

医療用医薬品製品情報概要

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

医療用医薬品製品情報概要

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月作成（第1.0版）

管理番号：NO-IO-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

略号・略称の一覧表

略号・略称	内 容
a/A	動脈血・肺泡気酸素分圧比 (Arterial-alveolar oxygen ratio) ; 次の計算式にて求める $a/A = PaO_2 / P_AO_2$
A-aDO ₂	肺泡気・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 $A-aDO_2 = P_AO_2 - PaO_2$
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)
c GMP	環状グアノシン一リン酸 (Cyclic guanosine monophosphate)
CVP	中心静脈圧 (Central Venous Pressure)
ECMO	体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation)
EDRF	内皮由来血管弛緩因子 (Endothelium-derived relaxing factor)
FiO ₂	吸入酸素濃度 (Fraction of inspired oxygen concentration)
GTP	グアノシン三リン酸 (Guanosine triphosphate)
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)
mPAP	平均肺動脈圧 (mean Pulmonary Artery Pressure)
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)
NO	一酸化窒素 (Nitric Oxide)
NO ₂	二酸化窒素 (Nitrogen dioxide)
OI	酸素化指数、Oxygenation index (cmH ₂ 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 ₂	動脈血炭酸ガス分圧 (Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (mmHg))
PaO ₂	動脈血酸素分圧 (Partial pressure of oxygen in arterial blood (mmHg))
P _A O ₂	肺泡気酸素分圧 (Partial pressure of oxygen in the alveolar space (mmHg)) ; 次の計算式にて求める $P_AO_2 = FiO_2 \times (\text{大気圧} - \text{水蒸気分圧}) - PaCO_2 / 0.8$
PPHN	新生児遷延性肺高血圧症 (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)
PH	肺高血圧 (Pulmonary Hypertension)
RDS	呼吸窮迫症候群 (Respiratory distress syndrome)
s GC	可溶性グアニル酸シクラーゼ (Soluble guanylate cyclase)
SpO ₂	経皮的動脈血酸素飽和度 (Oxygen saturation by pulse oximetry)

目次

I.	開発の経緯	2
II.	アイノフロー [®] 吸入用 800ppm の特性	3
	有効性情報及び特徴	3
	安全性	4
	重大な副作用	4
	特に注意を要する投与上の注意事項等	4
	特に注意を要する投与対象患者の状態等	5
	薬理学的特徴	6
III.	Drug Information「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。	7
	組成・性状	7
	有効成分に関する理化学的知見	7
	効能・効果	7
	用法・用量	8
	使用上の注意	9
IV.	相互作用	12
V.	臨床成績	13
	多施設共同プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験	13
	多施設共同無作為割付並行群間二重盲検比較試験	16
	多施設共同非盲検試験	19
	多施設共同非盲検非対照試験	22
	安全性情報	30
VI.	薬物動態	37
	吸収	38
	分布	38
	代謝	39
	排泄	39
	【参考：吸収・分布・代謝・排泄】	40
VII.	非臨床試験	41
	作用機序	41
	薬効薬理（肺血管拡張作用）	42
	毒性	55
VIII.	製剤学的事項（製剤の安定性）	57
IX.	取扱い上の注意	58
X.	包装	59
XI.	関連情報	59
XII.	引用文献	60
XIII.	製造販売業者の氏名又は名称及び住所（資料請求先）	62

I. 開発の経緯

1980年、Furchgottら¹⁾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)と名付けました。1988年にはFurchgottら²⁾及びIgnarroら³⁾により、この物質と一酸化窒素(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りました。

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ます。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ました。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^{4,5)}本療法が世界的に知られるようになりました。

NOの医薬品としての開発は、海外において、1993年に米国で開始され、研究報告を参考にしてその開発が進められました。米国では、1993年6月に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を適応として米国食品医薬品局の希少疾病医薬品の指定を受け、INOmaxとして、1999年12月23日(国際誕生日)に承認が得られました。また、欧州では、2001年8月1日に販売が承認されました。

日本においても、1993年の宮坂ら、阪井ら^{6,7)}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りました。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(以下、研究会)という)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2,500g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ました。⁸⁾

国内では、肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を有する新生児患者数は極めて少ないものの、NO吸入療法がこの病態に対し有効な治療方法であり、他の治療方法も存在しないことから、その医療上の必要性は高いと考え、可能な限り早く医療の現場にNOを医薬品として提供するために、2001年12月に希少疾病用医薬品指定を申請し、2002年10月にその指定を受けました。

開発会社であるアイノセラピューティックスエルエルシー(米国)社は、INOmax及び欧米で承認されている吸入用医療機器(一酸化窒素ガス管理システム)「アイノVENT」を用いて、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象とした多施設オープン臨床試験(試験番号:INOT12(第Ⅲ相臨床試験)⁹⁾)を行い、本邦において、2008年7月、アイノフロー®吸入用800ppm(以下「本剤」という)として製造販売承認(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」)を取得しています。承認の際、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)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中央審査方式により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ヵ国でも、EMAの承認と同じ効能で承認が取得されました。

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、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。

II. アイノフロー®吸入用 800ppm の特性

■ 有効性情報及び特徴

・肺選択的な血管拡張作用

NO は血中に入ると、速やかにヘモグロビン (Hb) と結合してニトロシルヘモグロビン (NOHb) を形成し、酸化により亜硝酸塩及び硝酸塩に代謝されます。そのため、NO の全身的な作用はなく、全身血圧の低下を起さずに肺動脈圧を選択的に低下させます。

・投与法の特異性

人工呼吸器を介した吸入方式のため、患者様が、人工呼吸器を使用している場合、患者様への新たな侵襲的負担がなく投与できます。

<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

出生後新生児が、新生児仮死、胎便吸引症候群 (MAS)、呼吸窮迫症候群 (RDS) あるいは敗血症などにより低酸素状態やアシドーシスになると、低酸素性肺血管攣縮作用により肺動脈は収縮し、肺血管抵抗が増すため、動脈管は拡張して、シャントが再開します。その結果、さらに重篤な低酸素血症に陥り、生命が脅かされます。肺低形成、先天性横隔膜ヘルニアなど、身体的機能が未発達である場合もシャントが閉じないため、肺高血圧症が認められます。敗血症では、体血圧の低下により相対的に肺高血圧状態となります。このように、新生児における肺高血圧症では、動脈管又は卵円孔もしくはその両方を介した右-左シャントが認められ、その結果、低酸素血症が引き起こされます。

アイノフロー®吸入用 800ppm の国内または海外臨床試験で得られた有効性に関する結果は次の通りです。

・酸素化指数 (OI) を改善^{*1}

海外及び国内臨床試験において、プラセボ吸入群または吸入前と比較し、有意に OI を改善しました。

注) OI (cmH₂O/mmHg) = 平均気道内圧 × FiO₂ × 100 / PaO₂

・体外式膜型人工肺 (ECMO) 適用率を低下^{*2}

海外臨床試験において、プラセボ吸入群と比較し、ECMO 適用率を有意に低下させました。これは、本剤の吸入により、ECMO が必要となるような重症な患者を減少させたことを示します。

※1 INOT12 試験⁹⁾ CINRGI 試験¹⁰⁾

※2 CINRGI 試験¹⁰⁾

<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

心肺バイパスを用いた心臓手術は、しばしば術直後の肺高血圧を伴います^{11), 12), 13)}。肺動脈圧が全身動脈圧にほぼ等しくなるか又は等しくなる重度の肺高血圧は、成人及び小児患者のいずれにおいても心臓手術後の重大な合併症です。症例によっては、重度の肺高血圧及び中心血行動態障害のために体外循環の終了時の心肺バイパスからの離脱が達成できないことがあります。また、手術終了時の心肺バイパス離脱に成功後又は患者が集中治療室に入室後に、肺動脈圧が突然上昇することもあり、どちらの場合も肺高血圧が右室後負荷を増大させて右心室に負担をかけるため、その後右室不全、心拍出量の低下及び心停止を引き起こすことがあります。

アイノフロー®吸入用 800ppm の国内臨床試験で得られた有効性に関する特性は次の通りです。

・補正中心静脈圧 (小児) 及び平均肺動脈圧 (成人) を低下

小児及び成人において平均体血圧の低下を引き起こすことなく、それぞれベースラインから最終評価時点 (24 時間以内) までの平均値で補正中心静脈圧 (3.1mmHg) 及び平均肺動脈圧 (6.0mmHg) を低下させた¹⁴⁾。

■ 安全性

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⁹⁾) 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 (CINRGI¹⁰⁾ 及び INO-01/02 試験¹⁵⁾) 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 名) を対象に実施した臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験¹⁴⁾) において、3 例に 4 件 (出血、気胸、血流量減少症、血中ブドウ糖増加) の副作用が認められた。

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 (MetHb) 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必要があります。[[適用上の注意] の項 (p.8) 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必要があります。

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必要があります。

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必要があります。

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必要があります。

注：頻度については海外臨床試験 (CINRGI¹⁰⁾ 及び INO-01/02¹⁵⁾ 試験) より算出した。

特に注意を要する投与上の注意事項等

(1) 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。

(2) 本剤の離脱

<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

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。

<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

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。

(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。

特に注意を要する投与対象患者の状態等

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

生命維持のため右-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。]

■ 薬理学的特徴

作用機序

NO の主たる薬理活性は環状グアノシンリン酸 (cGMP) 産生を介した血管平滑筋の弛緩による血管拡張です。

血管内皮細胞にて産生された NO は、血管平滑筋に到達・拡散し、血管平滑筋細胞内に存在する可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) のヘム成分と結合して、sGC が活性化されます。sGC は、グアノシン三リン酸 (GTP) を環状グアノシンリン酸 (cGMP) に変換することで cGMP の細胞内濃度増加を引き起こします。cGMP の増加は、Ca²⁺ 濃度を低下 (細胞外へ流出させる) させ、その結果血管平滑筋は弛緩して、血管は拡張し、肺動脈圧を低下させます。

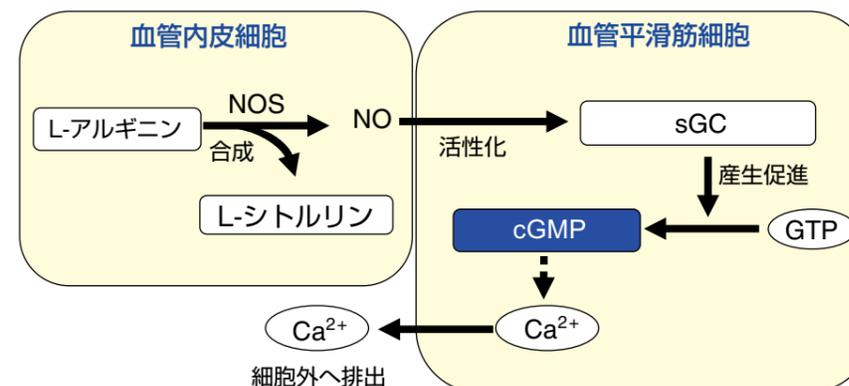


図 II-1 内因性 NO の作用機序

一方、肺から吸入された NO は、呼吸器系の呼吸部から血管平滑筋細胞に拡散して平滑筋を弛緩させます。その結果、血管拡張作用を示します。

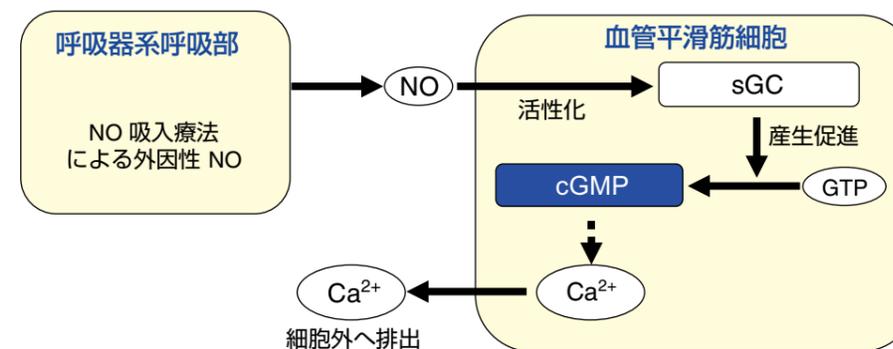


図 II-2 外因性 NO の作用機序

NO は、血管平滑筋から血管内に入ると、ヘモグロビンと結合して NOHb を形成します。その後、NOHb は、複数の経路があり、一つは、速やかに MetHb に酸化変換されます。MetHb は、MetHb 還元酵素により Hb に還元されます。二つ目として、NOHb は酸化により亜硝酸塩及び硝酸塩に代謝されます。したがって、NO の全身的な曝露は効果的に制限され、全身血圧を低下させずに肺動脈圧のみを選択的に低下させます。

III. Drug Information 「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

生命維持のため右-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。]

組成・性状

有効成分：一酸化窒素 800 ppm
 添加物：窒素 999,200 ppm
 包装：アルミニウムボンベ (内容積 15.7L)

有効成分に関する理化学的知見

一般名：一酸化窒素
 化学名：Nitric Oxide
 分子式：NO
 分子量：30.01
 構造式： $\cdot\ddot{N}=\ddot{O}:$
 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。
 沸点：一酸化窒素の沸点は気圧 101.3kPa において -151.7°C (-241.1°F , 121.5K) である。
 臨界温度：一酸化窒素の臨界温度は -92.9°C (-135.2°F , 180.3K) である。
 臨界圧：一酸化窒素の臨界圧は 6,550kPa (65.5bar, 949.4psia, 64.6atm) である。
 比体積：一酸化窒素の比体積は温度 21.1°C 、気圧 101.3kPa において $811,600\text{cm}^3/\text{kg}$ ($13\text{ft}^3/\text{lb}$) である。
 溶解性：一酸化窒素 1mL は温度 0°C 、気圧 101.3kPa で水 13.55mL に溶ける。

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

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。

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従い、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。

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 20ppm、成人では 40ppm を超えないこと。吸入濃度がこれを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素 (NO_2) 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_2) 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_2) $> 60\text{mmHg}$ 又は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) $> 92\%$ になれば本剤の吸入濃度を 5ppm に減量していく。
- (3) FiO_2 を減量し、 $\text{FiO}_2 = 0.4 \sim 0.6$ で $\text{PaO}_2 > 70\text{mmHg}$ になるまで本剤の吸入濃度は 5ppm 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_2 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 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 FiO_2 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。

<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みられない場合は、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 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。

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〕

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。
- (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 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。
- (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。

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。

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）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⁹⁾。

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（CINRGI¹⁰⁾ 及び INO-01/02 試験¹⁵⁾ 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 名）を対象に実施した臨床試験（IK-3001-CVS-301 試験¹⁴⁾ 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（p.11）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（CINRGI¹⁰⁾ 及び INO-01/02¹⁵⁾ 試験より算出した。

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。

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。

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。

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⁹⁾。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¹⁰⁾、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¹⁵⁾ 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¹⁴⁾。

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 (p.11) 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。

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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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) 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。
- (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。

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¹⁶⁾。
- (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^{17, 18, 19)}。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^{20, 21)}、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^{10, 15)}。
- (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²²⁾、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²³⁾。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²⁴⁾。

IV. 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。

《相互作用設定根拠》

本剤投与により血中 MetHb 濃度が増加することが臨床試験成績から認められており、血中 MetHb 濃度を増加させる他の薬剤との併用時に血中 MetHb 濃度の増加が増強されるおそれがあるため設定した。

V. 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>

多施設共同プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験

試験方法等

試験番号：CINRGI（海外、第III相臨床試験）

試験目的：既存療法とNO吸入療法との併用の有効性及び安全性をプラセボと比較検討

対象：正期産又は正期産に近い在胎期間34週以上のPPHN患者（生後96時間未満）

対照薬：プラセボ（N₂）

試験数：登録/完了：212例/212例（プラセボ吸入群104例、NO吸入群108例）

方法：NO吸入は20ppmより開始し、4時間以降24時間までにPaO₂ ≥ 60mmHgかつ血液pH 7.35～7.55であれば吸入濃度を5ppmに減量し、吸入酸素濃度（FiO₂）が0.7未満となるか、96時間又は生後7日までのいずれか早い時期まで吸入を継続した。ただし、吸入中止後に、PaO₂ ≥ 60mmHgを維持するためにFiO₂ > 0.8にする必要がある場合には、NO吸入を再開した。

NO吸入を再開しても効果がみられない場合や（FiO₂ = 1.0でPaO₂ < 60mmHg）、血中MetHb濃度 > 4%又は吸気中NO₂濃度 > 5ppmの場合はNO吸入を中止した。なお、吸入濃度については、Kinsella JPらの試験に基づき、20ppmから開始し、4時間以降から5ppmに減量することとした。

評価指標：

試験番号	CINRGI 試験
主要評価項目	ECMO 適用率
副次的評価項目	慢性肺疾患の発生率、入院期間、動脈血・肺泡気酸素分圧比（a/APO ₂ ）、肺泡気酸素分圧（PAO ₂ ）、肺泡気・動脈血酸素分圧較差（A-aDO ₂ ）、動脈血酸素分圧（PaO ₂ ）、OI

結果

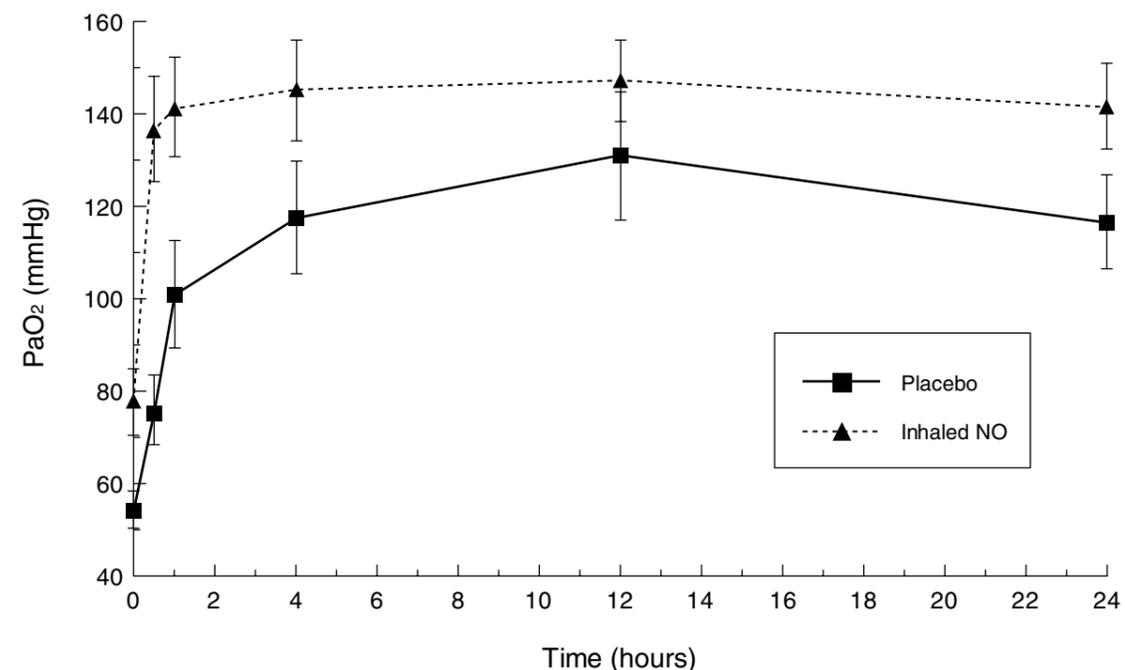
(1) ECMO適用率：NO吸入と既存療法の併用療法は既存療法単独と比べ、PPHN患者（基礎疾患として肺低形成を有する患者26例を除く）186例（プラセボ吸入群：89例、NO吸入群：97例）においてECMOの適用率を有意に低下（P = 0.001）させた（表V-1）。

表V-1 ECMO適用率（肺低形成患者を除く）－CINRGI試験－

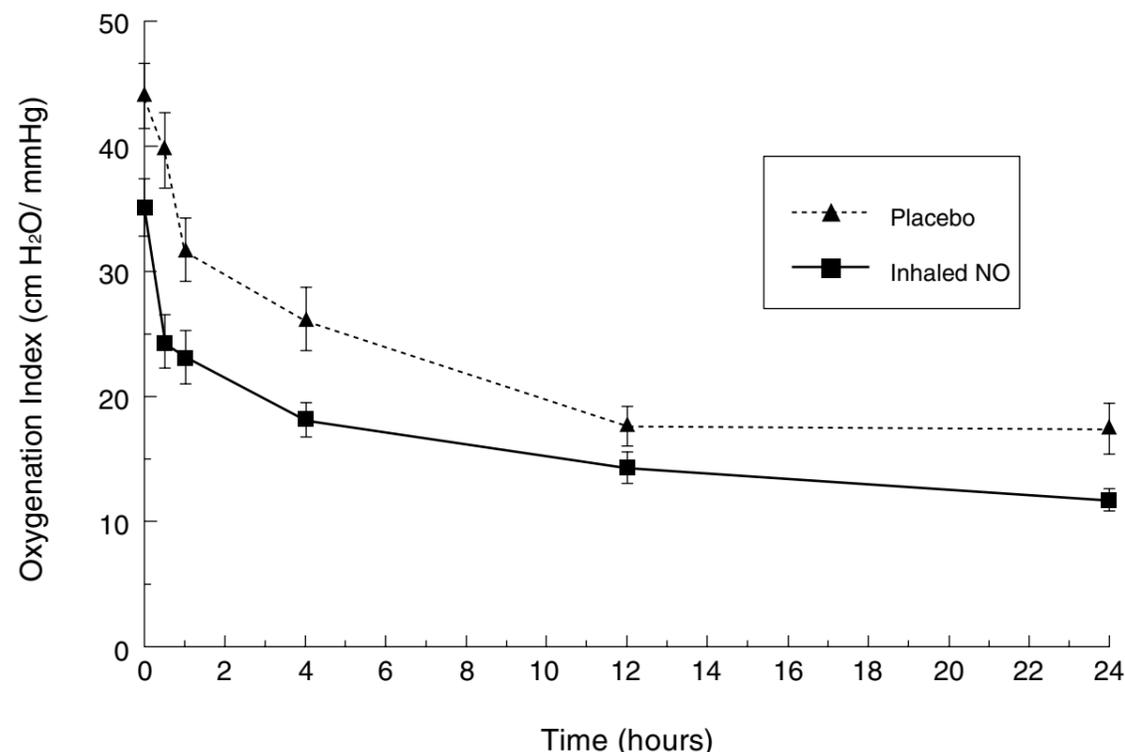
	プラセボ吸入群	NO吸入群	P値
ECMOを適用された患者数	51/89例 (57.3%)	30/97例 (30.9%)	0.001 (Cochran-Mantel-Haenszel検定)
ECMOを適用しなかった患者数	38/89例 (42.7%)	67/97例 (69.1%)	

(2) 退院時の慢性肺疾患の発生率：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）。

(3) 動脈血の酸素化を早期に改善させた（図V-1、図V-2）。



図V-1 PaO₂の経時的変動（平均 ± SE）（肺低形成患者を除く）－CINRGI試験－



図V-2 OIの経時的変動（平均 ± SE）（肺低形成患者を除く）－CINRGI試験－

(4) 28日までの死亡率に差は認められなかった (p=0.481) (表 V-2)。また、6ヶ月以内の死亡率も同表に記載する (p=0.738)。

表 V-2 死亡率 (肺低形成患者を除く) - CINRGI 試験 -

	プラセボ吸入群 ^a	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ヵ月以内の死亡例	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。

(5) 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、死亡率及び入院期間において既存療法単独と差が認められなかった (表 V-3)。

表 V-3 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 (χ^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)

多施設共同無作為割付並行群間二重盲検比較試験

試験方法等

試験番号 : INO-01/02 (海外、第 III 相臨床試験)

試験目的 : NO 吸入による PPHN の主要後遺症 (死亡、ECMO 適用、神経学的異常の発生、気管支肺異形成症の発生) の減少についてプラセボと比較検討すること及び有効性及び安全性に関する NO 吸入濃度範囲及び治療期間を検討すること。
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 (N₂) と比較検討すること。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。

対 象 : PPHN と診断された在胎期間 37 週以上の正期産新生児

対 照 薬 : プラセボ (N₂)

試 験 数 : 登録/完了:155例/69例 (プラセボ吸入群 41 / 18例、NO 吸入群 114 / 51例)

投与方法 : プラセボ、5、20又は80ppmのNOを以下の1)~4)の条件の1つに該当するまで最長14日間吸入することとした。吸入を中止する場合は20%ずつ吸入濃度を漸減することとし、漸減する場合は各吸入濃度で30分以上の間隔を空け、4時間以内の時間をかけて実施することとした。

- 1) 酸素化の改善 (FiO₂ < 0.60 及び平均気道内圧 < 10cmH₂O のときに PaO₂ ≥ 60mmHg)
- 2) 治療無効 (NO 吸入後 30 分における PaO₂ < 40mmHg、昇圧治療後の平均動脈圧 < 35mmHg、施設 ECMO 適用基準に合致又は死亡)
- 3) NO₂ 濃度 > 3ppm が 30 分間持続
- 4) 30 分間の間隔をあけた連続した 2 時点で血中 MetHb 濃度 > 7%
1 ~ 80ppm NO を 30 分 ~ 24 時間吸入させることで 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 80ppm とし、中濃度群を 20ppm、低濃度群を 5ppm に設定した。

評価指票 :

海外用量反応試験 INO-01/02 での有効性評価指標

試験番号	INO-01/02 試験
主要評価項目 (死亡、ECMO 適用又は神経学的後遺症の発生などの臨床的転帰)	1. PPHN に関わる以下の主要後遺症発生率 ①死亡、②ECMO 適用、③28日以内の超音波、MRI又はCAT (Computer axial tomography) により確認された脳室内出血あるいはてんかん発作などの神経学的異常の発生、④気管支肺異形成症 2. ECMO 適用率又は死亡率 3. PPHN に関わる主要後遺症を発生しなかった症例の割合 4. ECMO 適用率 5. 死亡率 6. 救命治療を実施した症例の割合 7. 救命治療を必要としなかった症例の割合
副次的評価項目 (本剤吸入による全身血圧への影響及び酸素化の改善を評価するための酸素化に関する各種指標の推移)	拡張期・収縮期全身血圧、平均動脈圧 (MAP)、心拍数、動脈内 pH、動脈血酸素分圧 (PaO ₂)、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO ₂)、経皮動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)、OI、肺胞気・動脈血酸素分圧較差 (A-aDO ₂)、平均気道内圧、最大吸気圧、PEEP、FiO ₂

結果

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 (23/41 例) と NO 吸入群 (52/104 例) では有意な差はなかった (P = 0.51、表 V-4)。

表 V-4 PPHN に関わる主要後遺症発生率 - INO-01/02 試験 -

	プラセボ (N ₂) 吸入群	NO 吸入群			合計
		5ppm	20ppm	80ppm	
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 ⁱ⁾	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 ⁱⁱ⁾	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)

酸素化に関する各種指標

PaO₂、OI などの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。なお、OI では 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-5、図 V-3、図 V-4)。

表 V-5 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 ₂) 吸入群	NO 吸入群			合計
		5ppm	20ppm	80ppm	
症例数	41	41	36	37	114
平均 (cmH ₂ 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)

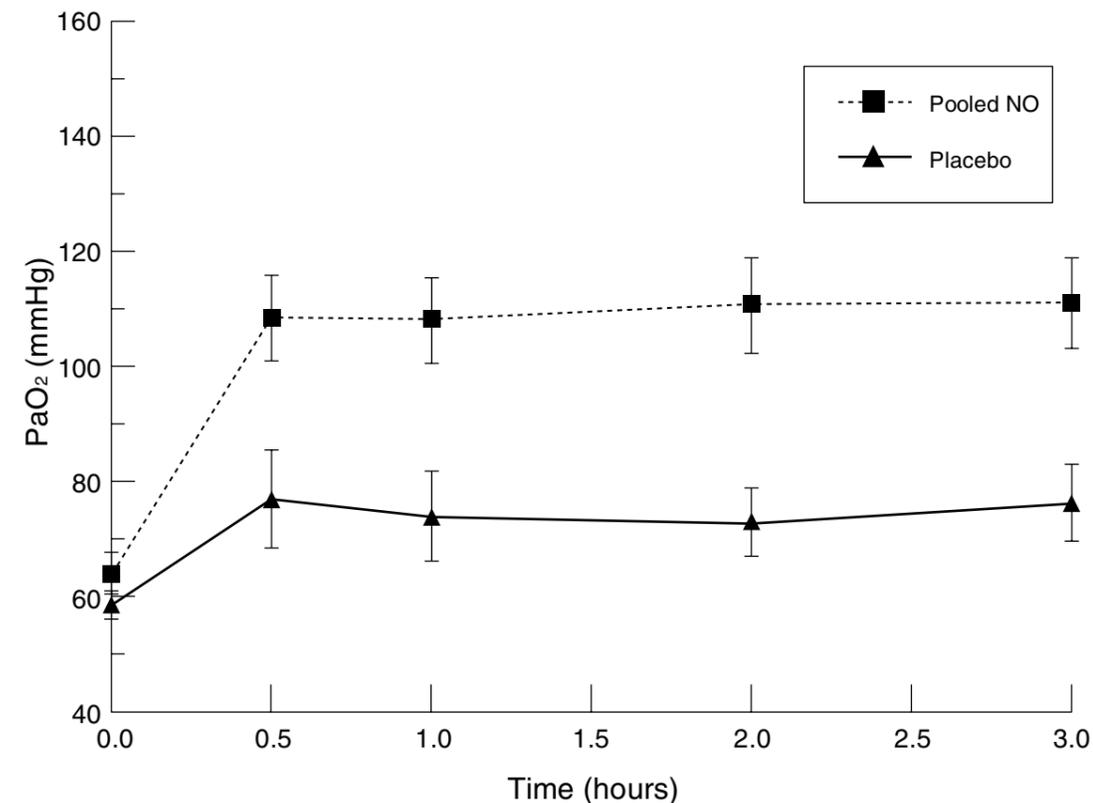


図 V-3 PaO₂ の経時的変動 (平均 ±SE) - INO-01/02 試験 -

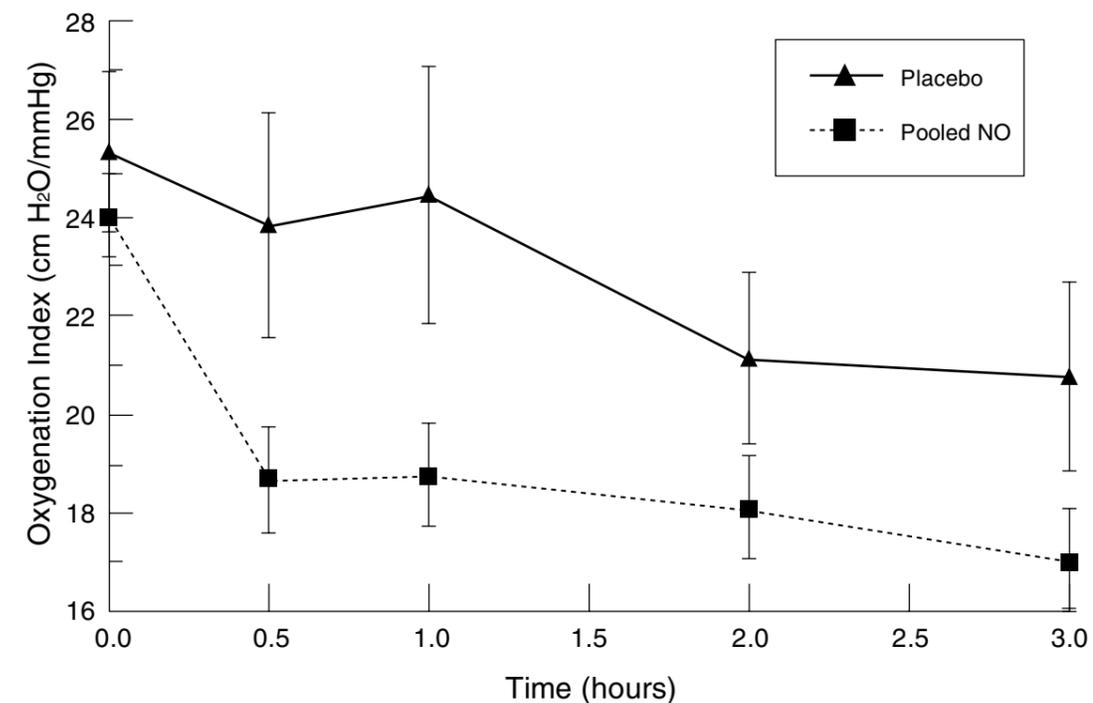


図 V-4 OI の経時的変動 (平均 ±SE)

多施設共同非盲検試験

試験方法等

試験番号：INOT12（国内、第Ⅲ相臨床試験）

試験目的：少数の患者を対象としたオープン試験にて、正期産又は正期産に近い在胎期間 34 週以上の日本人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本剤の有効性及び安全性について検討する。

対象：正期産又は正期産に近い在胎期間 34 週以上の日本人新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者

対照薬：なし

被験者数：10

投与方法：1) 20ppm で吸入開始し、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吸入濃度を 5ppm に減量する。
2) FiO₂ を減量する。NO 濃度は FiO₂ = 0.4 ~ 0.6 で PaO₂ > 70mmHg になるまで 5ppm で維持する。
3) 臨床的に安定していることが確認されれば吸入濃度を徐々に減量しながら終了する。終了前に FiO₂ を 0.1 増量してもよい。

採用された評価指標

本試験で採用された評価指標を次に示す。

国内臨床試験 INOT12 での有効性評価指標

試験番号	INOT12 試験
主要評価項目	1. 吸入開始前から吸入開始後 30 分及び 24 時間の OI の変動及びその推移を検討する。
副次的評価項目	1. 吸入開始前から吸入開始後 30 分及び 24 時間の a/A の変動 2. 吸入開始前から吸入開始後 30 分及び 24 時間の PaO ₂ /FiO ₂ の変動

有効性主要評価項目として、吸入開始前から吸入開始後 30 分及び 24 時間の OI の変動及びその推移を検討した。副次的評価項目としては①吸入開始前から吸入開始後 30 分及び 24 時間の a/A の変動及び②吸入開始前から吸入開始後 30 分及び 24 時間の PaO₂/FiO₂ の変動を設定した。

OI は新生児の集中治療における ECMO の適用を判断する上で重要な指標の一つとして規定されている (OI ≥ 40cmH₂O/mmHg)。海外臨床試験でも有効性評価の副次的評価項目としてすべての試験で OI を採用しており、本試験では NO 吸入開始前から吸入開始後 30 分及び 24 時間の OI の変動を有効性主要評価項目と設定することは妥当であると考えられた。

OI は酸素化の指標として広く用いられるが平均気道内圧の影響を受け、平均気道内圧は人工呼吸器の呼吸モード（通常の人工呼吸あるいは高頻度換気法（HFV）による人工呼吸）による影響を受ける。したがって、これらの影響を受けない指標として、動脈血・肺泡気酸素分圧比 (a/A) を副次的評価項目とした。さらに、肺の状態を把握するため、実測値として得られる動脈血酸素分圧・吸入酸素濃度比 (PaO₂/FiO₂) も副次的評価項目として設定した。

結果

OI の変動

11 例が登録され、10 例が有効性解析対象となり 11 例が安全性解析対象となった。吸入後 30 分、1 時間及び 24 時間の OI の変動（平均 ±SD）はそれぞれ -21.3±37.0cmH₂O/mmHg、-19.7±37.9cmH₂O/mmHg 及び -27.2±33.0cmH₂O/mmHg であり、海外臨床試験と同様、酸素化の改善を示した（表 V-6）。

表 V-6 主要臨床試験における吸入開始前からの OI (cmH₂O/mmHg) の変動

	INOT12	CINRGI ^a	INO-01/02 ^a	研究会臨床試験 ^a
症例数	10	103	41	42
吸入開始前 [†]	平均 (SD) 35.5 (35.6)	平均 (SD) 35.8 (24.5)	平均 (SD) 24.4 (10.4)	平均 (SD) 46.8 (31.2)
吸入開始後 30 分	平均 (SD) -21.3 (37.0)	平均 (SD) -10.2 (16.6)	平均 (SD) -4.7 (7.6)	NA
吸入開始後 1 時間	平均 (SD) -19.7 (37.9)	平均 (SD) -10.2 (22.3)	平均 (SD) -4.2 (8.8)	平均 (SD) -20.9 (28.9)
吸入開始後 24 時間	平均 (SD) -27.2 (33.0)	平均 (SD) -18.4 (17.4)	平均 (SD) -9.7 (11.2)	平均 (SD) -28.1 (35.2)
INOT12 試験との比較 generalized linear model P 値 (F 検定)	—	0.109	0.026	0.081

NA：該当データなし

a：CINRGI 及び NINOS 試験の NO 吸入群、INO-01/02 試験の 5ppm NO 吸入群及び研究会（新生児 NO 吸入療法研究会）臨床研究の在胎期間 34 週以上の被験者を対象として INOT12 試験と比較した。また、CINRGI 試験においてプラセボ吸入群に割り付けられたが、NO を投与された患者 2 例は、NO 吸入群として扱った。

†：吸入開始前の値は絶対値。

a/A 及び PaO₂/FiO₂ の変動

副次的評価項目である a/A 及び PaO₂/FiO₂ では、海外及び研究会臨床研究の結果に比し、本試験で良好な改善が示された（表 V-7、表 V-8）。肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療では、肺機能の最大限の改善を目標とすることから、本試験結果がこれまでに実施された他の試験に比べより良好な a/A 及び PaO₂/FiO₂ の改善を示したことは、NO の吸入濃度を減量できる可能性又は減量の必要性を示唆するものではなく、単に本試験に組み入れられた患者が NO 吸入によって高いベネフィットを得たことを示したものと考えられる。

表 V-7 主要臨床試験における吸入開始前からの a/A の変動

	INOT12	CINRGI ^a	INO-01/02 ^a	研究会臨床試験 ^a	
症例数	10	107	41	44	
吸入開始前 [†]	平均 (SD)	0.088 (0.051)	0.113 (0.098)	0.106 (0.088)	0.068 (0.046)
吸入開始後 30 分	平均 (SD)	+ 0.246 (0.221)	+ 0.082 (0.133)	+ 0.050 (0.086)	NA
吸入開始後 1 時間	平均 (SD)	+ 0.225 (0.213)	+ 0.093 (0.147)	+ 0.047 (0.103)	+ 0.097 (0.132)
吸入開始後 24 時間	平均 (SD)	+ 0.260 (0.176)	+ 0.150 (0.163)	+ 0.092 (0.110)	+ 0.152 (0.153)
INOT12 試験との比較 generalized linear model P 値 (F 検定)	—	0.0000	0.0001	0.0000	

NA：該当データなし

a：CINRGI 試験の NO 吸入群、INO-01/02 試験の 5ppm NO 吸入群及び研究会（新生児 NO 吸入療法研究会）臨床研究の在胎期間 34 週以上の被験者を対象として INOT12 試験と比較した。また、CINRGI 試験においてプラセボ吸入群に割り付けられたが、NO を投与された患者 2 例は、NO 吸入群として扱った。

†：吸入開始前の値は絶対値。

表 V-8 主要臨床試験における吸入開始前からの PaO₂/FiO₂ の変動

	INOT12	CINRGI ^a	INO-01/02 ^a	研究会臨床試験 ^a	
症例数	10	107	41	44	
吸入開始前 [†]	平均 (SD)	58.3 (33.8)	76.0 (67.3)	71.8 (60.5)	46.5 (31.7)
吸入開始後 30 分	平均 (SD)	+ 166.5 (149.8)	+ 55.9 (91.4)	+ 34.2 (59.3)	NA
吸入開始後 1 時間	平均 (SD)	+ 150.3 (142.8)	+ 62.7 (100.1)	+ 31.7 (70.0)	+ 65.8 (90.1)
吸入開始後 24 時間	平均 (SD)	+ 152.9 (106.0)	+ 96.3 (108.6)	+ 62.4 (74.8)	+ 99.4 (98.7)
INOT12 試験との比較 generalized linear model P 値 (F 検定)	—	0.0000	0.0002	0.0001	

NA：該当データなし

a：CINRGI 試験の NO 吸入群、INO-01/02 試験の 5ppm NO 吸入群及び研究会（新生児 NO 吸入療法研究会）臨床研究の在胎期間 34 週以上の被験者を対象として INOT12 試験と比較した。また、CINRGI 試験においてプラセボ吸入群に割り付けられたが、NO を投与された患者 2 例は、NO 吸入群として扱った。

†：吸入開始前の値は絶対値。

<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

多施設共同非盲検非対照試験

試験方法等

試験番号：IK-3001-CVS-301（国内、第 III 相臨床試験）

試験目的：心臓手術に関連した肺高血圧の日本人被験者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。

対象：選択基準は以下の通りである。

1. 以下のいずれかに適合する患者

- ① 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）
- ② 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）
- ③ 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）
- ④ 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）

2. 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

3. 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。

対照薬：なし

被験者数：18 名（成人患者 6 名、小児患者 12 名）

投与方法：成人患者：20ppm 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 40ppm までの増量を可とする。

小児患者：10ppm 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 20ppm までの増量を可とする。

投与期間：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する。

評価項目：主要評価項目：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。

1. 成人患者：mPAP、PaO₂/FiO₂
2. 小児患者：補正 CVP*、PaO₂/FiO₂
* 補正 CVP (mmHg) = 実測値 (mmHg) - [0.5 × (PEEP/1.36)]
(呼気終末陽圧が 10 cmH₂O 未満の場合は補正を不要とした。)

副次評価項目：以下の 9 項目を設定した。

1. 平均体血圧
2. mPAP/ 平均体血圧（成人患者のみ）
3. 補正 CVP/ 平均体血圧（小児患者のみ）
4. 肺血管抵抗（PVR）
5. PH に対するレスキュー薬の使用
6. 医師による全般的有効性評価
7. 手術終了時から人工呼吸管理の初回離脱（抜管）までの時間
8. 予定されていない循環補助装置の使用
9. 心拍出量

試験結果

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 -6.00mmHg であり、mPAP に低下がみられた (表 V-9)。
- ② PaO₂/FiO₂ 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 ± 95.856 であり、患者間でばらつき (3 名で上昇、3 名で低下) がみられた (表 V-9)。

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 -3.1mmHg、先天性心疾患手術患者で -2.3mmHg、グレン手術患者で -6.5 mmHg、フォンタン手術患者で -3.2mmHg、術前投与患者で -0.5mmHg であり、補正 CVP に低下がみられた (表 V-10)。
- ② PaO₂/FiO₂ 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 ± 99.215 (11.70、-123.3 ~ 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 (表 V-10)。

表 V-9 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

[承認時評価資料]

表 V-10 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								
小児全体 (12 例)	12.1±2.57	12.0	8	16	-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 ₂ /FiO ₂ 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

[承認時評価資料]

副次評価項目

<平均体血圧>

成人患者での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 12.00mmHg、範囲は 1.7 ~ 26.3mmHg であり、平均体血圧は上昇した。

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 4 名で低下、8 名で上昇がみられた。平均体血圧が低下した 4 名は、投与開始 1 時間後の評価より前に IK-3001 からの離脱を開始した患者であった。平均体血圧が上昇した 8 名のベースラインからの変化量の範囲は、0.4 ~ 43.0mmHg であった。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小児患者全体で 9.31mmHg、先天性心疾患手術患者で 21.67mmHg、グレン手術患者で 19.85mmHg、フォンタン手術患者で 4.68mmHg、術前投与患者で -8.20mmHg であった。術前投与患者では全ての患者（2 名）で平均体血圧は低下したが、いずれの患者も投与開始 1 時間後の評価より前に本剤の離脱を開始した（表 V-11）。

表 V-11 患者ごとの平均体血圧のベースラインからの変化量

成人 / 小児 _No.	測定値						ベースラインからの変化量				
	BL	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時 [初回投与後の時間 (hr)]	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時
成人患者											
1	53.7	61.0	50.3	66.7	62.0	66.7 (25.48)	7.3	-3.4	13.0	8.3	13.0
2	58.0	66.3	70.7	-	-	72.7 (4.27)	8.3	12.7	-	-	14.7
3	60.0	73.0	81.7	86.3	-	86.3 (27.02)	13.0	21.7	26.3	-	26.3
4	81.3	80.7	92.0	-	-	83.0 (19.53)	-0.6	10.7	-	-	1.7
5	72.0	69.3	81.7	90.3	-	75.3 (23.27)	-2.7	9.7	18.3	-	3.3
6	70.0	-	-	-	-	83.0 (1.08)	-	-	-	-	13.0
小児患者：先天性心疾患手術患者（グレン手術及びフォンタン手術を除く）											
1	44.3	52.0	-	-	-	61.3 (3.88)	7.7	-	-	-	17.0
2	44.7	-	-	-	-	49.7 (0.75)	-	-	-	-	5.0
3	33.7	44.0	60.0	76.7	-	76.7 (26.23)	10.3	26.3	43.0	-	43.0
小児患者：グレン手術患者											
1	55.0	61.3	61.3	-	-	94.3 (21.47)	6.3	6.3	-	-	39.3
2	64.3	60.0	-	-	-	64.7 (2.37)	-4.3	-	-	-	0.4
小児患者：フォンタン手術患者											
1	73.7	62.7	-	-	-	82.7 (2.07)	-11.0	-	-	-	9.0
2	47.3	50.0	57.7	-	-	66.0 (10.05)	2.7	10.4	-	-	18.7
3	46.3	48.7	-	-	-	48.3 (1.40)	2.4	-	-	-	2.0
4	53.0	-	-	-	-	49.0 (0.78)	-	-	-	-	-4.0
5	63.3	-	-	-	-	61.0 (0.88)	-	-	-	-	-2.3
小児患者：術前投与患者											
1	62.7	-	-	-	-	55.7 (1.08)	-	-	-	-	-7.0
2	57.7	-	-	-	-	48.3 (0.78)	-	-	-	-	-9.4

Source : CVS-301 試験 Listing 16.2.6.6.6

[承認時評価資料]

単位 : mmHg

BL : ベースライン。成人患者、先天性心疾患手術患者、グレン手術患者、フォンタン手術患者は投与前、術前投与患者は手術前

24 hr 又は最終評価時 : 投与開始 24 時間後より前に本剤の離脱を開始した場合、最終評価時

<成人患者における mPAP/ 平均体血圧>

mPAP/ 平均体血圧は、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。全ての成人患者で投与開始 1 時間後又はその評価より前に低下し、24 時間後又は最終評価時もベースラインより低い値を維持した。投与開始 24 時間後又は最終評価時の mPAP/ 平均体血圧の変化量の平均値は 0.133mmHg であった（表 V-12）。

表 V-12 患者ごとの mPAP/ 平均体血圧のベースラインからの変化量（成人患者、FAS）

患者 No.	測定値						ベースラインからの変化量				
	BL	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時 [初回投与後の時間 (hr)]	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時
1	0.40	0.31	0.30	0.27	0.32	0.27 (25.48)	-0.09	-0.10	-0.13	-0.08	-0.13
2	0.47	0.20	0.26	-	-	0.25 (4.27)	-0.27	-0.21	-	-	-0.22
3	0.26	0.22	0.25	0.24	-	0.24 (27.02)	-0.04	-0.01	-0.02	-	-0.02
4	0.34	0.17	0.21	-	-	0.16 (19.53)	-0.17	-0.13	-	-	-0.18
5	0.36	0.08	0.25	0.24	-	0.28 (23.27)	-0.28	-0.11	-0.12	-	-0.08
6	0.36	-	-	-	-	0.19 (1.08)	-	-	-	-	-0.17

Source : CVS-301 試験 Listing 16.2.6.6.4

[承認時評価資料]

BL : ベースライン（投与前）

24 hr 又は最終評価時 : 投与開始 24 時間後より前に本剤の離脱を開始した場合、最終評価時

<小児患者における補正 CVP/ 平均体血圧>

補正 CVP/ 平均体血圧は、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。12 名中 8 名では投与開始 1 時間後又はその評価の前に低下し、24 時間後又は最終評価時もベースラインより低い値を維持した。投与開始 24 時間後又は最終評価時の補正 CVP/ 平均体血圧の変化量の平均値は小児患者全体で -0.091、先天性心疾患手術患者で -0.147、グレン手術患者で -0.160、フォンタン手術患者で -0.072、術前投与患者で 0.015 であった。術前投与患者では全ての患者（2 名）で補正 CVP/ 平均体血圧にほとんど変化がみられなかったが、いずれの患者も投与開始 1 時間後の評価より前に本剤の離脱を開始した。投与開始 24 時間後又は最終評価時の補正 CVP/ 平均体血圧は、術前投与患者 2 名を除く全ての小児患者で低下した（表 V-13）。

表 V-13 患者ごとの補正 CVP/ 平均体血圧のベースラインからの変化量 (小児患者、FAS)

患者 No.	測定値						ベースラインからの変化量				
	BL	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時 [初回投与後の時間 (hr)]	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時
小児患者：先天性心疾患手術患者 (グレン手術及びフォンタン手術を除く)											
1	0.25	0.25	-	-	-	0.15 (3.88)	0.00	-	-	-	-0.10
2	0.29	-	-	-	-	0.20 (0.75)	-	-	-	-	-0.09
3	0.39	0.18	0.15	0.14	-	0.14 (26.23)	-0.21	-0.24	-0.25	-	-0.25
小児患者：グレン手術患者											
1	0.35	0.38	0.21	-	-	0.15 (21.47)	0.03	-0.14	-	-	-0.20
2	0.31	0.20	-	-	-	0.19 (2.37)	-0.11	-	-	-	-0.12
小児患者：フォンタン手術患者											
1	0.22	0.18	-	-	-	0.15 (2.07)	-0.04	-	-	-	-0.07
2	0.38	0.30	0.23	-	-	0.23 (10.05)	-0.08	-0.15	-	-	-0.15
3	0.37	0.35	-	-	-	0.33 (1.40)	-0.02	-	-	-	-0.04
4	0.32	-	-	-	-	0.27 (0.78)	-	-	-	-	-0.05
5	0.30	-	-	-	-	0.25 (0.88)	-	-	-	-	-0.05
小児患者：術前投与患者											
1	0.18	-	-	-	-	0.18 (1.08)	-	-	-	-	0.00
2	0.14	-	-	-	-	0.17 (0.78)	-	-	-	-	0.03

Source : CVS-301 試験 Listing 16.2.6.6.5 [承認時評価資料]

BL : ベースライン。先天性心疾患手術患者、グレン手術患者、フォンタン手術患者は投与前、術前投与患者は手術前

24 hr 又は最終評価時 : 投与開始 24 時間後より前に本剤の離脱を開始した場合、最終評価時

< PVR >

成人患者では、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 名のみであった。当該 1 症例の PVR はベースラインでは 0.7Wu、投与開始 4 時間後では -0.4Wu に低下、24 時間後では 1.6Wu に上昇した。投与開始 24 時間後のベースラインからの変化量は 0.9Wu であり、PVR はベースラインから上昇した。他 1 症例の PVR はベースラインでは 3.8Wu、投与開始 4 時間後では 0.6Wu に低下、24 時間後では 2.0 Wu に上昇した。投与開始 24 時間後のベースラインからの変化量は -1.8Wu であり、PVR はベースラインから低下した (表 V-14)。

小児患者では、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、術前投与患者の 2 名で、PVR の低下は 1 例に見られた。1 症例の PVR はベースラインでは 2.2Wu から、投与 1.08 時間後では 1.4Wu に低下し、変化量は -0.8Wu であった。PVR が上昇した 1 例では、ベースライン 1.1Wu から、投与 0.78 時間後では 1.2Wu に上昇し、変化量は 0.1Wu であった。(表 V-14)。

表 V-14 患者ごとの PVR のベースラインからの変化量 (FAS)

成人 / 小児 No.	測定値						ベースラインからの変化量				
	BL	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時 [初回投与後の時間 (hr)]	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時
成人											
1	0.7	0.6	-0.4	1.6	1.5	1.6 (25.48)	-0.1	-1.1	0.9	0.8	0.9
2	-	1.0	2.4	-	-	1.2 (4.27)	-	-	-	-	-
3	3.8	1.7	0.6	2.0	-	2.0 (27.02)	-2.1	-3.2	-1.8	-	-1.8
4	-	-	-	-	-	1.7 (19.53)	-	-	-	-	-
5	-	-	-	2.4	-	2.3 (23.27)	-	-	-	-	-
小児：術前投与患者											
1	2.2	-	-	-	-	1.4 (1.08)	-	-	-	-	-0.8
2	1.1	-	-	-	-	1.2 (0.78)	-	-	-	-	0.1

Source : CVS-301 試験 Listing 16.2.6.6.7

[承認時評価資料]

単位 : Wu

BL : ベースライン。成人患者は投与前、術前投与患者は手術前

24 hr 又は最終評価時 : 投与開始 24 時間後より前に本剤の離脱を開始した場合、最終評価時

< PH に対するレスキューの使用 >

成人患者及び小児患者で、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 (CVS-301 試験 Table 14.2.2.5)。

< 医師による全般的有効性評価 >

医師による全般的有効性評価は、成人患者では「著明改善」又は「改善」であった。小児患者では「変化なし」が 1 名、その他 11 名では「著明改善」、「改善」又は「軽度改善」であった (表 V-15)。

表 V-15 医師による全般的有効性評価

	成人 N = 6	小児				
		全体 N = 12	先天性心疾患 手術* N = 3	グレン手術 N = 2	フォンタン 手術 N = 5	術前投与 N = 2
著明改善	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	0	0
改善	5 (83.3)	6 (50.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)
軽度改善	0	4 (33.3)	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)	0
変化なし	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (50.0)
悪化	0	0	0	0	0	0

Source : CVS-301 試験 Table 14.2.2.6

[承認時評価資料]

* グレン手術及びフォンタン手術を除く

例数 (%)

<手術終了から人工呼吸管理の初回離脱（抜管）までの時間>

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、成人患者で 42.7 時間、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（表 V-16）。

表 V-16 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 N = 6	小児				
		全体 N = 12	先天性心疾患 手術* N = 3	グレン手術 N = 2	フォンタン 手術 N = 5	術前投与 N = 2
n	6	10	3	2	5	NA
mean	42.658	29.157	67.060	19.265	10.372	NA
SD	30.7505	34.4981	44.4395	3.7689	10.9214	NA
min	5.92	0.42	40.83	16.60	0.42	NA
median	41.665	19.905	41.980	19.265	5.120	NA
max	86.85	118.37	118.37	21.93	25.72	NA

Source : CVS-301 試験 Table 14.2.2.7

[承認時評価資料]

* グレン手術及びフォンタン手術を除く

単位：時間

<予定されていない循環補助装置の使用>

成人患者及び小児患者で、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（CVS-301 試験 Table 14.2.2.8）。

<心拍出量>

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成人患者は、2 名のみであった。当該 1 症例の心拍出量はベースラインでは 5.9L/min、投与開始 4 時間後では 2.7L/min に減少、24 時間後では 4.4L/min に増加した。投与開始 24 時間後のベースラインからの変化量は -1.5L/min であり、心拍出量はベースラインから減少した。他 1 例の心拍出量はベースラインでは 2.4L/min、投与開始 4 時間後では 6.4L/min に増加、24 時間後では 4.1L/min に減少した。投与開始 24 時間後のベースラインからの変化量は 1.7L/min であり、心拍出量はベースラインから増加した（表 V-17）。

表 V-17 患者ごとの心拍出量のベースラインからの変化量（成人患者、FAS）

No.	測定値						ベースラインからの変化量				
	BL	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時 [初回投与後の時間 (hr)]	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	24 hr 又は最終評価時
1	5.9	4.7	2.7	4.4	4.7	4.4 (25.48)	-1.2	-3.2	-1.5	-1.2	-1.5
2	-	6.8	3.7	-	-	6.8 (4.27)	-	-	-	-	-
3	2.4	5.3	6.4	4.1	-	4.1 (27.02)	2.9	4.0	1.7	-	1.7
4	-	-	-	-	-	4.8 (19.53)	-	-	-	-	-
5	-	-	-	4.2	-	3.9 (23.27)	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	2.6 (1.08)	-	-	-	-	-

Source : CVS-301 試験 Listing 16.2.6.6.8

[承認時評価資料]

単位 : L/min

BL : ベースライン（投与前）

24 hr 又は最終評価時：投与開始 24 時間後より前に本剤の離脱を開始した場合、最終評価時

安全性情報

1. 国内第 III 相臨床試験における副作用発現率

<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

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。

<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

IK-3001-CVS-301 試験において、安全性解析対象例 18 例中 3 例（4 件）に副作用が見られた（表 V-18）。重篤な副作用は、出血の 1 件で、全ての副作用の転帰は回復であった。

表 V-18 IK-3001-CVS-301 試験 副作用発現率_例数 (%)

副作用名 SOC PT	全体 N = 18	成人 N = 6	小児				
			全体 N = 12	先天性心 疾患手術* N = 3	グレン 手術 N = 2	フォンタン 手術 N = 5	術前投与 N = 2
代謝および栄養障害 血液量減少症	1 (5.6)	0	1 (8.3)	0	0	1 (20.0)	0
血管障害 出血	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 気胸	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0	0
臨床検査 血中ブドウ糖増加	1 (5.6)	0	1 (8.3)	0	0	1 (20.0)	0

* グレン手術及びフォンタン手術を除く

[承認時評価資料より抜粋]

MedDRA ver.17.0

2. メトヘモグロビン血症

<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

CINRGI、INO-01/02、INOT12 試験、Ohmeda NO-03 試験において、メトヘモグロビン血症は 15 例にみられた。80ppm 吸入例では 34% の患者（13/38 例）でメトヘモグロビン血症が発生したが、20ppm 吸入例では 1%（2/164 例）であった。5ppm 吸入群及びプラセボ吸入群ではメトヘモグロビン血症は発生しなかった。NO を吸入していない患者の通常の血中 MetHb 濃度は 0.2 ~ 1% であるが、NO 吸入により血中 MetHb 濃度は増加し、血液の運搬能は低下する。

INO-01/02 試験において血中 MetHb 濃度の平均値は吸入濃度に依存して増加した。20ppm 以下の吸入群では平均血中 MetHb 濃度は 1% を大きく越えることはなかった。80ppm 吸入群では 5% まで平均血中 MetHb 濃度が増加した。また、7% を超える血中 MetHb 濃度を示した症例は 36 例中 13 例（36%）であった。

以下に、CINRGI 試験、INO-01/02 試験及び INOT12 試験における血中 MetHb 濃度の推移を示す。（図 V-5、図 V-6、図 V-7）

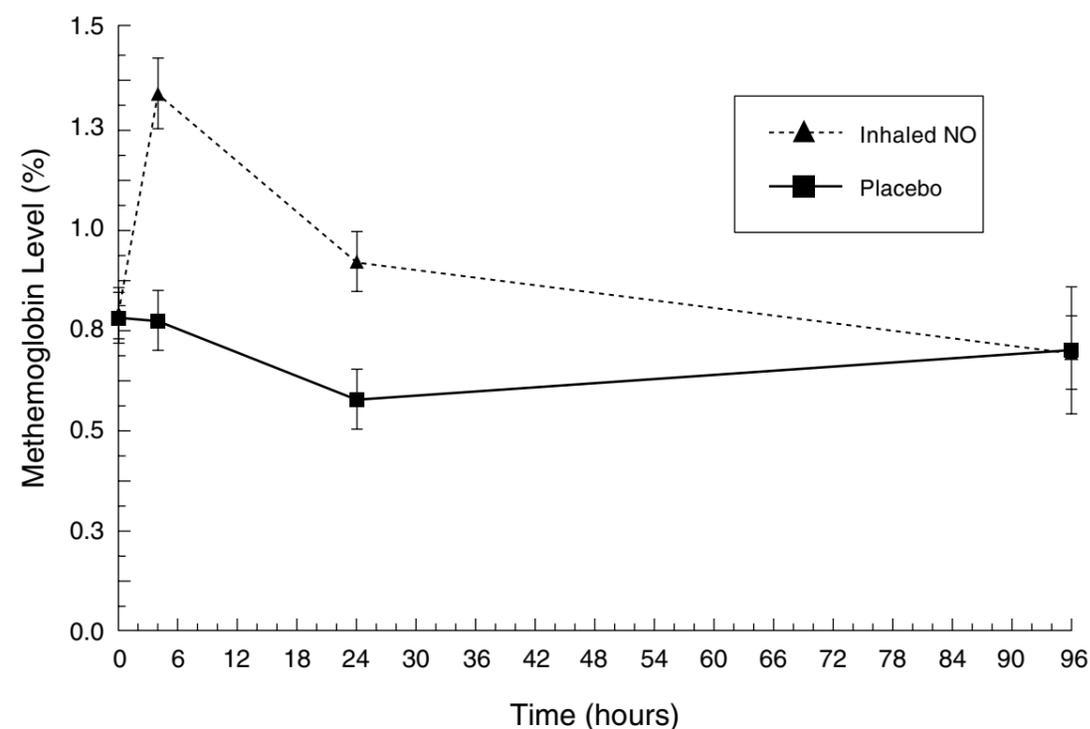


図 V-5 血中 MetHb 濃度の推移（平均 ±SE）（CINRGI 試験）

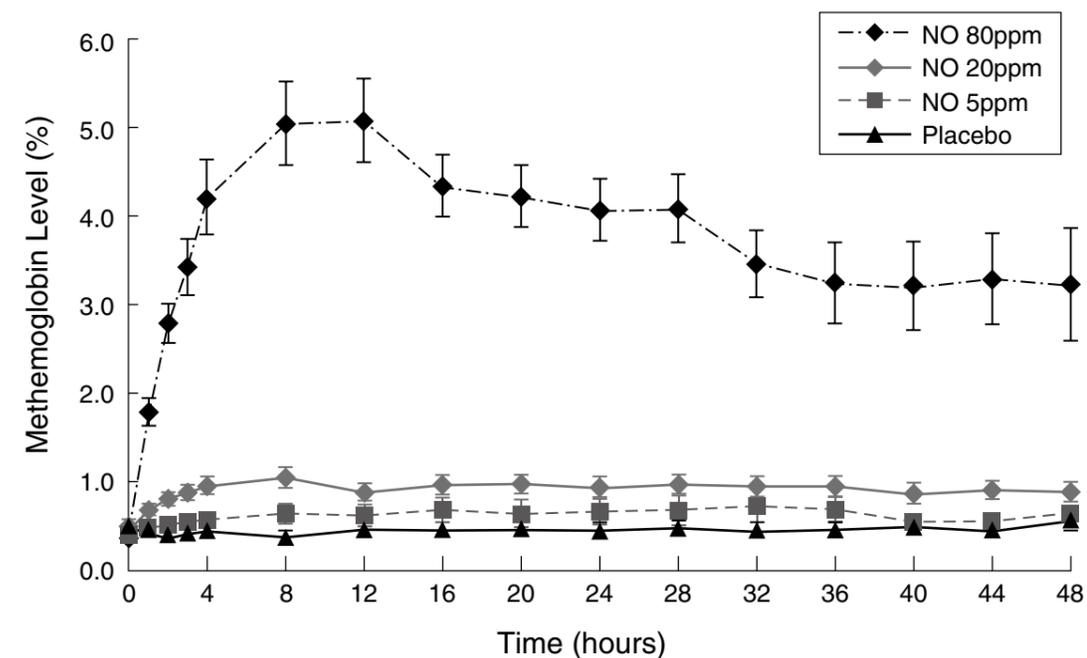


図 V-6 血中 MetHb 濃度の推移（平均 ±SE）（INO-01/02 試験）

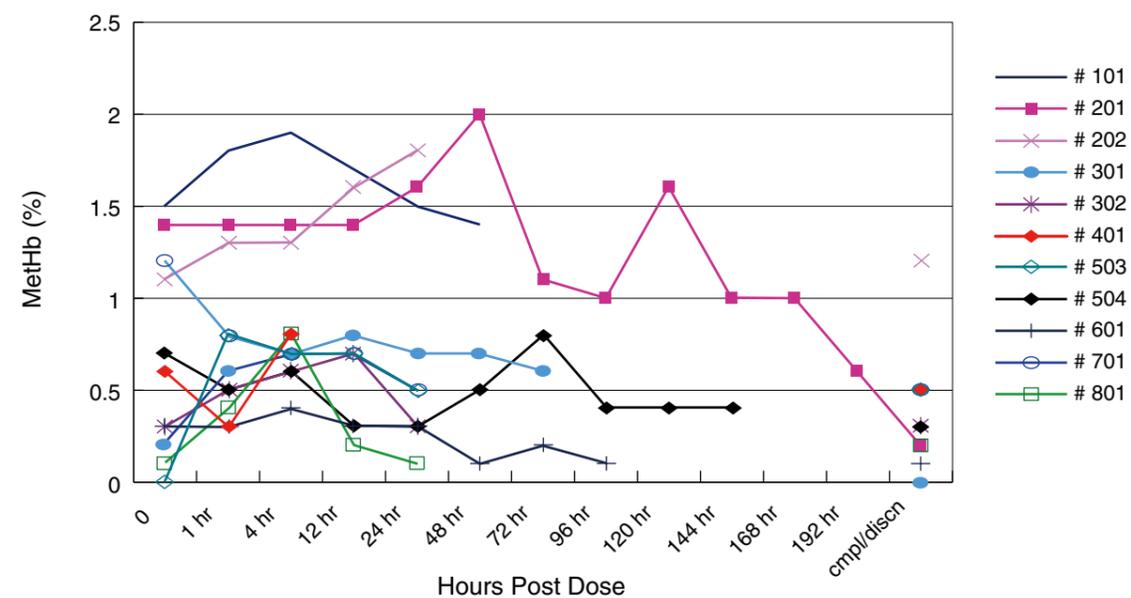


図 V-7 血中 MetHb 濃度の推移 (%)（INOT12 試験）

<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

IK-3001-CVS-301 試験において、本剤の最大投与濃度は 20ppm であり、血中 MetHb 濃度は全 18 例で 2% を超えることはなかった。

3. NO₂ 濃度

NO 吸入時に同時に吸入する酸素が NO と反応して、NO₂ が産生される。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、一般的に NO₂ の短期曝露限界は 5ppm とされている。

<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

INO-01/O2 試験においては、80ppm 吸入群で約 2ppm の NO₂ が検出されたものの、プラセボ吸入群、5 及び 20ppm 吸入群で吸入期間を通して平均吸気中濃度は 0.5ppm 未満であった。

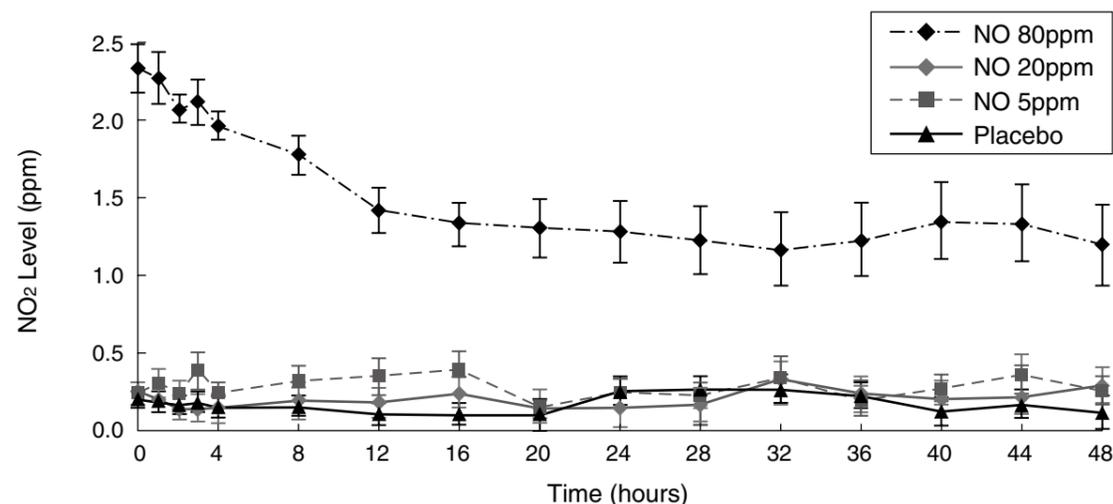


図 V-8 吸気中 NO₂ 濃度の推移 (平均 ±SE) (INO-01/O2 試験)

CINRGI 試験では、NO₂ 濃度 5ppm を超えた例はみられなかった。また、繰り返し測定による分散分析法を用いて解析した結果、NO 20ppm 以下では特に NO₂ 濃度の増加は認められなかった (P = 0.83)。

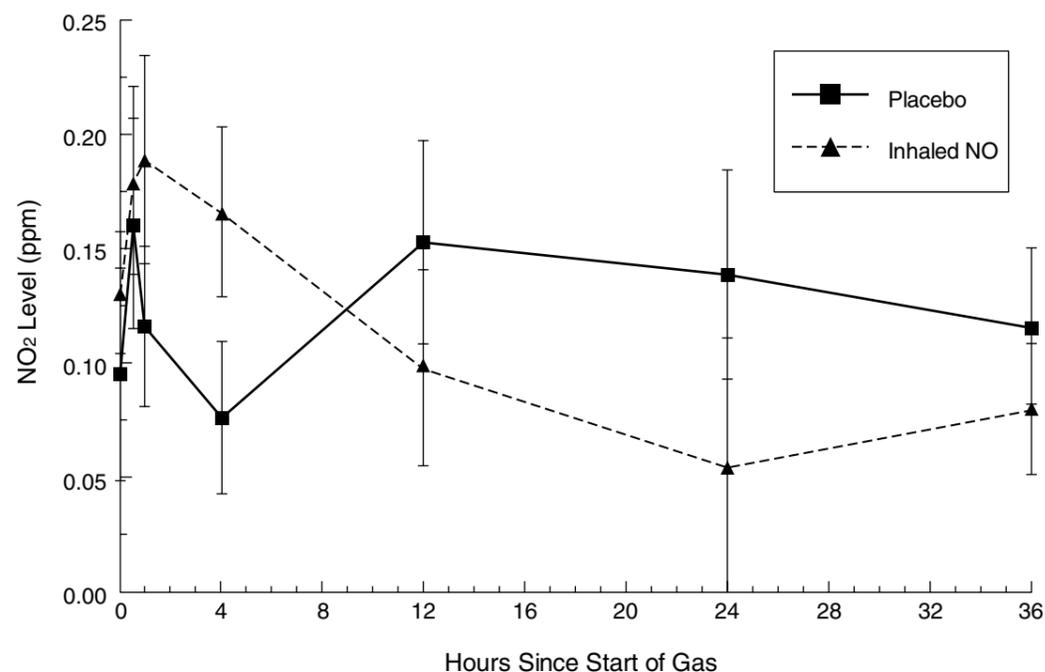


図 V-9 吸気中 NO₂ 濃度の推移 (平均 ±SE) (CINRGI 試験)

INOT12 試験では、最高吸気中 NO₂ 濃度は 0.4ppm で、吸気中 NO₂ 濃度が 2ppm を越えた症例は認められず (表 V-19)、海外主要臨床試験と同様の結果であった。

表 V-19 各患者における吸気中 NO₂ 濃度の推移 (ppm)

NO 吸入 開始後時間	101	201	202	301	302	401	503	504	601	701	801
0	0.2	0.2	0.1	0.3	0.3	0.0	0.4	0.3	0.4	0.3	0.0
0.5	0.2	0.2	0.1	0.1	0.4	0.0	0.4	0.3	0.4	0.1	0.1
1	0.2	0.0	0.1	0.1	0.4	0.0	0.3	0.2	0.4	0.1	0.1
4	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	-0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0
12	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	OD ^a	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
24	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	OD ^a	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
48	0.0	0.0	OD ^a	0.0	OD ^a	OD ^a	OD ^a	0.1	0.0	OD ^a	OD ^a
72	OD ^a	0.1	OD ^a	0.2	OD ^a	OD ^a	OD ^a	0.1	0.0	OD ^a	OD ^a
96	OD ^a	0.1	OD ^a	0.1	0.0	OD ^a	OD ^a				
120	OD ^a	0.0	OD ^a	0.1	OD ^a	OD ^a	OD ^a				
144	OD ^a	0.0	OD ^a	0.0	OD ^a	OD ^a	OD ^a				
168	OD ^a	0.0	OD ^a								
192	OD ^a	0.0	OD ^a								
終了時	0.0	0.0	0.1	0.2	0.1	-0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0

OD^a: NO 吸入終了後のため測定せず

以上、NO 吸入濃度が 20ppm 以下の場合に吸気中の NO₂ 濃度がおおむね 0.5ppm 未満であったことから、本剤の投与期間では、NO₂ 濃度の増加は特に問題はないと考えられた。

ただし、NO 吸入時には NO₂ 濃度の増加には十分な注意を払う必要があると考えられ、承認された一酸化窒素ガス管理システムを使用し、吸気中 NO 及び NO₂ 濃度を患者近位で測定するとともに、適切なコントロールを実施することが重要である。

<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

IK-3001-CVS-301 試験において、経時的な吸気中 NO₂ 濃度の推移は検討していないが、アラーム発報による (吸気中 NO₂ 濃度 3ppm 超)、治験薬を減量した患者はいなかった。

4. 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査に関し、海外臨床試験（CINRGI、INO-01/02 及び Ohmeda NO-03 試験）における各臨床検査値の結果の併合を、吸入開始前及び吸入終了時の推移として表 V-20、-21 に示す。

海外の試験では、臨床試験結果はプラセボ吸入群及び NO 吸入群で同様であった。

表 V-20 臨床検査値の推移（血液学的検査）（試験番号：CINRGI, INO-01/02, Ohmeda NO-03）

	プラセボ吸入群		NO 吸入群		
	吸入前	吸入後	吸入前	吸入後	
赤血球数 (10 ⁶ /mm ³)	例数	95	130	175	208
	平均 (SD)	4.44 (0.79)	4.65 (0.57)	4.38 (0.78)	4.52 (0.67)
	中央値	4.30	4.60	4.40	4.50
	範囲	3.10 ~ 6.10	3.20 ~ 6.30	1.10 ~ 6.30	2.90 ~ 9.40
白血球数 (10 ³ /mm ³)	例数	107	132	188	209
	平均 (SD)	14.37 (6.36)	10.35 (6.52)	15.71 (8.51)	11.10 (6.26)
	中央値	13.70	9.20	15.00	9.80
	範囲	1.20 ~ 38.70	1.90 ~ 36.90	1.50 ~ 70.70	2.10 ~ 40.40
ヘモグロビン (mg/dL)	例数	109	133	190	214
	平均 (SD)	15.59 (2.62)	15.05 (1.62)	15.49 (2.38)	14.79 (1.86)
	中央値	15.10	14.90	15.55	14.65
	範囲	10.80 ~ 20.80	11.20 ~ 20.60	7.00 ~ 20.70	9.70 ~ 21.70
ヘマトクリット (%)	例数	115	133	195	216
	平均 (SD)	44.23 (12.11)	42.94 (8.95)	44.26 (10.41)	42.99 (7.41)
	中央値	44.00	44.00	45.10	43.00
	範囲	0.41 ~ 62.00	0.38 ~ 57.00	0.42 ~ 62.00	0.38 ~ 65.00
桿状核球 (%)	例数	103	128	185	198
	平均 (SD)	14.21 (12.58)	13.07 (13.88)	14.55 (11.49)	10.72 (11.85)
	中央値	10.00	7.00	13.00	7.00
	範囲	0.00 ~ 57.00	0.00 ~ 53.00	0.00 ~ 57.00	0.00 ~ 69.00
好酸球 (%)	例数	88	102	177	181
	平均 (SD)	1.70 (2.63)	3.44 (3.65)	1.48 (2.02)	3.55 (3.83)
	中央値	1.00	2.00	1.00	2.00
	範囲	0.00 ~ 14.00	0.00 ~ 18.00	0.00 ~ 14.00	0.00 ~ 22.00
好塩基球 (%)	例数	38	116	110	180
	平均 (SD)	0.15 (0.42)	0.31 (0.55)	0.19 (0.46)	0.45 (1.44)
	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	範囲	0.00 ~ 2.00	0.00 ~ 3.00	0.00 ~ 2.00	0.00 ~ 18.00
リンパ球 (%)	例数	103	128	187	203
	平均 (SD)	24.76 (14.65)	28.95 (12.84)	25.46 (15.57)	27.28 (12.76)
	中央値	22.00	28.00	23.00	26.00
	範囲	1.00 ~ 85.00	6.00 ~ 64.00	4.00 ~ 88.00	2.00 ~ 69.00
単球 (%)	例数	102	128	186	203
	平均 (SD)	5.62 (3.37)	6.41 (4.73)	5.48 (4.49)	6.75 (4.73)
	中央値	5.00	6.00	4.00	6.00
	範囲	0.00 ~ 18.00	0.00 ~ 28.00	0.00 ~ 22.00	0.00 ~ 24.00
血小板数 (10 ³ /mm ³)	例数	106	134	192	212
	平均 (SD)	177.18 (72.21)	155.54 (68.14)	182.66 (72.21)	163.24 (77.02)
	中央値	178.50	143.00	183.00	147.00
	範囲	21.60 ~ 410.00	17.00 ~ 444.00	15.00 ~ 420.00	10.00 ~ 463.00

表 V-21 臨床検査値の推移（血液生化学的検査）（試験番号：CINRGI, INO-01/02, Ohmeda NO-03）

		プラセボ吸入群		NO 吸入群	
		吸入前	吸入後	吸入前	吸入後
BUN (mg/dL)	例数	110	138	185	213
	平均 (SD)	9.73 (4.63)	14.37 (11.92)	9.98 (5.07)	14.85 (11.52)
	中央値	8.05	11.00	9.00	11.00
	範囲	4.00 ~ 32.00	3.00 ~ 83.00	1.00 ~ 50.00	1.00 ~ 90.00
クレアチニン (mg/dL)	例数	108	135	183	212
	平均 (SD)	0.83 (0.32)	0.79 (0.41)	0.85 (0.32)	0.78 (0.49)
	中央値	0.80	0.70	0.80	0.70
	範囲	0.20 ~ 2.40	0.10 ~ 3.10	0.10 ~ 2.40	0.10 ~ 4.20
SGOT (IU/L)	例数	79	98	151	164
	平均 (SD)	142.47 (346.30)	169.82(1,064.95)	187.79 (468.65)	70.04 (81.86)
	中央値	71.00	42.00	87.00	41.00
	範囲	9.00 ~ 3,007.00	4.00 ~ 10,575.00	14.00 ~ 4,420.00	5.00 ~ 553.00

INOT12 試験では、対象が新生児で且つ極めて重篤な状態にあることから、異常値の判定については基準値を定めず、各責任医師の判断で評価することとした。投与終了時に直接ビリルビン上昇（1 件）、血小板数低下（2 件）の臨床検査値異常が認められ、それぞれ Jaundice cholestatic（Obstructive jaundice：閉鎖性黄疸）、Thrombocytopenia neonatal（新生児血小板減少症）、Thrombocytopenia（血小板減少症）の有害事象として報告された。しかし、これらの有害事象のうち、治験薬との関連を疑われたものはなかった。

VI. 薬物動態

概要

吸入された NO は肺血管から血中に移行すると、速やかにヘモグロビンと結合し NOHb を形成し、酸化により硝酸塩及び亜硝酸塩に代謝不活化される²⁵⁾。吸入量の 73±5% が硝酸塩として尿中に排泄される²⁶⁾。形成された NOHb も酸化により、速やかに MetHb に変換される。

このように NO の代謝は速やかにおこるため、NO 自体の血中濃度を直接測定するのは困難である。よって、血中 MetHb 濃度が血中 NO 濃度の代替指標となると考えられ、海外および国内の試験では、血中 MetHb 濃度が測定されている。

<海外薬物動態試験結果>

新生児遷延性肺高血圧症と診断された新生児患者では、本剤の吸入濃度が高いほど血中 MetHb 濃度は増加し、本剤を 80ppm 吸入した 36 例中 13 例 (36%) で血中 MetHb 濃度が 7% を超えた。血中 MetHb 濃度が 7% を超えた患者から得られた血中 MetHb 濃度のピーク到達時間は平均 10.5 ± 9.5 時間であった (図 VI-1)。

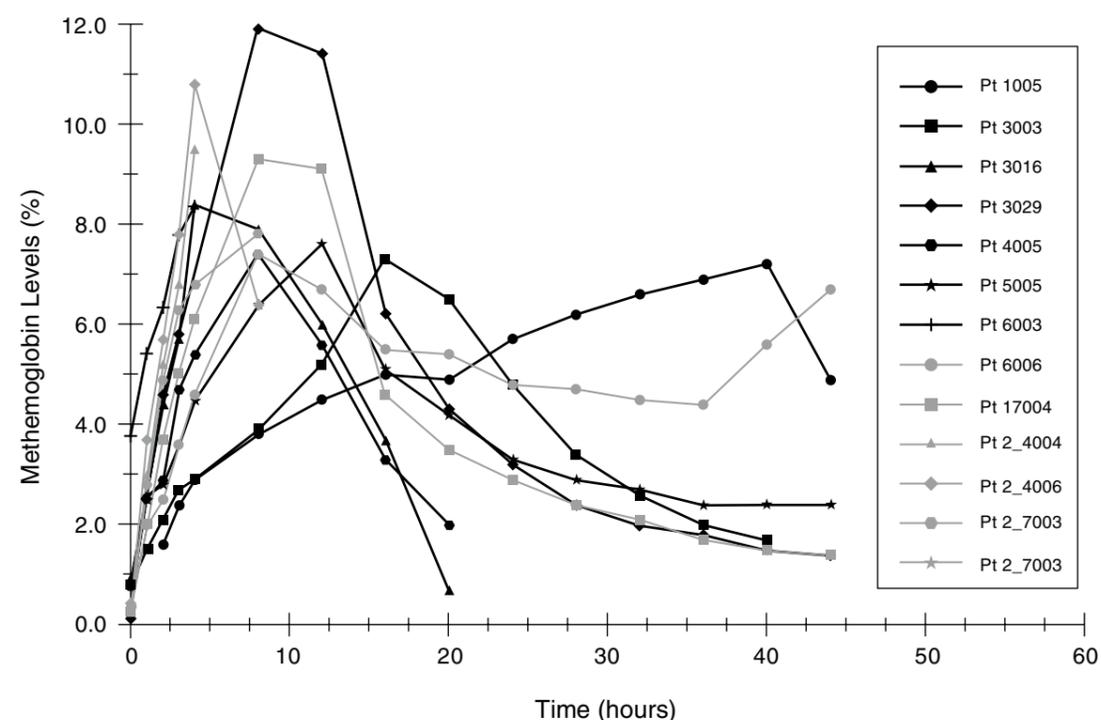


図 VI-1 80ppm 吸入時にメトヘモグロビン血症を起こした患者の血中 MetHb 濃度の推移 - INO-01/02 試験 -

<国内臨床試験における成績>

国内臨床試験では本剤を 20ppm から開始したが、血中 MetHb 濃度は全 11 例で 2% を超えることはなかった (図 VI-2)。([V. 安全性情報 2. メトヘモグロビン血症] の項 (p.31, 32) 参照。図 V-7 再掲。)

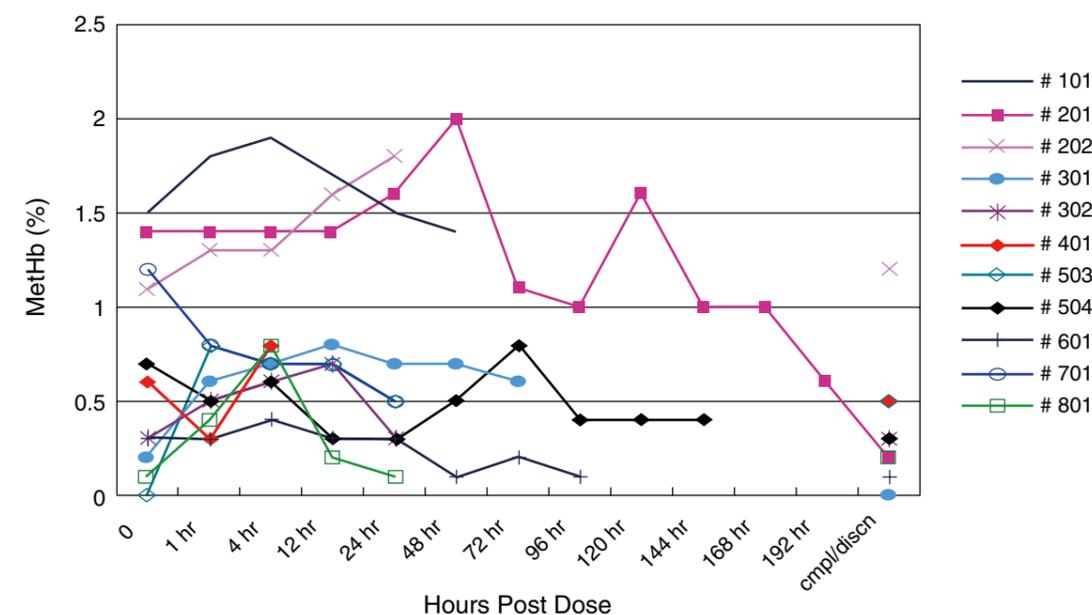


図 VI-2 血中 MetHb 濃度の推移 (%)

■ 吸収

【臨床成績】

該当資料なし

【非臨床成績】

¹⁵NO 全身暴露のラットにおける検討では、¹⁵NO 吸収率は 138、270 及び 880ppm の全身暴露でそれぞれ約 90、60 及び 20% であった²⁷⁾。

■ 分布

【臨床成績】

- (1) 血液 - 脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 胎児への移行性
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

【非臨床成績】

ラットにおける ¹⁵NO 全身暴露による吸入投与後の ¹⁵N 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²⁷⁾。

■ 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

【臨床成績】

該当資料なし

【非臨床成績】

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 NO₂ と NO₃ を産生する経路が NO の主代謝経路である。NO₃ 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、NO₂ に変換される。NO₂ の一部は胃内で N₂ ガスに変換される。腸内の NO₃ の一部は NO₂ を介しアンモニア (NH₃) に還元され、再吸収された後、尿素に代謝される²⁸⁾。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

■ 排泄

(1) 排泄部位

【臨床成績】

該当資料なし

【非臨床成績】

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

【臨床成績】

該当資料なし

【非臨床成績】

マウスにおける Na¹⁵NO₂ 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²⁸⁾。また、ラットにおける ¹⁵NO 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²⁸⁾、¹⁵NO 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²⁷⁾。

【参考：吸収・分布・代謝・排泄】

以下は、アイノフロー吸入用 800ppm 開発企業 (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)) の添付文書記載事項の内容です。

吸収・分布

一酸化窒素は吸入後、全身的に吸収される。そのほとんどは肺毛細血管床を横断し、そこで酸素飽和度 60% ~ 100% のヘモグロビンと結合する。この濃度の酸素飽和度では、一酸化窒素は主にオキシヘモグロビンと結合し、MetHb と硝酸塩を生成する。酸素飽和度が低い場合は、一酸化窒素はデオキシヘモグロビンと結合し、一過性に NOHb を形成し、酸素への曝露により更に酸化窒素と MetHb へと変換される。肺組織内では、一酸化窒素は酸素と水と結合し、それぞれ二酸化窒素と亜硝酸塩を生成し、それらはオキシヘモグロビンと相互に作用し、MetHb と硝酸塩を生成する。このように全身循環系に入る一酸化窒素の最終産物は主に MetHb と硝酸塩である。(成人を対象に試験を実施)

代謝

MetHb の濃度推移は、呼吸不全新生児において一酸化窒素曝露濃度と時間との関係について調査された。0、5、20 及び 80ppm の INOmax 吸入後 12 時間における MetHb 濃度と時間の関係は図 VI-3 に示すとおりである。

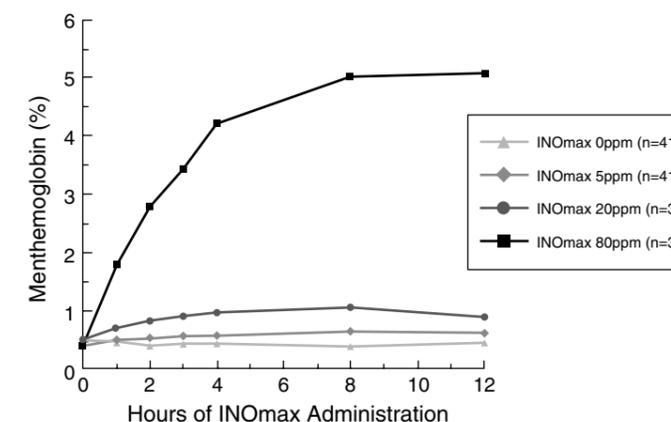


図 VI-3 0、5、20 及び 80ppm の INOmax 吸入新生児におけるメトヘモグロビン濃度・時間の関係

MetHb 濃度は、一酸化窒素吸入後 8 時間は増加した。プラセボ吸入群並びに INOmax 5 及び 20ppm 吸入群における平均血中 MetHb 濃度はいずれも 1% 未満であったが、INOmax 80ppm 吸入群では約 5% に達した。MetHb 濃度が 7% を超えたのは、80ppm を吸入した患者のみであり、この群の 35% を占めた。これら 13 例の患者における最高血中 MetHb 濃度到達時間の平均値は 10±9 (SD) 時間 (中央値: 8 時間) であったが、1 例の患者では 40 時間以降に 7% を超えた。

排泄

尿中排泄された一酸化窒素の主な代謝物としては、硝酸塩が同定され、一酸化窒素吸入量の 70% 以上を占める。硝酸塩は糸球体濾過率に近い割合で腎を介して血漿から尿中に排泄される。

VII. 非臨床試験

作用機序

NO は sGC のヘム成分と結合し、GTP を cGMP に酵素的に変換することで、生物学的作用を示す。cGMP はシグナル伝達経路で働くセカンドメッセンジャーの一つで、cGMP 細胞内濃度の増加により、血管及び非血管平滑筋は弛緩する。cGMP が平滑筋を弛緩させる正確な機序は不明であるが、図 VII-1 に示すように Ca^{2+} を細胞外へ流出させることによると考えられる。

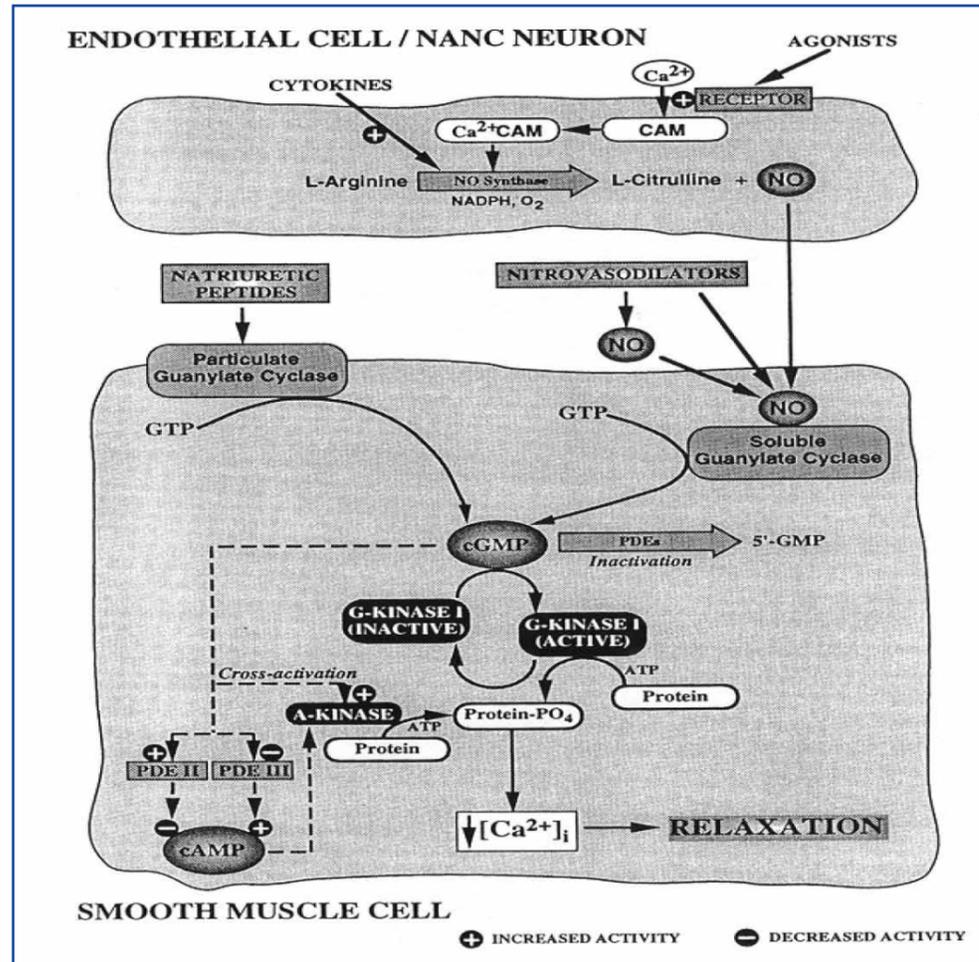


図 VII-1 NO の作用機序
(Hobbs and Ignarro, 1997)

薬効薬理 (肺血管拡張作用)

NO は吸入投与によりラット (5 ~ 40ppm)²⁹⁾、ヒツジ (8 ~ 512ppm)³⁰⁾、イヌ (17 ~ 47ppm)³¹⁾ 及びブタ (5 ~ 40ppm)³²⁾ 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 ~ 80ppm)³³⁾ 並びにラットモノクロタリン誘発肺高血圧症モデル (20 ~ 100ppm)³⁴⁾ 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 ~ 100ppm)³⁵⁾ 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^{36, 37)}。

既に一酸化窒素 (NO) 吸入に関する数多くの薬理作用が報告されており、複数の試験において同様の試験結果が得られていることから、NO の効力を裏付ける試験として十分であると考え、これらの公表論文を引用した。

1. 低酸素性肺血管収縮モデル

低酸素性肺血管収縮に対する NO 吸入の血管拡張作用を *in vitro* 及び *in vivo* 動物モデルを用いて検討した。

ラット摘出肺を用いた *in vitro* 試験では、20 ~ 1,000ppm 濃度の NO 吸入は低酸素性肺血管収縮を用量依存的に有意に減弱させた (Rich GF. *et al.*, 1993) (図 VII-2)。

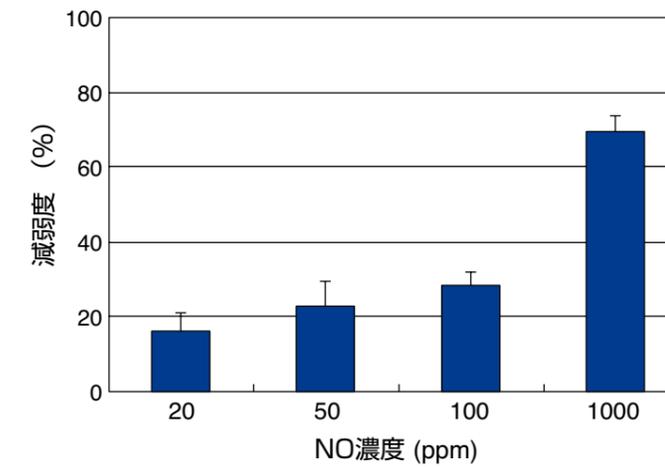


図 VII-2 低酸素負荷時における肺血管収縮に対する吸入 NO の肺血管収縮減弱効果

平均 ± 標準誤差、n=10、減弱度は NO 吸入時の PAP の上昇度を N_2 のみ曝露時の PAP の上昇度で除することにより算出した。multiple ANOVA 及び Bonferoni's 検定により有意 ($p < 0.001$)

(原著より改変)

In vivo 試験ではラット、イヌ、ヒツジ及びブタを用いて成熟動物に対する NO 吸入の作用を検討した。

<ラット>

NO 吸入(濃度:5~40ppm)の肺血管収縮に対する抑制作用は 5ppm から認められ(Kouyoundjian C. et al., 1994) (図 VII-3)、2 週間低酸素負荷したラットに、同時に 10ppm の NO を吸入させたとき右室肥大の抑制がみられた (Kouyoundjian C. et al., 1994)。

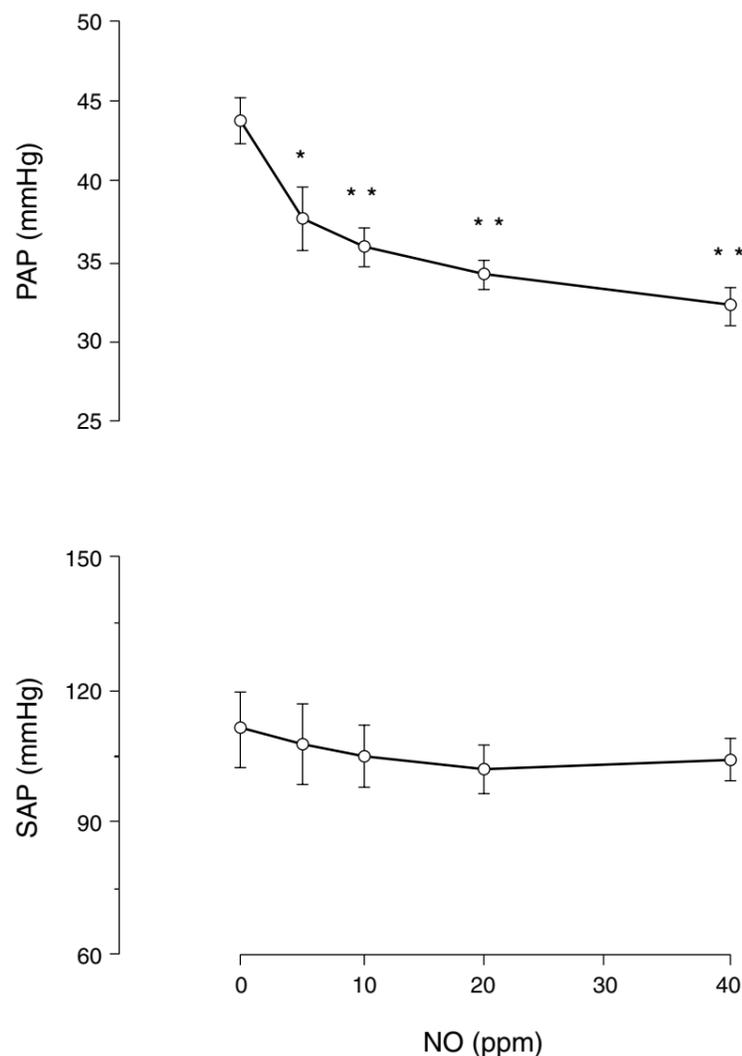


図 VII-3 ラット長期低酸素負荷モデルにおける PAP 及び SAP に対する NO 吸入の作用

平均 ± 標準誤差、n=5、* : NO 0ppm に対して有意差あり (t-検定、p<0.05)、** : NO 0ppm に対して有意差あり (t-検定、p<0.01)

<ヒツジ>

麻酔ヒツジに 8~512ppm (原著は vpm 単位で表記) の NO を吸入したとき、低酸素負荷により上昇した肺動脈圧 (PAP) 及び PVR は 8ppm から用量依存的に低下した (Young JD. et al., 1994) (図 VII-4)。そして、この作用はメチレンブルーの前投与に影響されなかった。

無麻酔、自発呼吸ヒツジにおいても、40 又は 80ppm の NO 吸入において、低酸素負荷による PAP 及び PVR の上昇を抑制した (Frostell C. et al., 1991) (表 VII-1)。また、麻酔ヒツジにおいて 20ppm の NO 吸入は低酸素負荷による MPAP の上昇を抑制し、換気血流比の上昇を改善した (Pison U. et al., 1993) (表 VII-2)。

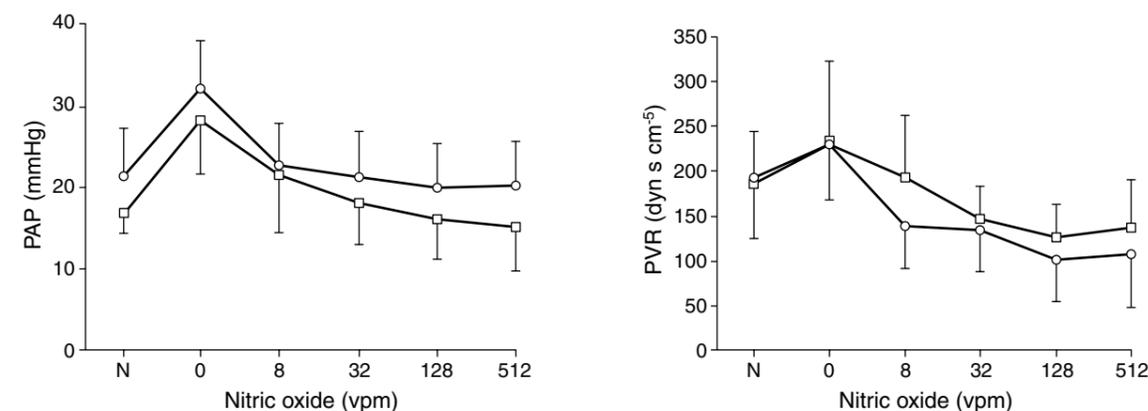


図 VII-4 低酸素負荷ヒツジにおける MPAP 及び PVR に対する NO 吸入の影響並びにメチレンブルーの阻害作用

平均値 ± 標準偏差、n=9、原著では MPAP を PAM と表現、NO 濃度単位に vpm を用いる。
N : ベースライン (Normoxic、FiO₂=0.6)、□ : メチレンブルー投与前、○ : メチレンブルー投与後

表 VII-1 低酸素負荷ヒツジにおける血行動態学的パラメータに対する NO 吸入の影響

(原著より改変)

	対照	低酸素のみ	低酸素 +NO ^a
FiO ₂	0.21	0.06 ~ 0.08	0.06 ~ 0.08
MPAP (mmHg)	16.7±0.6	28.3±2.2*	18.7±1.1 †
PVR (mmHg/L/min)	2.51±0.11	3.07±0.25	2.01±0.35 †
CO (L/min)	4.55±0.13	7.08±0.22*	7.56±0.79*
SAP (mmHg)	103±6	113±7	106±5 †

平均 ± 標準誤差、n=5、^a : 40 又は 80ppm を吸入

* : 対照群に対し有意差あり (p<0.01、paired t-検定)

† : 低酸素単独群に対し有意差あり (p<0.01、paired t-検定)

表 VII-2 低酸素負荷ヒツジにおける血行動態学的パラメータ及び肺換気能に対する NO 吸入の影響

(原著より改変)

	ベースライン	低酸素	低酸素 +NO (20ppm)
MPAP (mmHg)	19±1.8	25±1.9*	18±1.2 †
MAOP (mmHg)	121±4.1	121±6.8	114±6.5
PaO ₂ (Torr)	91.0±7.0	31.4±2.4*	33.8±3.5*
A-aDO ₂ (Torr)	41.25±14.28	3.50±2.65*	3.87±2.86*
V _A /Q<0.1 (血流%)	9±4	17±4*	8±3 †

平均 ± 標準誤差、n=8

* : ベースラインと比較して有意差あり (p<0.05、paired t-検定)

† : 低酸素負荷と比較して有意差あり (p<0.05、paired t-検定)

<イヌ>

麻酔下、NO 吸入（17～47ppm）は低酸素負荷により上昇した平均肺動脈圧（MPAP）及び肺血管抵抗（PVR）を用量依存的に低下させた（28ppm 以上で有意）（Romand JA. *et al.*, 1994）。40 及び 80ppm の NO を吸入した麻酔イヌでは、いずれの濃度でも同程度の有意な肺血管収縮の抑制が観察された（Channick RN. *et al.*, 1994）（図 VII-5）。

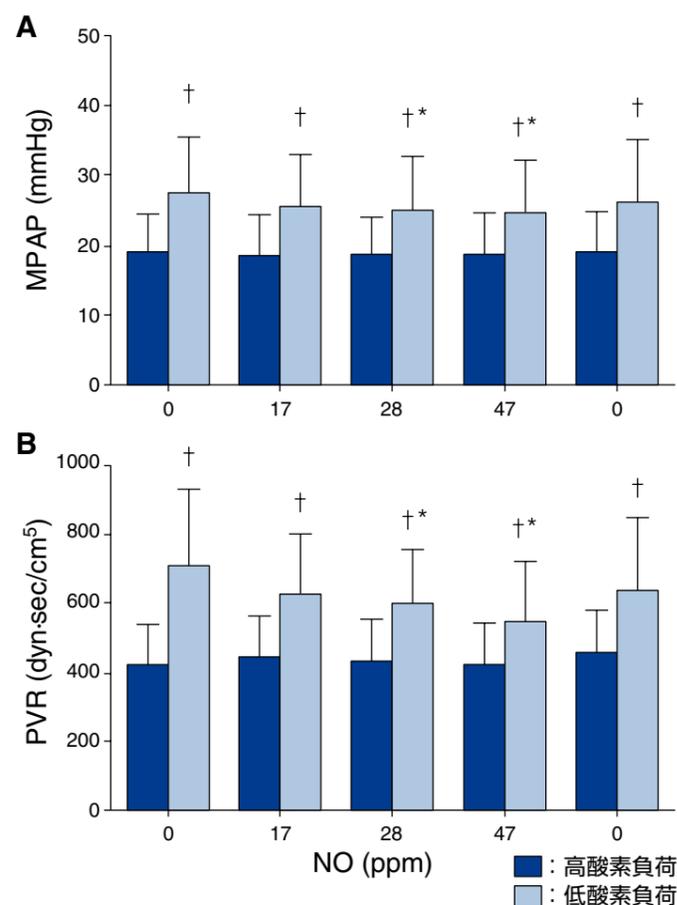


図 VII-5 高酸素及び低酸素負荷イヌにおける MPAP 及び PVR に対する NO 吸入の作用

平均 ± 標準偏差、n=11、*：低酸素 +0ppm NO に対し有意差あり (p<0.05)

†：低酸素及び高酸素負荷で有意差あり (p<0.05) Scheffe を用いた post-hoc 検定

<ブタ>

5～40ppm の NO 吸入において、5ppm から低酸素負荷による MPAP 及び PVR の上昇に対する有意な抑制作用が認められ、PVR では用量依存的な抑制作用がみられたが、MPAP ではほぼ 5ppm で作用はプラトーに達した（Jacob TD. *et al.*, 1994）（図 VII-6）。

さらに、ヒツジ新生児における NO 吸入の作用を *in vivo* 試験で検討した。80ppm の NO 吸入は低酸素負荷による PAP 及び PVR の上昇並びに肺血流量の低下を抑制した（図 VII-7）。そして、これらの作用は呼吸性アシドーシスにより減弱されることはなかった（Roberts JD. *et al.*, 1993）。

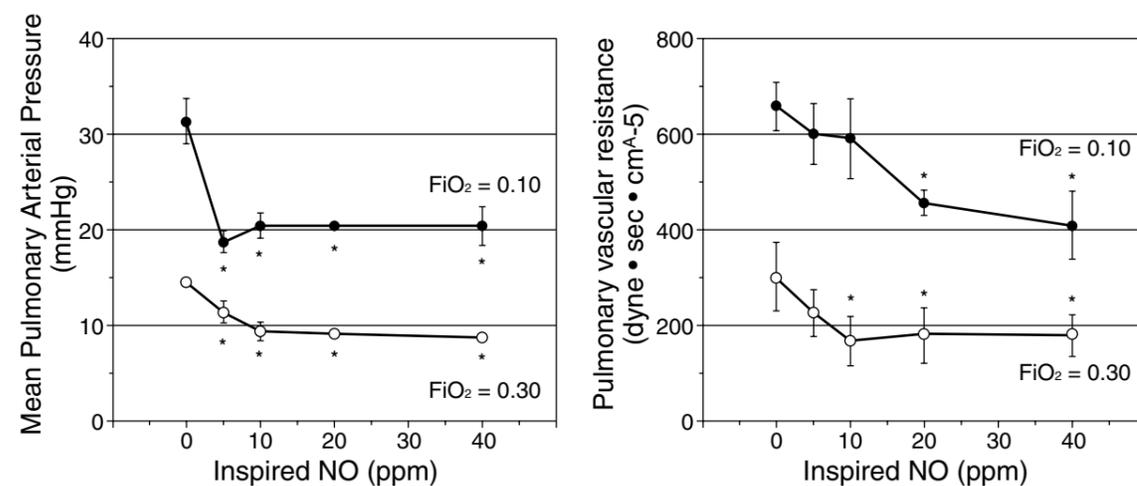


図 VII-6 高酸素及び低酸素負荷仔ブタにおける MPAP 及び PVR に対する NO 吸入の影響

平均 ± 標準偏差、*：ベースライン（NO 濃度 0ppm）と比較して有意差あり (p<0.05、repeated measures ANOVA)、

●：FiO₂=0.10、○：FiO₂=0.30

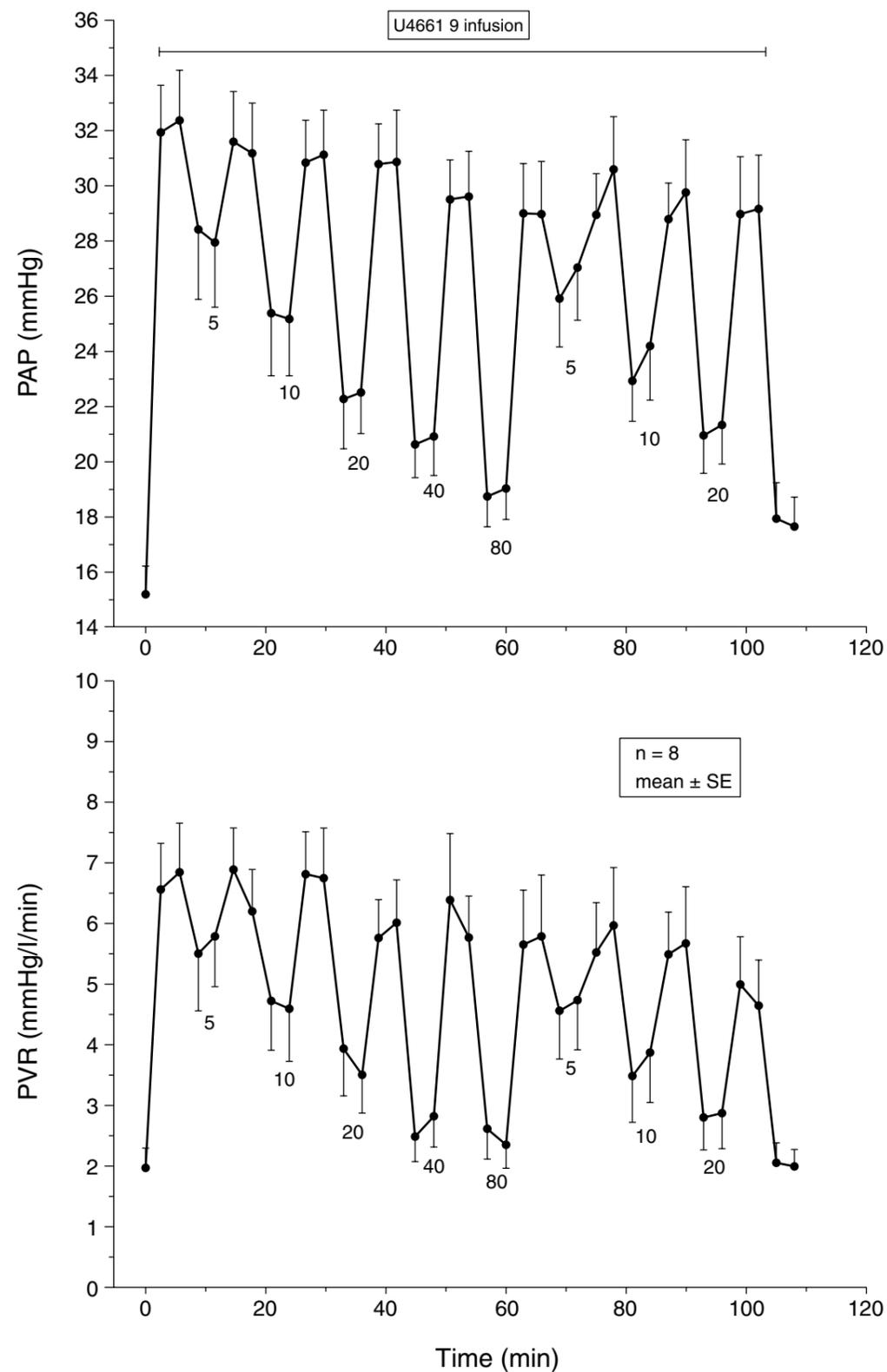


図 VII-7 U-46619 誘発ヒツジ肺血管収縮における PAP 及び PVR に対する NO 吸入の影響 (タイムコース)
平均 ± 標準偏差、n=8

2. 化学的負荷による肺血管収縮モデル

(1) U-46619 誘発ヒツジ肺高血圧症モデル

In vivo 試験では、5～80ppm の NO 吸入は 5ppm 濃度から有意かつ用量依存的に PAP 上昇を抑制した (図 VII-8)。NO 吸入の作用は速やかに発現及び消失した (Frostell C. *et al.*, 1991)。

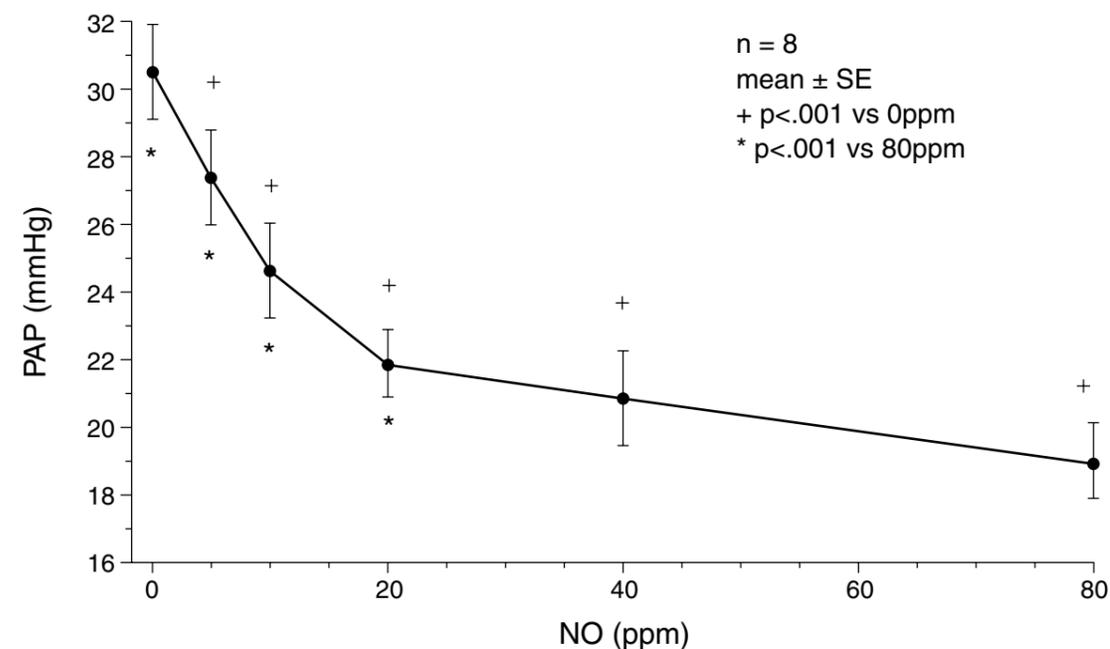


図 VII-8 U-46619 誘発ヒツジ肺血管収縮モデルにおける PAP に対する NO 吸入の影響 (用量反応性)
平均 ± 標準偏差、n=8、+ : 0ppm に対し有意差あり (p<0.01、paired t-検定)
* : 80ppm に対し有意差あり (p<0.01、paired t-検定)

(2) モノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデル

In vivo 試験では、20～100ppmのNO吸入により20ppmから有意にMPAPを低下させた。その作用は20～60ppmでは用量依存的であり、それ以上ではほぼ一定であった (Katayama Y. et al., 1994) (図 VII-9)。

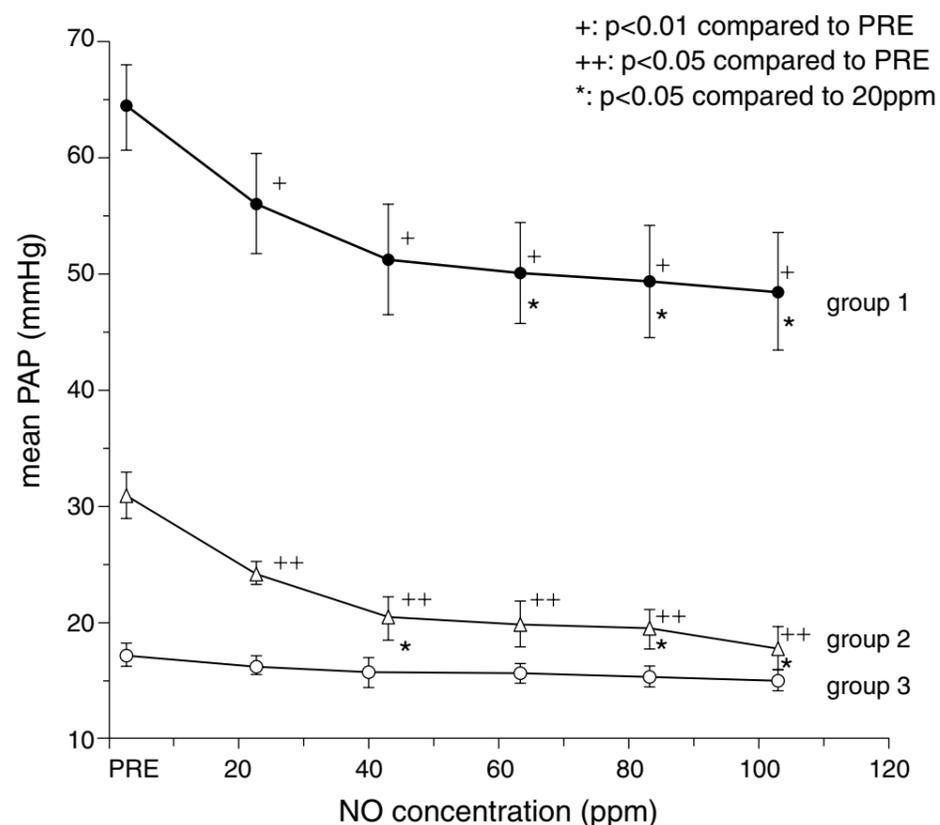


図 VII-9 モノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデルにおける NO 吸入の降圧作用

平均 ± 標準誤差、n=6、●：重度肺高血圧群、△：中等度肺高血圧群、○：対照群、PRE：NO 吸入前値
 +：PRE に対し有意 (p<0.01、Student's paired t-検定)
 ++：PRE に対し有意 (p<0.05、Student's paired t-検定)
 *：20ppm に対し有意 (p<0.05、Student's paired t-検定)

3. 新生児遷延性肺高血圧症モデル

ヒツジの胎児動脈管を結紮することにより作製した新生児遷延性肺高血圧症モデルを用いて NO 吸入の作用を検討した。

用量反応性を検討した試験では、6～100ppmのNO吸入は用量依存的に肺血流量、PaO₂及びヘモグロビン酸素飽和度を上昇させ、PAP及びPVRを低下させた (Zayek M. et al., 1993a) (図 VII-10)。80ppmのNOを23時間吸入させた試験では、対照 (NO吸入なし) と比較して PaO₂は高値を示し、時間経過とともに有意に増加した。また、NO吸入は死亡率を改善した (対照 7/7 匹死亡に対し、NO吸入 1/6 匹死亡) (Zayek M. et al., 1993b) (図 VII-10)。

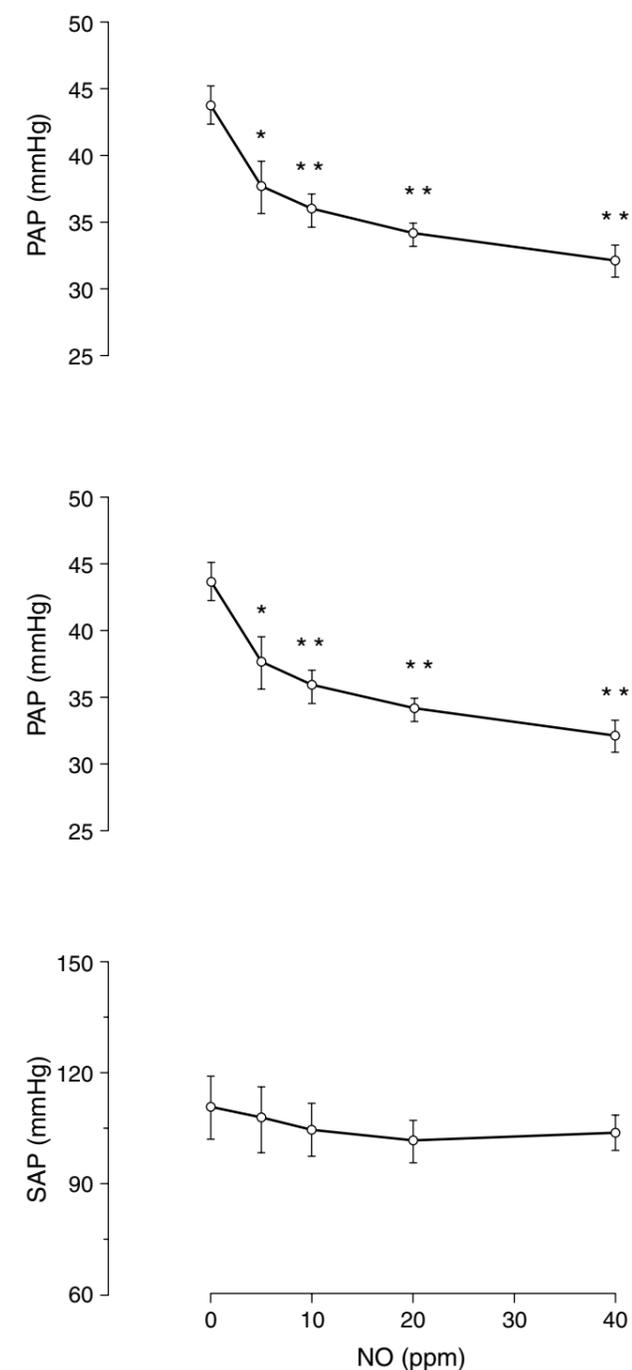


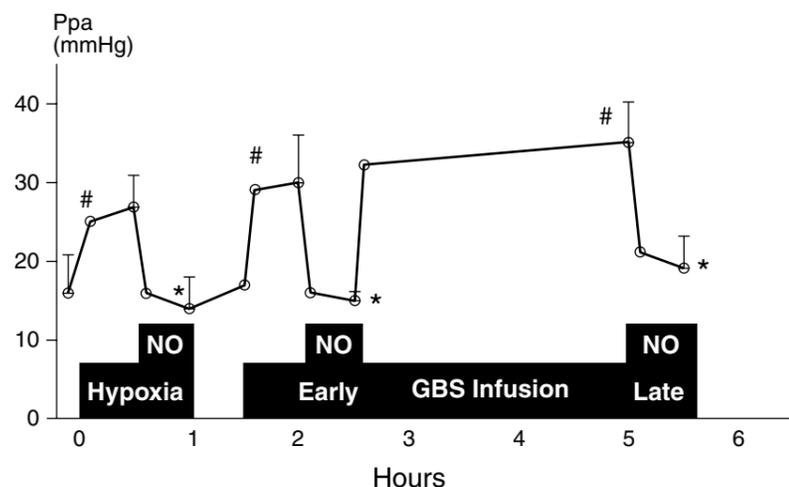
図 VII-10 ラット長期低酸素負荷モデルにおける PAP 及び SAP に対する NO 吸入の作用

平均 ± 標準誤差、n=5、*：NO 0ppm に対して有意差あり (t-検定、p<0.05)
 **：NO 0ppm に対して有意差あり (t-検定、p<0.01)

4. 敗血症/エンドトキシンショックモデル

In vivo 敗血症/エンドトキシンショックモデルとしてブタを用いた。

- (1) B群連鎖球菌 (GBS) 誘発敗血症モデルでは、GBS により PAP 及び PVR が二相性に上昇したが、150ppm の NO 吸入はこれを抑制した (Berger JI. et al., 1993) (図 VII-11)。



Control

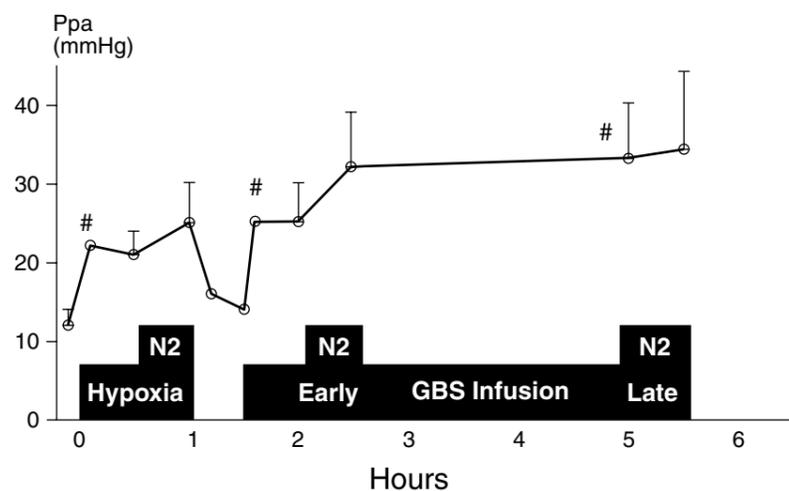


図 VII-11 B群連鎖球菌誘発ブタ敗血症モデルにおける NO 吸入の肺動脈圧低下作用

NO : NO 150ppm 吸入 (21% 酸素 +79% 窒素)、N₂ : NO を含まない 21% 酸素 +79% 窒素のみ吸入
 Hypoxia : 低酸素負荷 (FiO₂=0.12)、GBS infusion : GBS (1.5 × 10⁹CFU/kg/h) 注入
 縦軸 Ppa は MPAP (平均肺動脈圧) を示す (平均 ± 標準偏差)
 * : 吸入前と比較して有意差あり (p<0.05、paired t-検定)
 # : ベースラインと比較して有意差あり (p<0.05、paired t-検定)

- (2) リポ多糖 (LPS) 誘発敗血症モデル (換気血流比改善作用) の試験では、LPS (200 μg/kg) 注入後、生理食塩液輸液下、40ppm NO の 2 時間吸入はエンドトキシンによる PAP 及び PVR の上昇を抑制し、酸素化 (PaO₂/FiO₂ 比) を改善した。また、換気血流比も改善した (Ogura H. et al., 1994) (表 VII-3)。

表 VII-3 LPS 誘発ブタ敗血症モデルにおける NO 吸入の換気血流量比への影響

(MIGET 分析)

	LPS	NO	CON
Q distribution			
V _A /Q=0 (%)	36.7±10.1*†	4.5±1.6	2.0±1.3
10<V _A /Q (%)	3.9±1.0*†	0.7±0.2	0.4±0.2
正常 V _A /Q (%)	59.3±10.9*†	94.7±1.6	96.4±2.4
平均 V _A /Q	0.91±0.2	0.72±0.1	1.19±0.2
Log sdQ	1.12±0.1*†	0.68±0.05	0.50±0.07
V distribution			
正常 V _A /Q (%)	25.6±2.8*†	42.3±3.8	48.8±2.3
10<V _A /Q<100 (%)	34.7±4.9*†	12.4±3.4	7.8±6.0
100<V _A /Q (%)	39.7±5.3	45.3±3.7	43.4±3.9
平均 V _A /Q	7.98±1.47*†	2.16±0.34	2.18±0.2
Log sdV	1.54±0.25	1.54±0.27	0.93±0.21

Q : 肺血流量、V : 換気、VA/Q=0 : 肺内シャント、0.1<VA/Q<10 : 正常 VA/Q
 10<VA/Q : 高 VA/Q、100<VA/Q : 死腔、Mean VA/Q : 分布平均値、Log sdQ : log VA/Q 軸の Q 分散
 Log sdV : log VA/Q 軸の V 分散
 平均 ± 標準誤差、CON : 対照、LPS : LPS 注入のみ、NO : LPS 注入 +40ppm NO
 * : CON (対照) 群に対し有意差あり (p<0.05)、† : NO 群に対し有意差あり (p<0.05)

(3) LPS 誘発敗血症モデル（死亡率改善作用）の試験では、LPS（15 μg/kg/min）注入 30 分前から注入終了時まで（210 分間）、NO 吸入（50ppm）及び L-NMMA（N^G-Monomethyl-L-arginine、NO 合成阻害剤、0.1mg/kg/min）注入を単独又は併用投与した。

NO 吸入単独では LPS による心拍出量（CO）及び動脈血酸素分圧（PaO₂）の低下並びに MPAP、PVR 及び動脈血炭酸ガス分圧（PaCO₂）の上昇に対し、抑制作用を示したが、平均動脈圧（MAP）の低下には影響しなかった。

NO と L-NMMA の併用投与では、MAP を含めこれらすべてのパラメータに対し、改善効果を示した（図 VII-12）。

L-NMMA 単独では死亡率（68%）に影響を及ぼさなかったのに対し、NO は単独及び L-NMMA との併用のいずれにおいても完全に LPS による死亡を阻止した（Klemm P. *et al.*, 1995）（図 VII-13）。

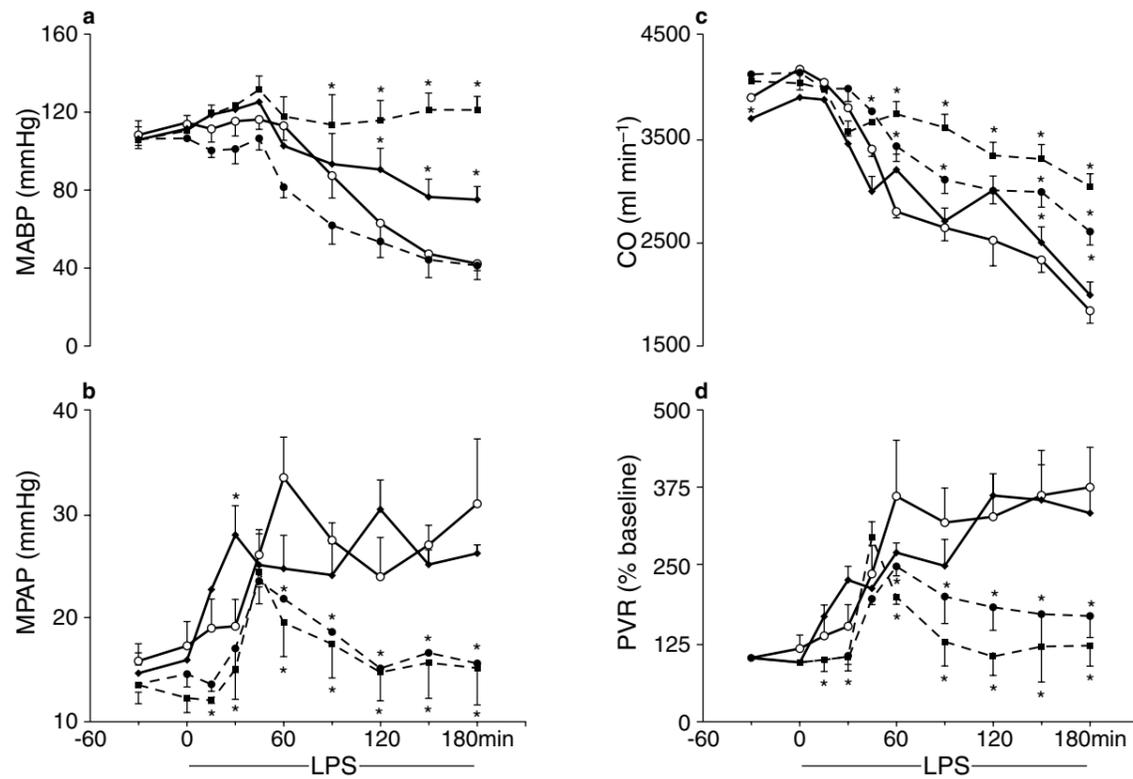


図 VII-12 LPS 誘発ブタエンドトキシンショックモデルにおける NO 吸入及び L-NMMA 注入の肺及び全身の血行動態への影響

○：LPS 15 μg/kg/min 注入のみ (n=7)
 ◆：LPS 15 μg/kg/min 注入 +L-NMMA 0.1mg/kg/min 注入 (n=6)
 ●：LPS 15 μg/kg/min 注入 +50ppm NO 吸入 (n=6)
 ■：LPS 15 μg/kg/min 注入 +L-NMMA 0.1mg/kg/min 注入 +50ppm NO 吸入 (n=6)
 平均 ± 標準誤差、*：同測定時点の LPS 注入のみに対し有意差あり (p<0.05、ANOVA 及び Bonferoni 検定)
 原著では MAP を MABP (mean arterial blood pressure) として表記。

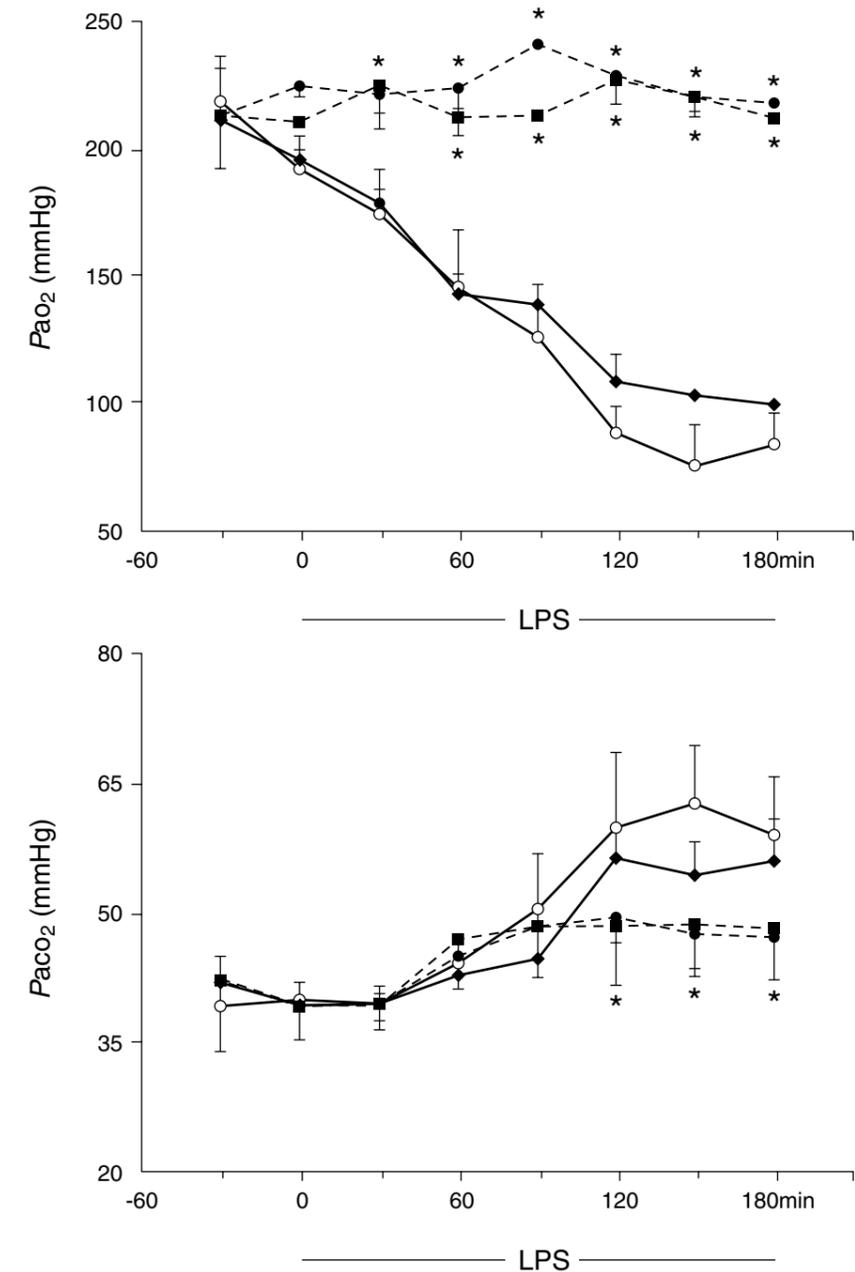


図 VII-13 LPS 誘発ブタエンドトキシンショックモデルにおける NO 吸入及び L-NMMA 注入の血液ガスへの影響

○：LPS 15 μg/kg/min 注入のみ (n=7)
 ◆：LPS 15 μg/kg/min 注入 +L-NMMA 0.1 mg/kg/min 注入 (n=6)
 ●：LPS 15 μg/kg/min 注入 +50ppm NO 吸入 (n=6)
 ■：LPS 15 μg/kg/min 注入 +L-NMMA 0.1 mg/kg/min 注入 +50ppm NO 吸入 (n=6)
 平均 ± 標準誤差、*：同測定時点の LPS 注入のみに対し有意差あり (p<0.05、ANOVA 及び Bonferoni 検定)

(原著より改変)

毒性

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²²⁾、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²³⁾。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²⁴⁾。

1. 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°C で約 8 時間培養した後(代謝活性化法の場合は省く)、NO/N₂ ガス(流速 40 L/min) に 30 分間曝露し、その後 37°C 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 ~ 5,000ppm の濃度範囲で行った。NO₂ 濃度は検出限界(1ppm) 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 5,000ppm で復帰変異体の有意な増加を示したが、1,580ppm 以下では作用はみられなかった。また、*E. coli* 菌株においても 5,000ppm 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。なお、NO は代謝活性化法及び直接法ともに 5,000ppm 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. 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 (試験番号: 1303/5-1052)

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、NO の染色体異常誘発能をラット肝臓の S9 mix を添加しない直接法で検討した。試験は 3 回実施した。

培地を除去した湿潤単層状態の細胞に、NO/N₂ ガス(流速 100mL/min) を 10 分間曝露した。曝露終了後細胞を洗浄し、培地を加えた。細胞は曝露開始から 20 時間あるいは 44 時間培養した。濃度設定試験を除く本試験では 1 濃度あたり 2 プレートで行った。

本試験における初回試験は濃度範囲 450 ~ 1,500ppm、2 回目の試験は 600 ~ 1,650ppm、3 回目の試験は 1350 ~ 1,800ppm で行ったが、染色体の観察はそれぞれ高濃度 3 用量について実施した。NO₂ 濃度は検出限界(1ppm) 以下であった。濃度設定試験(20 時間培養)では、1,000ppm で 40% の細胞分裂阻害がみられた。

本試験における初回の試験(20 時間培養)では 1,500ppm で 50% の細胞分裂阻害がみられ、染色体構造異常細胞数に有意(p<0.05) な増加を認めたが、異常細胞数は溶媒対照のバックグラウンド値の範囲内(細胞 100 個あたり平均 1.2、範囲 0 ~ 4 個)であった。

2 回目の試験では 20 時間培養で最高濃度 1,650ppm (p<0.001) 及び 1,500ppm (p<0.05) で有意な構造異常細胞数の増加を認めたが、バックグラウンド値を超えたのは最高濃度 1,650ppm の 1 プレートのみであった。1,650ppm では 52% の細胞分裂阻害を認めた。44 時間培養では 1,650ppm で作用はみられなかった。

3 回目の試験(20 時間培養)では 1,650ppm で有意(p<0.001) な構造異常細胞数の増加を認めたが、バックグラウンド値を超えたのは 1 プレートのみであり、最高濃度 1,800ppm では有意な変化は認められなかった。1,650 及び 1,800ppm ではそれぞれ 51 及び 60% の細胞分裂阻害を認めた。陽性対照は明らかな構造異常細胞数の増加を示した。

染色体の数的異常に関しては、2 回目の試験の最高濃度 1,650ppm で 20 時間培養及び 44 時間培養においてそれぞれ有意(p<0.05 及び p<0.001) な増加を認めたが、溶媒対照のバックグラウンド値の範囲(細胞 200 個あたり平均 2.1、範囲 0 ~ 6 個)を超えたのは 44 時間培養の 1 プレートのみであった。

以上のように、NO は 1,650ppm で 51 及び 52% の細胞分裂阻害及び再現性のある染色体構造異常の有意な増加を示し、50% を超える細胞分裂阻害を引き起こす比較的毒性の高い濃度で染色体損傷を示すものと考えられた。

3. マウスリンフォーマ TK 試験 (試験番号: 1303/002-1052)

哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異(TK) 試験を 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行った。

試験は 2 回実施した。開放ガラス試験管の液体培地内に、NO/N₂ ガスの気泡を直接入れ、細胞を懸濁状態で 10 分間曝露した。その後、試験管内を N₂ ガスで置換し、試験管に蓋をして 3 時間培養した。培養後、細胞を洗浄し再懸濁後、一部の細胞は 8 ~ 10 日間培養し、細胞生存率を求めた。残りの細胞は 2 日間の突然変異発現期間終了時に細胞数を調整し、トリフルオロチミジン(TFT) を添加する及び添加しない条件下で 12 ~ 13 日間培養し、突然変異の検出を行った。

直接法及び代謝活性化法ともに 1 濃度あたり 2 プレート(陽性対照群は 1 プレート)、初回の試験は 0.18 ~ 20.45mM (5.2 ~ 613.5ppm (w/w)、85 ~ 10,000ppm (v/v))、2 回目の試験は 0.87 ~ 81.8mM (25.9 ~ 2,454 (w/w) ppm、423 ~ 10,000ppm (v/v)) の濃度範囲で行った。NO₂ 濃度は 8ppm 以下であった。

代謝活性化法及び直接法での最高濃度における相対生存率は、初回の試験では 20.45mM (613.5ppm (w/w)、10,000ppm (v/v)) でそれぞれ 94.9 及び 28.6%、2 回目の試験では 81.8mM (2,454ppm (w/w)、10,000ppm (v/v)) で 49.8 及び 11.9% であった。

直接法ではいずれの試験においても、4.23mM (126.5ppm (w/w)、2,062ppm (v/v)) 以上の濃度で濃度依存性のある突然変異頻度の有意な増加がみられた。

代謝活性化法では、初回の試験において 20.45mM (613.5ppm (w/w)、10,000ppm (v/v)) で、2 回目の試験において 40.9mM (1,227ppm (w/w)、10,000ppm (v/v)) 以上の濃度で有意な増加がみられた。

したがって、本試験条件下では NO は代謝活性化法及び直接法のいずれにおいても濃度依存性のある突然変異頻度の増加を示すものと考えられたが、1.92mM (57.5ppm (w/w)、937ppm (v/v)) 以下では作用はみられなかった。

VIII. 製剤学的事項（製剤の安定性）

製剤の安定性の試験結果概要を以下に示す。

保存検体：800ppm NO 製剤

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	安定性試験項目と結果		
				概観（バルブ ^{※2} ）	純度試験 （二酸化窒素）	定量法 （一酸化窒素）
				汚れやバルブの安全性及び機能性に悪影響を及ぼすような破損がない	5ppm 以下	95.0～105.0% (760～840ppm)
長期保存	温度 25℃	36 ヶ月	88 型耐圧金属製密封容器 ^{※1}	規格範囲内	規格範囲内	規格範囲内
加速	温度 40℃	36 ヶ月	88 型耐圧金属製密封容器 ^{※1}	規格範囲内	規格範囲内	規格範囲内
苛酷	温度 55℃	24 ヶ月	88 型耐圧金属製密封容器 ^{※1}	規格範囲内	定量限界未満 ^{※3}	規格範囲内

※ 1：アルミニウム製円筒ボンベ

※ 2：ISO 5145 型ストレートバルブ及び CGA 626 型ストレートバルブ

※ 3：化学発光法にて試験を実施

IX. 取扱い上の注意

本剤は、高圧ガスの状態で充てんされているので、高圧ガス保安法に則り下記のことにご注意すること。

1. 取扱い時の注意

- ・ 容器は転落・転倒、打撃などの衝撃を与えないよう静かに取扱うこと。
- ・ 本剤の有効成分である NO は空気中の酸素と結合し、人体に有害な NO₂ に変化するため、本剤の使用及び保管に際しては換気等に十分注意すること。

2. 保管（貯蔵）時の注意

- ・ 容器は、「高圧ガス容器置場」であることを明示した所定の場所に、充填容器と空容器に区別し、直立させ、固定して保管すること。
- ・ 容器は、直射日光を避け、通風・換気のよいところに貯蔵し、常に 40℃ 以下に保つこと。
- ・ 容器置場には作業に必要な用具以外のものは置かないこと。
- ・ 容器置場には関係者以外の立ち入りを禁止すること。
- ・ 容器は湿気水滴等による腐食を防止する措置を講じること。
- ・ バルブは損傷を防止する措置を講じること。

3. 使用（消費）時の注意

- ・ 本剤使用中の医療従事者への NO 及び NO₂ 曝露について試験が行われ、NO 及び NO₂ 曝露は短時間かつ米国の労働安全衛生局（OSHA）等の基準値より十分に低かったと報告されているが³⁸⁾、本剤投与中室内の換気には十分に注意すること。
- ・ 医療従事者が本剤に暴露すると、胸部不快感、めまい、のどの渇き、呼吸困難、頭痛があらわれることがある。
- ・ 本剤を他の医療用ガスの代わりに使用しないこと。
- ・ 容器が転落、転倒しないようロープ等で固定して使用すること。
- ・ 使用に当たっては、ラベル等により本剤であることを確かめること。
- ・ 使用に先立って、ガス漏れ、その他異常のないことを確認すること。
- ・ NO に適した材質の圧力調整器を使用すること。
- ・ バルブの開閉は静かに行い、使用時は全開にすること。
- ・ バルブ、圧力調整器、一酸化窒素ガス管理システム、呼吸器の回路等、本剤と接触する部分に油脂類、または塵埃等の付着がないことを確かめること。
- ・ パッキン類は所定のものを使用すること。
- ・ パッキン等を破損するおそれがあるため、バルブや継ぎ手を工具等で締めないこと。
- ・ 容器の授受に際しては、あらかじめ容器を管理する者を定め、その者が立会い、容器の記号番号による管理を行うこと。
- ・ 使用後はバルブを閉じ、アウトレットキャップをつけること。
- ・ 使用済みの容器は販売業者が回収するため廃棄しないこと。

4. ガス漏洩時の注意

- ・ 容器からガス漏れのある場合は直ちにバルブを閉じてガスの使用を中止すること。
- ・ 安全弁からのガス噴出の場合は、通風のよい安全な場所に容器を移動すること。

5. 搬送時の注意

- ・ 容器は、直射日光を避け 40℃ 以下に保ち、固定して安全に運搬すること。

X. 包装

[88 型耐圧金属製密封容器]

アルミニウムボンベ（ボンベ内容積 15.7L）

XI. 関連情報

(1) 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）

(2) 貯法・保存条件

40° C 以下

(3) 薬剤取扱い上の注意点

本剤は処方せん医薬品（注意 - 医師等の処方せんにより使用すること）である。

(4) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定のうえ、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。

(5) 同一成分・同効薬

なし

(6) 国際誕生年月

1999 年 12 月

(7) 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008 年 7 月 16 日

製造販売承認番号：22000AMI00004000

(8) 薬価基準収載

対象外

(9) 薬価基準収載医薬品コード（厚生省コード）

2190700G1020

(10) 販売開始年月

2010 年 1 月

(11) 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 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善の効能・効果を追加

(12) 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

(13) 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

未定（再審査期間中）

(14) 長期投与の可否

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

XII. 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) Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, *et al.* Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:628-34.
- 12) Hoskote A, Carter C, Rees P, *et al.* Acute right ventricular failure after pediatric cardiac transplant: predictors and long-term outcome in current era of transplantation medicine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:146-53.
- 13) Yuan N, Amaoutakis GJ, George TJ, *et al.* The spectrum of complications following left ventricular assist device placement. *J Card Surg* 2012;Sep;27 (5) :630-8.
- 14) 社内資料 / 国内第Ⅲ相臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験)
- 15) 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.
- 16) Barst RJ, *et al.* Vasodilator Testing with Nitric Oxide and/or Oxygen in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2010 Jul;31 (5) :598-606.

- 17) 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.
- 18) Hedenstierna G, Högman M, Frostell C, Arnberg H, Sandhagen B. Inhaled nitric oxide prolongs bleeding time in rabbits and humans. *Abstract A657 Anaesthesiology*. 1993; 78: 1.
- 19) Högman M, *et al.* Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit. *Acta Physiol Scand* 1994;151,125-129
- 20) 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.
- 21) 社内資料 / 臨床薬力学試験 (ICR 013402 試験)
- 22) 社内資料 / 復帰突然変異試験 (1303/001-1052)
- 23) 社内資料 / 染色体異常試験 (1303/5-1052)
- 24) 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)
- 25) Wennmalm a, Benthin G, Petersson AS. Dependence of the metabolism of nitric oxide (NO) in healthy human whole blood on the oxygenation of its red cell hemoglobin. *Br J Pharmacol*. 1992;106 (3) :507-8
- 26) Westfelt UN, Benthin G, Lundin S, Stenqvist O, Wennmalm A. Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man. *Br J Pharmacol*. 1995; 114: 1621-4.
- 27) 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.
- 28) Yoshida K, Kasama K. Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Perspect* 1987; 73:201 - 5.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.

- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) Margaret L. Phillips, PhD, Thomas A. Hall, PhD; Krishnamurthy Sekar, MD, Jeanine L. Tomey, MS. Assessment of medical personnel exposure to nitrogen oxides during inhaled nitric oxide treatment of neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 1999; 104 (5) : 1095-100.

XIII. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (資料請求先)

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

外国製造医薬品特例承認取得者

Mallinckrodt Manufacturing LLC (米国)