

**医薬品インタビューフォーム**  
(Pharmaceutical Product Interview Form)

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 年に準拠して作成

肺血管拡張剤（吸入用ガス）

劇薬、処方箋医薬品

**アイノフロー®吸入用 800ppm**

**INOflo® for inhalation 800ppm**

剤 形	吸入ガス剤
製剤の規制区分	劇薬、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	有効成分 : 一酸化窒素 800 ppm 添加物 : 窒素 999,200 ppm
一般名	和名：一酸化窒素 洋名：Nitric Oxide
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年 7月 16日 薬価基準収載 : 対象外 発売年月日：2010年 1月 1日
開発・製造販売（輸入） ・ 提携・販売会社名	外国製造医薬品特例承認取得者 : マリンクロット マニュファクチュアリング エルエルシー (米国) 製造（輸入）業者 : 住友精化株式会社 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エア・ウォーター・メディカル株式会社 TEL : 03-3578-7813 FAX : 03-3578-7819

本 IF は 2017 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることを配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法<sup>注</sup>・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名にはゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載す

るものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内用を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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。しかし、薬事法<sup>注)</sup>や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法<sup>注)</sup>上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

注) 2014年11月改定

「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」

## 略号・略称の一覧表

略号・略称	内 容
a/A	動脈血・肺胞気酸素分圧比 (Arterial-alveolar oxygen ratio) ; 次の計算式にて求める $a/A = PaO_2 / P_{A}O_2$
A-aDO <sub>2</sub>	肺胞気・動脈血酸素分圧較差 (Alveolar arterial oxygen tension difference gradient) ; 次の計算式にて求める $A-aDO_2 = P_{A}O_2 - PaO_2$
CINRGI	シナジー、米国で実施されたプラセボ対照二重盲検試験の1つ、 (Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group Investigation)
ECMO	体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation)
CHD	先天性心疾患 (Congenital Heart Disease)
EDRF	内皮由来血管弛緩因子 (Endothelium-derived relaxing factor)
FiO <sub>2</sub>	吸入酸素濃度 (Fraction of inspired oxygen concentration)
HFOV	高頻度振動換気法 (High frequency oscillatory ventilation)
LVAD	左心補助人工心臓 (Left Ventricular Assist Device)
MAS	胎便吸引症候群 (Meconium aspiration syndrome)
MetHb	メトヘモグロビン (Methemoglobin)
NINOS	ニノス、米国で実施されたプラセボ対照二重盲検試験の1つ (Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study)
NHLBI	国立心臓・肺・血液研究所 (米国) (National Heart, Lung and Blood Institute)
NO	一酸化窒素 (Nitric Oxide)
NO <sub>2</sub>	二酸化窒素 (Nitrogen dioxide)
OI	酸素化指数 (Oxygenation index (cmH <sub>2</sub> O/mmHg) ) ; 次の計算式にて求める $OI = \text{平均気道内圧} \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$
PaCO <sub>2</sub>	動脈血炭酸ガス分圧 (Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (mmHg) )
PaO <sub>2</sub>	動脈血酸素分圧 (Partial pressure of oxygen in arterial blood (mmHg) )
P <sub>A</sub> O <sub>2</sub>	肺胞気酸素分圧 (Partial pressure of oxygen in the alveolar space (mmHg) ) ; 次の計算式にて求める $P_{A}O_2 = FiO_2 \times (\text{大気圧} - \text{水蒸気分圧}) - PaCO_2 / 0.8$
PPHN	新生児遷延性肺高血圧症 (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)
PH	肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension)
RDS	呼吸窮迫症候群 (Respiratory distress syndrome)
SD	標準偏差 (standard deviation)
SpO <sub>2</sub>	経皮的動脈血酸素飽和度 (Oxygen saturation by pulse oximetry)

# 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・製剤学的特性	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 用時溶解して使用する製剤の調整法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化	8
8. 溶出性	8
9. 生物学的試験法	8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
11. 製剤中の有効成分の定量法	8
12. 力価	9
13. 混入する可能性のある夾雑物	9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
15. 刺激性	9
16. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	12

3. 臨床成績.....	16
VI. 薬効薬理に関する項目 .....	33
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群.....	33
2. 薬理作用.....	33
VII. 薬物動態に関する項目 .....	34
1. 血中濃度の推移・測定法.....	34
2. 薬物速度論的パラメータ.....	34
3. 吸収.....	35
4. 分布.....	35
5. 代謝.....	36
6. 排泄.....	36
7. トランスポーターに関する情報 .....	37
8. 透析等による除去率.....	37
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	38
1. 警告内容とその理由 .....	38
2. 禁忌内容とその理由 .....	38
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	39
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	39
5. 慎重投与内容とその理由.....	40
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	40
7. 相互作用.....	41
8. 副作用.....	41
9. 高齢者への投与.....	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	44
11. 小児等への投与.....	44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	45
13. 過量投与.....	45
14. 適用上の注意 .....	45
15. その他の注意 .....	46
16. その他.....	46
IX. 非臨床試験に関する項目 .....	47
1. 薬理試験.....	47
2. 毒性試験.....	48
X. 管理的事項に関する項目 .....	50
1. 規制区分.....	50
2. 有効期間又は使用期限 .....	50
3. 貯法・保存条件.....	50
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	50
5. 承認条件等.....	50

6. 包装.....	50
7. 容器の材質.....	51
8. 同一成分・同効薬.....	51
9. 国際誕生年月日.....	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	51
11. 薬価基準収載.....	51
12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	51
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	51
14. 再審査期間.....	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	52
16. 各種コード.....	52
17. 保険給付上の注意.....	52
<b>XI. 文献.....</b>	<b>52</b>
1. 引用文献.....	52
2. その他の参考文献.....	53
文献請求先.....	53

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1980年Furchgott<sup>1)</sup>は、アセチルコリンによる血管拡張作用には、血管内皮から分泌される物質が関与すると考え、この物質を内皮由来血管拡張因子（EDRF）と名付けた。1988年にはFurchgott<sup>2)</sup>及びIgnarro<sup>3)</sup>により、この物質とNOの特徴が一致することから、両者は同一物質であるとの研究報告が相次いで発表され、NO吸入の臨床応用が開始されるようになった。1990年代初頭からNOの研究が世界的に盛んになった。

NOは内因性メディエーターとして、神経伝達機能及び免疫機能とともに血圧調節の役割も担っている。低濃度のNOの吸入により選択的に肺血管が拡張することから、NOの吸入は、肺機能が十分発達している正期産又は正期産に近い新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全に対する効果的な治療法と考えられた。

1992年には、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）患者を対象にNO吸入療法が実施され良好な成績が得られたことから<sup>4,5)</sup>本療法が世界的に知られるようになった。

日本においても、1993年の宮坂<sup>6)</sup>、阪井<sup>7)</sup>をはじめとして、1994年に入って多くの施設から工業用NOガスを用いたNO吸入療法の報告がなされるようになった。また、新生児及び早産児領域におけるNO吸入に関しては、新生児NO吸入療法研究会により、多施設共同新生児NO吸入プロジェクトが実施され、従来の治療方法に反応しない重篤な低酸素血症の2,500 g未満の早産児を含む新生児に対してNO吸入療法の有効性が報告された。<sup>8)</sup> 一方、未承認のまま工業用NOガスによる治療が実際に数多く行われているが、医薬品としての安全管理の問題や品質確保の問題は解決されていないことから、日本未熟児新生児学会から厚生労働省に対し、2001年11月30日付でNOの早期承認に対する嘆願書が出された。

NOの医薬品としての開発は、1993年にBOC社（米国）の子会社であるオメダ社（Ohmeda、米国）によって開始された。これと同時期に、アガ社（AGA AB、スウェーデン）はIgnarro、Zapol及びFrostellらの臨床研究を助成していた。このため、BOC社が吸入用NOの開発を進めていたオメダ社の売却を決定した際、アガ社がオメダ社を買収することとなった。その後、アガ社の独立した子会社としてアイノセラピューティックス エルエルシー（米国）が設立され、吸入用NOの開発を引き継いだ。

前述のように、吸入用NOは医薬品として開発に着手される以前から多くの非臨床研究及び臨床研究が実施され、これらの研究報告を参考にして医薬品としての開発が進められた。米国では、1993年6月に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米国食品医薬品局のオーファンドラッグ指定を受け、1999年12月23日（国際誕生日）に承認を得た（販売名 INOmax）。欧州では、当時、オーファンドラッグ制度はなく、優先審査指定を受け、中央審査方式によって2001年8月1日に販売が承認された。

本邦においても、2002年10月に希少疾病用医薬品に指定された。その後、希少疾病用医薬品の製造承認（当時）申請に必要な対応に関して医薬品機構（当時）との相談を経て、国内で第Ⅲ相臨床試験を実施し、2008年7月16日に、販売名「アイノフロー吸入用 800ppm」（以下「本剤」



という。)及び効能効果「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」として、承認された。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った。

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る。

本邦においては、本剤の心臓手術に伴う肺高血圧治療の効能について、欧州連合で承認された状況を受け、2011年5月27日に厚生労働省が学会等から開発要望品目を募集した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、2011年9月に3学会(日本胸部外科、日本心臓血管外科、日本小児循環器学会)から本効能の開発について要望が提出され、2012年4月に開発要請されました。2013年より、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を実施し、2014年11月に希少疾病用医薬品(心臓手術に伴う肺高血圧の効能)として指定され、2015年8月24日、「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た。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は専用の一酸化窒素ガス管理システムを用いて投与する吸入用ガス製剤である。
- (2) 本剤は肺血管に選択的に作用し、全身血圧に影響を及ぼすことなく、肺血管を拡張させる。
- (3) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の唯一の治療薬である。
- (4) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を有する患者に対し、国内第Ⅲ相臨床試験において、有効性主要評価項目である酸素化指数（OI）を本剤投与前のベースラインから低下させ、酸素化の改善を示した。

国内第Ⅲ相臨床試験（11 症例）では副作用は認められなかったが、海外臨床試験（CINRGI 試験 110 症例、INO-01/02 試験 114 症例）では、主な副作用として血小板減少症（8.5%）、メトヘモグロビン血症（6.7%）、低カリウム血症（4.5%）、ビリルビン血症（3.6%）、痙攣（3.6%）、無気肺（3.6%）及び低血圧（3.1%）が報告されている。

- (5) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を有する患者に対し、海外臨床試験の結果から、本剤の使用により体外式膜型人工肺（ECMO）の適用率を低下させる。
- (6) 心臓手術の周術期における肺高血圧を有する患者に対し、国内第Ⅲ相臨床試験において、有効性主要評価項目である平均肺動脈圧（成人）、中心静脈圧（小児）を本剤投与前のベースラインから各患者群において低下させ、肺高血圧の改善を示した。

国内第Ⅲ相臨床試験（成人 6 例、小児 12 例）は、副作用として血液量減少症、出血、気胸及び血中ブドウ糖増加が 3 例（4 件）に認められた。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

アイノフロー<sup>®</sup>吸入用 800ppm

(2) 洋名

INOflo<sup>®</sup> for inhalation 800ppm

(3) 名称の由来

「Inhaled Nitric Oxide」(NO 吸入)の頭文字から「INO」が、また、本剤は人工呼吸器などのガスフロー(flow)に載せて投与することから、これらを合わせて「INOflo」と命名された。

### 2. 一般名

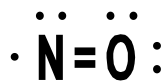
(1) 和名(命名法)

一酸化窒素(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Nitric Oxide(JAN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: NO

分子量: 30.01

### 5. 化学名(命名法)

Nitric Oxide

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

### 7. CAS 登録番号

10102-43-9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

一酸化窒素は室温において無色のガスであり、水素と共に熱したときのみ燃焼する。

(2) 溶解性

一酸化窒素 1 mL は温度 0°C、気圧 101.3 kPa で水 13.55 mL に溶ける。

(3) 吸湿性

ガスであるため該当しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：-163.6°C

沸点：気圧 101.3 kPa において-151.7°C (-241.1 °F、121.5 K)

(5) 酸塩基解離定数

ガスであるため該当しない。

(6) 分配係数

ガスであるため該当しない。

(7) その他の主な示性値

臨界圧：一酸化窒素の臨界圧は 6,550 kPa (65.5 bar、949.4 psia、64.6 atm) である。

比体積：一酸化窒素の比体積は温度 21.1°C、気圧 101.3 kPa において 811,600 cm<sup>3</sup>/kg (13 ft<sup>3</sup>/lb) である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存	25°C	24 ヶ月	耐圧金属製密封容器	1.外観：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。 2.純度試験：二酸化硫黄以外のすべての不純物において増加傾向が認められ、そのうち二酸化窒素は 24 ヶ月で 3 ロット中 2 ロットにおいて規格値を超えた。二酸化硫黄はいずれの測定時期でも検出されなかった。 3.定量法：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。
加速	40°C	24 ヶ月	耐圧金属製密封容器	1.外観：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。 2.純度試験：二酸化硫黄以外のすべての不純物において増加傾向が認められ、そのうち二酸化窒素は 12 ヶ月で 3 ロットすべてにおいて規格値を超えた。二酸化硫黄はいずれの測定時期でも検出されなかった。 3.定量法：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。
苛酷	温度 55°C	24 ヶ月	耐圧金属製密封容器	1.外観：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。 2.純度試験：二酸化硫黄以外のすべての不純物において増加傾向が認められ、そのうち二酸化窒素は 1 ロットが 6 ヶ月で、残り 2 ロットが 12 ヶ月で規格値を超えた。二酸化硫黄はいずれの測定時期でも検出されなかった。 3.定量法：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
	湿度	本剤は耐圧金属製密封容器に充てんされるため、湿度の試験は実施しなかった。		
	光	本剤は耐圧金属製密封容器に充てんされるため、光の試験は実施しなかった。		

### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法

### 4. 有効成分の定量法

- (1) ガスクロマトグラフィー
- (2) マスバランス法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 投与経路

吸入

#### (2) 剤形の区別、外観及び性状

- ① 区別： 吸入ガス剤
- ② 規格： 1 容器中、2.10 g (800 ppm) の一酸化窒素を含む
- ③ 性状：室温において無色透明のガス

#### (3) 製剤の物性

該当データなし

#### (4) 識別コード

なし

#### (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

吸入ガス剤のため、該当しない

#### (6) 無菌の有無

製造工程に無菌工程及び滅菌工程はないので、該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 容器中、2.10 g (800 ppm) の一酸化窒素を含む。

#### (2) 添加物

1 容器中、2,453.40 g (999,200 ppm) の窒素を含む。

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

吸入ガス剤のため、該当しない。

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調整法

吸入ガス剤のため、該当しない。

#### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

吸入ガス剤のため、該当しない。

#### 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存	25℃	36ヶ月	耐圧金属製密封容器	1.外観：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。 2.純度試験：3ロットすべてにおいて、二酸化窒素は36ヶ月では規格範囲内であった。 3.定量法：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。
加速	40℃	36ヶ月	耐圧金属製密封容器	1.外観：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。 2.純度試験：二酸化窒素は、36ヶ月では3ロットすべてにおいて規格範囲内であった。 3.定量法：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。
苛酷	温度 55℃	24ヶ月 (注)	耐圧金属製密封容器	1.外観：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。 2.純度試験：3ロットすべてにおいて、24ヶ月では定量限界未満であった。 3.定量法：3ロットすべてにおいて、規格範囲内であった。
	湿度	本剤は耐圧金属製密封容器に充てんされるため、湿度の試験は実施しなかった。		
	光	本剤は耐圧金属製密封容器に充てんされるため、光の試験は実施しなかった。		

(注) 55℃苛酷試験は、ICHにおける要求事項でないため、24ヶ月で終了した。

#### 6. 溶解後の安定性

吸入ガス剤のため、該当しない。

#### 7. 他剤との配合変化

吸入ガス剤のため、該当しない。

#### 8. 溶出性

吸入ガス剤のため、該当しない。

#### 9. 生物学的試験法

該当データなし。

#### 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) オゾンを用いた化学発光法

(2) ガスクロマトグラフィー

#### 11. 製剤中の有効成分の定量法

非分散型赤外線吸収法

## 12. 力価

吸入ガス剤のため、該当しない。

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

### (1) 名 称

製剤 800 ppmNO 中に、原薬に由来したもの及び製剤化に伴い一酸化窒素が微量の酸素と反応することにより生成した NO<sub>2</sub> が含まれることがあるが、数 ppm と少なかった（化学発光法）。

### (2) 性 状

褐色のガス

## 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

<容器の材質>

円筒ボンベ：アルミニウム

バルブ：ステンレススチール

パッキン類：ポリテトラフルオロエチレン（テフロン）

## 15. 刺激性

該当データなし。

## 16. その他

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。



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

効能・効果に関連する使用上の注意	設定根拠
<両効能共通>	
<p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(1) 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ること、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なかったことにより設定した。</p> <p>(2) 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、設定した。</p>
<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>	
<p>(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。</p> <p>(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を除く）における安全性及び有効性は確立していない。</p>	<p>(1) 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、臨床的又は心エコーによって肺高血圧が確定診断されていない低酸素性呼吸不全患者では本剤の効果が期待できないため設定した。</p> <p>(2) 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るが、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ない。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、設定した。</p>
<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>	
<p>(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。</p>	<p>(1) 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いない。</p> <p>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た。</p>

<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p>	<p>設定根拠</p>
<p>(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、本剤適用の可否を慎重に判断すること。</p>	<p>(2) 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（本剤を術前に投与した症例は2症例であったが、いずれも治験期間以降に手術を実施）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ない。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、本項目を設定した。</p>

## 2. 用法及び用量

### 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 20 ppm で開始し、開始後4時間は 20 ppm を維持する。
- ・ 酸素化の改善に従い、5 ppm 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 10 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20 ppm まで増量することができる。血行動態及び酸素化の改善に伴い、5 ppm 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。
- ・ 成人：本剤は吸入濃度 20 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40 ppm 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、5 ppm 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。

用法・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
<b>&lt;両効能共通&gt;</b>	
<p>(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〕</p> <p>(2) 本剤の吸入濃度は、小児では20 ppm、成人では40 ppm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（NO<sub>2</sub>）濃度増加の危険性が増加する。</p>	<p>(1) 本剤の使用にあたっては、NOの過量投与及び吸気中NO<sub>2</sub>度増加のおそれがあることから、適切な吸気中NO濃度を維持すると共に、NO<sub>2</sub>の発生を抑えた専用の医療機器（承認された医療一酸化窒素ガス管理システム及び同等以上の性能を有する装置）が必要となることから設定した。</p> <p>(2) 海外臨床試験において、次の結果が得られた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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、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NO<sub>2</sub>濃度の増加がみられた。</li> <li>・ 6-80ppm、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%を越えた。また、吸入NO<sub>2</sub>濃度は、本剤80ppm吸入開始後30分において、平均2.33ppmを示した。</li> </ul> <p>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を設定した。</p>

用法・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
<p>(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。</p>	<p>心臓手術の周術期における肺高血圧の治療における成人及び小児の最高用量の設定根拠は以下の通りである。</p> <p>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る。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た。以上から、小児の最高用量を20ppmに設定した。</p> <p>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る。国内臨床試験では、20ppmの投与量で投与開始したが、20ppmで有効性が認められたため、40ppmに増量した例はなかった。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ない。以上から、成人の最高用量を40ppmに設定した。</p> <p>(3) 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る。これは、肺動脈圧（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る。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る。したがって、本剤を終了又は中止する際は、効果の有無にかかわらず、慎重に本剤から離脱する必要があることから設定した。</p>
<p>&lt;新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善&gt;</p>	
<p>(1) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度（FiO<sub>2</sub>）は1.0である。</p>	<p>(1)本剤は、酸素化を改善する医薬品であり、酸素と併用される。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（FiO<sub>2</sub>）は最大の1.0から開始することを設定した。</p> <p>なお、国内臨床試験において、20 ppm（FiO<sub>2</sub>=1.0）で吸入を開始し、吸入開始後4時間以降にPaO<sub>2</sub>&gt;60 mmHg又はSpO<sub>2</sub>&gt;92%の条件を満たした場合は5 ppm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。この結果から、20 ppm（FiO<sub>2</sub>=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する。</p>

用法・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
<p>(2) 吸入開始後4時間以降に動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) &gt; 60 mmHg又は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) &gt; 92%になれば本剤の吸入濃度を5 ppmに減量していく。</p> <p>(3) FiO<sub>2</sub>を減量し、FiO<sub>2</sub>=0.4~0.6でPaO<sub>2</sub>&gt; 70 mmHgになるまで本剤の吸入濃度は5 ppmで維持する。</p> <p>(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FiO<sub>2</sub>を0.1増量してもよい。[「重要な基本的注意」の項参照]</p>	<p>(2)本剤の開始時の推奨吸入濃度は20 ppmはではあるが、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NO<sub>2</sub>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5 ppmに吸入濃度を減量することが推奨されるため設定した。5 ppmへの吸入濃度の減量方法については、欧米では通常20 ppmから5 ppmへ段階を経ずに問題なく減量が行われている。まれではあるが、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る。この場合には、本剤の吸入濃度を20 ppmに戻し、酸素化が改善した後に再度本剤吸入濃度の減量を試みるが、この際、患者の臨床症状等を勘案し、20 ppmから10 ppmを経て、5 ppmに減量する等段階的な減量方法を実施する場合もある。このため、「吸入開始後4時間以降にPaO<sub>2</sub>&gt; 60 mmHg又はSpO<sub>2</sub>&gt; 92%になれば本剤の吸入濃度を5 ppmに減量していく。」と減量の方向性を示す設定とした。</p> <p>(3) 5 ppm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FiO<sub>2</sub>&lt;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<sup>1)</sup>。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FiO<sub>2</sub>=0.4で酸素化を維持できるまで継続することとしていた。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る。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、FiO<sub>2</sub>=0.4~0.6でPaO<sub>2</sub>&gt; 70 mmHgになるまで本剤の吸入濃度は5 ppmで維持する方法がとられました<sup>2)</sup>。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「FiO<sub>2</sub>=0.4~0.6でPaO<sub>2</sub>&gt; 70 mmHgになるまで本剤の吸入濃度は5 ppmで維持する。」と設定した。</p> <p>(4) 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るが、FiO<sub>2</sub>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た。</p>

用法・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
<p>(5) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を1 ppmまで徐々に減量すること。1 ppm投与中、酸素化に変化がみられない場合はFiO<sub>2</sub>を0.1増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を5 ppmで再開し、12～24時間後に本治療の中止を再考すること。</p>	<p>(5) 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る。 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る。 以上のことから、本項目を設定した。</p>
<p>&lt;心臓手術の周術期における肺高血圧の改善&gt;</p>	
<p>(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。</p> <p>(2) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を1 ppmまで徐々に減量すること。1 ppm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。</p>	<p>(1) 欧州の添付文書と同様の注意喚起とした。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る。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設定した。</p> <p>(2) 欧州の添付文書と同様の注意喚起とした。一酸化窒素吸入用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おそれがあるため設定した。</p>

### 3. 臨床成績

#### 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

##### (1) 臨床データパッケージ

評価資料及び参考資料は以下の通りである。

評価資料／ 参考資料	国内／海外	試験略号	試験概要
評価資料	国内	INOT12	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者に対する第Ⅲオープン試験
評価資料	海外	CINRGI	新生児遷延性肺高血圧症における一酸化窒素吸入の既存療法との比較（第Ⅲ相比較対照試験）
評価資料	海外	INO-01/02	新生児遷延性肺高血圧症の治療における一酸化窒素吸入の用量反応試験（第Ⅲ相無作為割付プラセボ対照二重盲検比較試験）
参考資料	国内	なし*	新生児一酸化窒素吸入療法に関する臨床試験 A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonates in Japan Pediatr Int. 2001; 43(1): 20-5
参考資料	海外	NINOS	新生児に対する一酸化窒素吸入試験（第Ⅲ相試験）
参考資料	海外	NINOS（追跡調査）	INO-01/02 試験終了18～24ヶ月時の神経発達転帰
参考資料	海外	INOSG	新生児遷延性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法（第Ⅲ相試験）
参考資料	海外	INO-01/02（追跡調査）	INO-01/02 試験終了1年後の神経発達転帰

\*新生児 NO 吸入療法研究会が実施した国内臨床研究

##### (2) 臨床効果

###### <国内臨床試験における成績:INOT12 試験>

在胎期間34週以上、生後7日未満の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者11例中、有効性解析対象例となった10例において、吸入後30分、1時間及び24時間の酸素化指数(OI)の変動(平均値±SD)はそれぞれ $-21.3 \pm 37.0$ 、 $-19.7 \pm 37.9$ 及び $-27.2 \pm 33.0$ であり、海外臨床試験と同様酸素化の改善を示した。本試験ではNO吸入開始後、除外基準に抵触していることが明らかになった1例が死亡したが、本剤吸入による副作用は認められなかった<sup>9)</sup>。

### <海外臨床試験における成績：CINRGI 試験>

在胎期間 34 週以上、生後 4 日以内の PPHN 患者 186 例（プラセボ吸入群：89 例、本剤吸入群：97 例）を対象にプラセボ対照無作為割付比較試験が実施された<sup>10)</sup>。ECMO 適用例は、プラセボ吸入群（57.3%）に比較して本剤吸入群（30.9%）で有意に少なかった（ $P=0.001$ ）。

#### ECMO 適用率

	プラセボ吸入群	本剤吸入群	P 値
ECMO 適用	51/89 例 (57.3%)	30/97 例 (30.9%)	0.001 (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)
ECMO 非適用	38/89 例 (42.7%)	67/97 例 (69.1%)	

さらに、本剤吸入群ではプラセボ吸入群に比べ、OI、 $PaO_2$ 、肺泡気・動脈血酸素分圧較差（ $A-aDO_2$ ）、動脈血・肺泡気酸素分圧比（ $a/A$ ）を指標とした酸素化の有意な改善がみられた（いずれも分散分析で  $P \leq 0.001$ ）。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### ① 無作為化平行用量反応試験

#### <プラセボ対照、多施設共同、無作為割付、並行群間二重盲検比較試験>

INO-01/02 試験は、PPHN と診断された在胎期間 37 週以上の正期産新生児を対象とした NO 吸入の多施設共同プラセボ対照並行群間用量反応比較試験（プラセボ、5、20 及び 80 ppm の並行群間比較）である<sup>11)</sup>。本試験の主要目的は、NO 吸入による効果を PPHN の死亡率及び重症度の軽減によりプラセボ（ $N_2$ ）と比較検討することであった。また、副次的目的は、本剤の有効性及び安全性における吸入濃度との反応を検討することであった。

本試験における当初の目標症例数は 320 例であり、試験開始時には HFV 又はサーファクタントの投与が未承認治療であったためこれらの療法を受けている患者を除外基準としていた。しかし、その後、これらの療法が標準的な治療法となり、多くの施設で実施されるようになったため、症例の収集が非常に困難になった。このため、検出力は低下するが、155 例を収集した時点で試験を終了し、解析を実施した（プラセボ吸入群：41 例、5 ppm 吸入群：41 例、20 ppm 吸入群：36 例、80 ppm 吸入群：37 例）。プラセボあるいは 5、20 又は 80 ppm の吸入を終了基準が満たされるまで最長 14 日間実施した。

PPHN 患者において、死亡、ECMO の適用又は PPHN の主要後遺症が発生した症例の割合は、プラセボ吸入群の 56%（23/41 例）に比べ、NO 吸入群では 50%（52/104 例）であったが有意な差ではなかった（ $P=0.51$ 、表 V.3.4.1-1）。

酸素化に関する各種指標の変動はいずれも、プラセボ吸入群より NO 吸入群で改善がみられ



た（図V.3.4.1-1～4）。なお、OIはNO吸入開始後24時間又は中止時点の開始前からの変動について、プラセボ吸入群に比し、NO吸入群では有意に低下した（プラセボ吸入群：-1.60、NO吸入群：-5.00、P=0.01、表V.3.4.1-2）。

また、PaO<sub>2</sub>及びA-aDO<sub>2</sub>の改善において吸入濃度との相関が示唆された（図V.3.4.1-5及び6）。

**表V.3.4.1-1 PPHNに関わる主要後遺症発生率 -INO-01/02試験-**

	プラセボ(N <sub>2</sub> ) 吸入群	NO吸入群			合計
		5 ppm	20 ppm	80 ppm	
28日以内の死亡	1/41 (2%)	2/40 (5%) [0.54]	4/36 (11%) [0.13]	3/37 (8%) [0.26]	9/113 (8%) [0.22]
ECMO適用	14/41 (34%)	10/41 (24%) [0.33]	9/36 (25%) [0.38]	6/37 (16%) [0.07]	25/114 (22%) [0.12]
神経学的異常 <sup>i)</sup>	10/39 (26%)	5/34 (15%) [0.25]	11/32 (34%) [0.43]	7/31 (23%) [0.77]	23/97 (24%) [0.81]
気管支肺異形成症 <sup>ii)</sup>	5/40 (13%)	9/38 (24%) [0.20]	3/31 (10%) [0.71]	3/34 (9%) [0.61]	15/103 (15%) [0.75]
上記事象が 1つ以上発生	23/41 (56%)	18/36 (50%) [0.60]	21/35 (60%) [0.73]	13/33 (39%) [0.16]	52/104 (50%) [0.51]

- i) : 超音波、MRI、CT スキャンによる脳室内出血又は脳梗塞の診断、又は痙攣発作の診断。  
ii) : 吸入開始後28日に胸部X線で異常所見があり酸素吸入療法を必要とするか、又は退院時に気管支拡張薬を必要とする重篤な気道疾患を有する。  
[] : P値（Cochran-Mantel-Haenszel検定によるプラセボ吸入群とNO吸入群との比較）

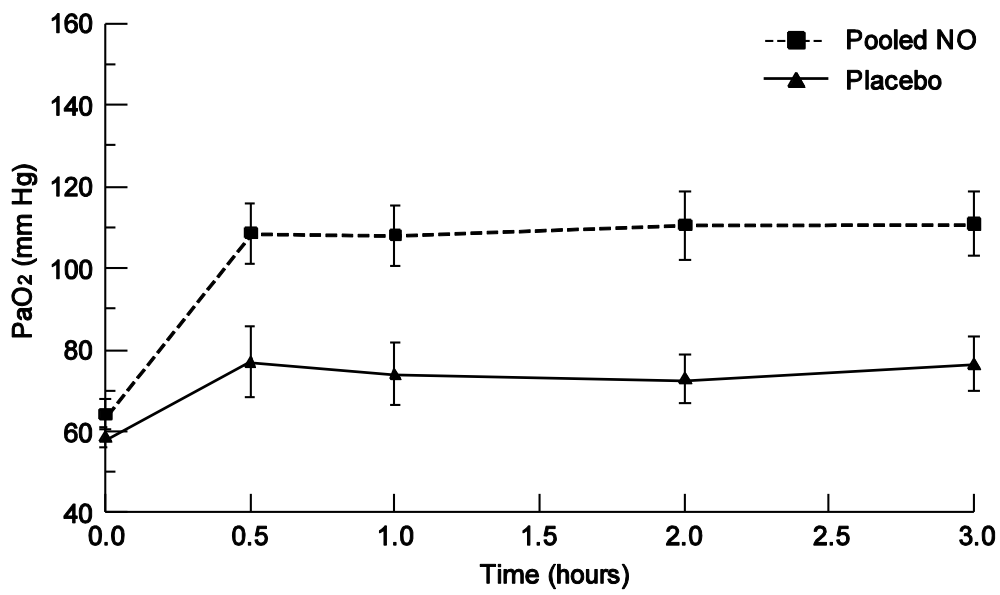


図 V.3.4.1-1 PaO<sub>2</sub> の経時的変動 (平均±SE) —INO-01/02 試験—

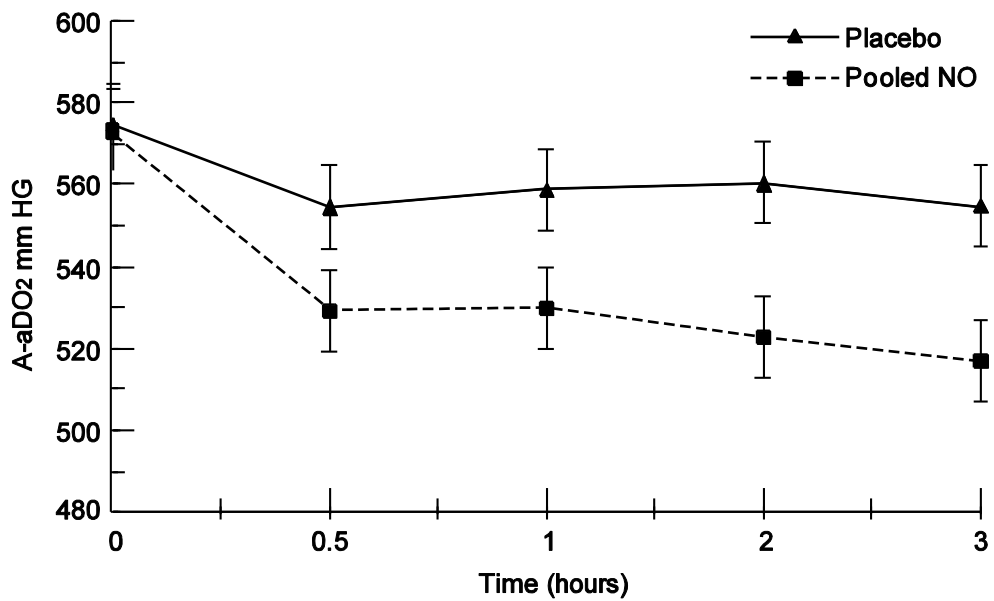


図 V.3.4.1-2 A-aDO<sub>2</sub> の経時的変動 (平均±SE) —INO-01/02 試験—

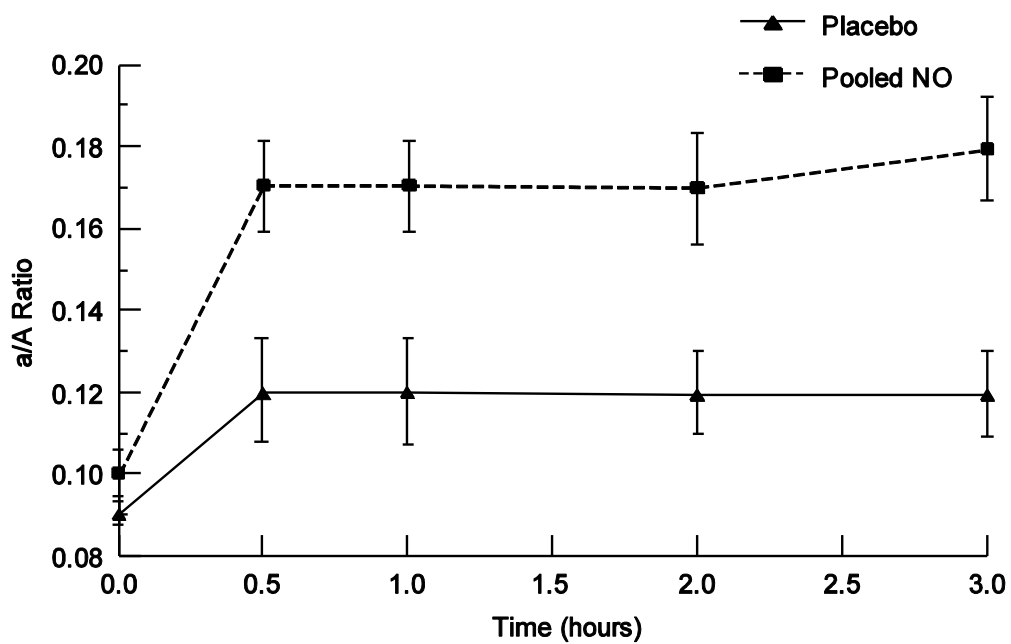


図 V.3.4.1-3 a/A の経時的変動 (平均±SE) —INO-01/02 試験—

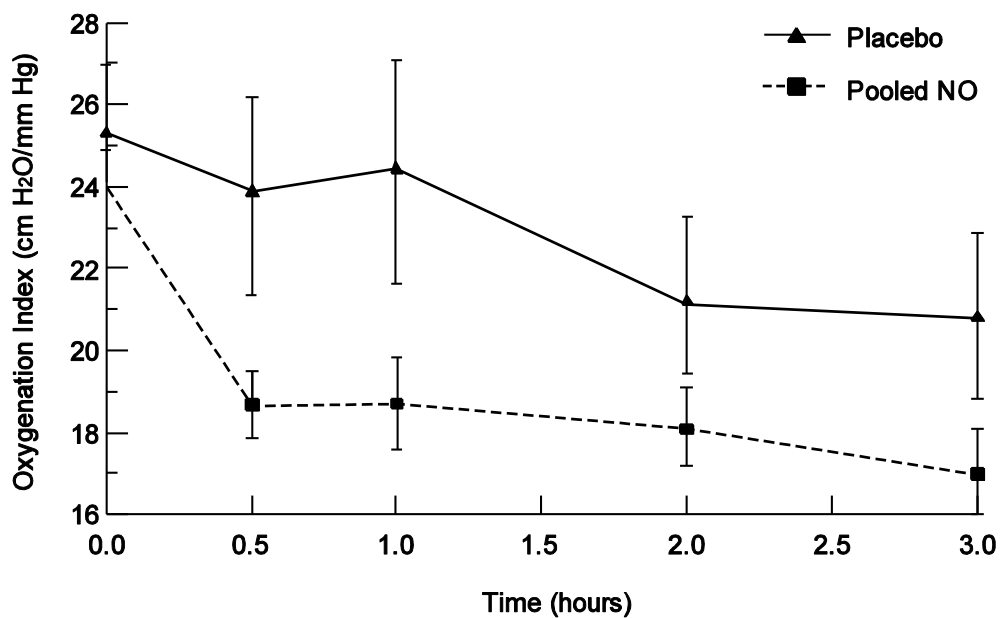


図 V.3.4.1-4 OI の経時的変動 (平均±SE) —INO-01/02 試験—

表 V.3.4.1-2 試験薬吸入開始前から吸入開始後 24 時間の OI の変動 —INO-01/02 試験—

	プラセボ (N <sub>2</sub> )吸入群	NO 吸入群			
		5 ppm	20 ppm	80 ppm	合計
症例数	41	41	36	37	114
平均 (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)	-1.60	-4.67	-4.78	-5.59	-5.00
SD	7.99	7.69	10.15	7.41	8.40
範囲	-21.78, 14.68	-25.36, 13.65	-36.20, 13.67	-23.58, 8.17	-36.20, 13.67
P 値 (プラセボ吸入群 との比較)	—	0.05	0.10	0.02	0.01

検定法：wilcoxon 順位和検定（両側、正規近似、連続補正あり）

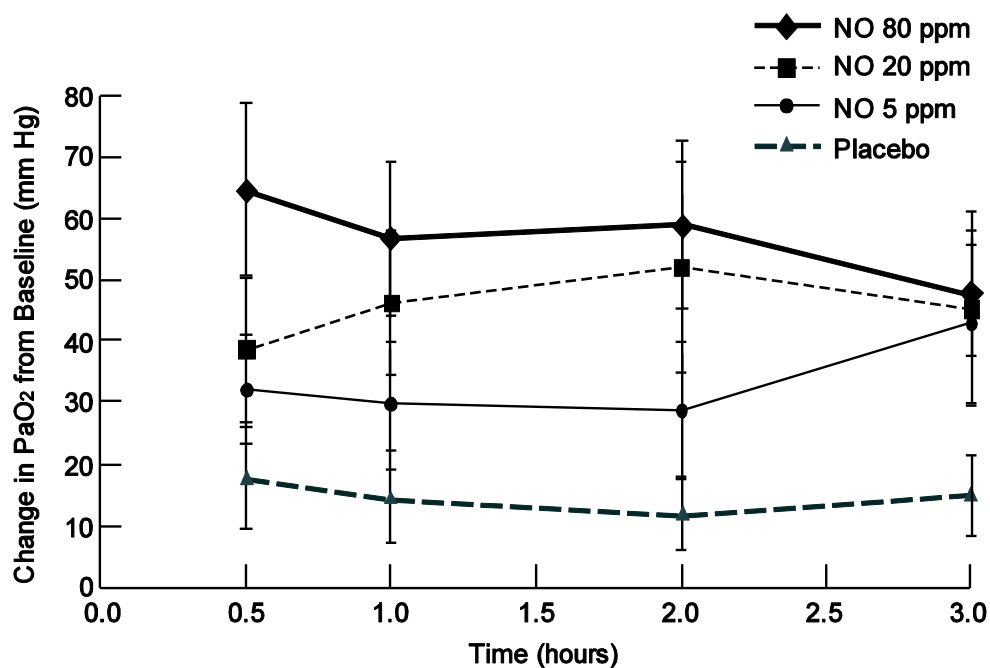


図 V.3.4.1-5 試験薬吸入開始前からの PaO<sub>2</sub> の変動（平均±SE） —INO-01/02 試験—

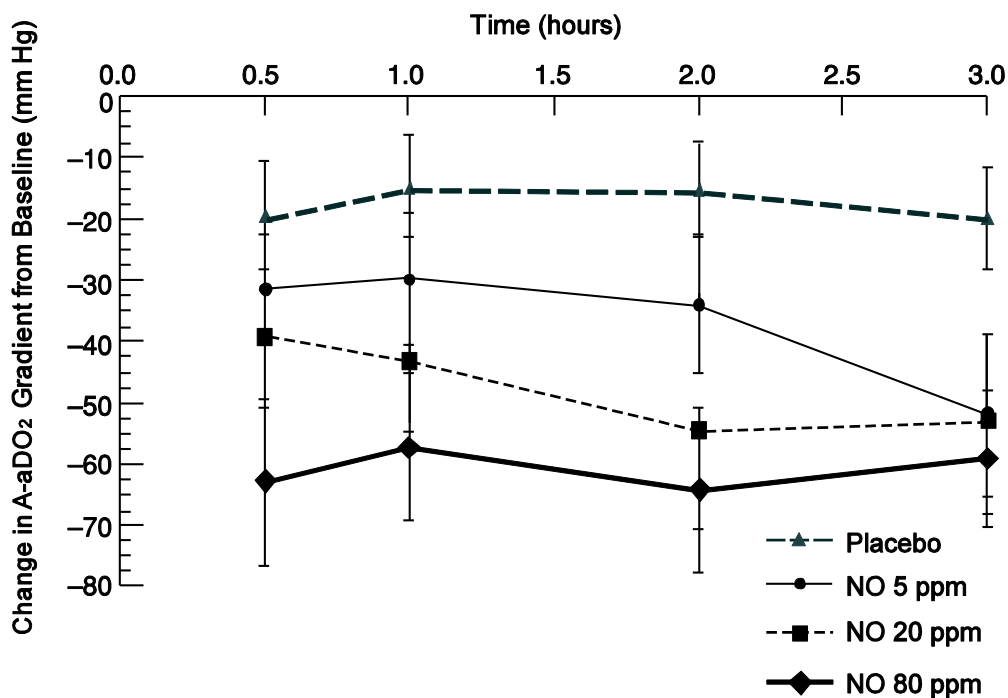


図 V.3.4.1-6 試験薬吸入開始前からの A-aDO<sub>2</sub> の変動 (平均±SE) —INO-01/02 試験—

## ② 比較試験

### <プラセボ対照、多施設共同、無作為割付、並行群間二重盲検比較試験>

CINAGI 試験は、正期産又は正期産に近い在胎期間 34 週以上の PPHN 新生児患者（基礎疾患として肺低形成を有する患者 26 名を含む。）212 例（プラセボ吸入群：104 例、NO 吸入群：108 例）を対象に既存療法と NO 吸入との併用の有効性及び安全性を、プラセボ（N<sub>2</sub>）と比較検討した多施設共同プラセボ対照並行群間比較試験である。NO 吸入は 20 ppm から開始し、4～24 時間後に吸入濃度を 5 ppm に減量し、終了基準に合致するまで最大 96 時間又は生後 7 日まで吸入した。

NO 吸入と既存療法の併用療法は既存療法単独と比べ、PPHN 患者（基礎疾患として肺低形成を有する患者 26 例を除く 186 例、プラセボ吸入群：89 例、NO 吸入群：97 例）において ECMO の適用率を有意に低下させるとともに（P=0.001、表 V.3.4.2-1）、動脈血の酸素化を早期に改善し（図 V.3.4.2-1～V.3.4.2-4）、退院時の慢性肺疾患の発生率も有意に低下させた（プラセボ吸入群：11/82 例（13.4%）、NO 吸入群：3/92 例（3.3%）、P=0.023）。なお、28 日までの死亡率に差は認められなかった（P=0.481、表 V.3.4.2-3）。

一方、基礎疾患として肺低形成を有する患者（あらかじめ主要評価では除外することとしていた）では ECMO の適用率において既存療法単独と差が認められなかった（表 V.3.4.2-4）。

表 V.3.4.2-1 ECMO 適用率（肺低形成患者を除く）－CINRGI 試験－

	プラセボ吸入群	NO 吸入群	P 値
ECMO を適用された患者数	51/89 例 (57.3%)	30/97 例 (30.9%)	0.001 (Cochran-Mantel- Haenszel 検定)
ECMO を適用しなかった患者数	38/89 例 (42.7%)	67/97 例 (69.1%)	

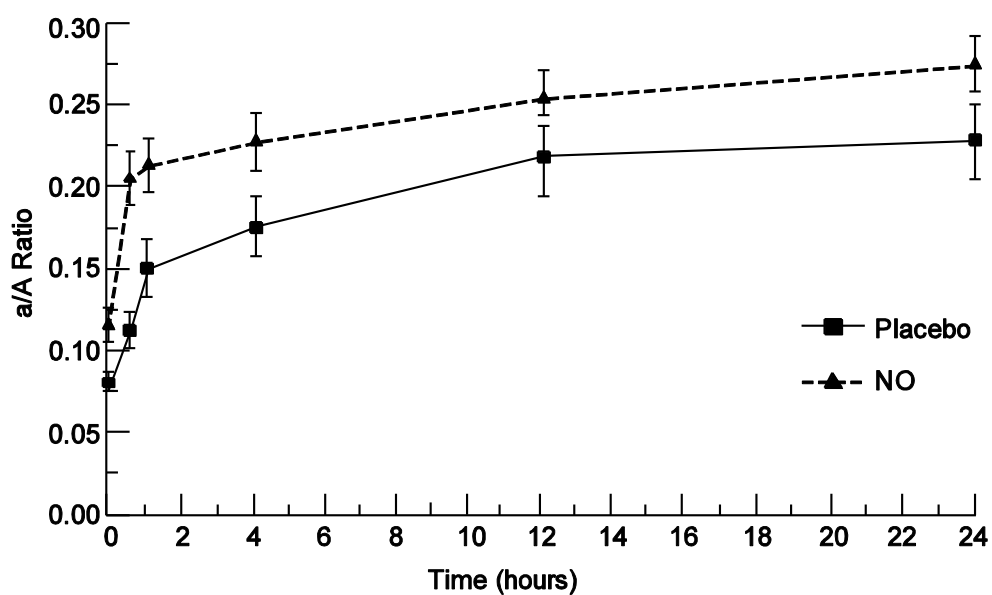


図 V.3.4.2-1 a/A の経時的変動（平均±SE）（肺低形成患者を除く）－CINRGI 試験－

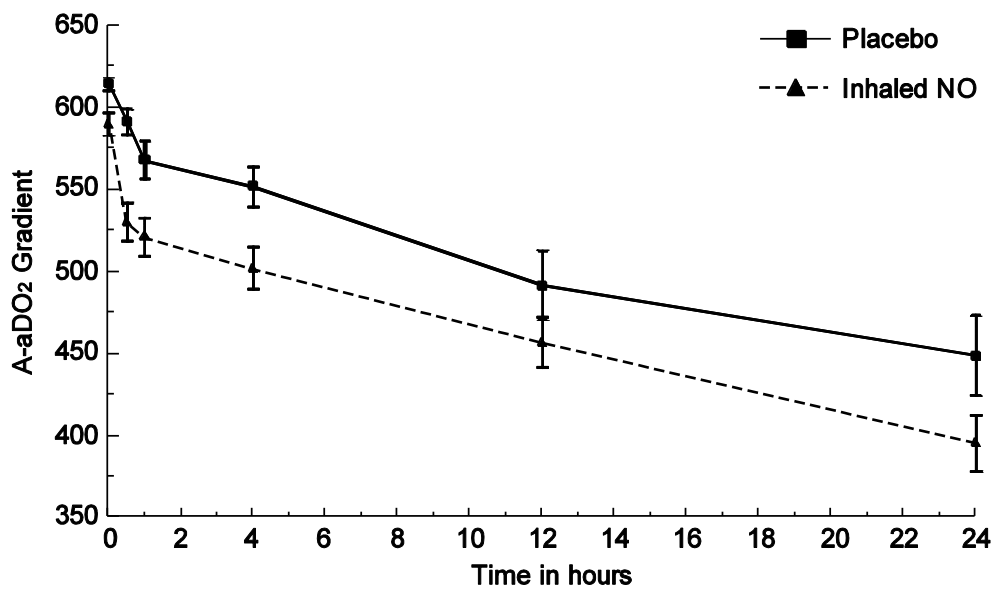


図 V.3.4.2-2 A-aDO<sub>2</sub> の経時的変動 (平均±SE) (肺低形成患者を除く) —CINRGI 試験—

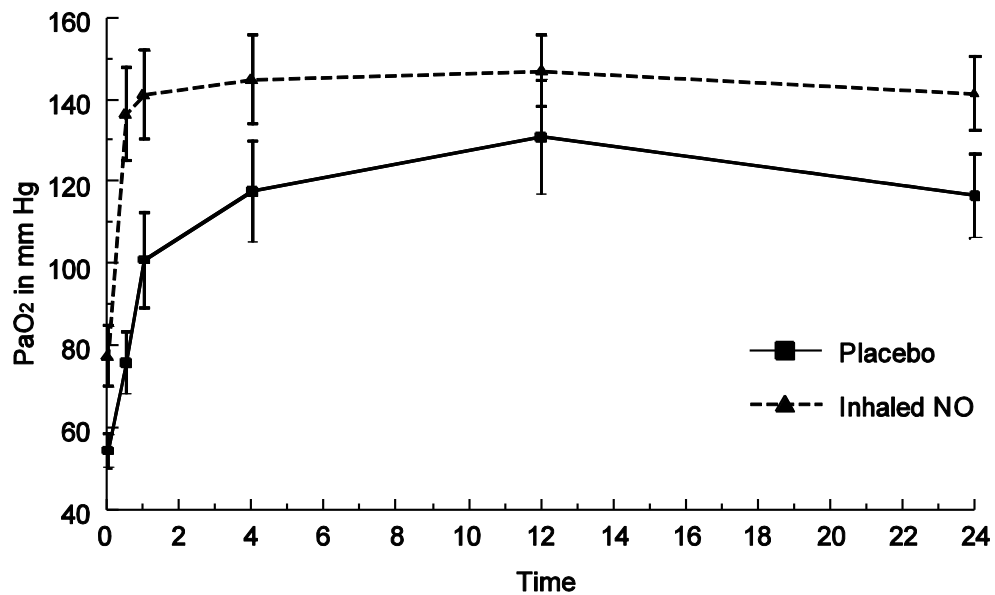


図 V.3.4.2-3 PaO<sub>2</sub> の経時的変動 (平均±SE) (肺低形成患者を除く) —CINRGI 試験—

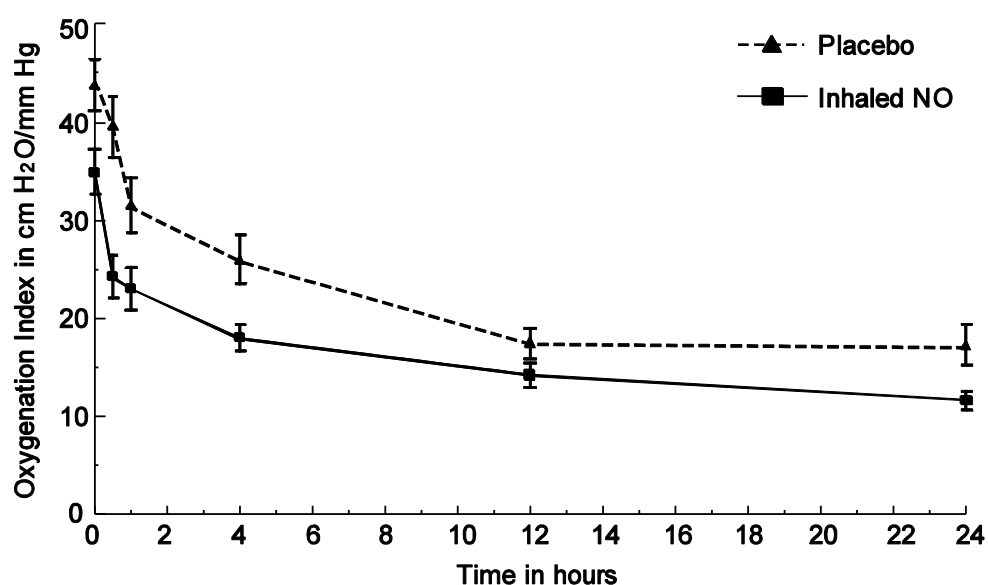


図 V.3.4.2-4 OI の経時的変動 (平均±SE) (肺低形成患者を除く) -CINRGI 試験-

表 V.3.4.2-3 死亡率 (肺低形成患者を除く) -CINRGI 試験-

	プラセボ吸入群 <sup>a</sup>	NO 吸入群	P 値 (Fisher 直接確率法)
28 日以内の死亡例	5/88 例 (5.7%)	3/97 例 (3.1%)	0.481
6 ヶ月以内の死亡例	5/88 例 (5.7%)	4/97 例 (4.1%)	0.738

a : プラセボ吸入群の 1 例は本集計から除外された。

表 V.3.4.2-4 ECMO 適用率、死亡率及び入院期間 (肺低形成患者) -CINRGI 試験-

	プラセボ吸入群	NO 吸入群	P 値
ECMO 適用率	13/15 例 (86.7%)	9/11 例 (81.8%)	1.00 (Fisher 直接確率法)
死亡率 (28 日以内)	6/15 例 (40.0%)	4/11 例 (36.4%)	1.00 ( $\chi^2$ 検定)
入院期間 (日) (平均±SD)	70.2±41.4 N=9	53.1±36.6 N=7	0.40 (t-検定)

③ 安全性試験

該当資料なし

④ 患者・病態別試験

該当資料なし



(6) 治療的使用

① 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当資料なし

② 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

a) 市販直後調査

b) 本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

(1) 臨床データパッケージ

本剤の「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の臨床データパッケージは、国内第Ⅲ相臨床試験を評価資料とし、EUで承認の際に添付した海外の臨床試験の文献等を参考資料とした。

表 V.3.4.3-1 臨床データパッケージ一覧

出典	評価	試験デザイン	患者数	iNO 投与患者数	年齢	iNO 投与量/対照	心臓手術の種類
評価試験：国内試験							
CVS-301							
小児患者	有効性 安全性	非盲検	12	12	0～121ヵ月	iNO 10～20 ppm	CHDの修復術（PHの治療）
成人患者	有効性 安全性	非盲検	6	6	19～57歳	iNO 20～40 ppm	LVAD装着術（PHの治療）
参考試験：海外試験（EU申請のために提出した試験）							
小児患者、心臓手術							
Miller 2000 <sup>i)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 二重盲検	124	63	iNO： 1～5ヵ月 プラセボ： 1～4ヵ月	iNO 10 ppm 対照：プラセボ (N <sub>2</sub> )	CHDの修復術（PHの治療）
Russell 1998 <sup>ii)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 二重盲検	40	18	2日～6.5歳	iNO 80 ppm（20分） 対照：プラセボ (N <sub>2</sub> )	CHDの修復術（PHの治療）
Day 2000 <sup>iii)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	40	20	iNO： 1日～20歳 対照： 1日～3歳	iNO 20 ppm（補助換 気終了まで） 対照：通常治療	CHDの修復術（PHの治療）
Morris 2000 <sup>iv)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 クロスオー バー	12	12	0.1～17.7歳	iNO 5及び40 ppm（各 15分間） 対照：通常治療、過 換気	CHDの修復術（PHの治療）
Cai 2008 <sup>v)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	46	31	iNO：5.5±2.6歳 iNO+ミリノン： 5.7±2.8歳 ミリノン： 5.8±2.1歳 （平均値±SD）	iNO 初回10 ppm 以降1～20 ppm（24時 間） 対照：ミリノンiv	CHDの修復術（PHの治療）
Goldman 1995 <sup>vi)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 クロスオー バー	13	13	3日～12ヵ月	iNO 20 ppm（10分） 対照：PGI <sub>2</sub> iv	CHDの修復術（PHの治療）
Stocker 2003 <sup>vii)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	15	15	iNO先行投与群： 139±32日	iNO 20 ppm（40分） 対照：シルデナフィ	CHDの修復術（PHの治療）

出典	評価	試験デザイン	患者数	iNO 投与患者数	年齢	iNO 投与量/対照	心臓手術の種類
					シルデナフィル 先行投与群： 123 ± 26日 (平均 値 ± SEM)	ルiv	
Wessel 1993 <sup>viii)</sup>	安全性	無作為化、 群間比較	38	9	pre-CPB群：5カ 月～5歳 post-CPB第1群： 8日～8歳 post-CPB第2群： 1日～11歳	iNO 80 ppm (15分) 対照：アセチルコリ ン	CHDの修復術 (PH の治療)
INOT22 2008 <sup>ix)</sup>	安全性	無作為化、 群間比較、 二重盲検	136	124	0.1～18.7歳 (5.9 ± 5.58歳) (平均値 ± SD)	iNO 80 ppm (単独投与 10分、100%酸素との併 用投与10分) 対照：100%酸素	肺血管反応性評価
成人患者、心臓手術 (LVAD装着術及び心臓移植を含む)							
Fattouch 2005 <sup>x)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 二重盲検	58	22	63 ± 9歳 (平均値 ± SD)	iNO 20 ppm (0.5時 間) PGI <sub>2</sub> 対照：ニトロプルシド	僧帽弁置換術 (PH の治療)
Fattouch 2006 <sup>xi)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 二重盲検	58	21	65 ± 9歳 (平均 値 ± SD)	iNO 20 ppm (0.5時 間) PGI <sub>2</sub> 対照：ニトロプルシ ド等	僧帽弁置換術 (PH の治療)
Gianetti 2004 <sup>xii)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	29	14	70 ± 13歳 (平均 値 ± SEM)	iNO 20 ppm (8時間) 対照：通常治療	心臓手術
Schmid 1999 <sup>xiii)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 クロスオー バー	14	14	25～76歳	iNO 40 ppm 対照：PGE <sub>1</sub> 、ニトロ グリセリン	心臓手術
Winterhalter 2008 <sup>xiv)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	46	23	68 ± 10歳 (平均 値 ± SD)	iNO 20 ppm 対照：イロプロスト 吸入	心臓手術
Solina 2000 <sup>xv)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	45	30	iNO 20 ppm： 73 ± 11歳 iNO 40 ppm： 62 ± 15歳 (平均 値 ± SD)	iNO 20及び40 ppm (24時間) 対照：ミルリノン	心臓手術
Solina 2001 <sup>xvi)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	62	47	iNO 10 ppm： 68 ± 6歳 iNO 20 ppm： 70 ± 12歳 iNO 30 ppm： 73 ± 10歳 iNO 40 ppm： 69 ± 10歳 (平均 値 ± SD)	iNO 10、20、30、 40 ppm 対照：ミルリノン	心臓手術
Ardehali 2001 <sup>xvii)</sup>	有効性 安全性	コホート研 究	16	16	47.6 ± 16.4歳 (mean ± SD)	iNO 20 ppm	心臓移植
Kieler-Jensen 1994 <sup>xviii)</sup>	有効性 安全性	群間比較	12	12	19～61歳	iNO 20、40、80 ppm (各10分間) 対照：PGI <sub>2</sub> 、ニトロ プルシド	心臓移植
Rajek 2000 <sup>xix)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較	68	34	54 ± 11歳 (平均 値 ± SD)	iNO 4～24 ppm (6～48時間)	心臓移植

出典	評価	試験デザイン	患者数	iNO 投与患者数	年齢	iNO 投与量/対照	心臓手術の種類
						対照：PGE <sub>1</sub>	
Radovancevic 2005 <sup>xx)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 クロスオーバー	19	19	53 ± 12歳 (平均 値 ± SD)	iNO 40、60、80 ppm 対照：PGE <sub>1</sub>	心臓移植
Argenziano 1998 <sup>xxi)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 二重盲検	11	6	55 ± 3歳 (平均 値 ± SEM)	iNO 20 ppm 対照：プラセボ (N <sub>2</sub> )	LVAD装着術 (PHの 治療)
INOT41 2009 <sup>xxii)</sup>	有効性 安全性	無作為化、 群間比較、 二重盲検	150	69	18～77歳 57.6 ± 9.75歳 (平均値 ± SD)	iNO 40 ppm (48時 間) 対照：プラセボ	LVAD装着術
Lepore 2005 <sup>xxiii)</sup>	安全性	無作為化、 群間比較、 クロスオーバー	9	9	37～73歳 57 ± 4歳 (平均 値 ± SEM)	iNO 80 ppm (ジピリ ダモールとの併用投 与) 対照：iNO 80 ppm (100%酸素との併用 投与)	心臓移植
参考試験 (EU申請後の公表文献)、小児患者							
Kirbas 2012 <sup>xxiv)</sup>	有効性 安全性	無作為化、群 間比較	16	8	iNO 33.6 ± 33.3 ヵ月 イロプロスト： 38.5 ± 25.7ヵ月 (平均 値 ± SD)	iNO 20 ppm (72時 間) 対照：イロプロスト 吸入	CHD修復術 (PHの 治療)
Loukanov 2011 <sup>xxv)</sup>	有効性 安全性	無作為化、群 間比較	15	7	iNO：4.5～7.5ヵ 月 イロプロスト： 2.6～8.6ヵ月	iNO 10 ppm 対照：イロプロスト吸 入	CHD修復術 (PHの 治療)

CHD：先天性心疾患、CPB：心臓バイパス、EU：欧州連合、iNO：吸入用一酸化窒素、iv：静脈内投与、  
LVAD：左心補助人工心臓、N<sub>2</sub>：窒素ガス、PGE<sub>1</sub>：プロスタグランジン E<sub>1</sub>、PGI<sub>2</sub>：プロスタグランジン I<sub>2</sub>、  
PH：肺高血圧、SD：標準偏差、SE：標準誤差

- i) Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celmaj DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000;356(9240):1464-9.
- ii) Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M, et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg* 1998;87(1):46-51.
- iii) Day RW, Hawkins JA, McGough EC, Crezé KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000;69(6):1907-12.
- iv) Morris K, Beghetti M, Petros A, Adatia I, Bohn D. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 2000;28(8):2974-8.
- v) Cai J, Su Z, Shi Z, Zhou Y, Xu Z, Xu Z, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2008;86(3):882-8.
- vi) Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2):300-5.
- vii) Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;29(11):1996-2003.
- viii) Wessel D, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88(5 pt 1):2128-38.
- ix) INOT22, 2008. Comparison of supplemental Oxygen and Nitric Oxide for Inhalation Plus Oxygen in the Evaluation of the

- Reactivity of the Pulmonary Vasculature During Acute Pulmonary Vasodilator Testing. INO Therapeutics LLC (USA).
- x) Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg* 2005;20(2):171-6.
  - xi) Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, Lavalle C, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(2):119-23.
  - xii) Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, Vassalle C, De Filippis R, Kacila M, et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):44-50.
  - xiii) Schmid ER, Bürki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;89(5):1108-15.
  - xiv) Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(3):406-13.
  - xv) Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14(1):12-7.
  - xvi) Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth* 2001;13(4):281-6.
  - xvii) Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation* 2001;72(4):638-41.
  - xviii) Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelöv B, Wennmalm A, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994;13(3):366-75.
  - xix) Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwöger M, Sessler DI, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E(1) during heart transplantation. *Anesth Analg* 2000;90(3):523-30.
  - xx) Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, Croitoru M, Myers TJ, Radovancevic R, et al. Nitric oxide versus prostaglandin E1 for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(6):690-5.
  - xxi) Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):340-5.
  - xxii) INOT41, 2009. The Effects of Nitric Oxide for Inhalation During Left Ventricular Assist Device (LVAD) Implantation. Internal Study Report. INO Therapeutics LLC (USA).
  - xxiii) Lepore JJ, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(11):1950-6.
  - xxiv) Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Güner O, Isik O. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. *Cardiol J* 2012;19(4):387-94.
  - xxv) Loukanov T, Bucsenec D, Springer W, Sebening C, Rauch H, Roesch E, et al. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Res Cardiol* 2011;100(7):595-602.

## (2) 臨床効果

国内第Ⅲ相臨床試験の概要を表V.3.4.3-2に示す。

表V.3.4.3-2 試験概要

目的	心臓手術に関連した肺高血圧の日本人被験者に対する IK-3001（吸入用一酸化窒素）の安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	<p>評価可能被験者 16 名（成人患者約 6 名、小児患者約 10 名）</p> <p>選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>● LVADを必要とする重度のうっ血性心不全を有し、LVAD装着手術を予定している成人患者（15歳以上80歳以下）</li> <li>● PHを伴うおそれのある先天性心疾患で手術を予定している小児患者（15歳未満） （先天性心疾患に起因する重度のPHを有し、高肺血管抵抗による重度の低酸素血症を有する、又はPH発作の既往若しくは発作を起こす可能性があり、治験責任医師又は治験分担医師がIK-3001の術前投与を要すると判断した小児患者を含む）</li> <li>● 先天性心疾患のためグレン手術を予定している小児患者（15歳未満）</li> <li>● 先天性心疾患のためフォンタン手術を予定している小児患者（15歳未満）</li> <li>● 妊娠可能な女性の場合、登録前の妊娠検査で陰性であることが確認されている患者</li> <li>● 文書による同意が得られる患者。被験者が未成年である場合は、代諾者（両親又は法的保護者）から文書による同意を得る。</li> </ul> </li> </ul>
投与方法	<p>成人患者：20 ppm で投与を開始し、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は 40 ppm までの増量を可とした。</p> <p>小児患者：10 ppm で投与を開始し、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は 20 ppm までの増量を可とした。</p>
投与期間	IK-3001 の投与は臨床的に IK-3001 からの離脱が可能と判断されるまで継続した。
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目：</p> <p>以下の評価項目のベースラインから投与開始24時間後（24時間後より前にIK-3001からの離脱を開始した場合は最終評価時）の変化量とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●成人患者：mPAP、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></li> <li>●小児患者：補正CVP*、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></li> </ul> <p>* 補正CVP (mmHg) = 実測値 (mmHg) - [0.5 × (PEEP/1.36)]（呼気終末陽圧が10 cmH<sub>2</sub>O未満の場合は補正を不要とした。）</p> <p>副次評価項目：</p> <p>平均体血圧、mPAP/平均体血圧（成人患者のみ）、補正CVP/平均体血圧（小児患者のみ）、肺血管抵抗（PVR）、PHに対するレスキュー薬の使用、医師による全般的有効性評価、手術終了から人工呼吸管理の初回離脱（抜管）までの時間、予定されていない循環補助装置の使用、心拍出量</p>

## 試験結果

国内臨床試験は、最終的に、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、先天性心疾患手術患者 3 名、グレン手術患者 2 名、フォンタン手術患者 5 名及び術前投与患者 2 名の計 12 名、成人及び小児を併せ合計 18 名の被験者が組み入れられた。

### 主要評価項目

成人患者：

- ① mPAP のベースラインから投与開始 24 時間後又は最終評価時までの変化量の平均値は -6.00 mmHg であり、mPAP に低下がみられた。
- ② PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比のベースラインから投与開始 24 時間後又は最終評価時までの変化量 [平均

値 ± SD] は  $-7.53 \pm 95.856$  で、患者間でばらつき（3名で上昇、3名で低下）がみられた。

小児患者：

- ① 補正 CVP のベースラインから投与開始 24 時間後又は最終評価時までの変化量の平均値は、小児患者全体で  $-3.1 \text{ mmHg}$ 、先天性心疾患手術患者で  $-2.3 \text{ mmHg}$ 、グレン手術患者で  $-6.5 \text{ mmHg}$ 、フォンタン手術患者で  $-3.2 \text{ mmHg}$ 、術前投与患者で  $-0.5 \text{ mmHg}$  であり、補正 CVP に低下がみられた。
- ② 小児患者全体での  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比のベースラインから投与開始 24 時間後又は最終評価時までの変化量は  $35.49 \pm 99.215$  (11.70、 $-123.3 \sim 233.5$ ) であり、患者間でばらつきがみられた。患者集団ごとの変化量の平均値及び中央値でも、ばらつきがみられた。

#### 副次評価項目

項目	対象患者	結果
体血圧	成人	平均体血圧のベースラインから投与開始 24 時間後又は最終評価時までの変化量の平均値は $12.00 \text{ mmHg}$ 、範囲は $1.7 \sim 26.3 \text{ mmHg}$ であり、平均体血圧は上昇した
	小児	小児患者の平均体血圧は、ベースラインから投与開始 24 時間後又は最終評価時までには 4 名で低下、8 名で上昇がみられた。
mPAP/平均体血圧	成人	投与開始 24 時間後又は最終評価時に全ての成人患者で低下した。
補正 CVP/平均体血圧	小児	投与開始 24 時間後又は最終評価時に術前投与患者 2 名を除く全ての小児患者で低下した。
PVR	成人	PVR のベースライン及びベースライン後の両方の値がある患者は 2 名のみで、1 名は上昇、1 名は低下した。
	小児	PVR のベースライン及びベースライン後の両方の値がある患者は 2 名（術前投与）のみで、1 名は上昇、1 名は低下した。
PH に対するレスキュー薬の使用	成人・小児	試験期間中に PH に対するレスキュー薬の投与を受けた患者はいなかった
全般的有効性評価	成人	「著明改善」(1 名)、「改善」(5 名)であった。
	小児	「著明改善」(1 名)、「改善」(6 名)、「軽度改善」(4 名)、「変化なし」(1 名)であった。
手術終了から人工呼吸管理の初回離脱（抜管）までの時間	成人	手術終了から人工呼吸管理の初回離脱までの時間の平均値は、42.7 時間であった。
	小児	小児患者全体で 29.2 時間、先天性心疾患手術患者で 67.1 時間、グレン手術患者で 19.3 時間、フォンタン手術患者で 10.4 時間であった。
予定されていない循環補助装置の使用	成人・小児	予定されていない循環補助装置を必要とした患者はいなかった。
心拍出量	成人	心拍出量のベースライン及びベースライン後の両方の値がある患者は、2 名のみで、1 名は減少、1 名は増加した。

表 V.3.4.3-3 : 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 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 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 V.3.4.3-4 : 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 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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								
小児全体 (12 例)	15.2±3.86	16.5	8	20	-3.1±2.15	-3.0	-8	0
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 <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 比								
小児全体 (12 例)	202.74±112.091	204.50	60.6	380.0	35.49±99.215	11.70	-123.3	233.5
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

<海外臨床試験における成績>

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：認容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

① 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当資料なし

(7) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

a) 市販直後調査

b) 本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群

該当化合物無し

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

NO は生体内の多くの細胞で産生される化合物である。細胞質のグアニル酸シクラーゼのヘム部に結合してグアニル酸シクラーゼを活性化し、グアノシン三リン酸 (GTP) をサイクリック GMP (cyclic guanosine 3', 5-monophosphate) に変換し細胞内濃度を増加させることにより血管の収縮・拡張に作用する平滑筋を弛緩させ、血管を拡張する。

本剤を吸入した場合、同様の作用機序で肺血管が拡張する。

本剤は肺換気が良好な領域において肺血管を拡張することで PaO<sub>2</sub> を上昇させ、肺血流を換気／血流 (V/Q) 比の低い領域から正常な領域へ再分布させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

NO は吸入投与によりラット (5~40 ppm)<sup>12)</sup>、ヒツジ (8~512 ppm)<sup>13)</sup>、イヌ (17~47 ppm)<sup>14)</sup> 及びブタ (5~40 ppm)<sup>15)</sup> を用いた in vivo 低酸素性肺血管収縮モデル、ヒツジを用いた U-46619 誘発肺血管収縮モデル (5~80 ppm)<sup>16)</sup> 並びにラットモノクロタリン誘発肺高血圧症モデル (20~100 ppm)<sup>17)</sup> において、いずれも最低濃度から迅速かつ濃度依存的な肺血管拡張作用を示した。また、ヒツジ新生児遷延性肺高血圧症モデル (6~100 ppm)<sup>18)</sup> においても NO 吸入は最低濃度より濃度依存的な血管拡張作用を示し、細菌及び LPS 注入によるブタ敗血症／エンドトキシンショックモデルに対しても二相性の肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した<sup>19, 20)</sup>。



(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・測定法

吸入された NO は速やかに代謝されるため NO の血中動態を検討することは困難であり、NO の血中濃度測定は実施しなかった。しかし、血中 MetHb 濃度及び血中硝酸塩濃度は、定量的ではないものの、NO 曝露を間接的に表すものと考えられることから、これらを測定し、臨床薬物動態を検討した。

(1) 治療上有効な血中濃度

本剤は肺から吸入投与され肺動脈に作用するため、該当しない。

(2) 最高血中濃度到達時間

血中硝酸塩濃度によれば、吸入濃度 20 ppm 及び 80 ppm を 1 時間吸入させた場合の  $^{15}\text{N}$ -硝酸塩濃度の最高血中濃度到達時間は、両群とも  $1.042 \pm 0.102\text{hr}$  であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

吸入濃度 20 ppm での  $^{15}\text{N}$ -硝酸塩濃度の最高血中濃度 (Cmax) の平均  $\pm$  SD は、 $7.285 \pm 1.624 (\mu\text{mol/L})$  である。

(4) 中毒域

本剤吸入濃度の減量又は投与中止とする、代替指標である血中 MetHb 濃度 2.5%とする。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 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

<参考>代替指標である血中 MetHb おける産生速度定数  $K_f 0.020\text{min}^{-1}$

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

**(4) 消失速度定数**

該当資料なし

**(5) クリアランス**

該当資料なし

**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

**3. 吸収**

該当資料なし

<参考>

<sup>15</sup>NO 全身暴露のラットにおける検討では、<sup>15</sup>NO 吸収率は 138、270 及び 880 ppm の全身暴露でそれぞれ約 90、60 及び 20%であった。<sup>21)</sup>

**4. 分布**

**(1) 血液-脳関門通過性**

該当資料なし

**(2) 血液-胎盤関門通過性**

該当資料なし

**(3) 乳汁中への移行性**

該当資料なし

**(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

<参考>

ラットにおける <sup>15</sup>NO 全身曝露による吸入投与後の <sup>15</sup>N 組織分布は全血、血清、赤血球及び

尿で高く、気管、肺、肝臓、骨格筋及び腎臓では低かった<sup>21)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

吸収された NO は血液中でヘモグロビンと結合して NOHb を形成し、形成された NOHb から  $\text{NO}_2^-$  と  $\text{NO}_3^-$  を産生する経路が NO の主代謝経路である。 $\text{NO}_3^-$  の大半は尿中に、一部は唾液腺を介して口腔内に排泄され、 $\text{NO}_2^-$  に変換される。 $\text{NO}_2^-$  の一部は胃内で  $\text{N}_2$  ガスに変換される。腸内の  $\text{NO}_3^-$  の一部は  $\text{NO}_2^-$  を介しアンモニア ( $\text{NH}_3$ ) に還元され、再吸収された後、尿素に代謝される<sup>22)</sup>。一方、NOHb を形成したヘモグロビンは MetHb へ速やかに酸化されるが、生成した MetHb は赤血球中に存在するメトヘモグロビン還元酵素により再び第一鉄ヘモグロビンへ還元される。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考> マウスのデータ

尿中及び糞中

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

マウスにおける  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$  腹腔内投与では、投与後 48 時間で尿、糞及び呼気中に、それぞれ投与量の 60.7、7.8 及び 0.3%が排泄され、1.6%が体内に残存した<sup>22)</sup>。また、ラットにおける  $^{15}\text{NO}$  の吸入投与では、投与後 48 時間で投与量の約 55%が尿中に排泄され<sup>22)</sup>、 $^{15}\text{NO}$  処理血液のラット静脈内投与では、尿中排泄の大部分は投与後 24 時間以内に排泄された<sup>21)</sup>。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

該当記載事項なし

### 2. 禁忌内容とその理由

【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。]

【理由】 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る。

<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る。

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し、心房間の右-左シャントを介して全身に循環するため、チアノーゼの改善が期待される。ただし同時に、肺血流が増加することにより肺うつ血をきたす可能性がある。

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、肺うつ血が悪化し致命的になる可能性がある。

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可能性がある。本剤を手術後に投与する際には、肺静脈狭窄の残存がないことを確認する必要がある。

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、より慎重な判断が必要となる。

<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る。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る。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流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る。

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ことがある。

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、より慎重な判断が必要となる。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

#### 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。
- (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。

##### <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。
- (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。

##### <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。
- (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、本剤適用の可否を慎重に判断すること。

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

#### 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
- (2) 本剤の吸入濃度は、小児では 20 ppm、成人では 40 ppm 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（NO<sub>2</sub>）濃度増加の危険性が増加する。
- (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。

##### <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（FiO<sub>2</sub>）は 1.0 である。
- (2) 吸入開始後 4 時間以降に動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）>60 mmHg 又は経皮動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）>92%になれば本剤の吸入濃度を 5 ppm に減量していく。
- (3) FiO<sub>2</sub> を減量し、FiO<sub>2</sub>=0.4~0.6 で PaO<sub>2</sub>>70 mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5 ppm で維持する。
- (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 FiO<sub>2</sub> を 0.1 増量してもよい。「重要な基本的注意」の項参照

- (5) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は  $FiO_2$  を 0.1 増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を 5 ppm で再開し、12～24 時間後に本治療の中止を再考すること。

#### <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。
- (2) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm 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。

## 5. 慎重投与内容とその理由

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〕〕

【理由】 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 時間であった。

（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る）

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あった。

（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）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。
- (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。
- (4) 離脱の際には、吸気中 NO 濃度、吸気中  $NO_2$  濃度、 $PaO_2$ 、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。
- (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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌その理由

該当記載事項なし

### (2) 併用注意とその理由

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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 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)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<sup>9)</sup>。

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（CINRGI<sup>10)</sup> 及び INO-01/02 試験<sup>11)</sup> において安全性解析対象例 224 例中、報告された主な副作用は血小板減少症（19 例、8.5%<sup>注</sup>）、メトヘモグロビン血症（15 例、6.7%<sup>注</sup>）、低カリウム血症（10 例、4.5%<sup>注</sup>）、ビリルビン血症（8 例、3.6%<sup>注</sup>）、痙攣（8 例、3.6%<sup>注</sup>）、無気肺（8 例、3.6%<sup>注</sup>）及び低血圧（7 例、3.1%<sup>注</sup>）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<sup>32)</sup>）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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### ① 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（15 例/224 例、6.7%<sup>注1)</sup>）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（「過量投与」の項参照。〔メトヘモグロビン血症は主に本剤を 80 ppm 吸入時に発生したため。〕）。

② 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%<sup>注1</sup>）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。

③ 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%<sup>注1</sup>）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。

④ 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%<sup>注1</sup>）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。

⑤ 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%<sup>注1</sup>）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。

(3) 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。

(1/2)

	1～10%未満 <sup>注1</sup>	1%未満 <sup>注1</sup>
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 <sup>注2</sup>
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 <sup>注2</sup>
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

	1～10%未満 <sup>注</sup>	1%未満 <sup>注</sup>
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 <sup>注2</sup>
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 <sup>注2</sup>
泌尿・生殖器障害	血尿	腎尿細管壊死、ミオグロビン尿 <sup>注2</sup>

注1：頻度については海外臨床試験（CINRGI<sup>10)</sup> 及び INO-01/02 試験<sup>11)</sup> 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。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### <新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

国内第Ⅲ相臨床試験では、副作用を発現した症例はなかった。

海外臨床試験の副作用発現頻度については、(3) その他の副作用を参照すること。

### <心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

国内第Ⅲ相臨床試験の副作用発現頻度

SOC PT	全症例 (18例)	成人 (6例)	小児 (12例)
代謝および栄養障害 血液量減少	1 (5.6)	0	1 (8.3)
血管障害 出血	1 (5.6)	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 気胸	1 (5.6)	1 (16.7)	0
臨床検査 血中ブドウ糖増加	1 (5.6)	0	1 (8.3)

例数 (%)、SOC：器官別分類、PT：基本語、MedDRA ver. 17.0

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当データなし。

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない。

### 9. 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。

### 10. 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。

### 11. 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 日齢未満に吸入開始し、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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>、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<sup>11)</sup> 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<sup>32)</sup>。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

### 13. 過量投与

過量投与により血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO<sub>2</sub> 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 NO<sub>2</sub> 濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。

### 14. 適用上の注意

- (1) 本剤は、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度、PaO<sub>2</sub>、血中 MetHb 濃度をモニターしながら投与すること。
- (2) 血中 MetHb 濃度は、本剤吸入開始後 1 時間以内に測定し、以降は 12 時間以内に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。
- (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 NO<sub>2</sub> 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。
- (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の中止を行うこと。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。
- (5) 吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度は、可能な限り定常状態において 0.5 ppm 未満を維持すること。濃度が 0.5 ppm 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 FiO<sub>2</sub> を減量すること。
- (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。
- (7) NO<sub>2</sub> 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。
- (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。

## 15. 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。<sup>23)</sup>
- (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<sup>24, 25, 26)</sup>。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<sup>27, 28)</sup>、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<sup>10, 11)</sup>。
- (3) 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000 ppm で有意な復帰変異体数の増加がみられ<sup>29)</sup>、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 1,650 ppm 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した<sup>30)</sup>。また、マウスリンフォーマ TK 試験では、4.23 mM (2,062 ppm) 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<sup>31)</sup>。

## 16. その他

該当しない。

## 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参照

#### (2) 副次的薬理試験

気管支拡張作用

NO 吸入はモルモット (Dupuy PM. *et al.*, 1992)、ウサギ (Hogman M. *et al.*, 1993) 及びイヌ (Brown RH. *et al.*, 1994) においてメタコリン誘発気管支収縮を抑制した。

また、イヌではヒスタミン誘発気管支収縮に対しても抑制作用を示した (Brown RH. *et al.*, 1994)。

卵白アルブミン感作モルモットでは、アルブミン惹起により吸気圧は上昇し、その作用は L-NAME (L-nitro arginine methyl ester、NO 合成阻害剤) によって増強されたが、NO 吸入は L-NAME による増強作用を抑制した (Persson MG. *et al.*, 1993)。

#### (3) 安全性薬理試験

心血管系及び呼吸器系に対する作用

麻酔イヌに 0、80、160、320 及び 640 ppm の濃度の NO を 6 時間吸入させ、心血管系、肺及び血液への影響を検討した (試験番号: SC940065)。その結果、320 ppm 以上の濃度の NO 吸入により、有意な肺血行動態及び血液ガスへの作用及びメトヘモグロビン (MetHb) 量の増加が認められ、640 ppm を吸入した 1 匹にメトヘモグロビン血症による酸素欠乏症が原因と推察される死亡が観察された。

本試験では、用量依存性及び時間依存性のない心電図 (ECG) の異常 (心室性期外収縮 (VPC)、洞性頻脈及び房室接合部調律) が観察された。これらの所見は麻酔及びカテーテル留置による影響である可能性が考えられたことから、追加の試験として無麻酔イヌの ECG に対する 320 ppm までの NO 吸入の作用を検討した (試験番号: RDR-0087-DS)。

本試験では、1 匹に先天性房室結節副伝導路を有する結果とみられる WPW (Wolf-Parkinson-White) 症候群を示す異常が観察された。しかし、頻度に用量関連性がなく、ベースライン測定時でも観察されたことから偶発所見と考えられ、また、先の試験でみられた ECG の異常は観察されなかったことから、NO 吸入は心刺激伝導系、脈拍及び調律に影響しないと結論した。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

本試験は実施していないが、ラット及びイヌにおける単回投与毒性は、吸入投与によるラット7日間用量設定試験の吸入1日目の結果及び安全性薬理試験を目的として実施されたイヌ単回吸入投与試験の結果を外挿し評価した。

#### ① SD系ラット

NO濃度0、80、200、300、400及び500ppmの6時間吸入投与において、400及び500ppm群のすべての動物及び300ppm群の30匹中26匹が死亡し、6時間吸入投与での概略の致死量は300ppmと考えられた(試験番号:SC940063)。

#### ② ビーグル犬

NO濃度0、80、160、320及び640ppmの6時間吸入投与において、640ppm群の3匹中1匹が死亡し、6時間吸入投与での概略の致死量は640ppmと考えられた(試験番号:SC940065)。

死因はラット、イヌともにMetHbの増加による酸素欠乏症と考えられ、NOの吸入制限毒性は酸素欠乏症を誘発するメトヘモグロビン血症と考えられた。

### (2) 反復投与毒性試験

ラット 28日間反復投与毒性試験

SD系ラットにNO濃度0、40、80、160、200及び250ppmで1日6時間、28日間個別鼻部曝露装置を用いて吸入投与した結果、200及び250ppm群で死亡例が認められた。

一般症状の変化も200及び250ppm群にのみ観察され、それらは速呼吸、運動失調、嗜眠及び皮膚青色化であった。MetHb濃度の増加が160ppm以上の吸入群で認められたが、反復吸入による上昇はなく、吸入終了後は24時間以内に対照群と同様の値に回復した。

その他の血液学的パラメータ及び血液生化学的検査において吸入に関連した変化はみられず、剖検所見では、200及び250ppm群の死亡例にみられた肺の褐色化以外、吸入に関連する異常所見は観察されなかった。

したがって1日6時間吸入投与による28日間反復投与毒性試験における無毒性量は、MetHb濃度に上昇を認めない80ppmと考えられた(試験番号:SC940064、RDR-0152-DS、RDR-0150-DS)。

### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

本剤は新生児の肺高血圧を伴う呼吸不全の急性期の治療に使用されること、また、NOの吸入投与では曝露部位及びその近傍において速やかに代謝され、排泄されることから生殖発生毒性試験の実施の必要性はないものと判断し実施していない。

#### (4) その他の特殊毒性

##### ① 遺伝毒性試験 (NO の細菌を用いた復帰突然変異試験 (試験番号 : 1303/001-1052) )

NO の変異原性を、*Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) の 4 つのヒスチジン要求性菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及び *Escherichia coli* (*E. coli*) の 2 つのトリプトファン要求性菌株 (WP2 pKM 101 及び WP2 uvrA pKM101) を用い、Arochlor 1254 で酵素誘導したラット肝臓の S9 mix を添加する代謝活性化法及び添加しない直接法の両方で検討した。

試験は 2 回行った。細菌を軟寒天培地に接種し、37℃で約 8 時間培養した後 (代謝活性化法の場合は省く)、NO/N<sub>2</sub>ガス (流速 40 L/min) に 30 分間曝露し、その後 37℃で約 48 時間培養した。各試験菌それぞれ直接法及び代謝活性化法ともに 1 濃度あたり 3 プレート (陰性対照群は 5 プレート)、8~5,000 ppm の濃度範囲で行った。NO<sub>2</sub>濃度は検出限界 (1 ppm) 未満であった。

- ・ NO は TA1535 及び TA100 菌株に対して、代謝活性化法及び直接法ともに 5,000 ppm で復帰変異体の有意な増加を示したが、1,580 ppm 以下では作用はみられなかった。
- ・ *E. coli* 菌株においても 5,000 ppm で復帰変異体数に軽度な増加がみられたが、復帰変異体数の増加は対照群の 2 倍未満であり、直接法では再現性もみられなかった。
- ・ TA98 及び TA1537 菌株では、復帰変異体数に有意な増加は生じなかった。
- ・ NO は代謝活性化法及び直接法ともに 5,000 ppm においても細菌に対し細胞毒性を示さなかった。陽性対照は明らかな復帰変異体数の増加を示した。

##### ② 局所刺激性試験

本試験は実施していないが、局所刺激性を評価するため、吸入投与によるラット反復投与試験において投与部位である肺の病理組織学的検査を実施した。吸入によるラットの 7 日間用量設定試験及び 28 日間反復投与毒性試験で、いずれの試験においても 200 ppm 吸入で肺の病理組織学的検査において吸入に起因した異常所見は観察されなかったことから、吸入投与では臨床的に問題となる局所刺激性は示さないものと考えられた。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：アイノフロー® 吸入用 800ppm 劇薬、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：一酸化窒素

### 2. 有効期間又は使用期限

容器表示の使用期限内に使用すること。（3年）

### 3. 貯法・保存条件

40℃以下

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）である。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて

該当しない。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない。

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### [心臓手術の周術期における肺高血圧の改善]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

医薬品リスク管理計画書（Risk Management Plan: RMP）については、下記参照。

医薬品医療機器総合機構ホームページ [http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html)

### 6. 包装

88型耐圧金属製密封容器（アルミニウム製円筒ボンベ）

## 7. 容器の材質

アルミニウム

## 8. 同一成分・同効薬

なし

## 9. 国際誕生年月日

1999年12月23日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2008年7月16日

承認番号：22000AMI00004000

## 11. 薬価基準収載

対象外

## 12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2015年8月24日

### ▶ 効能・効果追加

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

### ▶ 用法・用量追加

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 10 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20 ppm まで増量することができる。血行動態及び酸素化の改善に伴い、5 ppm 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。
- ・成人：本剤は吸入濃度 20 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40 ppm まで増量することができる。血行動態及び酸素化の改善に伴い、5 ppm 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。
- ・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。

## 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

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

#### 14. 再審査期間

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善	2008年7月～2018年7月
心臓手術の周術期における肺高血圧の改善	2015年8月～2025年8月

#### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

#### 16. 各種コード

薬価基準収載医薬品コード（厚生省コード）：2190700G1020

#### 17. 保険給付上の注意

診療報酬による算定

### XI. 文献

#### 1. 引用文献

- 1) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789):373-376.
- 2) Furchgott RF, et al. In Vanhoutte PM, Eds, New York, Raven Press; 1988. p. 401-414.
- 3) Ignarro LJ, et al. In Vanhoutte PM, Eds, New York, Raven Press; 1988. p. 427-435.
- 4) Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992; 340 (8823): 818-819.
- 5) Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992 ; 340(8823): 819-820.
- 6) 宮坂勝之ら, 医学のあゆみ1993; 166(11): 760.
- 7) 阪井裕一ら, 臨床麻酔 1993; 17(11): 1491-1492.
- 8) 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. *PediatrInt*. 2001; 43 (1): 20-5. (5.3.5.4-3)
- 9) 社内資料／第Ⅲ相オープン試験（INOT12試験）
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Kouyoundjian C, Adnot S, Levame M, Eddahibi S, Bousbaa H, Raffestin B. Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of Pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest*. 1994; 94: 578-84.
- 13) Young JD, Dyar OJ, Xiong L, Zhang J, Gavaghan D. Effect of methylene blue on the vasodilator action of inhaled nitric oxide in hypoxic sheep. *Br J Anaesth*. 1994; 73: 511-6.

- 14) Romand JA, Pinsky MR, Firestone L, Zar HA, Lancaster JR. Inhaled nitric oxide partially reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1350-5.
- 15) Jacob TD, Nakayama DK, Seki I, Exler R, Lancaster JR, Sweetland MA, et al. Hemodynamic effects and metabolic fate of inhaled nitric oxide in hypoxic piglets. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1794-801.
- 16) Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation.* 1991; 83: 2038-47.
- 17) Katayama Y, Hatanaka K, Hayashi T, Onoda K, Yada I, Namikawa S. et al. Effects of inhaled nitric oxide in rats with chemically induced pulmonary hypertension. *Respir Physiol.* 1994; 97: 301-7.
- 18) Zayek M, Cleveland D, Morin FC. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 1993; 122: 743-50.
- 19) Berger JI, Gibson RL, Redding GJ, Standaert TA, Clarke WR, Truog WE. Effect of inhaled nitric oxide during group B streptococcal sepsis in piglets. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1080-6.
- 20) Ogura H, Cioffi WG, Offner PJ, Jordan BS, Johnson AA, Pruitt BA. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model. *Surgery.* 1994; 116: 313-21.
- 21) Yoshida K, Kasama K, Kitabatake M, Okuda M, Imai M. Metabolic fate of nitric oxide. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 46(1): 71-7.
- 22) Yoshida K, Kasama K, Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Perspect* 1987; 73: 201-5.
- 23) Barst RJ, *et al.* Vasodilator Testing with Nitric Oxide and/or Oxygen in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2010 Jul;31(5):598-606.
- 24) 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.
- 25) Hedenstierna G, Högman M, Frostell C, Arnberg H, Sandhagen B. Inhaled nitric oxide prolongs bleeding time in rabbits and humans. *AbstractA 657 Anaesthesiology* 1993; 78:1.
- 26) Högman M, *et al.* Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit. *Acta Physiol Scand* 1994,151,125-129.
- 27) 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.
- 28) 社内資料／臨床薬力学試験 (ICR O13402 試験)
- 29) 社内資料／復帰突然変異試験 (1303/001-1052)
- 30) 社内資料／染色体異常試験 (1303/5-1052)
- 31) 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)
- 32) 社内資料 / 国内臨床試験(IK-3001-CVS-301 試験)

## 2. その他の参考文献

### 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3丁目18番19号  
TEL 03-3578-7813

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

＜新生児の遷延性肺高血圧症による低酸素性呼吸不全＞

(2015年4月21日現在)

国名	販売名	許可年月日
米国	INOmax	1999年12月23日
EU	INOmax	2001年8月1日 (以前のEU15カ国) 2004年5月1日 (新規加盟国)
スイス	INOmax	2004年7月9日
ポーランド	INOmax	2004年4月19日
ハンガリー	INOmax	2004年3月31日
チェコ共和国	INOmax	2004年3月3日
チリ	INOmax	2005年2月14日
アルゼンチン	INOmax	2005年4月21日
ウルグアイ	INOmax	2005年9月1日
コロンビア	INOflo	2006年3月16日
カナダ	INOmax	2005年9月23日
シンガポール	INOmax	2007年9月20日
オーストラリア	INOmax	2007年11月16日
メキシコ	INOmax	2009年3月4日
マレーシア	INOmax	2009年8月10日
タイ	INOmax	2009年8月18日
韓国	INOmax	2009年9月2日

<心臓手術の周術期における肺高血圧>

(2015年4月21日現在)

地域	許可年月日	効能・効果	用法・用量
欧州連合 <sup>1)</sup>	2011年3月17日	INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び酸素化を改善する。	<p><b>0～17歳の患者（新生児、乳児、幼児、小児及び青年期患者）</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>12～17歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限られている。</p> <p><b>成人</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。</p> <p>一酸化窒素吸入療法実施後、30分間経過し、明らかな有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。</p> <p>一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。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。</p>

チリ	2012年6月14日	同上	同上
メキシコ	2012年3月30日	同上	同上
アルゼンチン	2012年4月10日	同上	同上
ウルグアイ	2013年7月17日	同上	同上
コロンビア	2013年10月29日	同上	同上

1) : 中央審査方式で承認されたため、EU 加盟国 27 カ国すべてで承認されている。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当なし

以上

エア・ウォーター・メディカル株式会社  
<http://awmi.co.jp/>

発行：2023年7月作成（第1.0版）  
管理番号：NO-IF-06