

新医薬品の「使用上の注意」の解説

医薬品の適正使用に欠かせない情報です
使用前に必ずお読みください

肺血管拡張剤（吸入用ガス）

アイノフロー[®]吸入用 800ppm

INOflo[®] for inhalation 800ppm

一酸化窒素

劇薬、処方せん医薬品 注意：医師等の処方せんにより使用すること

新医薬品の「使用上の注意」の解説

肺血管拡張剤（吸入用ガス）

アイノフロー[®]吸入用 800ppm

エア・ウォーター・メディカル株式会社

<https://awmi.co.jp/>

発行：2023年7月（第1.0版）

管理番号：NO-GP-05

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

生命維持のために右-左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者 [右-左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。]

外国製造医薬品特例承認取得者



マリンクロット マニュファクチャリング エルエルシー（米国）

選任外国製造医薬品製造販売業者



エア・ウォーター・メディカル株式会社

はじめに

1988年、Furchgottら及びIgnarroらにより、血管内皮から分泌され、血管平滑筋を弛緩する物質がNOであることが相次いで報告されました。それ以降、NO吸入の臨床応用が開始されるようになりました。1992年には、Robertsら及びKinsellaらが、新生児遷延性肺高血圧症（Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, PPHN）患者を対象に、NOを吸入させる治療法（NO吸入療法）を実施し、良好な成績が得られたことから、本治療法が世界的に知られるようになりました。

本製剤は、米国で、正期産又は正期産に近い（在胎期間＞34週）新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を適応として、1999年12月23日（国際誕生日）、最初に承認を得ました。欧州では、2001年8月1日に販売が承認され、以降、2014年11月現在、41カ国で承認・販売されています。

本邦においても、新生児における肺高血圧症を伴う低酸素性呼吸不全の改善に対する本剤の臨床試験が2003年より実施され、2008年7月、アイノフロー吸入用800ppmは、新生児における肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善薬として承認されました。承認条件として、本剤を投与した一定数の症例が集積するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査の実施が付され、2010年1月より、特定使用成績調査を開始しました。2017年2月、本調査結果に基づき、本剤の安全性及び有効性が確認されたことから、承認条件を満たすとして、承認条件は解除となりました。

欧州連合（EMA中央審査方式）では、心臓周術期における患者の一部を対象にした臨床試験データや既存の公表文献を使用した審査により2011年3月17日に追加の効能として、「成人、新生児、乳児、幼児、小児（新生児～小児の年齢は0～17歳）患者において心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療の一環として、肺動脈圧低下、右室機能改善及び酸素化改善」が、承認されました。その後メキシコ、アルゼンチン、チリ、ウルグアイ及びコロンビアの5カ国でEMAの承認と同じ効能で承認されています。

本邦においても、欧州連合で承認された状況を受け、本剤の心臓手術の周術期における肺高血圧の改善に対する臨床試験が2013年より実施され、2015年8月、心臓手術の周術期における肺高血圧の改善の効能効果が承認されました。

本冊子では、本製剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

I. 効能・効果	1
効能・効果に関連する使用上の注意	3
II. 用法・用量	5
用法・用量に関連する使用上の注意	7
III. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	16
IV. 使用上の注意	18
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	18
2. 重要な基本的注意	18
3. 相互作用	20
4. 副作用	21
(1) 重大な副作用	21
(2) その他の副作用	22
5. 高齢者への投与	23
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
7. 小児等への投与	23
8. 過量投与	24
9. 適用上の注意	24
10. その他の注意	26
略語一覧	28
【参考文献】	29
【引用文献請求先】	30

I. 効能・効果

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

解説

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

本剤の有効成分である一酸化窒素（NO）は、内因性の血管拡張因子として知られており、また血中に移行すると速やかに代謝され、血管拡張作用を失います。このことから、吸入投与することにより、全身に作用することなく、肺に選択的な血管拡張作用を示します（図1、2参照）。

その結果、海外臨床試験では本剤の投与により、侵襲性の高いECMO（体外式膜型人工肺）の使用に至る患者の割合を低下させました。加えて、海外・国内臨床試験では各種酸素化に関わる生理学的パラメーター（酸素化指数（OI）、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気・動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、動脈血・肺泡気酸素分圧比（a/APO₂）等）の改善が認められた^{1)・2)}ことから、本項目を設定しました。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

国内臨床試験は、成人では左心補助人工心臓（LVAD）装着手術を受けた患者（6名）、小児では、先天性心疾患手術を受けた患者（12名）を対象に実施されました。有効性主要評価項目である血行動態パラメーターとして、成人患者では平均肺動脈圧（mPAP）及びPaO₂/FiO₂比、小児患者では中心静脈圧（CVP）及びPaO₂/FiO₂比を設定しました。その結果、成人患者では、mPAPの本剤投与前ベースラインからの低下、小児患者では、補正CVPの本剤投与開始前ベースラインからの低下が認められました（表1、2）。

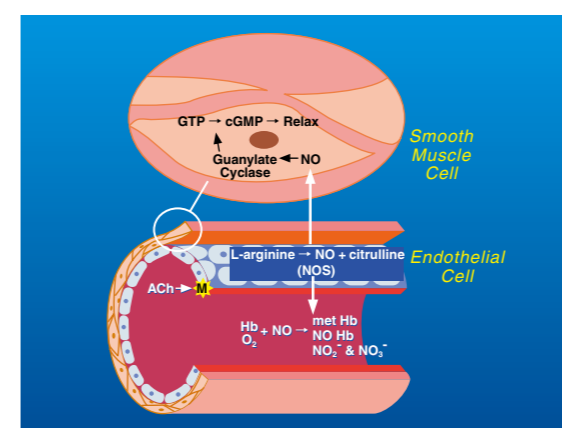


図1. 血管内皮由来のNOによる血管拡張作用

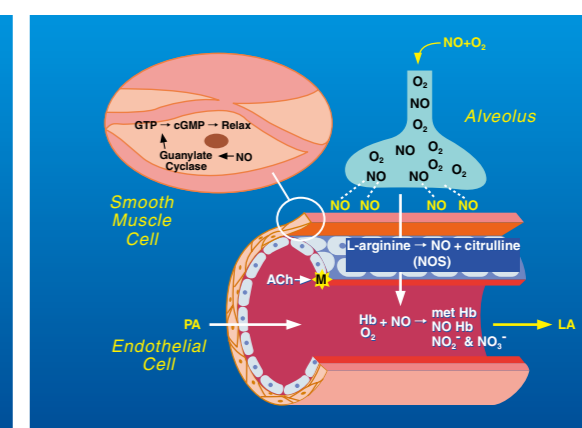


図2. NO吸入療法による血管拡張作用

表 1：成人患者におけるベースラインから本剤投与 24 時間後* の mPAP 及び PaO₂/FiO₂ 比の変化量

	ベースライン				変化量			
	Mean±SD	Median	Min	Max	Mean±SD	Median	Min	Max
mPAP	23.78±4.656	25.50	15.3	27.7	-6.00±6.686	-7.00	-14.4	5.4
PaO ₂ /FiO ₂ 比	323.17±115.590	279.00	214.0	473.0	-7.53±95.856	2.65	-138.0	104.5

* 本剤投与 24 時間より前に本剤投与を離脱した場合は最終評価時点

表 2：小児患者におけるベースラインから本剤投与 24 時間後* の補正 CVP 及び PaO₂/FiO₂ 比の変化量

	ベースライン				変化量			
	Mean±SD	Median	Min	Max	Mean±SD	Median	Min	Max
補正 CVP								
先天性心疾患手術患者 (3 例)	12.3±1.15	13.0	11	13	-2.3±0.58	-2.0	-3	-2
グレン手術患者 (2 例)	19.5±0.71	19.5	19	20	-6.5±2.12	-6.5	-8	-5
フォンタン手術患者 (5 例)	17.4±1.14	17.0	16	19	-3.2±1.30	-4.0	-4	-1
術前投与患者 (2 例)	9.5±2.12	9.5	8	11	-0.5±0.71	-0.5	-1	0
PaO ₂ /FiO ₂ 比								
先天性心疾患手術患者 (3 例)	171.33±85.822	130.00	114.0	270.0	168.67±83.091	197.50	75.0	233.5
グレン手術患者 (2 例)	61.00±0.566	61.00	60.6	61.4	6.05±18.314	6.05	-6.9	19.0
フォンタン手術患者 (5 例)	258.32±122.377	274.60	109.0	380.0	-25.76±68.015	-26.70	-123.3	62.0
術前投与患者 (2 例)	252.65±2.333	252.65	251.0	254.3	18.30±36.628	18.30	-7.6	44.2

* 本剤投与 24 時間より前に本剤投与を離脱した場合は最終評価時点

効能・効果に関連する使用上の注意

両効能共通

- (1) 肺低形成を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

解説

本剤は主に肺から吸収され作用を発揮するため、肺低形成を有する患者は本剤及び酸素を十分に肺に取り込むことができず、本剤の効果が期待できない可能性があります。

なお、海外臨床試験において、肺低形成を有する患者は、プラセボ吸入群と比較して、ECMO 適用率、死亡率及び入院期間の点で有意差は認められませんでした¹⁾。

以上のことから、本項目を設定しました。

- (2) 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

解説

複数の重度の異常疾患を有する患者に対して、本剤の安全性及び有効性は検討されていないため、本項目を設定しました。

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

- (1) 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること。

解説

全身にチアノーゼがみられ、100% 酸素吸入によっても PaO₂ の上昇がみられない場合、心エコー検査により動脈管又は卵円孔もしくは両方を介する右-左シャント又は右-左シャント優位の双方向性シャントの確認により新生児肺高血圧症と診断されます。また、肺高血圧症は経皮動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の上下肢間における較差によっても診断されます。

本剤の効能・効果は肺血管の拡張作用によるものであるため、上記の診断方法等により低酸素性呼吸不全の原因が肺高血圧であると確定診断されていない患者には、本剤の効果が期待できない可能性があります。

以上のことから、本項目を設定しました。

- (2) 先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）における安全性及び有効性は確立していない。

解説

低酸素性呼吸不全は肺疾患と心疾患のいずれも原因となりえますが、循環機能が十分でない患者においては、血液が肺で十分酸素化されたとしても、その血液を全身に送ることができま

せん。そのため先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損を除く）に対して本剤の効果が期待できない可能性があるため、本項目を設定しました。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

(1) 在胎期間 34 週未満の早産児における安全性及び有効性は確立していない。

解説

本剤は主に肺から吸収され作用を発揮するため、肺機能が十分に発達していない新生児においては、本剤及び酸素を十分に取り込むことができず、本剤の効果が期待できない可能性があります。ここでの肺機能の十分な発達とは、肺サーファクタントが十分産生可能となる 34 週後からと考えられており、このことから海外臨床試験においては 34 週未満の早産児について検討されておりません^{1), 3), 4)}。

本効能・効果については、在胎期間が 34 週未満の早産児における安全性および有効性は確立していないために設定しました。

(2) 術前投与時の安全性及び有効性は確立していないため、リスク・ベネフィットを勘案し、本剤適用の要否を慎重に判断すること。

解説

国内臨床試験において、本剤を術前に投与し、有効性及び安全性を十分に評価*することが可能な症例が含まれなかったため、術前投与患者に対する本剤の有効性及び安全性のエビデンスは十分ではありません。しかしながら、本剤の作用機序である肺血管拡張作用からは、本剤の術前投与は一定の有効性及び安全性が期待されます。本剤の術前投与については、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、投与すべきであると考え、本項目を設定しました。

* 国内臨床試験では、本剤の術前投与患者は 2 例エントリーしましたが、2 症例ともに治験期間以降に手術が実施されたため、このように評価されました。

II. 用法・用量

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

- 出生後 7 日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は 4 日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
- 本剤は吸入濃度 20ppm で開始し、開始後 4 時間は 20ppm を維持する。
- 酸素化の改善に従い、5ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

- 小児：本剤は吸入濃度 10ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20ppm まで増量することができる。
- 成人：本剤は吸入濃度 20ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40ppm まで増量することができる。
- 症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで吸入を継続する。なお、吸入期間は 7 日間程度までとする。
- 離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に伴い、5ppm まで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

解説

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

新生児の肺血管系は、生後 7 日まで肺疾患などにより再収縮を起こしやすくなっていますが、生後 7 日以降は肺血管系の収縮反応は減り、肺高血圧がみられても他の原因によることから、血管拡張剤である本剤の適用の可能性は低いと考えられます。

一方、海外臨床試験においては、試験ごとに投与条件が異なるものの、INO-01/02 試験の 5ppm 群以外は、平均投与期間は 4 日以内でした^{1), 3), 4)}。

しかし、肺高血圧症は本態要因が一樣ではなく、患者背景が複雑であることから、吸入時間の目安として、通常 4 日間と示すとともに、医師の判断により適宜調節可能とし、より患者の容体に合わせた治療を実施できるよう、本項目を設定しました。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

小児：欧州の小児の用法・用量は、開始用量を 10ppm とし、低用量で十分な効果が得られない場合、20ppm まで増量可能とされています。国内臨床試験では、10ppm の投与量で投与開始し、小児患者 12 例のうち、4 例で 20ppm に増量し、増量した 4 例では有害事象が認められず、20ppm 投与時の認容性は良好と考えられました。以上から、小児の最高用量を 20ppm に設定しました。（図 3 参照）

成人：欧州では成人の用法・用量は、開始用量を 20ppm とし、低用量で十分な効果が得られない場合、40ppm まで増量可能とされています。国内臨床試験では、20ppm の投与量で投与開始しましたが、20ppm で有効性が認められたため、40ppm に増量した例はありませんでした。最高用量の 40ppm については、欧州で承認され、使用されていること、また、40ppm の有効性は文献でも支持されており、かつ MetHb 濃度の上昇はほとんど報告されていません。以上から、成人の最高用量を 40ppm に設定しました。(図 4 参照)

用法・用量に関連する使用上の注意

両効能共通

- (1) 本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム（アイノベント、アイノフロー DS 又はアイノベント/アイノフロー DS と同等以上の性能を有する装置）を用いること。[「適用上の注意」の項参照]

解説

本剤の使用にあたっては、一酸化窒素 (NO) の過量投与及び吸気中二酸化窒素 (NO₂) 濃度増加の恐れがあることから、適切な吸気中 NO 濃度を維持すると共に、NO₂ の発生を抑えた専用の医療機器（一酸化窒素ガス管理システム）が必要となります。アイノベント（承認番号：22000BZX01077000 製造販売業者：エア・ウォーター株式会社）は国内臨床試験において、上記の条件を満たしている事が確認されています²⁾。また、アイノフロー DS はアイノベントの後発医療機器で 2012 年に医療機器製造販売承認を取得しています（承認番号：22400BZI00007000）。

以上のことから、専用の一酸化窒素ガス管理システムの条件として、「アイノベント、アイノフロー DS 又はアイノベント/アイノフロー DS と同等以上の性能を有する装置」と設定しました。

投与期間（成人、小児共通）：国内臨床試験における本剤投与期間の最長は 55.18 時間でした。欧州の添付文書では「周術期では、吸入用一酸化窒素は 7 日間まで投与されるが、通常の投与時間は 24 ～ 48 時間である」と記載されています。本剤が適応となる重症患者の中には 7 日間で本剤による治療を中断した場合、反跳反応により症状の悪化をきたす症例も想定されることから、必要に応じて適切なモニタリング下で長期投与が引き続き可能であることを明確に示すため、本項を設定しました。

本剤の離脱（成人、小児共通）：本剤の投与を急に終了又は中止すると肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化のリバウンド現象が起こり、肺高血圧が悪化するおそれがあります。本剤の離脱は、患者の状態や血行動態パラメーターを基に、徐々に減量する必要があります。(図 3、4 参照)

国内臨床試験では、本剤の離脱方法として、本剤の減量の都度少なくとも 5 分以上の間隔をおき、5ppm までは前の投与濃度に対し 50% ずつ減量し、それ以降は投与終了まで 1ppm ずつ減量し、30 分以上かけて離脱する手順としました。

例) 20ppm → 10ppm → 5ppm → 4ppm → 3ppm → 2ppm → 1ppm → 0ppm

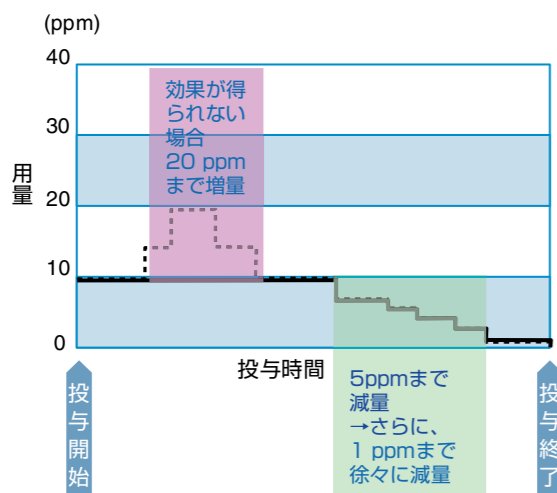


図 3. 小児の投与イメージ

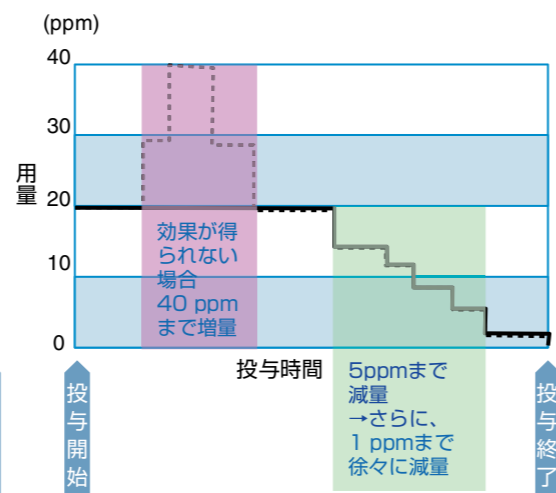


図 4. 成人の投与イメージ

(2) 本剤の吸入濃度は、小児では 20ppm、成人では 40ppm を超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素 (NO₂) 濃度増加の危険性が増加する。

解説

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

海外試験において、本剤吸入開始濃度を 20ppm に設定した結果、プラセボ群と比較して ECMO の適用率の低下、OI 等酸素化の改善が示されました。一方、投与開始濃度 80ppm に設定した場合、20ppm と比較して、メトヘモグロビン血症の発症率・吸入中 NO₂ 濃度の増加がみられました (図 5,6 参照)。

海外臨床試験では、6-80ppm、30 分 -24 時間の吸入により新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) の患者に対して酸素化の改善を示したという報告に基づき、高濃度群を最高耐量である 80ppm とし、中濃度群を 20ppm、低濃度群を 5ppm と設定しました。その結果、80ppm 吸入群では 35 例中 13 例において、血中 MetHb 濃度が 7% を越えました。また、吸入 NO₂ 濃度は、本剤 80ppm 吸入開始後 30 分において、平均 2.33ppm を示しました³⁾。

以上のことから、安全を確保でき、有効性が確認されている最高濃度として 20ppm を設定しました。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

II. 用法・用量の「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」に関する解説を参照ください。

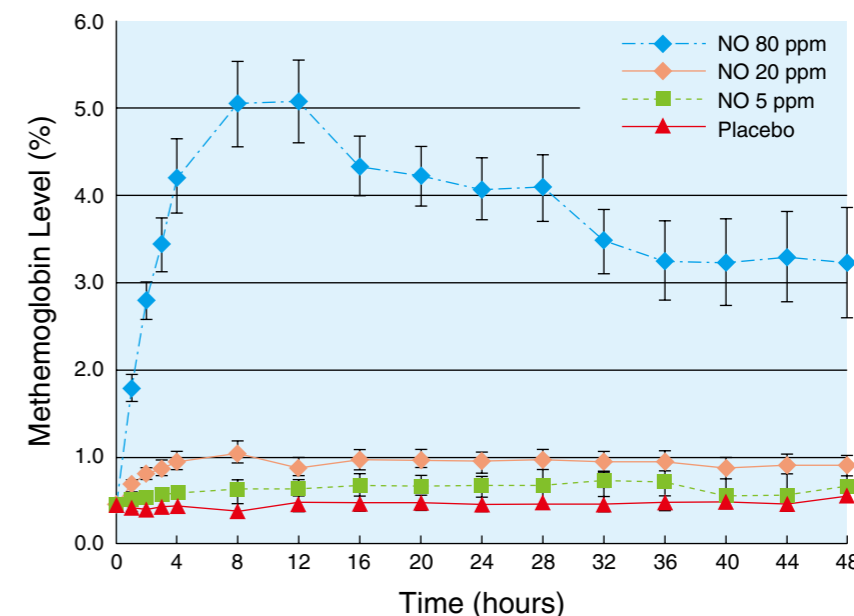


図 5. 血中 MetHb 濃度の推移 (平均 ±SE、海外臨床試験 INO-01/02 試験)

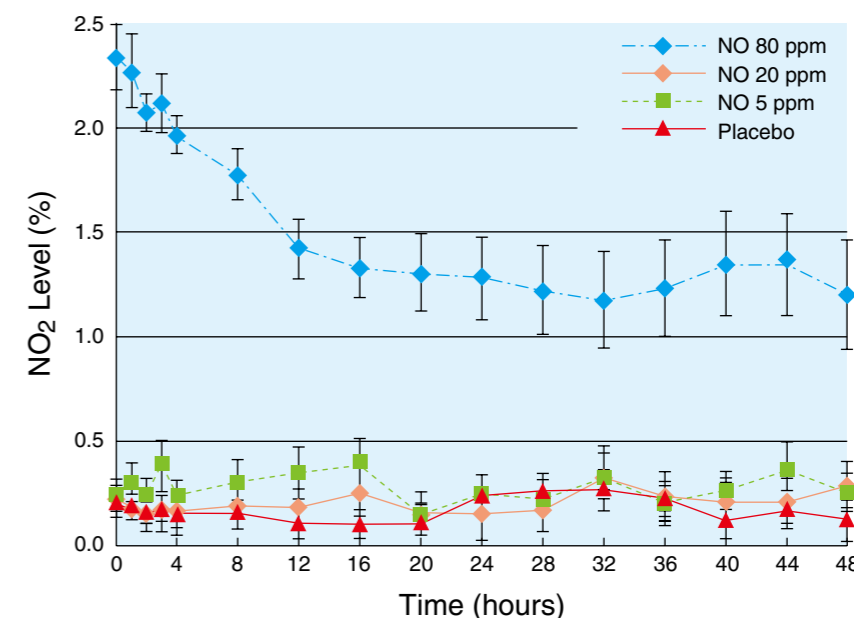


図 6. 吸気中 NO₂ 濃度の推移 (平均 ±SE、海外臨床試験 INO-01/02 試験)

(3) 本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることがある。

解説

NO 吸入濃度を急激に減量又は中止すると低酸素血症や肺高血圧症等の反跳現象が発生することが示されています。これは、PAP の上昇又は酸素化の悪化の結果によるものと考えられていますが、この反跳現象は NO 吸入により効果を示さなかった例においても発生する可能性があります。したがって、本剤に反応しない患者に対する投与の中止においても、後述の「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」(5)と同様に、慎重に本剤を中止することが望ましいと考えられます。以上のことから、本項目を設定しました。

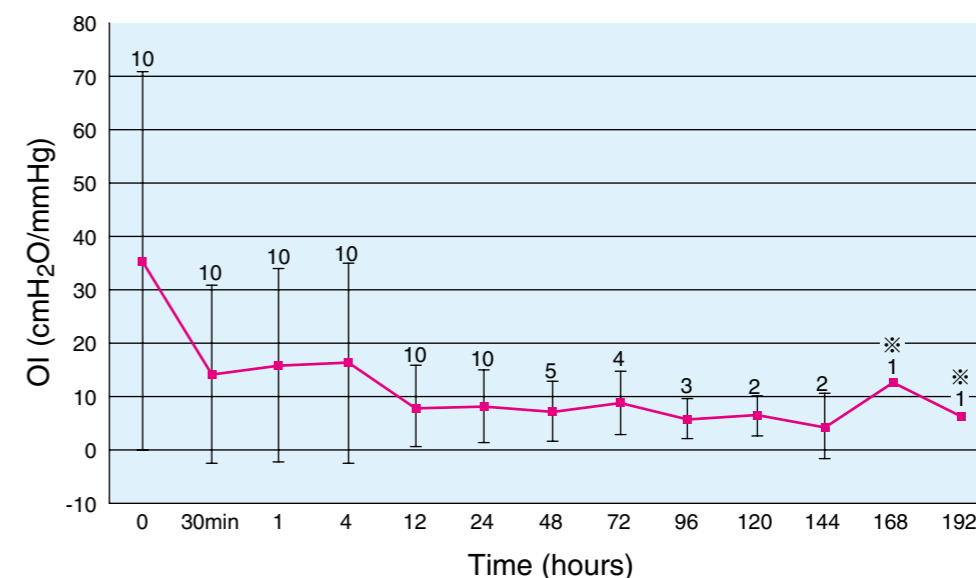
新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

(1) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度 (FiO₂) は 1.0 である。

解説

本剤は、酸素化を改善する医薬品であり、酸素と併用されます。本剤の使用にあたっては、速やかに酸素化を改善することが望ましいことから、吸入酸素濃度 (FiO₂) は最大の 1.0 から開始することを設定しました。

なお、国内臨床試験において、20ppm (FiO₂ = 1.0) で吸入を開始し、吸入開始後 4 時間以降に PaO₂ > 60mmHg 又は SpO₂ > 92% の条件を満たした場合は 5ppm に減量するという投与方法が用いられ、OI 等の著しい酸素化の改善が得られました²⁾ (図 7 参照)。この結果から、20ppm (FiO₂ = 1.0) で吸入を開始することで十分な酸素化の改善が期待できるものと考えられます。



※168 hours 以降は、症例数 1 のため SD なし

図 7. OI の推移 (平均 ±SD、国内臨床試験 INOT12 試験)

(2) 吸入開始後 4 時間以降に動脈血酸素分圧 (PaO₂) > 60mmHg 又は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) > 92% になれば本剤の吸入濃度を 5ppm に減量していく。

解説

本剤の開始時の推奨吸入濃度は 20ppm ですが、本剤に対して反応が得られる患者に対しては、MetHb 濃度や吸気中 NO₂ 濃度の増加の危険性をより確実に回避するために、酸素化の改善状況をみながら効果が得られた症例では 5ppm に吸入濃度を減量することが推奨されたため、設定しました。

現在、5ppm への吸入濃度の減量方法については、欧米では通常 20ppm から 5ppm へ段階を経ずに問題なく減量が行われていますが、稀に本剤吸入濃度の減量によって酸素化が低下することがあります。この場合には、本剤の吸入濃度を 20ppm に戻し、酸素化が改善した後に、再度本剤吸入濃度の減量が試みられます。またこの際、患者の臨床症状等を勘案し、20ppm から 10ppm を経て、5ppm に減量する等段階的な減量方法を実施する場合があります。

以上のことを考慮し、本項目では減量の方向性を示すため「吸入開始後 4 時間以降に PaO₂ > 60mmHg 又は SpO₂ > 92% になれば本剤の吸入濃度を 5ppm に減量していく。」と設定しました (図 8 参照)。

(3) FiO₂ を減量し、FiO₂ = 0.4 ~ 0.6 で PaO₂ > 70mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5ppm で維持する。

解説

5ppm で、本剤の維持吸入を実施する期間については、海外臨床試験では FiO₂ < 0.7 で酸素化を維持できるまで継続することとしていました¹⁾。一方、新生児 NO 吸入療法研究会が工業用 NO ガスを用いて実施した臨床研究 (研究会臨床研究) では FiO₂ = 0.4 で酸素化を維持できるまで継続することとしていました⁵⁾。

しかしながら、実際の医療現場では、患者の酸素化が維持された際の本剤吸入を終了する判断については、患者毎の臨床症状により判断されます。このため、国内臨床試験では海外臨床試験及び研究会臨床研究の方法に基づき、本剤吸入を終了する基準に幅を持たせ、FiO₂ = 0.4 ~ 0.6 で PaO₂ > 70 mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5ppm で維持する方法がとられました²⁾。その結果、本剤の有効性及び安全性に関する検証試験である海外臨床試験 CINRGI 試験と同様の結果が示されました。このことから、本剤の維持吸入濃度を継続する期間について「FiO₂ = 0.4 ~ 0.6 で PaO₂ > 70mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5ppm で維持する。」と設定しました (図 8 参照)。

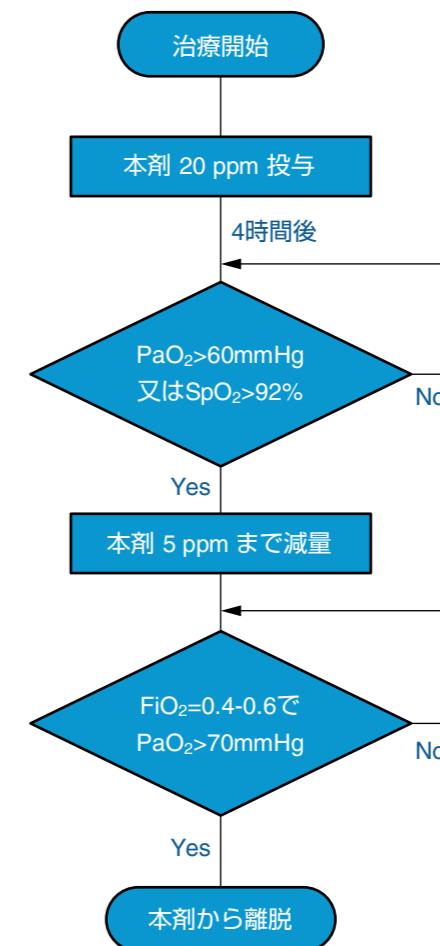


図 8. フローチャート：NO 吸入療法の流れ

(4) 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO₂ を 0.1 増量してもよい。[[重要な基本的注意]の項参照]

解説

海外臨床試験において、被験者の多くは NO 吸入終了約 10 ~ 40 分後に酸素化の状態が一時的に悪化することがありますが、FiO₂ を増量することで、NO 吸入終了後の酸素化の一時的低下を抑制することが認められているため設定しました。

(5) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を 1ppm まで徐々に減量すること。1ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO₂ を 0.1 増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を 5ppm で再開し、12～24 時間後に本治療の中止を再考すること。

解説

本剤の急激な減量又は中止により、肺血管収縮が増強され、肺動脈圧 (PAP) の上昇や酸素化の悪化を招き、低酸素性呼吸不全の症状を悪化させる危険性があります。

そのため、中止に際しては慎重に本剤を減量すると共に、もし本剤の中止により患者の酸素化が悪化した場合は、本剤の吸入を再開した上で、改めて中止処置を行うことが望ましいと考えられます。

以上のことから、本項目を設定しました (図 9 参照)。

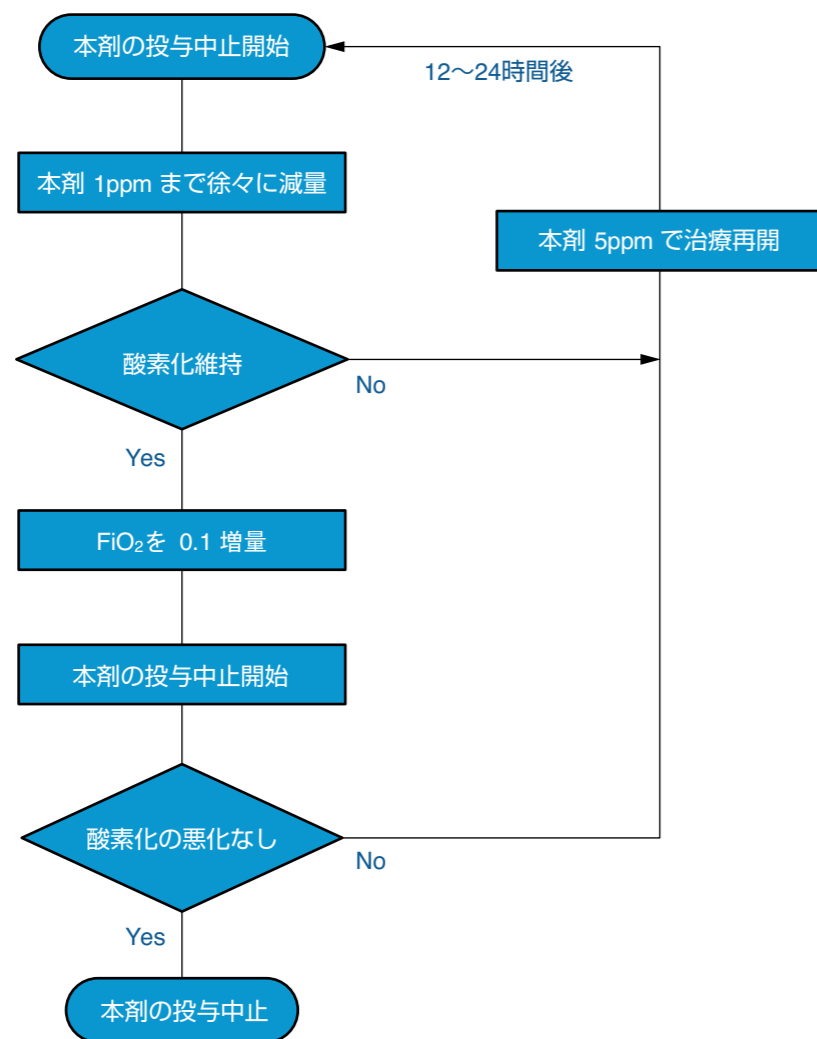


図 9. フローチャート：NO 投与の中止

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

(1) 本剤の効果は速やかに発現し、投与後 5～20 分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後 10 分間以上あけて、増量することができる。本剤投与後 30 分間経過し、血行動態や酸素化の改善が見られない場合は、本剤の投与中止を検討すること。

解説

欧州の添付文書と同様の注意喚起としました。本剤は吸入後、肺血管に直接的に作用し、速やかに肺血管を拡張し肺動脈圧を低下させます。本剤投与 30 分以内に本剤を増量しても効果が見られない場合、本剤を漫然と投与すべきではなく、他の適切な治療への検討も必要となるため、本項目を設定しました。

(2) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を 1ppm まで徐々に減量すること。1ppm で血行動態及び酸素化が安定している場合、12 時間毎に離脱を試みること。

解説

欧州の添付文書^{注)}と同様の注意喚起としました。一酸化窒素吸入療法からの離脱が早すぎる場合、反跳性の肺動脈圧上昇により循環障害が発現する恐れがあるため、本項目を設定しました。

注) 要約

吸入用一酸化窒素療法からの離脱は段階的に実施すること。用量は、30 分間で 1ppm まで徐々に減量し、患者の状態を観察しつつ、患者が INOmax の低用量において安定している時に、少なくとも 12 時間毎に離脱を試みること。

III. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

生命維持のために右-左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者 [右-左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。]

解説

右-左シャントに依存している心疾患を有する患者に対しては、次に挙げるようなリスク・ベネフィットを慎重に吟味した上で投与の可否を判断する必要があります。

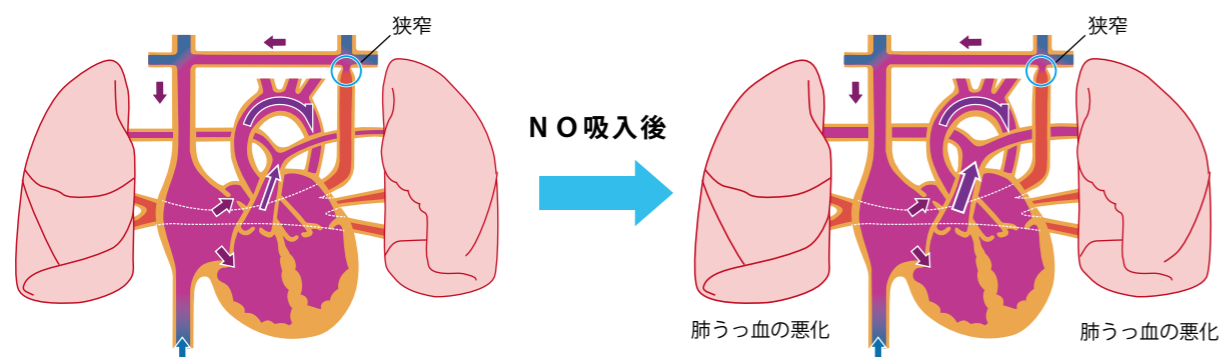
■ 総肺静脈還流異常症の場合

総肺静脈還流異常症の場合、肺循環系及び体循環系の両血流が右房に還流するため、生命維持のためには、心房中隔欠損による（あるいは卵円孔）右-左シャントを介した血液の流れが必要となります。

肺静脈狭窄を合併しない総肺静脈還流異常症では、本剤を術前に投与すると肺血管抵抗が低下し、肺血流量が増加する結果、より多くの動脈血が右房に還流するため、心房間の右-左シャントを介して全身に循環し、チアノーゼの改善が期待されます。ただし同時に、肺血流が増加することにより肺うっ血をきたす可能性があります。

肺静脈狭窄を有する総肺静脈還流異常症に本剤を投与する場合には特に、肺静脈狭窄のため、肺うっ血が悪化し、致命的になる可能性があります。

IA型（肺静脈狭窄あり）の場合



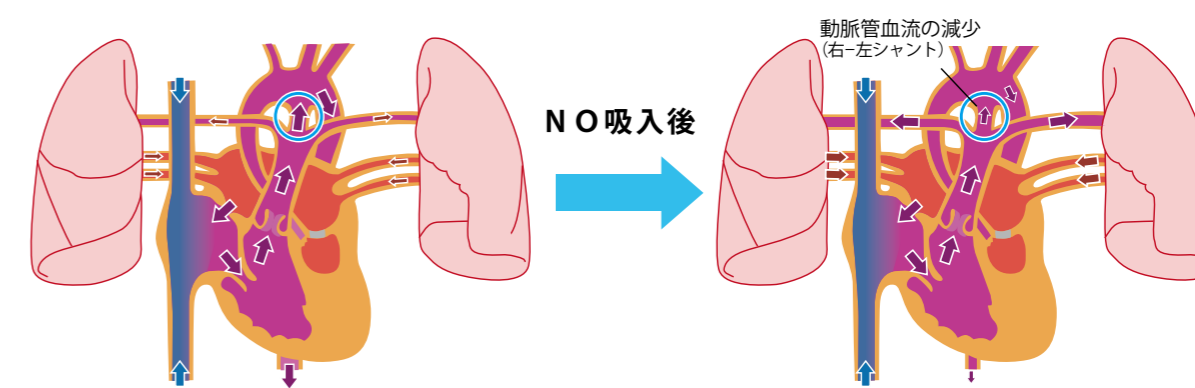
上記の様に、同じ先天性心疾患でも解剖学的異常や手術前後の差異により、本剤投与によるリスク・ベネフィットが異なる場合があります、より慎重な判断が必要となります。

■ 左心低形成症候群の場合

左心低形成症候群の場合、左心室、上行大動脈～大動脈弓が低形成であるため、動脈血を含む肺静脈血は心房中隔欠損による（あるいは卵円孔）左-右シャントを介し、右心房→右心室から肺動脈に流れます。左心低形成症候群の患者では、生命維持のためには、動脈管の右-左シャントを介した血液の流れが必要となります。左心低形成症候群の患者に本剤を投与した場合、肺血管抵抗が低下し、肺動脈から肺への血流量が増加するため、動脈管を通して全身へ循環する血液量が減少することにより、血行動態が悪化し、致命的になる可能性があります。

ノーウッド手術、グレン手術およびフォンタン手術後に、肺高血圧が残存する場合には、本剤投与の適応となる場合があります。

上記の様に、同じ先天性心疾患でも解剖学的異常や手術前後の差異により、本剤投与によるリスク・ベネフィットが異なる場合があります、より慎重な判断が必要となります。



IV. 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

在胎期間 34 週未満の患者〔脳室内出血、肺出血があらわれることがある。〔副作用〕の項参照〕

解説

特定使用成績調査結果から、在胎期間 34 週未満の患者（579 例）について、重篤な副作用として、特に「脳室内出血」及び「肺出血」が報告されたことから、「慎重投与」の項に「在胎期間 34 週未満の患者」を設定しました。

脳室内出血は 12 症例 2.1%（低出生体重）に報告され、12 症例中 11 症例は超低出生体重児で、出生から事象発現までの平均時間は 35.8 時間でした。

（超低出生体重児における脳室内出血は、生後 3 日以内までに約 90%が発症するとされています）

肺出血は 5 症例 0.9% に報告され、全症例、極及び超低出生体重児でした。

（新生児の血液凝固能は低く、血管も脆弱であるため、出生後の循環状態の変化により出血を起こしやすく、早産児ではさらに顕著であるとされている）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、肺高血圧の治療に十分な経験を持つ医師が使用すること。投与に際しては緊急時に十分な措置ができる医療機関で行うこと。

解説

本剤の適応となる疾患には、本剤の適切な使用及びその他の処置により、速やかに肺高血圧あるいは酸素化の改善を図らなければ死に至る、重篤な状態も含まれることから設定しました。

(2) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療において、本剤の使用によっても酸素化の改善が認められない場合は、体外式膜型人工肺（ECMO）等の救命療法を考慮すること。

解説

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療において、肺低形成や前述の先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）では、本剤に反応せず、酸素化の改善が得られない可能性があります。この場合は、本剤以外の救命療法として、ECMO の適用を検討する必要があります。以上のことから、本項目を設定しました。

(3) 本剤の効果を最大限に発揮するため、十分な呼吸循環管理等を行うこと。

解説

本剤の作用は肺血管拡張であるため、本剤による治療にあたっては、本剤と呼吸循環管理を

併用する必要があるため、設定しました。

(4) 離脱の際には、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO₂ 濃度、PaO₂、血中メトヘモグロビン（MetHb）濃度等のモニタリング項目の他、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療の場合、心エコー検査による右-左シャント消失の確認等、血行動態の評価も参考にすること。

解説

本剤の効果は、肺血管拡張に伴う肺血流の増加及び血液の酸素化によるものであるため、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療において、本剤からの離脱に際しては、動脈血の酸素化だけでなく、血行動態についても考慮することが望ましいと考えられます。

以上のことから、本項目を設定しました。

(5) 心臓手術の周術期における肺高血圧の治療の場合、本剤による治療は、循環動態及び酸素化の緻密なモニタリング下で行うこと。

解説

心臓手術及び本剤の投与により、患者の循環動態は変化することから、循環動態及び酸素化のモニタリングを緻密に行い、変化に即応した患者の管理が必要となるため、本項目を設定しました。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・処置方法	機序・危険因子
低酸素性呼吸不全の治療に用いられ NO を供給する薬剤 ・ニトロプルシドナトリウム ・ニトログリセリン ・スルフォンアミド	これらの薬剤との併用により、血中 MetHb 濃度が増加し、血液の酸素運搬能が低下する可能性がある。併用する場合、血中 MetHb 濃度を十分観察すること。	相加作用により血中 MetHb 濃度を増加させる。

解説

低酸素性呼吸不全の治療に用いられる他の薬剤のうち、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、又はスルフォンアミド等、NO を供給する他の薬剤と NO 吸入療法を併用した場合、相加作用を起こし血中 MetHb 濃度が増加する可能性があると考えられるので、本項目を設定しました。

4. 副作用

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

国内：

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験（INOT12 試験²⁾）において、安全性解析対象例 11 例中、副作用は認められなかった。
製造販売後調査（特定使用成績調査）において、総症例 1441 症例中、本剤との因果関係が否定できない副作用は、63 例 84 件（副作用発現症例率 4.4%）であった。
主な副作用は、メトヘモグロビン血症 18 例（1.2%）、脳室内出血 12 例（0.8%）、肺出血 9 例（0.6%）であった。
在胎期間別の主な副作用は、在胎期間 34 週以上（839 症例）ではメトヘモグロビン血症 12 例（1.4%）、在胎期間 34 週未満（579 症例）では脳室内出血 12 例（2.1%）、肺出血 7 例（1.2%）であった。

海外：

新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験（CINRGI¹⁾ 及び INO-01/02 試験³⁾）において安全性解析対象例 224 例中 85 例に副作用が認められた。主な副作用は血小板減少症 19 例（8.5%）、メトヘモグロビン血症 15 例（6.7%）、低カリウム血症 10 例（4.5%）、ビリルビン血症 8 例（3.6%）、痙攣 8 例（3.6%）、無気肺 8 例（3.6%）及び低血圧 7 例（3.1%）であった。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

国内：

心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者（12 例）及び成人患者（6 例）を対象に実施した臨床試験（IK-3001-CVS-301 試験⁶⁾）において、3 例に 4 件（出血、気胸、血液量減少症、血中ブドウ糖増加）の副作用が認められた。

(1) 重大な副作用

メトヘモグロビン血症：

本剤投与中にメトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

徐脈：

本剤投与中に徐脈がときにあらわれることがある（2 例 / 224 例、0.9%^注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

心停止：

本剤投与中に心停止がときにあらわれることがある（1 例 / 224 例、0.4%^注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重篤なビリルビン血症：

本剤投与中に重篤なビリルビン血症がときにあらわれることがある（1 例 / 224 例、0.4%^注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

気胸：

本剤投与中に気胸がときにあらわれることがある（1 例 / 224 例、0.4%^注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。

	1～10%未満 ^{注1}	1%未満 ^{注1}
一般全身障害		発熱、全身性浮腫 多臓器不全、過量投与 周産期障害、炎症 ^{注2}
心臓・血管系障害	徐脈、高血圧症 低血圧	不整脈、二段脈、心血管障害 心停止、出血、頻脈
消化器系障害		胆汁うっ滞性黄疸、胃腸障害 吐血、メレナ、胃潰瘍、嘔吐 腹腔内出血 ^{注2}
血液・リンパ球障害	白血球増加症 メトヘモグロビン血症 血小板減少症	貧血、凝固障害 白血球減少症、血小板血症
代謝・栄養障害	ビリルビン血症 浮腫 高血糖 低カリウム血症	アシドーシス 高カルシウム血症 高カリウム血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低ナトリウム血症 NPN（非蛋白性窒素）増加
神経系障害	痙攣	脳出血、脳梗塞、脳血管障害 高血圧、頭蓋内出血
呼吸器系障害	無気肺 低酸素血症	喘息、過換気、肺障害 肺水腫、肺出血、胸水、気胸 喘鳴
皮膚・付属器官障害		発疹、皮膚硬化症 ^{注2}
特殊感覚障害		ろう、耳の障害、聴覚過敏 網膜障害、未熟児網膜症 ^{注2}
泌尿・生殖器障害	血尿	腎尿細管壊死 ミオグロビン尿 ^{注2}

注1：頻度については海外臨床試験（CINRG¹⁾及びINO-01/02試験³⁾より算出した。

注2：特定使用成績調査でのみ認められた副作用。頻度は当該調査結果より算出した。

解説

国内臨床試験及び海外臨床試験において、本剤との因果関係が否定できなかった有害事象の結果^{1), 2), 3)}に基づき、その概要を記載しました。

5. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。

解説

本剤の高齢者における使用経験が少ないことから設定しました。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない。

解説

本剤の妊婦、産婦、授乳婦等における使用経験が少ないことから設定しました。

7. 小児等への投与

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

国内臨床試験では、出生後21日齢未満（出生後7日未満に吸入開始し、最長14日まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について試験が行われた²⁾。海外臨床試験では、出生後7日まで（生後96時間以内に開始し、最長96時間又は生後7日までのどちらか早い時期まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について¹⁾、及び出生後17日齢未満（出生後72時間以内に開始し最長14日間）の新生児について³⁾試験が行われた。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

国内臨床試験では、10歳以下の心臓手術を受ける小児患者について試験が行われた⁶⁾。

解説

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

海外臨床試験及び、国内臨床試験において、上記期間以外については検討が行われていないことから、その旨を示すため、本項目を設定しました。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

国内臨床試験において、10歳以下の小児患者12例について検討されたことから、その旨を示すため、本項目を設定しました。

8. 過量投与

過量投与により血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度が増加することがある。[「適用上の注意」の項参照]

血中 MetHb 濃度の増加により血液の酸素運搬能が低下する。吸気中 NO₂ 濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。

解説

NO 過量投与により、血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度の上昇が現れる可能性があります。吸気中 NO₂ 濃度の上昇は、急性の肺損傷を招くおそれがあり、また血中 MetHb 濃度上昇は循環血液中の酸素運搬容量を低下させます。

以上の点について注意を促すため、安全性確保の観点から設定しました。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO₂ 濃度、PaO₂、血中 MetHb 濃度をモニターしながら投与すること。

解説

吸気中 NO 濃度は、本剤の吸入濃度が処方どおり吸入されていることを確認するため設定しました。

PaO₂ は患者の酸素化の程度を把握する目的で設定しました。

血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度のモニターは安全性確保の観点から設定しました。

(2) 血中 MetHb 濃度は、本剤吸入開始後 1 時間以内に測定し、以降 12 時間以内は頻回に測定すること。また、24 時間以降は少なくとも 1 日毎に測定すること。

解説

通常、血中 MetHb 濃度は本剤吸入後 1～2 時間で上昇しますが、海外臨床試験においては投与開始後 40 時間でピークに達した患者もおり³⁾、患者の安全性を確保する観点から設定しました。

(3) 本剤の吸入濃度は吸気回路の患者近位で測定すること。吸気中 NO₂ 濃度及び吸気中酸素濃度についても同じ場所でアラームがついたモニタリング装置を用いて測定すること。

解説

患者が実際に吸入する NO 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度を測定するためには、患者に最も近い位置でモニタリングすることが望ましいため、本項目を設定しました。

(※ 具体的なモニタリング位置については、使用する一酸化窒素ガス管理システムの添付文書、取扱説明書等をご参照下さい。)

(4) 血中 MetHb 濃度が 2.5% を超える場合は、本剤吸入濃度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミン C、メチレンブルー又は輸血で対処すること。

解説

血中 MetHb 濃度の許容レベルについて、一定の見解は定義はされておりませんが、海外臨床試験において中止基準とされた血中 MetHb 濃度 (4% 超) と¹⁾、本剤 20 ppm 吸入時の平均的な血中 MetHb 濃度 (2% 以下)^{1)・2)・3)} を踏まえ、対応が必要と考えられる血中 MetHb 濃度の基準について、本項目を設定しました。

(5) 吸気中 NO₂ 濃度は、可能な限り定常状態において 0.5ppm 未満を維持すること。濃度が 0.5ppm を超えた場合は、一酸化窒素ガス管理システムを点検し、原因を精査すること。可能であれば本剤又は FiO₂ を減量すること。

解説

高濃度の NO₂ を吸入すると、細気管支炎、気管支炎、肺気腫を引き起こすおそれがあり、米国内産業衛生専門家会議 (ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists) では NO₂ の短期曝露限界 (15 分間) は 5ppm、時間加重平均 (1 日 8 時間、週 40 時間) は 3ppm とされています。

一方、海外臨床試験及び国内臨床試験では、本剤 20ppm 投与における吸気中 NO₂ 濃度は、概ね 0.5ppm 未満でした^{1)・2)・3)}。従って、通常の使用時に吸気中 NO₂ 濃度が 0.5ppm を超えた場合、一酸化窒素管理ガスシステムやその他周辺機器に何らかの原因があると考えられます。また、NO₂ は NO と酸素との反応により生成することから、FiO₂ の減量が有効な場合もあります。

以上の通り、吸気中 NO₂ 濃度が 0.5ppm 以上となっても、必ずしも直ちに患者の容態に影響を及ぼすものではないと考えられますが、その現象は一酸化窒素ガス管理システム等の不具合によるものである可能性があるため、本項目を設定しました。

(6) 本剤治療の不慮の中断を避け、適時に交換できるように本剤の容器残圧を表示し、予備の薬剤を用意しておくこと。吸引、患者の搬送及び救急蘇生法などの用手換気でも本剤を使用できるようにしておくこと。

解説

NO 吸入濃度を急激に減量又は中止すると低酸素血症や肺高血圧症等の反跳現象が発生するおそれがあります。そのため、本剤治療の不慮の中断を避けるため、患者の安全性を確保する観点から設定しました。

- (7) NO₂ の吸入を防ぐため、使用開始時には必ず圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システム等の中の空気を本剤で置換すること。圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システムの使用にあたっては、それぞれの取扱説明書や添付文書を参照すること。

解説

圧力調整器及び一酸化窒素ガス管理システム内の、前回の治療終了後に残存した NO から生成した NO₂ や、同じく残存した空気（酸素）と使用開始直後に導入する NO と反応して生成される NO₂ の吸入を防ぐために設定しました。

また、NO 吸入療法を適切に実施するためには、これらの機器を適正に使用する必要があるため、安全性確保の観点から設定しました。

- (8) 停電や一酸化窒素ガス管理システムの故障に備え、補助発電機による電力供給や予備の医療機器が利用できるようにしておくこと。

解説

本剤の急激な中止又は中断により、NO 吸入濃度が急激に減量又は中止すると低酸素血症や肺高血圧症等の反跳現象が発生するおそれがありますので、停電や医療機器の故障等の不慮の事故による本剤の中止又は中断が起こらないよう安全性確保の観点から設定しました。

10. その他の注意

- (1) 生後 4 週から 18 歳までの特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症、先天性心疾患の患者を対象とした海外臨床試験において、左心不全の既往のある患者では、肺水腫等を伴う心不全が発症するおそれがあると報告されている⁷⁾。

解説

本剤を投与した場合、左心室機能障害の患者において、肺血管を拡張し肺血流量が増加するため、左心室機能障害悪化が発現し、全身性低酸素症を生じることが報告されています。

海外臨床研究において、本剤 80ppm を投与した結果、選択的に肺血管を拡張し肺血流量が増加するため、左心室機能障害を有する患者では、心拍出量が低下していることから、左心房に過剰の血液が充満し、肺動脈喫入圧が上昇する可能性のあることが裏づけられました。

このため、左心室機能障害を有する患者では、急性肺水腫を伴ったうっ血性心不全を突然発症する危険性があります⁷⁾。

- (2) ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告されている^{8, 9, 10)}。ヒト成人を対象とした試験では一貫したデータが得られておらず^{11, 12)}、新生児遷延性肺高血圧症におけるプラセボ対照二重盲検比較試験では、出血性合併症が増加することはなかった^{1, 3)}。

解説

ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告され、ヒト成人を対象とした試験でも同様の報告がなされています。

しかしながら、ヘパリンナトリウムを投与した 12 例の健康成人男性 (3 例ごと無作為にグループ化) を対象に、NO を 30 分間吸入した際の血液凝固因子及び血小板への影響を評価することを目的に 4 群無作為クロスオーバー試験を実施した結果、ヘパリンナトリウム静注では、活性凝固時間 (ACT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、プロトロンビン時間 (PT) に対して明らかな延長作用がみられましたが、このヘパリンナトリウムの抗凝固作用に対し、NO 吸入による相乗又は相加作用はみられませんでした。また、アスピリン投与時、出血時間の軽微な延長及び血小板凝集の抑制がみられましたが、NO 吸入及びヘパリンナトリウム静注による影響はみられませんでした¹³⁾。

また、海外臨床試験では、出血性合併症が増加することはありませんでした^{1, 3)}。

このように、出血時間の延長に関し、一貫したデータが得られていないため、安全性確保の観点から設定しました。

- (3) 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000ppm で有意な復帰変異体数の増加がみられ¹⁴⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では 1,650ppm 以上で染色体異常誘発性 (構造的染色体異常) を示した¹⁵⁾。また、マウスリンフォーマ TK 試験では、4.23mM (2,062ppm) 以上で濃度依存性のある突然変異頻度の増加がみられた¹⁶⁾。

解説

細菌を用いた復帰突然変異試験では NO は代謝活性化法及び直接法ともに高濃度 (5,000ppm) で復帰変異体の有意な増加を示しましたが、1,580ppm 以下では作用はみられませんでした¹⁴⁾。

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では 1,650ppm 以上で染色体異常誘発性 (構造的染色体異常) を示しました¹⁵⁾。

マウスリンフォーマ TK 試験については、直接法では低濃度の 4.23mM (2,062ppm) 以上で変異原作用と細胞毒性が認められ、1.92mM (937ppm) 以下では変異原性作用も細胞毒性もみられませんでした。

代謝活性化法では 20.45mM (10,000ppm) 以上で変異原作用がみられました¹⁶⁾。

このように、NO の遺伝毒性試験結果については、臨床用量が 20ppm である本剤の臨床使用で問題になる可能性は少ないと考えられますが、いずれの試験においても陽性反応が認められたため、安全性確保の観点から設定しました。

略語一覧

略語	和名
A-aDO ₂	肺胞気・動脈血酸素分圧較差
a/APO ₂	動脈血・肺胞気酸素分圧比
ACT	活性凝固時間
aPTT	活性化部分トロンボラスチン時間
CVP	中心静脈圧
ECMO	体外式膜型人工肺
FiO ₂	吸入酸素濃度
LVAD	左心補助人工心臓
MetHb	メトヘモグロビン
mPAP	平均肺動脈圧
NO	一酸化窒素
NO ₂	二酸化窒素
OI	酸素化指数
PaO ₂	動脈血酸素分圧
PAP	肺動脈圧
PPHN	新生児遷延性肺高血圧症
PT	プロトロンビン時間
SpO ₂	経皮動脈血酸素飽和度

【参考文献】

- 1) R H Clark, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. New Eng J Med. 2000;342(7): 469-74. (CINRGI 試験)
- 2) 社内資料 / 第Ⅲ相オープン試験 (INOT12 試験)
- 3) D Davidson, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. Pediatrics 1998;101(3): 325-34. (INO-01/02 試験)
- 4) The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled Nitric Oxide in full-Term and nearly full-Term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997;336(9): 597-604.
- 5) Yamaguchi N, Togari H, Takase M, Hattori S, Yamanami S, Hasegawa H, et al. A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonates in Japan. Pediatr Int. 2001; 43(1): 20-5.
- 6) 社内資料 / 国内臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験)
- 7) Barst RJ, et al. Vasodilator Testing with Nitric Oxide and/or Oxygen in Pediatric Pulmonary Hypertension. Pediatr Cardiol. 2010 Jul;31(5):598-606.
- 8) Huang QW, Sun B, Gao F, Zhang Y, Wu Y, Zhu LW, Lindwall R. Effects of inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation in rabbits with meconium aspiration. Biol Neonate. 1999; 76(6): 374-82.
- 9) Hedenstiena G, Högman M, Frostell c, Amberg H, Sandhagen B. Inhaled nitric oxide prolongs bleeding time in rabbits and humans. Abstract A657 Anaesthesiology. 1993;78: 1.
- 10) Högman M, et al. Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit. Acta Physiol Scand 1994;151,125-129.
- 11) Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. Proc Natl Acad Sci USA. 1990;87(13): 5193-7
- 12) 社内資料 / 臨床薬力学試験 (ICR 013402 試験)
- 13) 4群無作為クロスオーバー試験
- 14) 社内資料 / 復帰突然変異試験 (1303/001-1052)
- 15) 社内資料 / 染色体異常試験 (1303/5-1052)
- 16) 社内資料 / マウスリンフォーマ TK 試験 (遺伝子突然変異試験、1303/002-1052)

【引用文献請求先】

選任外国製造医薬品製造販売業者

エア・ウォーター・メディカル株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門三丁目18番19号

TEL : 03-3578-7813