/dL を下回る患者

### 国内第Ⅲ相一般臨床試験 (手術時の異常高血圧の救急処置) <sup>16)</sup> [試験の略号：トー 8]

手術中に血圧が上昇した患者 104 例を対象に、0.3~2.0 $\mu$ g/kg/分で静脈内持続投与を開始し、投与速度を調節し目標血圧を維持した。降圧効果 (「下降」以上) は 95.2%、血圧安定度 (「良好」以上) は 77.9%であった。副作用は、104 例中 5 例 (4.8%) にみられ、PaO<sub>2</sub> 低下が 4 例、リバウンドが 1 例であった。

目的	SNP の手術時の異常高血圧対処における有効性、安全性及び有用性の検討
試験の種類	オープン試験
対象	手術時の異常高血圧対処を必要とする患者 104 例
主な登録基準	①年齢 16~74 歳 <sup>※1</sup> 、②ASA クラスⅠ及びクラスⅡ <sup>※2</sup> ③手術時の異常高血圧に対して治療が必要とされる患者 (収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 115mmHg 以上)
主な除外基準	①肝・腎機能に異常のある患者 <sup>※3</sup> ②先天性メトヘモグロビン血症の患者あるいはメトヘモグロビン血症を誘発する可能性のある薬物投与を受けている患者 ③脳循環不全は判明している患者 <sup>※4</sup> ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者 ⑤著しい貧血を持つ患者 <sup>※5</sup> ⑥過去 1 ヶ月以内に手術を受けている患者
試験方法	麻酔法：吸入麻酔、NLA 麻酔、吸入麻酔と NLA 麻酔の併用など 用法・用量：本剤を 5%ブドウ糖注射液で 5 倍希釈した。インフュージョンポンプ (シリンジポンプ) を用いて 0.5~2.0 $\mu$ g/kg/分で静脈内持続投与を開始し、目標とする血圧にまで血圧を下げた。以後、血圧をモニターしながら投与速度を調節し、血圧を維持した。なお、原則として投与速度は 3.0 $\mu$ g/kg/分を超えない範囲で血

	圧を調節した。							
評価項目	降圧効果、血圧安定度、有効性、概括安全度、有用性							
結果	患者背景：							
	性別	男：54例 (51.9%)、女：50例 (48.1%)						
	年齢	平均±標準偏差：59.7±11.2歳 (18~76歳) (このうち65歳以上の症例：44例 (42.3%))						
	ASA分類	ASA I：25例 (24.0%)、ASA II：79例 (76.0%)						
	手術分類	顔面頸部手術：34例 (32.7%)、開腹術：32例 (30.8%)、 四肢・骨・関節手術：11例 (10.6%)、頭部手術：9例 (8.7%)、 体表手術(乳房切除術)：8例 (7.7%)、その他：10例 (9.6%)						
	麻酔法	吸入麻酔：57例 (54.8%)、TIVA*：23例 (22.2%)、 NLA：13例 (12.5%)、吸入+NLA：10例 (9.6%)、 その他：1例 (1.0%)						
	術前高血 圧合併症	あり：55例 (52.9%)、なし：49例 (47.1%)						
	*TIVA：完全静脈麻酔							
	降圧効果：							
	評価基準	著明 下降	下降	下降 傾向	不変	上昇	判定 不能	合計
SNP	84例 (80.8%)	15例 (14.4%)	3例 (2.9%)	2例 (1.9%)	0例 (0%)	0例	104例	99/104例 (95.2%)
血圧安定度：								
評価基準	極めて 良好	良好	ほぼ 良好	不良	判定 不能	合計	安定率 (「良好」以上)	
SNP	59例 (56.7%)	22例 (21.2%)	14例 (13.5%)	9例 (8.7%)	0例 (0%)	104例	81/104例 (77.9%)	
有効性：								
評価基準	極めて 有効	有効	やや 有効	無効	悪化	判定 不能	合計	有効率 (「有効」以上)
SNP	76例 (73.1%)	16例 (15.4%)	9例 (8.7%)	3例 (2.9%)	0例 (0%)	0例	104例	92/104例 (88.5%)
概括安全度：								
評価基準	全く問 題ない	やや問題 ありうる	問題あ りうる	重大な問題 がありうる	判定 不能	合計	安全率	
SNP	98例 (94.2%)	4例 (3.8%)	1例 (1.0%)	1例 (1.0%)	0例 (0%)	104例	98/104例 (94.2%)	
有用性：								
評価基準	極めて 有用	有用	やや 有用	無用	禁使用	判定 不能	合計	有用率 (「有用」以上)
SNP	74例 (71.2%)	17例 (16.3%)	9例 (8.7%)	4例 (3.8%)	0例 (0%)	0例	104例	91/104例 (87.5%)
副作用：副作用は、104例中5例(4.8%)にみられ、PaO <sub>2</sub> 低下が4例、 リバウンドが1例であった。								

※1：手術時の異常高血圧は若年層でも発現するため、年齢の下限は16歳、上限は「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に74歳とした。

※2：ASAクラス分類：米国麻酔学会により採用されている患者の全身状態の分類

ASAクラスI：全身的疾患のない患者

ASAクラスII：軽度又は中等度の全身的疾患のある患者

※3：手術時の異常高血圧に対して治療が必要とされる患者では心臓血管系の手術が多いため、心機能に異常のある患者は除外としなかった。

※4：頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者

※5：ヘモグロビン値9g/dLを下回る患者

## 2) 安全性試験 該当資料なし



## (5) 患者・病態別試験

### 75歳未満の高齢者

手術患者を対象にして行われた臨床試験において、手術時の低血圧維持における主投与速度の平均は高齢者（65歳以上）で1.14 $\mu$ g/kg/分、非高齢者で1.45 $\mu$ g/kg/分と高齢者で遅かった。手術時の異常高血圧の救急処置においても、主投与速度の平均は高齢者で0.65 $\mu$ g/kg/分、非高齢者で1.36 $\mu$ g/kg/分と高齢者で遅かった。

また、手術時の低血圧維持の臨床試験において、高齢者にPaO<sub>2</sub>低下等の副作用発現率が高い傾向が認められた。（「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照）

（なお、75歳以上の高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。）

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### 〈手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置〉

##### 使用成績調査

本剤の使用実態下における副作用・感染症の発現状況の把握、安全性及び有効性に影響を与える要因の検討等を目的として、平成10年（1998年）8月から平成14年（2002年）7月まで実施し、国内89施設より1,667例を収集した。症例の抽出は連続調査方式により実施した。

安全性解析対象症例1,621例における副作用発現症例率は、8.3%（135/1,621例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現症例率（臨床検査値異常を除く）14.3%（78/547例）より高い傾向は認めなかった。有効性解析対象症例1,594例の有効率（本剤のみで目的とする血圧に達した症例（「下降」と判定）の割合）は89.8%（1,432/1,594例）であった。使用目的別の有効率は、「手術時の低血圧維持」群88.6%（970/1,095例）、「手術時の異常高血圧の救急処置」群92.6%（462/499例）であり、それぞれ承認時までの臨床試験における有効率83.7%（252/301例）並びに91.2%（165/181例）と比べて低い傾向は認めなかった。

##### 特別調査：小児を対象とした調査

承認前の臨床試験において、小児患者に対する十分な検討を行っていなかったことから、小児患者における安全性、有効性等の適正使用情報の検出又は確認を目的として、15歳以下の小児患者を対象とした特別調査を、平成10年（1998年）10月から平成14年（2002年）7月まで実施し、国内3施設より27例を収集した。

小児（15歳以下）については、15歳以下の小児を対象とした特別調査により収集した27例及び使用成績調査から小児症例として抽出した17例の計44例を併せて検討した。契約症例数違反により1例を除外し、43例を安全性解析対象症例とした。小児症例における副作用発現症例率は7.0%（3/43例）であり、使用成績調査における小児以外の症例における副作用発現症例率8.3%（133/1,604例）との間に有意差は認めなかった（年齢不明の1例は除く）。

市販後調査における副作用等の発現状況については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (2)」(◆副作用頻度一覧表 「ニトプロ持続静注液」承認時・市販後調査における副作用等の発現状況) 参照

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ニトログリセリン

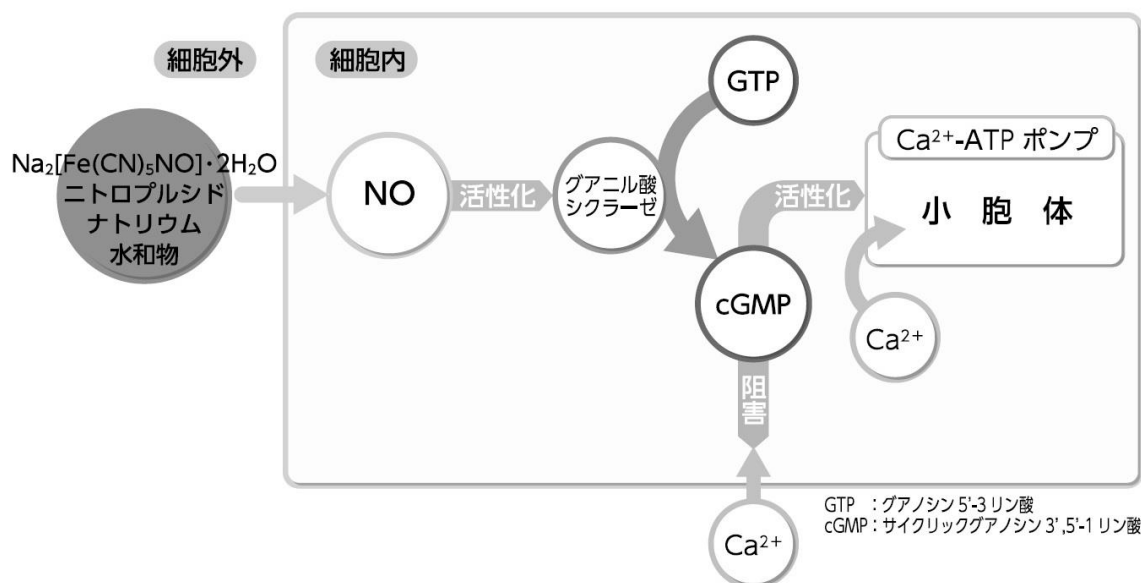
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ニトロプルシドナトリウム水和物（SNP）の降圧作用は直接血管平滑筋を弛緩させることで得られ、血管内皮の有無に依存せず、容量血管と抵抗血管の両方に作用する。SNPの血管平

滑筋弛緩の機序は SNP より遊離した一酸化窒素 (NO) が cyclic GMP の生合成酵素であるグアニル酸シクラーゼを活性化させて cyclic GMP を産生し、これが筋小胞体の Ca<sup>2+</sup>ポンプを活性化して細胞内の Ca<sup>2+</sup>濃度を低下させていると考えられる<sup>17),18)</sup>。



SNP の作用機序

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 作用機序

#### ①血管平滑筋弛緩作用 : *in vitro* (各種摘出血管)<sup>17)</sup>

各種摘出血管に対して SNP は作用濃度に応じた弛緩作用を示し、NO と親和性の高い酸化ヘモグロビンの添加で抑制された。また、可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害剤の添加では、ヒト、サル、イヌでは抑制されず、ラット、モルモットでは抑制された。

#### ②血管平滑筋弛緩作用 : *in vitro* (ウサギ摘出血管)<sup>18)</sup>

ウサギ血管の SNP による弛緩作用は可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害剤の添加で抑制されなかった。cGMP 分解酵素阻害剤の添加で増強、Ca<sup>2+</sup>ポンプ ATPase 阻害剤の添加で抑制された。

### 2) 循環動態に及ぼす影響<sup>19)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP を 1,3,10 $\mu$ g/kg/分の投与速度で 120 分間静脈内持続投与すると、容量血管拡張の指標となる心拍出量及び抵抗血管拡張の指標となる総末梢血管抵抗は、SNP 投与により有意に低下した。したがって、SNP の降圧作用は、容量血管と抵抗血管を拡張させることに起因していると考えられた。

### 3) 人為低血圧効果<sup>20)-23)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP を 0.75~10 $\mu$ g/kg/分の投与速度で 1 時間静脈内持続投与すると、SNP 投与直後より血圧は速やかに低下し、投与量に応じた降圧効果が得られ、投与終了後は投与前血圧に速やかに回復した。また、セボフルラン麻酔下のラット、ウサギ並びにニューロレプト (NLA) 麻酔下のウサギを用いた試験においても同様の効果が認められた。

### 4) 抗高血圧効果<sup>24)</sup>

セボフルラン麻酔下の高血圧自然発症ラット (SHR) に SNP を 1.5~6.0 $\mu$ g/kg/分の投与速度で 1 時間静脈内持続投与すると、SNP 投与直後より血圧は速やかに低下し、投与量に応じた降圧効果が得られた。

### 5) 主要臓器循環

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP を 1~10 $\mu$ g/kg/分の投与速度で 30 分~2 時間静脈内持続投与した時、脳、心、腎、肝の各主要臓器循環に問題となる影響は認められなかった<sup>23),25)</sup>。

#### ①脳<sup>23)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP 1, 3, 10 $\mu$ g/kg/分の各投与速度で 30 分間ずつ段階的に増加させて静脈内持続投与すると、脳血管抵抗は有意に低下したが、脳血流量及び脳酸素消費量の変化は認められなかった。

#### ②心臓 (冠循環)<sup>23)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP 1, 3, 10 $\mu$ g/kg/分の各投与速度で 30 分間ずつ段階的に増加させて静脈内持続投与すると、冠血管抵抗、冠血流量及び心筋酸素消費量は減少

する傾向を示したが、冠血流量の減少と心筋酸素消費量の減少には正の相関関係が認められ、その回帰直線の傾きはほぼ 1.0 に近かった。

③腎<sup>23)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP 1、3、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の各投与速度で 30 分間ずつ段階的に増加させて静脈内持続投与すると、腎血管抵抗は減少したが、腎血流量の変化は認められなかった。

④肝臓<sup>25)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP 1、3、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 120 分間静脈内持続投与すると、門脈血流量の減少傾向が認められたが、肝酸素供給量及び肝酸素消費量に変化はなく、酸素の需給バランスは保持された。また、肝逸脱酵素の変化も見られなかった。

<参考>

脳圧<sup>26)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP 1、3、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 20 分間静脈内持続投与すると、脳圧は投与直後から有意に上昇し、投与 1~2 分後で最高値に達した後、減少した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

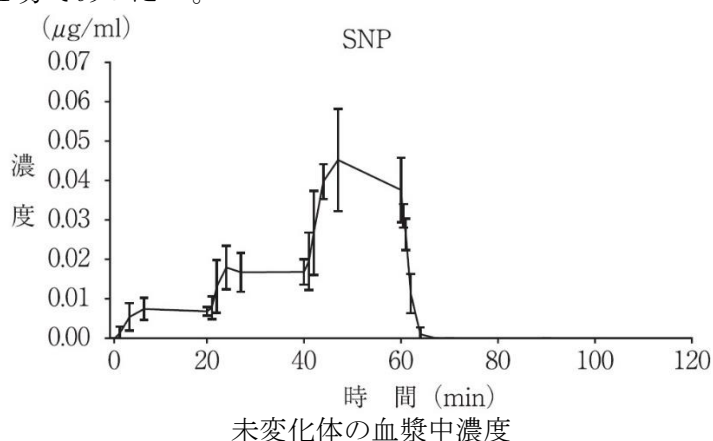
### 1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健常人 6 例に 0.5、1.0 及び 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を各 20 分間ずつ投与し、1 時間静脈内持続投与した時、未変化体の血漿中濃度は投与速度の増加に伴って上昇し、投与終了後は速やかに減少した。半減期は約 1 分であった<sup>27)</sup>。



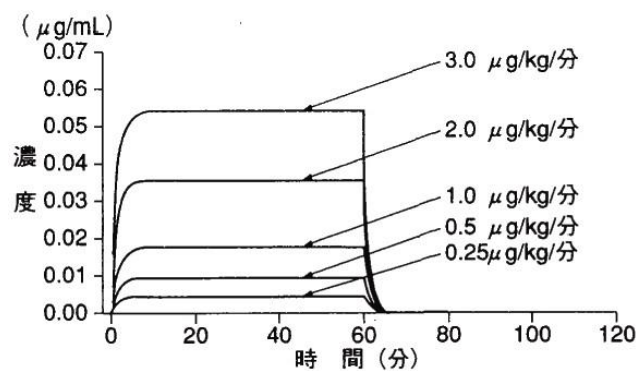
0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 終了時の濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 終了時の濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 終了時の濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (min. sec)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ )
0.0068 $\pm$ 0.0011	0.0168 $\pm$ 0.0032	0.0376 $\pm$ 0.0082	1m02s $\pm$ 0m15s	1.278 $\pm$ 0.200

平均値 $\pm$ 標準偏差

<参考>

未変化体の血漿中濃度 (シミュレーション)<sup>27)</sup>

健常人 6 例に 0.5、1.0 及び 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を各 20 分間ずつ 1 時間静脈内持続投与した時の未変化体の血漿中濃度の実測値から、0.25、0.5、1.0、2.0 及び 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の各濃度を 1 時間静脈内持続投与した場合のシミュレーションによる未変化体の血漿中濃度の推移を下図に示す。



(n=6、平均±標準偏差)  
未変化体の血漿中濃度 (シミュレーション)

### (3) 中毒域

ニトロプルシドナトリウム水和物の代謝物として生成されたシアンはさらにチオシアンに代謝されて解毒されるが、**500μg/kg** 以上のニトロプルシドナトリウム水和物を **2μg/kg/分** より速く投与すると、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、投与速度が **2μg/kg/分** を超える場合には総投与量が **500μg/kg** 以上とならないように注意すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.2)」の項参照)

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

薬効薬理試験で、本剤は吸入麻酔剤及び降圧剤に相互作用が認められた。

また、手術時に使用されるβ遮断薬 (エスモロール塩酸塩) との併用にて、ニトロプルシドナトリウムの降圧効果が増強されるとの報告がある。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

$Ke=0.705/分$  (n=6、0.1~2.0μg/kg/分漸増法、実測値)<sup>27)</sup>

### (4) クリアランス

$CL_{tot}=56.3mL/kg/分$  (n=6、0.1~2.0μg/kg/分漸増法)<sup>27)</sup>

### (5) 分布容積

$Vd=107.6mL/kg$  (n=6、0.1~2.0μg/kg/分漸増法)<sup>27)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

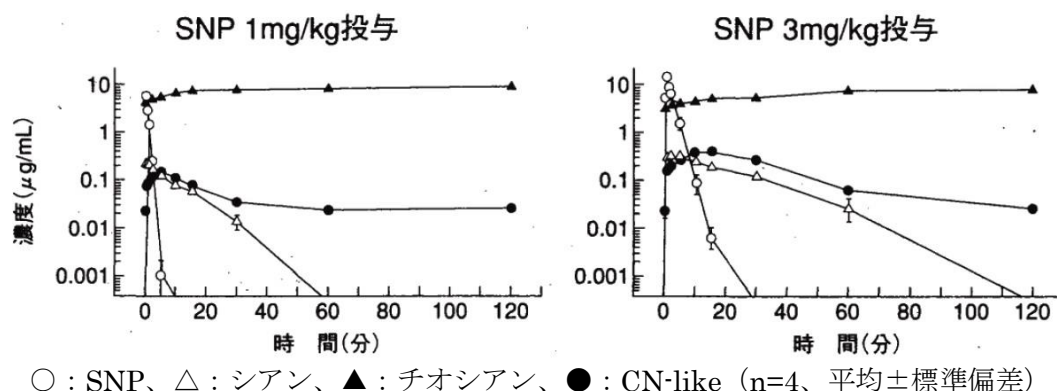
該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし (ヒト)

<参考><sup>28)</sup>

ラットに **SNP 1, 3mg/kg** を静脈内単回投与した時、血漿中の未変化体濃度は投与後速やかに減少し、投与直後より、代謝物としてシアン、チオシアン及び未同定代謝物 **CN-like** が認められた。シアンは投与直後に最高濃度に達した後、速やかに減少した。**CN-like** はシアンよりやや遅れて最高濃度に達した後、投与 2 時間後にはほぼ投与前値に減少した。チオシアンは投与 8 時間後で最高に達した後、緩やかに減少した。



## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし (ヒト)

<参考><sup>29)</sup>

ラット (n=3) に  $^{14}\text{C}$ -SNP 1mg/kg を静脈内単回投与した時の組織内放射能濃度は、中枢神経系で最も低く、投与後 8 時間では血漿中濃度 1835ng/mL の 4~7%であった。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし (ヒト)

<参考><sup>29)</sup>

妊娠 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -SNP 1mg/kg を静脈内単回投与した時の投与 15 分後に、母動物の子宮、卵巣及び胎盤に母体血漿中濃度 2780ng/mL の 34~60%が認められた。胎児、胎児組織 (血液、大脳、心、肺、肝、腎) および羊水はいずれも母体血漿中濃度の 15%以下であった。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし (ヒト)

<参考><sup>29)</sup>

分娩後 12 日目の哺育中ラットに  $^{14}\text{C}$ -SNP 1mg/kg を静脈内単回投与した時の乳汁中放射能濃度は、投与 8 時間後に最高濃度 988ng/mL を示し、以後血漿と同様の推移で緩慢に消失した。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし (ヒト)

<参考><sup>29)</sup>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -SNP 1mg/kg を静脈内単回投与した時の組織内放射能濃度は、投与 5 分後に大動脈、血液及び腎、次いで、肺、肝、骨髄、皮膚、胃で高濃度に認められた。その後、胃を除いては大きな増加を認めず、緩やかに減少した。胃では 8 時間後には最も高濃度である 7496 ng/mL となり、その後緩やかに減少した。60 日後にはほとんどの組織で消失したが、皮膚での減少速度が最も遅かった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清 83.1~84.7% (*in vitro*, n=3, SNP 濃度 0.1~3.0μg/mL)<sup>30)</sup>

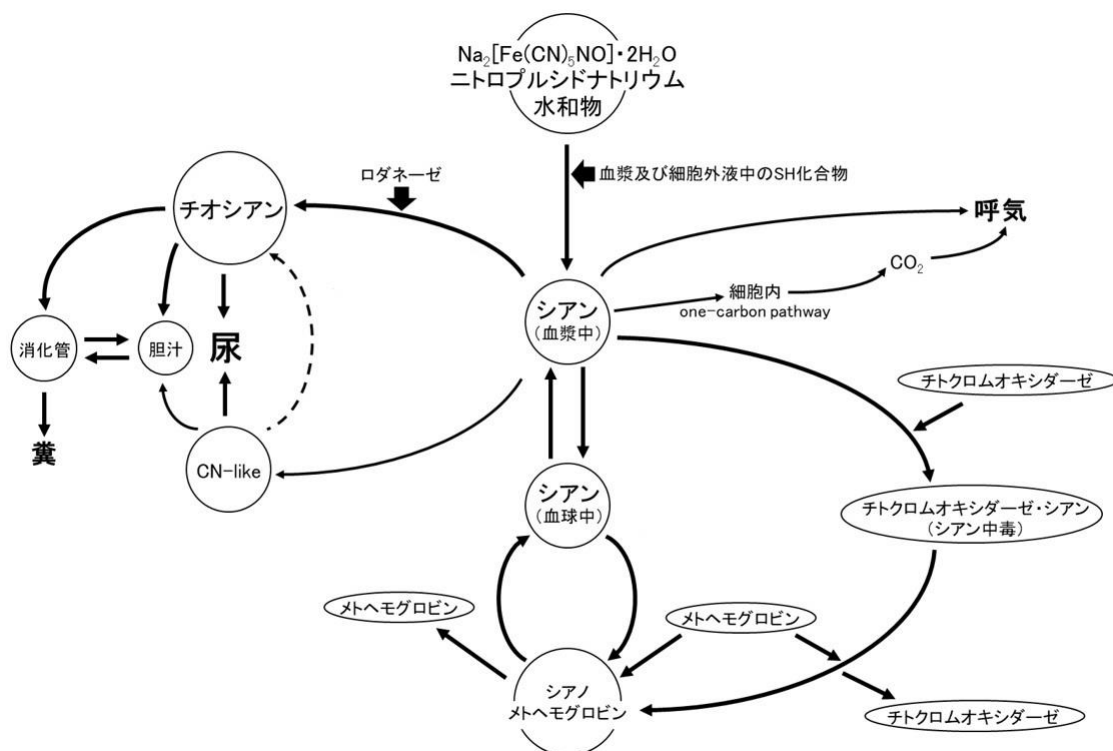
## 6. 代謝

代謝物としてシアンが生成されたが、更に速やかに生体内に存在するチオシアンに代謝され、シアンの半減期は約 12 分であった<sup>27)</sup>。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

SNP の代謝経路には不明な点も多いが、まず血漿及び細胞外液中に存在する SH 化合物などの還元性物質により、非酵素的に代謝されてシアンを遊離する<sup>31)</sup>。シアンの一部は速やかに血球中に移行し、赤血球中でメトヘモグロビンと結合して毒性の低いシアノメトヘモグロビンとなるが、血漿中の大部分のシアンは、肝細胞などに存在するロダナーゼの作用によって体内の硫黄供与体と反応し、毒性の低いチオシアンになる。また、シアンの一部は直接呼気中に排泄されるか、細胞内の one-carbon pathway に取り込まれ、 $\text{CO}_2$  に代謝される<sup>32)</sup>。チオシアンは主として尿中に排泄されるが、胆汁中にも排泄され、また、直接消化管 (主として胃内) に排泄される。これら消化管に排泄されたチオシアンの多くは再吸収され、腸肝循

環すると考えられる。なお、CN-like の構造式などについては明らかにされていない。



SNP の推定代謝経路

<参考> 33)

ラットに  $^{14}\text{C}$ -SNP 1mg/kg を静脈内単回投与した時、未変化体は投与 5 分後には検出されず、速やかに体内で代謝された。血漿、血球、尿及び胆汁中の代謝物としてシアン、チオシアン及び未同定代謝物 CN-like が認められた。シアンと CN-like は血漿中及び血球中で投与直後に増加した後、速やかに減少し、排泄も速やかであった。チオシアンは血漿中から緩やかに減少し、排泄も緩慢であった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ロダナーゼ

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

未変化体及びシアンの尿中排泄は認められず、チオシアンの尿中排泄量の増加が認められた 27)。

<参考> 29)

ラットに  $^{14}\text{C}$ -SNP 1mg/kg を静脈内単回投与した時、放射性物質の累積排泄率は投与 22 日後で尿中 40.7%、糞中 11.7%、呼気中 10.0%であり、総排泄率は 62.4%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 本剤は緊急時に適切な対応がと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こと。
- 1.2 本剤の投与により過度の低血圧が急激にあらわれることがあり、場合によっては死に至る可能性があるため、必ず血圧を連続的にモニター（観血的動脈圧測定等）しながら、慎重に投与すること。[8.5、11.1.1、13.1 参照]
- 1.3 本剤の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。[7.2、8.4、9.1.6、11.1.3、13.1 参照]

#### (解説)

- 1.1 本剤を投与する際に発現する副作用を適切に管理するため、緊急時に適切な対応がとれる施設及び医師の下で使用すること。
- 1.2 本剤の血圧降下作用は強く、また、個人差も見られるので、過度の低血圧を避けるため、必ず血圧を連続的にモニター（観血的動脈圧測定等）しながら、投与速度に注意し、慎重に投与する必要がある。海外で血圧のモニターを怠った患者において過度の低血圧が強くあらわれることにより非可逆性の虚血性障害や、場合によっては死亡に至る可能性があること報告されており、臨床試験でも過度の低血圧の発現が認められている。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由（8.5）」「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状（11.1.1）」「Ⅷ. 10. 過量投与（13.1）」の項参照）
- 1.3 本剤は代謝物としてシアンを遊離し、本剤の投与により血中シアン濃度が上昇して、シアン中毒を生じるおそれがあるので、シアン中毒を回避するために、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、慎重に投与する必要がある。  
※シアン中毒の発現機序、症状、処置方法、予防及び回避については「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状（11.1.3）」（解説）の項を参照のこと。  
（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.2）」「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由（8.4）」「Ⅷ. 6.（1）合併症・既往歴等のある患者（9.1.6）」「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状（11.1.3）」「Ⅷ. 10. 過量投与（13.1）」の項参照）

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 脳に高度な循環障害のある患者 [脳循環が抑制されるおそれがある。]
- 2.2 甲状腺機能不全の患者 [代謝物のチオシアンにより甲状腺機能が低下する場合がある。] [9.1.2 参照]
- 2.3 レーベル病（遺伝性視神経萎縮症）、たばこ弱視あるいはビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の患者 [シアンの解毒処理能力が低下している場合がある。]
- 2.4 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.6 高度な貧血の患者 [血圧低下により貧血症状（めまい等）を悪化させるおそれがある。]
- 2.7 ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者 [10.1 参照]

#### (解説)

- 2.1 本剤の血管拡張作用により、脳循環が抑制されるおそれがある。循環が抑制されることにより重篤な機能障害を持つ臓器機能をさらに悪化させるおそれがある。
- 2.2 本剤の代謝物であるチオシアンは、ヨウ素と競合して甲状腺へのヨウ素の取り込みを阻害し、可逆性の甲状腺の機能低下を起こすおそれがある。甲状腺機能不全の患者では、本剤の投与によりさらに甲状腺機能を悪化させるおそれがある。（「Ⅷ. 6.（1）合併症・既往歴等のある患者（9.1.2）」の項参照）
- 2.3 レーベル病（遺伝性視神経萎縮症）の患者では、シアンを毒性の低いチオシアンに代謝する酵素のロダネーゼが欠乏している場合があり、シアン中毒を起こしやすいことが報告されている。ビタミン B<sub>12</sub>（ヒドロキソコバラミン）はシアンと結合してシアノコバラミンとなり、シアンを無毒化する作用があるため、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の患者では、シアン中毒に陥りやすい可能性がある。また、たばこ弱視の患者ではシアンの解毒作用を有するビタミン B<sub>12</sub> が

欠乏している場合がある。

- 2.4 本剤の血管拡張作用により、肝循環が抑制されるおそれがある。循環が抑制されることにより、重篤な機能障害を持つ臓器機能をさらに悪化させるおそれがある。〔VIII. 6. (3) 肝機能障害患者 (9.3.1)〕の項参照)
- 2.5 本剤の血管拡張作用により、腎循環が抑制されるおそれがある。循環が抑制されることにより、重篤な機能障害を持つ臓器機能をさらに悪化させるおそれがある。〔VIII. 6. (2) 腎機能障害患者 (9.2.1)〕の項参照)
- 2.6 高度な貧血患者では、本剤の降圧作用により貧血状態をさらに悪化させたり、組織への酸素供給が不足するおそれがあり、禁忌としている。
- 2.7 ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。〔VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由 (10.1)〕の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

- |  |
|--|
| <p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>8.1 低血圧を必要とする手術では ECG、導尿等により、心機能や腎機能を監視すること。</li><li>8.2 呼吸抑制があらわれることがあるので、呼吸管理に注意すること。また、本剤の投与により動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が低下することがあるので、本剤の投与中は PaO<sub>2</sub> 又は動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) の監視を行い、必要に応じて吸入酸素濃度 (FiO<sub>2</sub>) の調節を行うこと。なお、PaO<sub>2</sub> 低下時に酸素吸入が行われていない場合は投与を中止し、速やかに酸素吸入を行うこと。〔11.2 参照〕</li><li>8.3 投与終了後は、患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。</li><li>8.4 本剤の投与で代謝物によるシアン中毒を生じるおそれがあるため、血圧や心拍数の他に、心電図、血液ガス及び酸塩基平衡をモニターすること。本剤の使用に際しては日局チオ硫酸ナトリウム水和物、日局 亜硝酸アミル又は亜硝酸ナトリウム<sup>注)</sup> をあらかじめ用意し、救急処置の準備をしておくことが望ましい。また、硬膜外麻酔等施行時の局所麻酔薬の副作用や全身麻酔覚醒時の症状の中には、頭痛、めまい、嘔気、嘔吐等のように、シアン中毒時の自覚症状と類似するものがあるため、これらの症状があらわれた場合も血液ガス及び酸塩基平衡等を観察し、シアン中毒を疑わせる場合は同様の処置を行うこと。血中シアン濃度の上昇には個人差があり、特に肥満患者においては高値を示すことがあるため、投与速度に注意し、慎重に投与すること。なお、外国ではニトロプルシドナトリウム水和物の過量投与によるシアン中毒の死亡例も報告されている。〔1.3、7.2、9.1.6、11.1.3、13.1 参照〕<br/>注) 亜硝酸ナトリウムについては医薬品として市販されていない。</li><li>8.5 本剤の血圧降下作用は強く、また、個人差も見られるため、必ず血圧と心拍数を連続的に監視しながら投与速度に注意し、慎重に投与すること。なお、外国では血圧のモニターを怠った患者において過度の低血圧が強くあらわれることにより非可逆性の虚血性障害や、場合によっては死亡に至る可能性があるためと報告されている。〔1.2、11.1.1、13.1 参照〕</li></ol> |
|--|

(解説)

- 8.1 本剤に特異的な注意ではなく、低血圧維持における一般的な注意である。
- 8.2 本剤の血管拡張作用により HPV (低酸素性肺血管収縮) が抑制されて、肺内シャント血流量が増大するために、PaO<sub>2</sub> が低下する。〔VIII. 8. (2) その他の副作用 (11.2)〕の項参照)
- 8.3 本剤に特異的な注意ではなく、低血圧維持における一般的な注意である。本剤投与中止後、血圧は速やかに回復するが、リバウンド現象がみられることもあり、患者の安全のため、完全に回復するまで管理が必要である。
- 8.4 SNP は代謝されてシアンを生じることから、シアン中毒を回避するため、シアン中毒の予防、対処方法について記載した。  
シアン中毒の発現機序、症状、処置方法、予防及び回避については「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.3)」(解説) の項を参照のこと。  
〔VIII. 1. 警告内容とその理由 (1.3)〕「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.2)」「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.6)」「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.3)」「VIII. 10. 過量投与 (13.1)」の項参照)



8.5 本剤の血圧降下作用は強く、また個人差も見られるので、必ず血圧を連続的にモニターしながら慎重に投与すること。本剤の臨床試験で過度の低血圧が 2.9%に認められており、十分な観察が必要である。海外で血圧のモニターを怠った患者において、過度の低血圧が強くあらわれることにより、非可逆性の虚血性障害や場合によっては死亡に至る可能性もあると報告されている。また、本剤による血圧降下に伴い、代償性の頻脈が発現するおそれがあり、本剤投与中は血圧の他に心拍数もモニターすること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由 (1.2)」 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」 「VIII. 10. 過量投与 (13.1)」 の項参照）

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者 頭蓋内圧を上昇させる。</p> <p>9.1.2 甲状腺機能の低下した患者 代謝物のチオシアンにより甲状腺機能が低下する場合がある。[2.2 参照]</p> <p>9.1.3 心機能障害のある患者 冠循環が抑制されるおそれがある。</p> <p>9.1.4 著しく血圧の低い患者 血圧低下をさらに悪化させるおそれがある。</p> <p>9.1.5 本剤の添加剤カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>9.1.6 極度な肥満の患者 血中シアン濃度が上昇するおそれがある。[1.3、7.2、8.4、11.1.3、13.1 参照]</p>
---

(解説)

- 9.1.1 本剤の血管拡張作用による血管容積の増大により、頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。
- 9.1.2 本剤の代謝物であるチオシアンは、ヨウ素と競合して甲状腺へのヨウ素の取り込みを阻害し、可逆性の甲状腺機能低下を起こすおそれがある。甲状腺機能の低下した患者では、本剤の投与によりさらに甲状腺機能を低下させるおそれがある。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.2)」 の項参照）
- 9.1.3 本剤の血管拡張作用により、冠循環が抑制されるおそれがある。
- 9.1.4 著しく血圧の低い患者では、本剤の降圧作用により、さらに血圧低下を悪化させるおそれがある。
- 9.1.5 本剤の添加物カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物は過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与する必要があるため、このような患者に本剤を投与する場合は、慎重に投与すること。
- 9.1.6 本剤の臨床試験において、血中シアン濃度と肥満度の中に正の相関関係が認められた。肥満は血中シアン濃度上昇の一因と考えられるため、極度の肥満患者に対してはシアン中毒に留意して慎重に投与すること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由 (1.3)」 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.2)」 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.4)」 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.3)」 「VIII. 10. 過量投与 (13.1)」 の項参照）

### (2) 腎機能障害患者

<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 重篤な腎機能障害患者 投与しないこと。腎循環が抑制されるおそれがある。[2.5 参照]</p> <p>9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く） 腎循環が抑制されるおそれがある。</p>
--

(解説)

- 9.2.1 本剤の血管拡張作用により、腎循環が抑制されるおそれがある。循環が抑制されることにより、重篤な機能障害を持つ臓器機能をさらに悪化させるおそれがあるため、禁忌としている。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.5)」 の項参照）
- 9.2.2 本剤の血管拡張作用により、腎循環が抑制されるおそれがある。

### (3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重篤な肝機能障害患者 投与しないこと。肝循環が抑制されるおそれがある。[2.4 参照]</p>
---

### 9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）

肝循環が抑制されるおそれがある。

(解説)

9.3.1 本剤の血管拡張作用により、肝循環が抑制されるおそれがある。循環が抑制されることにより、重篤な機能障害を持つ臓器機能をさらに悪化させるおそれがあるため、禁忌としている。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（2.4）」の項参照）

9.3.2 本剤の血管拡張作用により、肝循環が抑制されるおそれがある。

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

9.5 ヒトでの妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット、ウサギに対して本剤を投与した結果、本剤による催奇形性は認められなかった<sup>34)・37)</sup>。また、妊娠ラットに<sup>14</sup>C-SNP1mg/kgを静脈内投与した結果、胎児に移行することが認められた<sup>29)</sup>。（「Ⅶ. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

#### (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

9.6 ヒトでの成績はないが、分娩後12日目の授乳ラットに<sup>14</sup>C-SNP1mg/kgを静脈内投与した結果、乳汁中に移行することが認められた<sup>29)</sup>。授乳中の女性には本剤の投与を避ける必要がある。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

#### (7) 小児等

### 9.7 小児等

#### 〈手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置〉

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7

#### 〈手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置〉

本剤の臨床試験は16歳以上の手術患者を対象としており、小児等についての臨床成績は得られていない。（「Ⅴ. 5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照）

〈参考〉

#### 〈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〉

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」に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」は公知申請により追加承認されており、臨床試験は実施していない。（「Ⅰ. 1. 開発の経緯」「Ⅰ. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「Ⅴ. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照）

#### (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

#### 9.8.1 75歳以上の高齢者

75歳以上の高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.1参照]

#### 9.8.2 75歳未満の高齢者

手術患者を対象にして行われた臨床試験において、手術時の低血圧維持における主投与速度の平均は高齢者（65歳以上）で1.14µg/kg/分、非高齢者で1.45µg/kg/分と高齢者で遅かった。また、手術時の異常高血圧の救急処置においても、主投与速度の平均は高齢者で0.65µg/kg/分、非高齢者で1.36µg/kg/分と高齢者で遅かった。このように、高齢者では降圧維持に必要な投与速度が非高齢者に比べて遅く、本剤の血圧低下作用が強くあらわれや

すいと考えられるので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。  
また、手術時の低血圧維持の臨床試験において、高齢者に PaO<sub>2</sub> 低下等の副作用発現率が高い傾向が認められているので注意すること。[7.1 参照]

(解説)

9.8.1 本剤の臨床試験は 75 歳未満の手術患者を対象としており、75 歳以上の高齢手術患者について臨床成績は得られていない。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.1)」の項参照

9.8.2 本剤の臨床試験において、手術時の低血圧維持及び手術時の異常高血圧の救急処置での高齢者 (65 歳以上) の降圧維持に必要な投与速度は、非高齢者に比べて遅く、本剤の血圧低下作用が強くと考えられ、高齢者では低用量から投与を開始するなど慎重に投与する<sup>14),16)</sup>。

また、手術時の低血圧維持における副作用発現率は高齢者で高い傾向が認められた。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.1)」の項参照

高齢者の副作用発現率 (承認時、手術時の低血圧維持)

		高齢者 [65 歳以上]	非高齢者 [65 歳未満]
安全性評価対象例数		22	282
副作用発現例数		4	39
副作用発現率 (%)		18.2	13.8
副作用発現件数		4	43
副作用の種類			
循環器	不整脈	0	1
	頻脈	0	13
	低血圧	0	12
	心電図異常	0	1
呼吸器	PaO <sub>2</sub> 低下	4	16

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ、レバチオ)、バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ)、タダラフィル (シアリス、アドシルカ、ザルティア) [2.7 参照]	併用により、降圧作用が増強することがあるため、本剤投与前、投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分に注意すること。	本剤は cGMP の産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト (アデムパス)		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともに cGMP の産生を促進することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(解説)

- ・ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤

国内でシルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) が承認されたことに伴い、厚生省医薬安全局安全対策課長通知 (医薬安第 5 号、平成 11 年 1 月 25 日付) に基づき、追加記載した。硝酸薬及び一酸化窒素 (NO) 供与体とシルデナフィルクエン酸塩併用による重篤な副作用の発現を防止するために、1999 年 2 月に使用上の注意を改訂した。その後、同じ作用を有し、同様の相互作用が予想されるため、2004 年 7 月にバルデナフィル塩酸塩

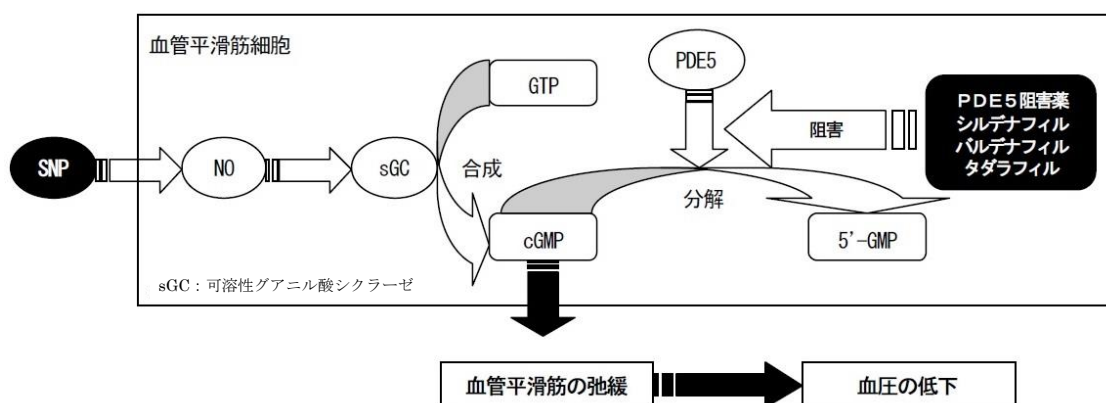
水和物、2007年11月にタダラフィルを追記する使用上の注意改訂を行った。  
 ホスホジエステラーゼ5阻害薬であるシルденаフィルクエン酸塩と硝酸薬の併用により、複数の死亡例が報告されており、本邦でも「医薬品等安全性情報 No.149（厚生省医薬安全局、平成10年8月）」等での注意喚起が行われていることから、本剤の投与前にはホスホジエステラーゼ5阻害薬を服用していない事を十分確認し、また、本剤の投与中及び投与後においてホスホジエステラーゼ5阻害薬が投与されないよう十分注意が必要である。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（2.7）」の項参照）

[作用機序]

ニトロプルシドナトリウム水和物（SNP）は、血管内皮の有無に関わらず、容量血管と抵抗血管の両血管平滑筋を直接弛緩させることにより作用する。その機序は、SNPより遊離した一酸化窒素（NO）がグアニル酸シクラーゼを活性化させてcGMPを産生し、これが筋小胞体のCa<sup>2+</sup>-ATPポンプを活性化して細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度を低下させるためと考えられている。

一方、ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬は、cGMPを分解するPDE5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制する。

以上より、両剤を併用するとSNPの降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させる可能性がある。



- ・グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤  
 アデムパス錠（一般名：リオシグアト）の「相互作用（併用禁忌）」の項に硝酸剤の記載があることから、2014年8月に使用上の注意を改訂し追記した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
吸入麻酔剤（セボフルラン等）	血圧低下が増強されることがあるので、本剤の用量を調節するなど注意すること。	吸入麻酔剤の降圧作用及び圧反射機能の抑制作用によると考えられる。
降圧作用を有する薬剤（ニカルジピン塩酸塩、プラゾシン塩酸塩、エスモロール塩酸塩等）		他の降圧作用を有する薬剤との相乗・相加作用によるものと考えられる。

(解説)

薬効薬理試験で、本剤は吸入麻酔剤及び降圧剤に相互作用が認められたため記載した。

- ・吸入麻酔剤<sup>22),38)</sup>  
 ウサギ（各群5～6匹）にGOS麻酔（笑気：酸素＝1：1、セボフルラン2.7%）もしくはNLA麻酔（ドロペリドール0.25mg/kg及びペンタゾシン0.75mg/kg投与後、30分ごとにペンタゾシン0.25mg/kgを追加投与）を行い、本剤を1.5、3.0、6.0μg/kg/分で60分間静脈内投与したところ、収縮期血圧はNLA麻酔併用時に比べ、セボフルラン麻酔で低い値を示した。これは吸入麻酔剤の降圧作用及び圧反射機能の抑制作用によるものと考えられる。
- ・降圧剤（ニカルジピン塩酸塩、プラゾシン塩酸塩等）<sup>39)</sup>  
 雄性ラット（各群6匹）にあらかじめ各降圧剤の最大無作用量（ニカルジピン塩酸塩9μg/kg、プラゾシン塩酸塩0.07μg/kg、カプトプリル0.1mg/kg）を投与した後、本剤

1.5µg/kg/分を静脈内投与したところ、本剤単独に比べ各種降圧剤併用時に降圧効果の増強が認められた。これは降圧剤との相乗・相加作用によると考えられ、日頃から降圧剤を服用している患者に対しては、本剤の用量を調節するなど注意が必要である。

・降圧作用を有する薬剤（エスマロール塩酸塩）

手術時に使用されるβ遮断薬（エスマロール塩酸塩）との併用にて、ニトロプルシドナトリウム水和物の降圧効果が増強されるとの報告<sup>40)</sup>があるため、エスマロール塩酸塩が発売された2003年2月に使用上の注意を改訂し、「降圧剤」の項目を「降圧作用を有する薬剤」と改め、同項目に「エスマロール塩酸塩」を追記した。

<参考>40)

泌尿器科の悪性腫瘍（ASA I～II）患者10名（25～75歳：平均47歳）を対象に、エスマロール塩酸塩とニトロプルシドナトリウム水和物の併用にて平均動脈圧（60mmHg）維持させた場合、エスマロール塩酸塩の投与量の増加に伴い必要となるニトロプルシドナトリウム水和物の投与量が減少する結果が得られた。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 過度の低血圧（0.1～5%未満）

速やかに血圧を回復させたい場合には昇圧剤を投与すること。[1.2、7.3、8.5、13.1 参照]

###### 11.1.2 リバウンド現象（0.1～5%未満）

必要に応じて降圧剤を投与するなど適切な処置を行うこと。特に、手術時の異常高血圧の救急処置に用いる場合に起こりやすいので注意すること。[7.3 参照]

###### 11.1.3 シアン中毒（頻度不明）

シアン中毒の徴候として、耐薬性の出現、代謝性アシドーシスの進行、静脈血酸素含量の上昇及び心電図ST-T波変化などがあらわれる。

症状が発現した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、シアン中毒に対する治療を行うこと。シアン中毒の治療には日局 チオ硫酸ナトリウム水和物の静脈内投与、日局 亜硝酸アミルの吸入又は亜硝酸ナトリウム<sup>注)</sup>の静脈内投与等が有効であり、特に亜硝酸剤投与後にチオ硫酸ナトリウム水和物を投与する併用療法の効果が高い。[1.3、7.2、7.3、8.4、9.1.6、13.1 参照]

注) 亜硝酸ナトリウムについては医薬品として市販されていない。

(解説)

11.1.1 臨床試験の副作用として発現し、本剤の降圧効果が強く発現したものと考えられる。海外では血圧のモニターを怠った患者において過度の低血圧が強くあらわれることにより可逆性の虚血性障害や、場合によっては死亡に至る可能性もあると報告されており、本剤投与中は血圧のモニターを必ず行う必要がある。（「VIII. 1. 警告内容とその理由（1.2）」「V. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.3）」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由（8.5）」「VIII. 10. 過量投与（13.1）」の項参照）

・過度の低血圧

処置：本剤の減量又は投与の中止、麻酔剤の濃度の調節を行う。また、速やかに血圧を回復させたい場合には昇圧剤を投与する。本剤投与中は血圧を連続的に監視する必要がある。

11.1.2 臨床試験の副作用として発現し、本剤の血圧降下による反射的な交感神経賦活化が投与終了後に残存したために生じた反跳性の血圧上昇と考えられる。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.3）」の項参照）

・リバウンド現象

処置：麻酔剤の濃度調節や必要に応じて降圧剤を投与するなど適切な処置を行う。臨床試験では手術時の異常高血圧の救急処置の症例で発現しており、手術時の異常高血圧の救急処置に本剤を用いる場合には注意が必要である。

11.1.3 本剤は代謝されてシアンを遊離する。臨床試験ではシアン中毒は認められていないが、外国において過量投与によりシアン中毒が発現することが報告されている。シアン中毒については過量投与の項目に記載されていたが、適応範囲内の投与量でも起こりうることから、2021年8月の使用上の注意改訂において重大な副作用への記載となった。

〔VIII. 1. 警告内容とその理由 (1.3)〕「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.2、7.3)」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.4)」「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.6)」「VIII. 10. 過量投与 (13.1)」の項参照

## シアン中毒について

### 1) シアン中毒発現機序<sup>41)</sup>

体内の解毒処理能力を超えて血中に遊離したシアンは、細胞内のチトクロムオキシダーゼと結合し、チトクロムオキシダーゼを不活化させる。その結果、組織は無酸素状態となり嫌氣的代謝が行われ、乳酸を産生し、代謝性アシドーシスを生じる。(「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

### 2) シアン中毒の症状<sup>42)</sup>

意識下	嘔気、嘔吐、頭痛、振戦、呼吸困難、疲労、運動失調、筋肉痙攣、硬直、咽頭の絞扼感、失見当識、精神異常行動、痙攣、循環虚脱 等
麻酔下	耐薬性の出現、代謝性アシドーシス、静脈血鮮血、脈圧の減少を伴う進行性の低血圧、通常の治療では回復困難な低血圧 等

血中シアン濃度の測定によりシアン中毒を診断することは、測定に時間がかかるので、臨床上困難である。従って、臨床上は上記に示す症状がシアン中毒の診断基準となる。上記に示すように、麻酔下では耐薬性の出現や代謝性アシドーシスの進行（血液ガス及び酸塩基平衡における pH 及び Base Excess の低下）などが重要な診断基準となる。さらに、意識下では上記に示す自覚症状も重要な診断基準となる。全身麻酔患者でも麻酔覚醒後に、これらの自覚症状が観察される可能性がある。ただし、局所麻酔剤による中毒症状や全身麻酔覚醒時の症状の中には、シアン中毒の症状と類似するものが多く、これらをシアン中毒の症状と判別することは困難である。局所麻酔剤使用時や全身麻酔覚醒時において、シアン中毒が疑われる症状が発現した場合には、直ちに血液ガス及び酸塩基平衡をチェックするなどの確認が必要である。

### 3) シアン中毒の処置方法及び治療薬

#### シアン中毒の処置方法<sup>43)・45)</sup>

- ①ニトロプルシドナトリウム水和物の投与中止
  - ②純酸素で人工呼吸
  - ③アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム注）
  - ④亜硝酸アミルの吸入を行う。1 アンプル (0.25mL) を 30 秒間/分で、亜硝酸ナトリウム注射液の用意ができるまで続ける（ヘモグロビンをメトヘモグロビンに変化させ、シアノメトヘモグロビンを生成させてチトクロムオキシダーゼを回復させる）。
  - ⑤3%亜硝酸ナトリウム注射液 10mL を 3～5 分以上かけて静注する。ただし小児では、亜硝酸ナトリウムとして 4.5～10mg/kg を少なくとも 5 分以上かけて投与する。作用は亜硝酸アミルと同様である。低血圧を来した場合には昇圧剤でコントロールする。
  - ⑥10%チオ硫酸ナトリウム注射液 125mL を 10 分以上かけて静注する。ただし小児では、チオ硫酸ナトリウムとして 400mg/kg を投与する（ロダネーゼが触媒となり、シアンをチオシアン酸塩に変換させ尿中に排泄させる）。
- 以上によっても 30 分以内に効果がなければ⑤⑥を初回の半量投与する。

#### [シアン中毒の治療薬]

※注意：記載されている薬剤の使用にあたっては各添付文書をご参照下さい。

#### ■亜硝酸アミル吸入剤

亜硝酸アミル「AFP」※ [日本薬局方 亜硝酸アミル]

(製造販売元：アルフレッサファーマ)

#### ■亜硝酸ナトリウム注射液

亜硝酸ナトリウムは医薬品として市販されていない。(試薬 (特級) を用いて調製)

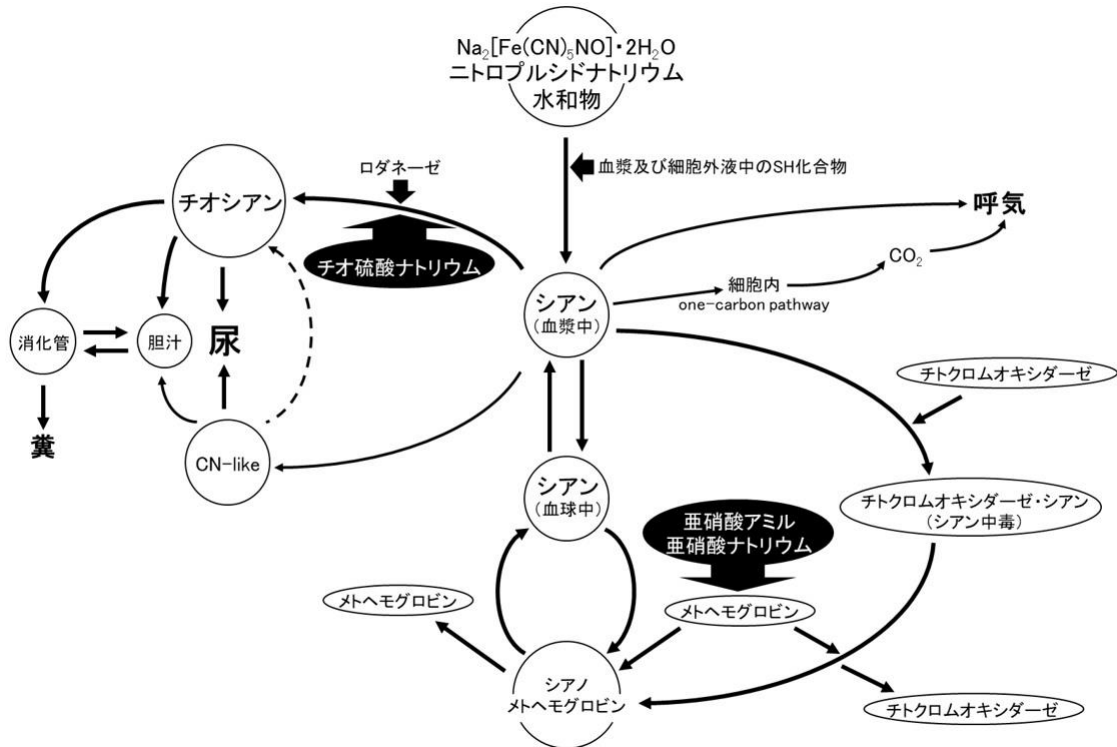
《3%亜硝酸ナトリウム注射液の調製法》<sup>46)</sup>

処方：亜硝酸ナトリウム 3g に注射用水を加え、全量 100mL とする。

調製法：有栓シリンダーに適量の注射用水を取り、亜硝酸ナトリウムを溶解後、全量とする。テーハー式の連続分注器にセットしたミリポアフィルター (0.22μm：医療用マイレクスGV) でろ過しながら 10mL の褐色ガラスアンプルに分注する。熔閉後、高圧蒸気滅菌 (115℃、30 分) し、冷後密封試験及び異物検査を行う。ガラスアンプルは乾燥滅菌 (250℃、30 分) したものを使用する。

■チオ硫酸ナトリウム注射液

デトキソール静注液 2g※ [日本薬局方 チオ硫酸ナトリウム注射液]  
(製造販売元：日医工)



4) シアン中毒の予防及び回避<sup>41),44)</sup>

ニトロプルシドナトリウム水和物を 2µg/kg/分より速い投与速度で総投与量が 500µg/kg 以上になると、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おり、**投与速度が 2µg/kg/分を超える場合には総投与量が 500µg/kg 以上とならないように注意すること。**また、レーベル病、たばこ弱視やビタミン B<sub>12</sub> 欠乏の患者ではシアンの解毒処理能力が低下している場合があり、これらの患者には本剤を投与しないこと。

栄養失調、手術及び利尿薬の投与などの要因により体内硫黄貯蔵量が減少している患者では、シアン中毒が発現しやすくなる可能性がある。また、胎児及び新生児でも、体内硫黄貯蔵量が十分ではないと考えられている。

チオ硫酸ナトリウムとニトロプルシドナトリウム水和物を 10 対 1 (例えば、チオ硫酸ナトリウム 500mg に対しニトロプルシドナトリウム水和物 50mg) で混合して静注した場合、硫黄供与体を十分に供給できるため、シアン中毒を回避できることが報告されている。シアン中毒の予防、治療法として、ヒドロキソコバラミン (ビタミン B<sub>12</sub>) を用いる方法も報告されている。ヒドロキソコバラミンはシアンと結合し、シアノコバラミンとなり血中シアン濃度を低下させる。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器		頻脈、不整脈、心電図異常	
呼吸器	PaO <sub>2</sub> 低下 <sup>注)</sup>		
肝臓		肝機能検査値異常 (ビリルビン上昇、AST 上昇、ALT 上昇 等)	
血液			一酸化炭素ヘモグロビン増加
その他		代謝性アシドーシス	

注) [8.2 参照]

(解説)

**PaO<sub>2</sub> (動脈血酸素分圧) 低下**：本剤の血管拡張作用により HPV (低酸素性肺血管収縮) が抑制されて、肺内シャント血流量が増加したために発現したものと考えられる。処置

としては、吸入酸素濃度 (FiO<sub>2</sub>) を調節することにより速やかに回復する。PaO<sub>2</sub> 低下時に酸素吸入が行われていない場合は、本剤の投与を中止し、直ちに酸素吸入を行う。本剤投与中は PaO<sub>2</sub> 又は動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) を監視する必要がある。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.2)」の項参照)

**頻脈**：本剤による血圧低下に伴う反射性の代償作用として発現したものと考えられる。薬剤により急激に血圧を低下させた場合に起こりやすい副作用であり、処置としては本剤を減量するか、血圧低下に対する処置を行う。本剤投与中は心拍数を連続的に監視する必要がある。

**不整脈**：本剤の臨床試験では 1 例に認められたが、術前より不整脈があり、処置なしで消失した。

**心電図異常**：本剤の臨床試験では 1 例に ST 低下が認められたが、本剤の減量により消失した。

**肝機能検査値異常 (ビリルビン上昇、AST 上昇、ALT 上昇 等)**：本剤の臨床試験では副作用として報告されなかったが、因果関係が否定できないため、注意を喚起する意味で記載した。

**代謝性アシドーシス**：本剤の臨床試験では軽度の代謝性アシドーシスが 1 例に認められたが、処置なしで消失した。

**一酸化炭素ヘモグロビン増加**：海外において小児の心臓移植後に高用量のニトロプルシドナトリウムに関連する一酸化炭素ヘモグロビン血症が 4 例報告されている<sup>47)</sup>。

性別	年齢	最高投与速度 (投与日数)	処置	転帰
男	6 カ月	8µg/kg/min (6 日)	SNP を徐々に減量し、NO を同濃度で維持したままウラピジルとジルチアゼムに置換	処置後 24 時間で回復
男	2 歳	7µg/kg/min (5 日)	SNP を徐々に減量し、ウラピジル、ラベタロール及びジルチアゼムに置換	処置後 24 時間で回復
女	4 歳	16µg/kg/min (0.5 日)	SNP の投与中止 (注入量計算誤り)	死亡
男	2 歳	6.5µg/kg/min (2 日)	SNP をジルチアゼムに置換し、NO を同濃度に維持	処置後 24 時間で回復

◆副作用頻度一覧表

承認時における効能・効果別副作用発現例数

		手術時の 低血圧維持	手術時の異常 高血圧の救急処置	合 計
安全性評価対象症例数		304	243	547
副作用発現例数		43 (14.1)	35 (14.4)	78 (14.3)
副作用発現件数		47	37	84
循環器	過度の低血圧	12 (3.9)	4 (1.6)	16 (2.9)
	リバウンド現象	0	5 (2.1)	5 (0.9)
	頻脈	13 (4.3)	0	13 (2.4)
	不整脈	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	心電図異常	1 (0.3)	0	1 (0.2)
呼吸器	PaO <sub>2</sub> 低下	20 (6.6)	27 (11.1)	47 (8.6)
その他	代謝性アシドーシス	0	1 (0.4)	1 (0.2)

( ) 内は副作用発現率(%)



「ニトロプロ<sup>®</sup>持続静注液」承認時・市販後調査における副作用等の発現状況

	承認時	使用成績調査	特別調査 (小児) <sup>※2</sup>	市販後調査 累計 <sup>※3</sup>	合計
調査症例数	547	1,621	43	1,648	2,195
副作用等の発現症例数	78	135	3	136	214
副作用等の発現件数	84	202	12	203	287
副作用等の発現症例率	14.26%	8.33%	6.98%	8.25%	9.75%
血液およびリンパ系障害	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
貧血	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
代謝および栄養障害	1 (0.18%)	2 (0.12%)	—	2 (0.12%)	3 (0.14%)
高脂血症	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
乳酸アシドーシス	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
代謝性アシドーシス	1 (0.18%)	—	—	—	1 (0.05%)
神経系障害	—	3 (0.19%)	—	3 (0.18%)	3 (0.14%)
脳浮腫	—	2 (0.12%)	—	2 (0.12%)	2 (0.09%)
痙攣	—	2 (0.12%)	—	2 (0.12%)	2 (0.09%)
頭痛	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
心臓障害	14 (2.56%)	12 (0.74%)	1 (2.33%)	12 (0.73%)	26 (1.18%)
不整脈	1 (0.18%)	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	2 (0.09%)
徐脈	—	4 (0.25%)	—	4 (0.24%)	4 (0.18%)
頻脈	13 (2.38%)	6 (0.37%)	—	6 (0.36%)	19 (0.87%)
心室性期外収縮	—	1 (0.06%)	1 (2.33%)	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血管障害	19 (3.47%)	75 (4.63%)	1 (2.33%)	75 (4.55%)	94 (4.28%)
脳虚血	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
顔面潮紅	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
高血圧	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
低血圧	16 (2.93%)	80 (4.94%)	1 (2.33%)	80 (4.85%)	96 (4.37%)
リバウンド高血圧	5 (0.91%)	3 (0.19%)	—	3 (0.18%)	8 (0.36%)
胃腸障害	—	6 (0.37%)	—	6 (0.36%)	6 (0.27%)
腹痛	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
嘔気	—	5 (0.31%)	—	5 (0.30%)	5 (0.23%)
嘔吐	—	2 (0.12%)	—	2 (0.12%)	2 (0.09%)
肝・胆道系障害	—	10 (0.62%)	1 (2.33%)	11 (0.67%)	11 (0.50%)
肝機能異常	—	9 (0.56%)	1 (2.33%)	10 (0.61%)	10 (0.46%)
高ビリルビン血症	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
接触性皮膚炎	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
臨床検査	48 (8.78%)	38 (2.34%)	2 (4.65%)	38 (2.31%)	86 (3.92%)
酸塩基平衡異常	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血中アルブミン減少	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	3 (0.19%)	—	3 (0.18%)	3 (0.14%)
血中コリンエステラーゼ減少	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血中ブドウ糖増加	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血中乳酸脱水素酵素減少	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	3 (0.19%)	1 (2.33%)	3 (0.18%)	3 (0.14%)
血中カリウム減少	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
血圧低下	—	8 (0.49%)	—	8 (0.49%)	8 (0.36%)
C-反応性蛋白増加	—	7 (0.43%)	2 (4.65%)	7 (0.42%)	7 (0.32%)
心電図異常	1 (0.18%)	—	—	—	1 (0.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	5 (0.31%)	—	5 (0.30%)	5 (0.23%)
ヘモグロビン減少	—	3 (0.19%)	2 (4.65%)	3 (0.18%)	3 (0.14%)
肝機能検査異常	—	15 (0.93%)	1 (2.33%)	15 (0.91%)	15 (0.68%)
酸素飽和度低下	—	5 (0.31%)	—	5 (0.30%)	5 (0.23%)
血小板数減少	—	2 (0.12%)	1 (2.33%)	2 (0.12%)	2 (0.09%)
PO <sub>2</sub> 低下	47 (8.59%)	6 (0.37%)	—	6 (0.36%)	53 (2.41%)
血清総蛋白減少	—	4 (0.25%)	1 (2.33%)	4 (0.24%)	4 (0.18%)
赤血球数減少	—	1 (0.06%)	1 (2.33%)	1 (0.06%)	1 (0.05%)
白血球数増加	—	6 (0.37%)	—	6 (0.36%)	6 (0.27%)
外科および内科処置	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)
麻酔による血管系合併症	—	1 (0.06%)	—	1 (0.06%)	1 (0.05%)

※1 副作用については「件数」、各項目最上段に記載している器官別大分類については「症例数」で集計しています。

※2 特別調査(15歳以下の小児に対する調査)で収集した27例に、使用成績調査から該当する症例(16例)を組み込んで集計したものです。

※3 再審査期間中に実施した使用成績調査(1,621例)及び小児に関する特別調査(27例)を集計したものです。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響  
設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、過度の低血圧が強くあらわれたりシアン中毒が発現することが報告されている。[1.2、1.3、7.2、8.4、8.5、9.1.6、11.1.1、11.1.3 参照]

(解説)

外国において、過量投与により過度の低血圧が強くあらわれたりシアン中毒が発現することが報告されている。

過度の低血圧、シアン中毒の症状及び処置等については「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1、11.1.3)」(解説)の項を参照のこと。

(「VIII. 1. 警告内容とその理由 (1.2、1.3)」 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.2)」 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.4、8.5)」 「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.6)」 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1、11.1.3)」の項参照)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は強力な降圧作用を有するので、必ず希釈して用いること。

14.1.2 調製後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与には必ずシリンジポンプを使用すること。一時的な大量注入により過剰な低血圧が生ずる危険を防ぐため、投与ラインは屈曲しないように適度な長さのものを使用し、また、三方活栓を介して本剤を投与する時は、注射部位からできるだけ近位に三方活栓を設置すること。

14.2.2 投与終了後は投与ラインの残存液にも注意すること。

(解説)

14.1.1 本剤の降圧作用は強力であり個人差もあるため、必ず本剤の用法及び用量に従って希釈して投与すること。

14.1.2 本剤調製後は徐々に含量が低下するため、速やかに使用し、残液は再使用せず必ず廃棄すること。

14.2.1、14.2.2 本剤の血圧降下作用は強力であり、微妙な投与速度の調節が必要なため、必ずシリンジポンプを用いて希釈液を投与すること。また、本剤投与中に屈曲した投与ラインが開放され、薬液が一時的に注入されて、過度の低血圧が生じる危険性があるため、投与ラインは屈曲しないように適度な長さのものを使用すること。三方活栓は、投与ライン内の残存液を最小限にするため、注射部位にできるだけ近い位置に設置すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

SNP は、一般症状の観察における各種反応の低下、中枢神経系に対する抑制作用、自律神経及び平滑筋に対する抑制作用が認められた。また、呼吸・循環器系及び消化器系に対しては用量依存的な影響が認められた。肝・腎機能に対してはほとんど影響しなかった。その他、抗炎症作用、血小板凝集抑制作用が認められた<sup>48)</sup>。

- 1) 一般症状に及ぼす影響<sup>48)</sup>  
3.0mg/kg (静脈内投与) でマウスの運動性及び各種刺激に対する反応性の低下等がみられたが、ほとんどの症状は投与 30 分後までに回復した。
- 2) 中枢神経系に及ぼす影響<sup>48)</sup>  
3.0mg/kg (静脈内投与) でマウスにおける自発運動量及び協調運動の抑制、チオペンタールナトリウム睡眠における睡眠時間の延長、ピクロトキシン誘発痙攣の抑制作用並びに正常体温の用量依存的な低下が認められた。マウス及びラットにおける各種刺激に対する痛覚反射の抑制が認められた。
- 3) 体制神経系に及ぼす影響<sup>48)</sup>  
マウスにおいて筋弛緩作用が認められたが、ラットの横隔膜神経・筋標本に対して筋弛緩作用は認められなかった。
- 4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響<sup>48)</sup>  
モルモット摘出気管のヒスタミン及びアセチルコリン収縮を用量依存的に抑制し、ラットの妊娠及び非妊娠摘出子宮ではその自動運動の収縮高及び収縮頻度を減少させた。
- 5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響<sup>48)</sup>  
ウサギの血圧低下は SNP の投与直後から用量依存的に認められ、回復も用量依存的であった。300µg/kg (静脈内投与) においては血流量の減少も見られ、血圧低下と血流量の減少に伴う呼吸数や心拍数の増加が見られた。
- 6) 消化器系に及ぼす影響<sup>48)</sup>  
マウスの小腸内炭末輸送能は、SNP3.0mg/kg (静脈内投与) で移行率の抑制が認められ、ウサギの摘出腸管ではその自動運動を用量依存的に抑制した。マウスの唾液分泌は、3.0mg/kg (静脈内投与) で投与後 15 分までは抑制が見られ、それ以降は分泌量が増加した。また、ラットの胃液分泌は 3.0mg/kg (静脈内投与) で胃液容量の増加及び pH 値の酸性側への移行が認められた。
- 7) 肝・腎機能に及ぼす影響<sup>48)</sup>  
0.3mg/kg (静脈内投与) のラットで尿 pH の低下、尿浸透圧の上昇が認められた以外は特記すべき事項はなかった。
- 8) その他<sup>48)</sup>  
カラゲニン浮腫は 3.0mg/kg (静脈内投与) のラットで抑制作用が認められた。血小板凝集も 3.0mg/kg (静脈内投与) のラットで抑制作用が認められた。また、ウサギの溶血試験 (*in vitro*) では影響が認められなかった。

### (3) その他の薬理試験

内分泌系、メトヘモグロビン値、アシドーシスに及ぼす影響<sup>49)</sup>

エンフルラン麻酔下のイヌに SNP 1、3、10µg/kg/分を 120 分間静脈内持続投与すると、血中エピネフリン濃度、ドパミン濃度、レニン活性及びアンジオテンシン II 濃度は増加しなかったが、血中ノルエピネフリン濃度は増加し、交感神経系の賦活化が認められた。さらにアシドーシスが認められたが、血中メトヘモグロビン値の上昇は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性

SNP のラットにおける LD<sub>50</sub> 値は雄 9.3mg/kg、雌 9.1mg/kg であり、性差は見られなかった<sup>50)</sup>。イヌでは単回投与による LD<sub>50</sub> 値は 6.0~7.5mg/kg であった<sup>51)</sup>。SNP はラットよりイヌで強い毒性を示した。

製剤のラットにおける LD<sub>50</sub> 値は雌雄とも 3.1mg/kg であり、SNP に換算すると 9.9mg/kg となり、製剤の急性毒性は SNP によるものと判定された。また、製剤の強制劣化品の急性毒性も主として SNP によるもので、分解物の混在により毒性は増強されなかった<sup>52)</sup>。

投与型	動物種	投与量 (投与方法)	性 例数	試験結果	主な所見 等
原薬	ラット (SD) <sup>50)</sup>	7.9、8.5、9.1、 9.7、10.4 (mg/kg) (静脈内、 単回)	♂ n=8	LD <sub>50</sub> : 9.3mg/kg	性差は認められなかった。 一般症状：正向反射の消失、チアノーゼ、間代性痙攣等 死亡例の剖検：各種臓器にうっ血
			♀ n=8	LD <sub>50</sub> : 9.1mg/kg	

投与型	動物種	投与量 (投与方法)	性 例数	試験結果	主な所見 等
原薬	イヌ (雄性ビーグル) <sup>51)</sup>	6.0、7.5、9.0 (mg/kg) (静脈内、 単回)	♂  各投与量 n=2	LD <sub>50</sub> : 6.0~7.5 mg/kg	一般症状：潮紅、呼吸困難、強直性痙攣等（生存例では投与翌日に消失した） 死亡例の剖検：全身性のうっ血、肺の高度沈降性うっ血等
製剤	ラット (SD) <sup>52)</sup>	2.5、2.7、3.0、 3.3 (mL/kg) (静脈内、 単回)	♂ n=6	LD <sub>50</sub> : 3.1mL/kg <sup>※1</sup>	性差は認められなかった。 一般症状：正向反射の消失、チアノーゼ、間代性痙攣等 死亡例の剖検：各種臓器のうっ血
			♀ n=6	LD <sub>50</sub> : 3.1mL/kg <sup>※1</sup>	
製剤の 強制劣 化品 <sup>※2</sup>	ラット (SD) <sup>52)</sup>	3.0、3.3、3.6、 4.0、4.4 (mL/kg) (静脈内、 単回)	♂ n=6	LD <sub>50</sub> : 3.8mL/kg <sup>※3</sup>	性差は認められなかった。 一般症状、剖検は製剤を投与した場合と同様であった。 強制劣化品の LD <sub>50</sub> 値は製剤の値とほぼ同じであった。
			♀ n=6	LD <sub>50</sub> : 4.0mL/kg <sup>※4</sup>	

※1：SNPに換算すると9.9mg/kg

※2：製剤を25℃、1000Luxで21日間保存し、SNP含量が約77%に減少したのもの

※3：SNPに換算すると9.3mg/kg

※4：SNPに換算すると9.8mg/kg

## (2) 反復投与毒性試験

### 亜急性毒性

ラット4週間投与試験では、2.8mg/kg/日以上投与群で自発運動の抑制、歩行困難、脳や肝臓の細胞に空胞変性等が見られたことから、無毒性量は1.0mg/kg/日と判断した<sup>53)</sup>。

イヌ4週間投与試験（1時間持続投与）では4.5mg/kg/日投与群で死亡例が認められ、大脳に限局性壊死巣等が認められた。1.6mg/kg/日投与群では耳介内側及び粘膜の赤色化、皮膚の赤色化、流涎が見られ、肝臓のKupffer細胞内に褐色色素の沈着、脾臓に骨髓造血が見られたことから、無毒性量は0.6mg/kg/日と判断した<sup>54)</sup>。

また、ラットに4週間静脈内反復投与し、肝臓薬物代謝酵素活性に及ぼす影響を検討したが、ラットでは反復投与による肝臓薬物代謝酵素の誘導は認められなかった<sup>55)</sup>。

投与型	動物種	投与量 (投与方法)	試験結果
原薬	ラット (SD、♂♀) <sup>53)</sup>	1.0、2.8、7.8 (mg/kg/日) (静脈内、4週間)	無毒性量：1.0mg/kg/日
	イヌ (ビーグル、♂♀) <sup>54)</sup>	0.6、1.6、4.5 (mg/kg/日) (静脈内(1時間持続)、4週間)	無毒性量：0.6mg/kg/日
	ラット (SD、♂) <sup>55)</sup>	1.0、2.8、7.8 (mg/kg/日) (静脈内、4週間)	肝臓薬物代謝酵素誘導：陰性

## (3) 遺伝毒性試験

### 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった。哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化法における50%細胞増殖抑制濃度(18.9µg/mL)でのみ陽性を示した。しかし、マウスを用いた小核試験では、染色体異常誘発作用及び骨髓造血機能抑制作用は認められなかった。

## (4) がん原性試験

### 該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット：静脈内、1.0、2.8、7.8mg/kg/日）、器官形成期投与試験（ラット：静脈内、1.0、2.8、7.4mg/kg/日、ウサギ：静脈内、0.4、0.8、1.6mg/kg/日）、周産期及び授乳期投与試験（ラット：静脈内、1.0、2.8、7.4mg/kg/日）を行った結果、ラットにおける器官形成期投与試験で最高投与量である7.4mg/kg/日でのみ胎児における発育抑制が見られたが、その他の試験では用量に依存した異常は認められなかった。<sup>34)~37)</sup>

## (6) 局所刺激性試験

### 該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性<sup>56)</sup>

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験において、SNPの抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ニトロプルシドナトリウム水和物

毒物（毒物及び劇物取締法）、有害物質（水質汚濁防止法：排水規制あり）

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：注射用アルプロスタジル アルファデクス（販売名：プロスタンディン点滴静注用 500μg）

ニトログリセリン注射液

注射用 Ca 拮抗剤（ジルチアゼム塩酸塩注射剤、ニカルジピン塩酸塩注射剤）等

7. 国際誕生年月日

1974年5月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ニトロプロ持続静注液 6mg、ニトロプロ持続静注液 30mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ニトロプロ注	1998年1月21日	21000AMZ00117	1998年4月17日	1998年5月21日
販売名変更 ニトロプロ持続静注液6mg	2007年3月22日 (代替新規承認)	21900AMX00790	2007年6月15日	2007年6月
販売名変更 ニトロプロ持続静注液30mg		21900AMX00791		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「効能又は効果」及び小児における「用法及び用量」の追加 2021年8月25日

追加された効能又は効果

○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

追加された用法及び用量

〈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 0.5μg/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。なお、最高投与速度は10 $\mu$ g/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。

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2008年6月17日

薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

#### 11. 再審査期間

6年：1998年1月21～2004年1月20日

#### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

#### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニトプロ 持続静注液6mg	2149401A1030	2149401A1030	103039601	620005192
ニトプロ 持続静注液30mg	2149401A2036	2149401A2036	103040201	620005193

#### 14. 保険給付上の注意

ニトプロ注の保険適用上の注意(平成10年4月17日保険発第64号厚生省保険局医療課長通知)

本製剤は、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、血圧を連続的にモニター(観血的動脈圧測定等)ができ、心拍数、心電図の他に血液ガス及び酸塩基平衡を常時測定できる十分な設備が整った施設において使用した場合に算定するものであること。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) I.H.Page : JAMA 1951 ; 147 (14) : 1311-1318 [A0510001]
- 2) P.P.Moraca et.al. : Anesthesiology 1962 ; 23 (2) : 193-199 [A0620002]
- 3) 丸石製薬株式会社 社内資料：ニトプロ持続静注液 6mg・30mg 安定性試験(長期安定性)
- 4) 丸石製薬株式会社 社内資料：ニトプロ持続静注液 6mg・30mg 安定性試験(加速試験：25 $^{\circ}$ C)
- 5) 丸石製薬株式会社 社内資料：ニトプロ持続静注液 6mg・30mg 安定性試験(苛酷試験：温度、光)
- 6) 丸石製薬株式会社 社内資料：ニトプロ持続静注液 6mg・30mg 安定性試験(5倍希釈液：光安定性)
- 7) 丸石製薬株式会社 社内資料：ニトプロ持続静注液 6mg・30mg 配合変化試験
- 8) 丸石製薬株式会社 社内資料：ニトプロ持続静注液 6mg・30mg 輸液セットへの吸着性
- 9) 池田和之 他：薬理と治療 22 : 3143-3182 (1994) [A0940020]
- 10) 稲田 豊 他：麻酔 1994 : 43 (10) : 1568-1582 [A0940037]
- 11) 池田和之 他：麻酔と蘇生 1994 : 30 (2) : 95-102 [A0940032]
- 12) 花岡一雄 他：麻酔と蘇生 1994 ; 30 (2) : 85-94 [A0940036]
- 13) 池田和之 他：麻酔と蘇生 1994 ; 30 (3) : 205-215 [A0940024]
- 14) 山本 亨 他：麻酔と蘇生 1994 ; 30 (3) : 185-193 [A0940035]
- 15) 清水禮壽 他：麻酔と蘇生 1994 ; 30 (3) : 169-183 [A0940023]
- 16) 坂部武史 他：麻酔と蘇生 1994 ; 30 (3) : 195-203 [A0940033]
- 17) M.Inoue et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1991 ; 311 (1) : 104-121 [A0910026]
- 18) 濱口政巳 他：薬理と治療 1994 ; 22 (Suppl.8) : S2089-S2102 [A0940038]
- 19) M.Hamaguchi et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 1992 : 6 (6) : 611-622 [A0920014]
- 20) 古謝武志 他：薬理と治療 1994 ; 22 (Suppl.8) : S2115-S2122 [A0940039]
- 21) 馬越史歩 他：薬理と治療 1996 ; 24 (3) : 537-547 [A0960025]

- 22) 馬越史歩 他：薬理と治療 1994 ; 22 (Suppl.8) : S2133-S2140 [A0940040]
- 23) 濱口政巳 他：薬理と治療 1995 ; 23 (10) : 2501-2521 [A0950024]
- 24) 馬越史歩 他：薬理と治療 1996 ; 24 (3) : 549-561 [A0960026]
- 25) 高田文行 他：薬理と治療 1994 ; 22 (11) : 4635-4641 [A0940041]
- 26) 濱口政巳 他：薬理と治療 1994 ; 22 (Suppl.8) : S2165-S2172 [A0940043]
- 27) 池田和之 他：薬理と治療 1994 ; 22 (7) : 3183-3195 [A0940021]
- 28) 長 敏夫 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2199-S2211 [A0940044]
- 29) 江角凱夫 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2173-S2187 [A0940045]
- 30) 長 敏夫 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2227-S2230 [A0940042]
- 31) C.J.Vesey et.al. : Br J Anaesth 1979 ; 51 (2) : 89-97 [A0790018]
- 32) A.D.Ivankovich et.al. : J Clin Anesth 1978 ; 16 (2) : 1-29 [A0780020]
- 33) 長 敏夫 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2189-S2198 [A0940046]
- 34) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S1987-S1997 [A0940047]
- 35) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S1999-S2016 [A0940048]
- 36) 石原 勝 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2017-S2024 [A0940049]
- 37) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2025-S2039 [A0940050]
- 38) 馬越史歩 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2123-S2132 [A0940051]
- 39) 松永秀光 他：薬理と治療 1997 : 25 (3) : 803-809 [A0970039]
- 40) R. Edmondson et al. : Anesth Analg 1989 : 69 (2) : 202-206 [A0890016]
- 41) V. A. Hall et al. Am J Crit Care 1992 : 1 (2) : 19-25 [A0920020]
- 42) M. R. Salem et al. : Blood conservation in the Surgical Patient. Williams & Wilkins 1996, 214-219
- 43) 坂本哲也：中毒ハンドブック メディカル・サイエンス・インターナショナル 1999, 303-305
- 44) J. A. Friederich et al. Anesth Analg 1995 : 81 (1) : 152-162 [A0950001]
- 45) 森博美 他：急性中毒情報ファイル 第4版 廣川書店 2008, 315
- 46) 日本病院薬剤師会 編：病院薬局製剤 第4版 薬事日報社 1997, 56
- 47) Jesús López-Herce et al. : Intensive Care Med 2005 : 31 (9) : 1235-1238 [A2050007]
- 48) 馬越史歩 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2051-S2078 [A0940052]
- 49) 濱口政巳 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2141-S2151 [A0940053]
- 50) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S1871-S1876 [A0940054]
- 51) 舟橋紀男 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S1877-S1883 [A0940055]
- 52) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S1891-S1895 [A0940056]
- 53) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S1909-S1943 [A0940057]
- 54) 岡崎啓幸 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S1945-S1967 [A0940058]
- 55) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2045-S2049 [A0940059]
- 56) 河井祥一郎 他：薬理と治療 1994 : 22 (Suppl.8) : S2041-S2044 [A0940060]

## 2. その他の参考文献

丸石製薬株式会社：ニトロプルシドナトリウム及びニトロプロ注 承認申請資料概要  
 ニトロプロ持続静注液 6mg・ニトロプロ持続静注液 30mg 再審査報告書（平成 20 年 4 月 22 日）

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤と同一の製剤は海外で承認されていない。

海外（欧米等 6 カ国）での承認状況は以下のとおりである。（2021 年 8 月時点）

国名	製品名	販売会社
米国	Nipride RTU	Exela Pharma Sciences, LLC.
	SODIUM NITROPRUSSIDE	Xiromed, LLC.
ドイツ	Nipruss	UCB Pharma GmbH
カナダ	Nipride	Pfizer Canada Inc.
オーストラリア	SODIUM NITROPRUSSIDE MEDSURGE	Micro Labs Pty Ltd

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で、乳汁中に移行することが報告されている。

FDA (米国添付文書の記載)

(NIPRIDE® RTU- sodium nitroprusside injection, solution : Exela Pharma Sciences, LLC, 2018年7月)

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on animal data and mechanism of action, sodium nitroprusside may lead to cyanide exposure and potential adverse effects in the fetus [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Considerations*]. Published post-marketing reports with sodium nitroprusside use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse pregnancy related outcomes [see *Data*]. There were no animal reproduction studies conducted with sodium nitroprusside during pregnancy. However, there are published studies in pregnant sheep that demonstrate that nitroprusside crosses the placenta and that fetal cyanide levels were dose-related to maternal levels of sodium nitroprusside [see *Data*]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

Prolonged use and large doses of sodium nitroprusside during pregnancy may result in cyanide toxicity that may be fatal to the fetus. In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with sodium nitroprusside for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus [see Warnings and Precautions (5.2)].

#### Data

##### *Human Data*

A small number of cases have reported adverse events, including stillbirths, in pregnant women with severe pregnancy-induced hypertension who were treated with sodium nitroprusside. However, methodological limitations, including small sample size and limited information on sodium nitroprusside dosage and duration of treatment, as well as the cyanide concentration in maternal blood or fetal tissue, preclude a reliable evaluation of the potential risk of adverse fetal outcomes with the use of sodium nitroprusside during pregnancy.

##### *Animal Data*

In three studies in pregnant ewes, nitroprusside was shown to cross the placental barrier. Fetal cyanide levels were shown to be dose-related to maternal levels of nitroprusside. The metabolic transformation of sodium nitroprusside given to pregnant ewes led to fatal levels of cyanide in the fetuses. The infusion of 25 mcg/kg/min of sodium nitroprusside for one hour in pregnant ewes resulted in the death of all fetuses. Pregnant ewes infused with 1 mcg/kg/min of sodium nitroprusside for one hour delivered normal lambs.



## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information about the presence of sodium nitroprusside in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Thiocyanate, one of sodium nitroprusside's metabolites, is present in human milk. It is unclear how long, if ever, levels of thiocyanate in milk are clinically relevant.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation for risk of drug use in pregnancy)

Sodium nitroprusside : Category C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. (2021年8月時点)

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置〉

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

FDA（米国添付文書の記載）

(NIPRIDE® RTU- sodium nitroprusside injection, solution : Exela Pharma Sciences, LLC, 2018年7月)

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.4 Pediatric Use

Efficacy in the pediatric population was established based on adult trials and supported by the dose-ranging trial (Study 1) and an open label trial of at least 12 hour infusion at a rate that achieved adequate MAP control (Study 2) with pediatric patients on sodium nitroprusside. No novel safety issues were seen in these studies in pediatric patients [see *Clinical Studies (14)*].

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

ニトプロ持続静注液 6mg・30mg 配合変化試験（次ページ参照）

## ニトロプロ持続静注液 6mg・30mg 配合変化試験

丸石製薬株式会社

本資料は、ニトロプロ注の承認申請時の試験データに基づき作成した。なお、ニトロプロ注は2007年3月22日にニトロプロ持続静注液 6mg 及びニトロプロ持続静注液 30mg へ販売名変更の承認を取得している。

配合輸液の製品名試験当時の名称を記載しています。現在、製品名変更や販売中止になっていることがあります。

本剤を各種輸液で5倍に希釈後、1,000Lux、25℃で保存し、これらの溶液の0、2、4、6及び24時間後の外観、pH及びニトロプルシドナトリウム水和物（SNP）の含量（残存率）を測定した。

【配合輸液の製品名は試験当時の名称を記載】

配合輸液	測定項目	測定時間（時間）				
		0	2	4	6	24
注射用蒸留水	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	4.90	4.90	4.90	4.92	4.89
	SNP 含量 (ppm)	614.5	615.1	615.5	607.9	590.1
	SNP 残存率 (%)	—	100.1	100.2	98.9	96.0
20%マンニトール注射液	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.01	4.99	5.01	5.00	4.98
	SNP 含量 (ppm)	614.1	613.5	610.1	608.9	592.3
	SNP 残存率 (%)	—	99.9	99.3	99.2	96.5
アクチット注	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.21	5.22	5.22	5.21	5.20
	SNP 含量 (ppm)	632.1	603.8	615.1	622.3	593.9
	SNP 残存率 (%)	—	95.5	97.3	98.4	94.0
ヴィーンD注	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.24	5.23	5.25	5.25	5.24
	SNP 含量 (ppm)	615.8	610.0	591.5	604.4	582.3
	SNP 残存率 (%)	—	99.1	96.1	98.1	94.6
5%ブドウ糖注射液	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.01	5.00	4.98	4.98	4.98
	SNP 含量 (ppm)	609.4	618.5	608.7	607.1	591.0
	SNP 残存率 (%)	—	101.5	99.9	99.6	97.0
マルトスー10	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.12	5.09	5.02	5.08	5.02
	SNP 含量 (ppm)	613.7	611.2	609.3	608.6	591.9
	SNP 残存率 (%)	—	99.6	99.3	99.2	96.5
生理食塩液	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	4.80	4.81	4.80	4.77	4.77
	SNP 含量 (ppm)	616.2	615.7	615.7	613.2	592.3
	SNP 残存率 (%)	—	99.9	99.9	99.5	96.1
ラックテック注	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.24	5.23	5.22	5.20	5.23
	SNP 含量 (ppm)	620.2	615.6	617.0	615.0	588.8
	SNP 残存率 (%)	—	99.3	99.5	99.2	94.9
ポタコールR	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	4.86	4.86	4.87	4.87	4.86
	SNP 含量 (ppm)	613.8	612.2	608.1	609.5	592.6
	SNP 残存率 (%)	—	99.7	99.1	99.3	96.5
低分子デキストランL注	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.05	5.07	5.07	5.05	5.07
	SNP 含量 (ppm)	614.1	613.1	610.2	610.5	596.9
	SNP 残存率 (%)	—	99.8	99.4	99.4	97.2

配合輸液	測定項目	測定時間（時間）				
		0	2	4	6	24
ソリター-T1号	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.00	5.01	5.02	5.01	5.00
	SNP含量 (ppm)	620.3	615.8	614.1	611.0	598.6
	SNP残存率 (%)	—	99.3	99.0	98.5	96.5
ソリター-T3号	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.04	5.04	5.02	5.00	5.01
	SNP含量 (ppm)	619.0	620.3	614.4	615.4	595.2
	SNP残存率 (%)	—	100.2	99.3	99.4	96.1
ソリター-T4号	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	4.97	4.97	4.93	4.93	4.98
	SNP含量 (ppm)	622.2	615.8	618.7	612.7	598.5
	SNP残存率 (%)	—	99.0	99.4	98.5	96.2
ヘマセル	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	6.07	6.09	6.08	6.08	6.07
	SNP含量 (ppm)	618.6	619.0	616.3	618.4	594.9
	SNP残存率 (%)	—	100.1	99.6	100.0	96.2
ヘスパンダー	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	5.15	5.16	5.16	5.16	5.13
	SNP含量 (ppm)	621.7	616.1	614.2	612.1	596.7
	SNP残存率 (%)	—	99.1	98.8	98.5	96.0

※pH及びSNP含量は3回測定時の平均値を記載。SNP残存率は0時間時のSNP含量を100%として換算。

### ニトロプロ持続静注液 6mg・30mg 添付文書（抜粋）

#### 3. 組成・性状

##### 3.1 組成

販売名		ニトロプロ持続静注液 6mg (1アンプル 2mL中)	ニトロプロ持続静注液 30mg (1アンプル 10mL中)
有効成分	ニトロプルシドナトリウム水和物	6mg	30mg
添加物	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	1mg	5mg
	pH調節剤	適量	適量

#### 6. 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%（1mL当たり0.6～1mg）溶液を持続静注する。

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は強力な降圧作用を有するので、必ず希釈して用いること。  
14.1.2 調製後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

##### [参考]

本剤はニトロプルシドナトリウム水和物として0.3%（1mL当たり3mg）を含有している。  
本剤を用いる際は、5%ブドウ糖注射液で3～5倍に希釈し、ニトロプルシドナトリウム水和物として0.06～0.1%（1mL当たり0.6～1mg）の溶液を調製し、薬剤調製後は速やかに使用すること。

