

審議結果報告書

平成 27 年 8 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アイノフロー吸入用800ppm
[一 般 名] 一酸化窒素
[申 請 者 名] アイノ セラピューティックス エルエルシー
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 25 日（外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）

[審 議 結 果]

平成 27 年 7 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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。

審査報告書

平成 27 年 7 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	アイノフロー吸入用 800ppm
〔一 般 名〕	一酸化窒素
〔申 請 者 名〕	アイノ セラピューティックス エルエルシー 選任外国製造医薬品等製造販売業者 エア・ウォーター株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 12 月 25 日（外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
〔剤形・含量〕	アルミニウムボンベ（15.7 L）中に一酸化窒素を 800ppm 含有する吸入用ガス
〔申請区分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
〔特記事項〕	希少疾病用医薬品（指定番号（26 薬）第 355 号、平成 26 年 11 月 20 日付薬食審査 発 1120 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 7 月 21 日

[販 売 名] アイノフロー吸入用 800ppm
[一 般 名] 一酸化窒素
[申 請 者 名] アイノ セラピューティックス エルエルシー
選任外国製造医薬品等製造販売業者 エア・ウォーター株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 25 日（外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）

[審 査 結 果]

提出された資料から、心臓手術の周術期における肺高血圧に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、低血圧、出血及びメトヘモグロビン血症の発現状況並びに術前投与の患者における安全性等については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

（下線部今回追加）

[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。

（下線部今回追加）

[承認条件] ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
・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。

審査報告 (1)

平成 27 年 5 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アイノフロー吸入用 800ppm
[一 般 名]	一酸化窒素
[申 請 者 名]	アイノ セラピューティックス エルエルシー 選任外国製造医薬品等製造販売業者 エア・ウォーター株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 25 日 (外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[剤形・含量]	アルミニウムボンベ (15.7 L) 中に一酸化窒素を 800ppm 含有する吸入用ガス
[申請時効能・効果]	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

成人及び小児に対する心臓手術の術前、術中及び術後における、肺動脈圧の低下、右室機能改善及び肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	<u>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：</u> ・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。
------------	---

成人及び小児に対する心臓手術の術前、術中及び術後における、肺動脈圧の低下、右室機能改善及び肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療：

- ・小児：本剤は吸入濃度 10ppm で開始し、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。肺動脈圧及び酸素化が適切に維持されている場合、5ppm に減量する。
- ・成人：本剤は吸入濃度 20ppm で開始し、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。肺動脈圧及び酸素化が適切に維持されている場合、5ppm に減量する。
- ・通常、吸入期間は 7 日間までとする。

(下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。また、本申請の申請効能・効果に係る効力を裏付ける試験に関する資料は、既に評価済みであり、さらなる検討の必要はないと判断した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

一酸化窒素（以下、「NO」）は、アセチルコリンによる血管弛緩に関与する内皮由来血管弛緩因子であり、NO 製剤の吸入は肺血管を拡張させる。

本邦ではNO 製剤は、2008 年7月に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」の効能・効果で、「アイノフロー吸入用 800ppm」（以下、「本剤」）として承認されている。2015 年4月現在、本剤は新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全に対する効能・効果で、41 カ国で承認されている。また、「成人、新生児、乳児、幼児、小児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」の効能・効果で、32 カ国で承認されている。

今般、国内臨床試験の結果等に基づき、「成人及び小児に対する心臓手術の術前、術中及び術後における、肺動脈圧の低下、右室機能改善及び肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療」を効能・効果とする、外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会及び日本小児循環器学会より本剤の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省から開発要請がなされた（平成 24 年 4 月 6 日付 医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）。

2. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

新たな試験成績は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

新たな試験成績は提出されていない。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、日本人を対象として実施された第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出され、参考資料として国内外の公表文献等が提出された。

（1）第Ⅲ相試験（CVS-301 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

心臓手術に関連した肺高血圧（以下、「PH」）の日本人患者に対する「アイノフロー吸入用 800ppm」（以下、「本剤」）の安全性及び有効性を検討する目的で非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された（目標症例数：小児（15 歳未満）患者 10 例、成人（15 歳以上 80 歳以下）患者 6 例）。

小児患者では 10ppm、成人患者では 20ppm で本剤の投与が開始され、医師が必要と判断した場合はそれぞれ 20ppm 及び 40ppm までの増量が可能とされた。本剤の投与は臨床的に本剤からの離脱が可能と判断されるまで継続された。なお、本剤からの離脱期間中は、以下の全ての条件を満たすことが確認された。

- 平均体血圧が 15%を超えて低下していないこと

- 動脈血酸素飽和度（以下、「SaO₂」）が 10%を超えて低下していないこと
- 患者の状態が臨床的に安定していること

主な選択基準は、次のいずれかに該当する患者とされた。

- 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 15 歳未満の小児患者（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 発作の既往も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本剤の術前投与を要すると判断した小児患者を含む）
- 先天性心疾患のためグレン手術を予定している 15 歳未満の小児患者
- 先天性心疾患のためフォンタン手術を予定している 15 歳未満の小児患者
- 左心補助人工心臓（以下、「LVAD」）を必要とする重度のうっ血性心不全を有し、LVAD 装着術を予定している 15 歳以上 80 歳以下の成人患者

治験薬の投与を開始する基準は以下のとおりとされた。

[PH を伴うおそれのある先天性心疾患に対する手術を予定している小児患者]

- 修復終了時¹⁾に平均肺動脈圧（以下、「mPAP」）が平均体血圧の 50%超（平均肺体血圧比（Pp/Ps）が 0.5 超）、又は
- 修復終了時¹⁾の mPAP が 25 mmHg 超

[グレン手術を予定している小児患者]

- グレン吻合終了時¹⁾のグレン圧が 18 mmHg 超、又は
- グレン吻合終了時¹⁾に吸入気酸素濃度（以下、「FiO₂」）を 1.0 とした場合に SaO₂ が 70%未満

[フォンタン手術を予定している小児患者]

- 血管吻合終了時¹⁾の中心静脈圧（以下、「CVP」）が 15 mmHg 以上（fenestration を有する場合は 13 mmHg 以上）

[術前投与を行う小児患者]

- 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 発作の既往も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本剤の術前²⁾投与を要すると判断した 15 歳未満の患者

[LVAD 装着術を予定している成人患者]

- LVAD 装着後、心肺バイパス初回離脱直後の CVP が 15 mmHg 以上又は mPAP が 25 mmHg を超え、かつ上記に加え心拍出量の低値を認める場合、もしくは
- 十分な循環血流量が保持されているにも係わらず人工心肺装置からの離脱が出来ない場合

治験薬が投与された 18 例（小児患者 12 例（グレン手術 2 例、フォンタン手術 5 例、その他の先天性心疾患手術 3 例、術前投与 2 例）、成人患者 6 例（いずれも LVAD 装着術））全例が安全性

¹⁾ 心肺バイパスからの初回離脱後かつヘパリン中和前までの期間の 1 時点。心肺バイパスを使用しないグレン手術又はフォンタン手術では、血管吻合後（静脈系と肺動脈）かつヘパリン中和前までの期間の 1 時点。

²⁾ 病棟もしくは集中治療室での手術を前提とした人工呼吸用の挿管後、又は手術室での麻酔導入後で心肺バイパス開始までの期間の 1 時点。

解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が有効性の主要な解析対象とされた。術前投与 2 例について、これらの患者においては手術が予定されていたが、治験期間中に手術は行われなかった。なお、1 例は本剤が約 1 時間投与され、投与日の約 2 ヶ月後にフォンタン手術が行われた。1 例は本剤が約 1 時間投与され、投与日の 6 日後に根治術が行われた。

小児患者では 4 例（フォンタン手術患者 2 例、術前投与患者 2 例）が 20ppm に増量したが、成人患者では増量した患者はいなかった。

有効性について、小児患者における主要評価項目とされた補正 CVP³⁾ 及び動脈血酸素分圧（以下、「PaO₂」）/FiO₂ 比のベースラインから投与開始 24 時間後（24 時間後より前に本剤からの離脱を開始した場合は最終評価時）までの変化量は表 1 のとおりであった。

表 1：小児患者におけるベースラインから投与開始 24 時間後までの
補正 CVP 及び PaO₂/FiO₂ 比の変化量（FAS）

	ベースライン 平均値±標準偏差 中央値（範囲）	最終評価時 ^a 平均値±標準偏差 中央値（範囲）	変化量 平均値±標準偏差 中央値（範囲）
補正 CVP（mmHg）			
先天性心疾患手術患者（3 例）	12.3±1.15 13.0（11～13）	10.0±1.00 10.0（9～11）	-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）	13.0±1.41 13.0（12～14）	-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）	14.2±1.64 15.0（12～16）	-3.2±1.30 -4.0（-4～-1）
術前投与患者（2 例）	9.5±2.12 9.5（8～11）	9.0±1.41 9.0（8～10）	-0.5±0.71 -0.5（-1～0）
PaO ₂ /FiO ₂ 比			
先天性心疾患手術患者（3 例）	171.33±85.822 130.00（114.0～270.0）	340.00±10.897 345.00（327.5～347.5）	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）	67.05±18.880 67.05（53.7～80.4）	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）	232.56±106.739 246.70（63.8～353.3）	-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）	270.95±34.295 270.95（246.7～295.2）	18.30±36.628 18.30（-7.6～44.2）

a：投与開始 24 時間後又は 24 時間後より前に本剤からの離脱を開始した場合は最終評価時

また、成人患者における主要評価項目とされた mPAP 及び PaO₂/FiO₂ 比のベースラインから投与開始 24 時間後（24 時間後より前に本剤からの離脱を開始した場合は最終評価時）までの変化量は表 2 のとおりであった。

³⁾ 補正 CVP（mmHg）＝実測値（mmHg）－[0.5×（呼吸終末陽圧）/1.36]（呼吸終末陽圧が 10 cmH₂O 未満の場合は補正を不要とした。）

表 2：成人患者におけるベースラインから投与開始 24 時間後までの
mPAP 及び PaO₂/FiO₂ 比の変化量 (FAS)

	ベースライン (6 例)	最終評価時 ^a (6 例)	変化量 (6 例)
mPAP (mmHg)			
平均値±標準偏差	23.78±4.656	17.78±2.905	-6.00±6.686
中央値 (範囲)	25.50 (15.3～27.7)	17.85 (13.3～21.0)	-7.00 (-14.4～5.4)
PaO ₂ /FiO ₂ 比			
平均値±標準偏差	323.17±115.590	315.63±124.644	-7.53±95.856
中央値 (範囲)	279.00 (214.0～473.0)	335.00 (97.0～431.0)	2.65 (-138.0～104.5)

a：投与開始 24 時間後又は 24 時間後より前に本剤からの離脱を開始した場合は最終評価時

安全性について、有害事象は小児 33.3% (4/12 例)、成人 66.7% (4/6 例) に認められ、認められた有害事象は、処置による疼痛 (小児 0 例、成人 2 例、以下同順)、出血 (0 例、1 例)、気胸 (0 例、1 例)、口唇水疱 (0 例、1 例)、血液量減少症 (1 例、0 例)、高炭酸ガス血症 (1 例、0 例)、血中ブドウ糖増加 (1 例、0 例)、中心静脈圧上昇 (1 例、0 例)、過剰塩基減少 (1 例、0 例)、術後発熱 (1 例、0 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例 (小児 1 例：血液量減少症・血中ブドウ糖増加、成人 2 例：出血、気胸) に認められた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、成人で 1 例 (出血) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 公表文献等における臨床報告

1) 海外での報告

参考資料として、欧州での承認申請に使用した海外試験 (公表文献)、企業主導試験及び欧州での承認後に文献検索により特定された試験の成績が提出された。提出された試験資料は下記のとおりである。

【提出された資料】

・小児患者

5.4-133: Miller O et al. *Lancet* 356: 1464-1469, 2000

5.4-134: Russell I et al. *Anesth Analg* 87: 46-51, 1998

5.4-135: Day R et al. *Ann Thorac Surg* 69: 1907-1912, 2000

5.4-136: Morris K et al. *Crit Care Med* 28: 2974-2978, 2000

5.4-137: Cai J et al. *Ann Thorac Surg* 86: 882-888, 2008

5.4-138: Goldman A et al. *Ann Thorac Surg* 60: 300-305, 1995

5.4-139: Kirbas A et al. *Cardiol J* 19: 387-394, 2012

5.4-140: Loukanov T et al. *Clin Res Cardiol.* 100: 595-602, 2011

5.4-141: Stocker C et al. *Intensive Care Med* 29: 1996-2003, 2003

5.4-128: Wessel D et al. *Circulation* 88: 2128-2138, 1993

5.3.4.2-1: INOT22 試験総括報告書⁴⁾

- ・成人患者

- 5.4-142: Fattouch K et al *J Card Surg* 20: 171-176, 2005
5.4-143: Fattouch K et al. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 7: 119-123, 2006
5.4-144: Gianetti J et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 44-50, 2004
5.4-145: Schmid E et al. *Anesth Analg* 89: 1108-1115, 1999
5.4-146: Winterhalter M et al *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22: 406-413, 2008
5.4-147: Solina A. et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14: 12-17, 2000
5.4-148: Solina A. et al. *J Clin Anesth* 13: 281-286, 2001
5.4-149: Ardehali A et al. *Transplantation* 72: 638-641, 2001
5.4-151: Rajek A et al. *Anesth Analg* 90: 523-530, 2000
5.4-153: Argenziano M et al. *Ann Thorac Surg* 65: 340-345, 1998
5.3.5.1-1: INOT41 試験総括報告書
5.4-150: Kieler-Jensen N et al. *J Heart Lung Transplant* 13: 366-375, 1994⁴⁾
5.4.-131: Lepore J et al. *J Heart Lung Transplant* 24: 1950-1956, 2005⁴⁾
5.4.-152: Radovancevic B et al. *J Heart Lung Transplant* 24: 690-695 2005⁴⁾

2) 国内での報告

国内での臨床使用に関する報告として提出された報告のうち、主な報告は下記のとおりである。

【提出された資料】

- ・小児患者

- 5.4-111: 藤井毅郎ら. *東邦医学会雑誌* 46: 367-376, 1999
5.4-80: 厚美直孝ら. *日本胸部外科学会雑誌* 44: 2123-2129, 1996
5.4-81: 厚美直孝ら. *胸部外科* 49: 729-732, 1996
5.4-102: 中津太郎ら. *胸部外科* 58: 1136-1139, 2005
5.4-115: 山本和男ら. *新潟医学会雑誌* 110: 577-583, 1996
5.4-82: 池田恵ら. *ICU と CCU* 18: 1193-1197, 1994
5.4-90: 川端広憲ら. *日本小児麻酔会誌* 11: 148-151, 2005
5.4-107: 広岡一信ら. *茨城県農村医学会雑誌* 12: 11-13, 1999
5.4-52: Matsui J et al. *Artif Organs* 21: 17-20, 1997
5.4-74: Yoshimura N et al. *Surg Today* 35: 31-35, 2005

- ・成人患者

- 5.4-119: 渡辺泰彦ら. *日本臨床麻酔学会誌* 17: 181-187, 1997
5.4-62: Takaba K et al. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 52: 257-260, 2004

⁴⁾ 本申請効能・効果に係る患者を対象とした報告ではない（肺血管反応性の検査のために一酸化窒素を投与）。

- 5.4-106: 濱本浩嗣ら. *胸部外科* 53: 384-386, 2000
5.4-83: 今中和人ら. *胸部外科* 51: 403-405, 1998
5.4-99 田中馨ら. *大阪医科大学雑誌* 62: 12-23, 2003

・小児及び成人患者

- 5.4-73: Yahagi N et al. *Artificial Organs* 22: 886-891, 1998

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、心臓手術の周術期の PH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、原疾患及び術式も考慮して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の対象となる先天性心疾患に対する心臓手術として、二心室修復術及び単心室治療（フォンタン循環）が挙げられる。二心室修復術の対象となる主な疾患は、ファロー四徴症及び両大血管右室起始症であり、主な手術としては、ラステリ手術及び右室流出路形成術が挙げられる。単心室治療の対象となる主な疾患は、三尖弁閉鎖症、両大血管右室起始症、肺動脈弁閉鎖症、左心低形成症候群、両房室弁左室挿入、両房室弁右室挿入及び両大血管左室起始症であり、主な手術としては、フォンタン手術及びグレン手術が挙げられる。また、その他の手術及び主な対象疾患として、心臓移植術（拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症による重症心不全、虚血性心疾患）、LVAD 装着術（重症心不全）及び弁置換・形成術（僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症）についても本剤の投与対象となると考える。

本剤等の一酸化窒素（以下、「NO」製剤）の吸入投与は、中等症又は重症の PH を有する患者、もしくは先天性心疾患の修復術後早期に肺動脈圧（以下、「PAP」）が上昇している不安定な患者に対して推奨されており（Shekerdemian L et al. *Heart* 95: 1286-1296, 2009）、American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) ガイドライン 2009 年版 (McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1573-1619, 2009) では、冠動脈血行再建術、弁修復術及び置換術、機械的補助循環装置装着術及び心臓移植等の手術を施行する患者に、NO 製剤を投与したところ、PAP、全身動脈圧（SAP）及び心係数が改善したこと、弁手術、心室補助装置装着術及び心臓移植の後で PH を呈した患者においても NO 製剤の投与により同様のベネフィットが示されたことから、NO 製剤の投与は心臓手術に関連した PH の治療に有効な方法とされており、心臓手術に関連した PH に対する効果的な短期療法として NO 製剤の吸入療法を推奨している。さらに、European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) /European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA) による NO 製剤の吸入療法に関する European expert recommendations (Germann P et al. *Intensive Care Med* 31: 1029-1041, 2005) では、心臓移植に対する広範な経験を有する複数の施設で、肺血管抵抗（以下、「PVR」）上昇に伴うあらゆる心臓移植に対する標準治療の一つとして NO 製剤が使用され推奨されていること、LVAD の心拍出量が不十分で通常治療では効果不十分な PH 患者において、NO 製剤の投与は肺血行動態を改善し、右室及び LVAD 心拍出量を改善する効果があると考えられるため、現在の臨床状況では血管拡張療法の中でも特に NO 製剤の投与を考慮することが推奨されていること、臨床経験より、急性右室機能不全及び PVR 上昇がみられた患者に対し、心臓

手術の術中又は術後に NO 製剤を使用すると血行動態が改善する可能性が示唆されていることが記載されている。

心臓手術に伴い発生した PH の治療において、PAP の急上昇のリスクを回避するため、適切な酸素化維持、換気の適性化及び負荷の軽減を行うことが従来からの対策として行われており、低酸素血症、高炭酸ガス血症及びアシドーシスを予防するとともに、PAP を上昇させる薬剤を用いないことが PAP の上昇を最小限にするために基本的で重要な対策である。手術中に PH が発生した場合は、NO 製剤以外には肺での局所作用に限定して使用できる薬剤はなく、他の薬物治療として、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム水和物やプロスタグランジン E₁（以下、「PGE₁」）製剤等の血管拡張剤、ホスホジエステラーゼ-5（以下、「PDE-5」）阻害剤が使用される場合があるが、いずれも全身の血圧を低下させることが NO 製剤と異なる。また、これらの薬剤が NO 製剤と併用されることは多くない。本剤は、全身血圧の低下を生じず、肺血管系を拡張するため、小児及び成人患者における心臓手術に伴う重篤な PH の緊急治療に有用と考える。

機構は、以下のように考える。吸入用 NO 製剤は、肺局所における即効性の肺血管拡張作用を有しており、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療開始前に行われる急性血管反応試験において使用される吸入ガス製剤である（2013 年 12 月に公表された第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムの推奨治療アルゴリズム（Galiè et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013）、小児期心疾患における薬物療法ガイドライン（循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告））。本剤は、申請者が提示したような先天性心疾患における二心室修復及び単心室治療（フォンタン循環）、並びにその他の手術（心臓移植術、LVAD 装着術、弁置換・形成術）における周術期の PH に用いられる薬剤として位置付けられるものと考えられる。成人の各種心臓手術及び先天性心疾患における二心室修復術の周術期に発現した PH に対しては、本剤の投与により、肺血管拡張作用により肺血流量が増加し左心系への流入血流増加、心拍出量の増加が期待される。また、単心室治療の血行動態においては、二心室修復術の場合と同様の肺血流量増加、中心静脈圧の低下、及び右左シャントの減少による酸素化の改善が期待される。本剤の対象となる術式でのいずれの病態においても、本剤投与により心拍出量が増加し、血圧の維持が可能となる。さらに、手術中や集中治療室での周術期管理においては、患者の状態は変化しやすく容易に致死的な状況に陥るため速やかな対処が必要となることから、吸入投与で即効性のある本剤を使用することで適切な血行動態を維持することができると考えられる。

以上より、本剤は、小児及び成人における心臓手術の周術期管理において重篤な PH を発現した場合、緊急治療に用いることが可能な薬剤として位置付けられるものであり、同様の位置付けで利用できる他の薬剤は本邦に存在しないことから、医療現場に提供する意義は高いと判断する。

（2）外国人における試験成績等の利用について

機構は、本剤の臨床データパッケージは、海外臨床試験や公表文献等も用いて構成されており、本剤の有効性及び安全性についてはそれらの情報も用いて説明されていることから、外国人を対象とした臨床試験成績等を日本人での有効性及び安全性の説明に利用可能と考える理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。内因性民族的要因について、本剤は吸入用ガスとして投与されて肺に直接到達し、迅速かつ局所的に血管拡張作用等の薬理作用を発現した後には速やかに不

活化するため、薬物動態学的な観点からは民族的要因による影響を受けないと考えられる。外因性民族的要因について、心臓手術時の PH の治療法を含めた医療環境等に大きな差はないものと考えられる。したがって、日本人集団及び外国人集団で本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性がある外因性及び内因性民族的要因の差異はなく、外国人を対象とした臨床試験成績等を日本人での本剤の安全性及び有効性の説明に利用することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。外因性民族的要因について、心臓手術や周術期管理において発現した PH に対する治療アプローチは、国内外のガイドライン、成書及び文献の記載を考慮しても、国内外で大きな差異はないと考えることから、外因性民族的要因について有効性及び安全性の評価に影響を与えるような国内外差はないものとする。内因性民族的要因の検討については、周術期の PH の発現頻度に関する国内外の異同は不明であるが、本剤の吸入投与による作用発現の機序は、申請者の説明にあるように国内外で同様と考えられる。また、吸入された NO は肺血管から血中に移行すると、速やかに不活化されるため、血中 NO 濃度を直接測定することは困難であるが、血中 NO 濃度の代替指標であるメトヘモグロビン（以下、「MetHb」）濃度は、国内外で大きな差異は認められておらず（本剤の既承認時資料）、薬物動態の観点からも、有効性及び安全性の評価に影響を与えるような国内外差はないものとする。以上より、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価する際に、海外臨床試験成績や公表文献等も参考とすることは可能と判断する。

(3) 有効性について

1) 国内臨床試験における評価項目について

機構は、国内臨床試験において主要評価項目を、成人患者では mPAP 及び $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比、小児患者では補正 CVP 及び $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 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）までの変化量とした根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。主要評価項目の選択にあたり、検査の侵襲度も勘案して、収集可能かつ最適と考えられる血行動態に関する指標を選択した。成人では、ほとんどの症例で肺動脈カテーテルの留置が可能と考えられ、PAP の低下は、本剤の生理学的有用性を直接的に表す最適の指標であると考えた。小児については、全例では肺動脈カテーテルを留置しないと考えられたため、収集可能かつ最適な血行動態に関する指標は、CVP 及びグレン圧と考えた。さらに、CVP 測定時の呼気終末陽圧（以下、「PEEP」）の影響を排除すべきと判断し、CVP 補正の方法として広く用いられている補正式（Pierson DJ et al. *Clinical respiratory medicine* 2nd edition 189-209, 2004）を用い、PEEP が 10 cmH₂O 以上の場合にのみ、補正 CVP (mmHg) = 実測値 (mmHg) - $[0.5 \times (\text{PEEP}/1.36)]$ とし、主要評価項目としては、補正 CVP を用いることとした。また、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比は、酸素化の改善を直接的かつ高感度に示す指標であるだけでなく、肺循環の改善及び肺毛細血管床内の換気血流比 (V/Q) の改善を反映する指標でもあり、収集が容易でかつ客観的な指標であることから、成人及び小児の主要評価項目として設定した。

主要評価項目の評価時期については、本剤は成人及び小児の心臓手術に伴う重度 PH の急性期管理における治療の選択肢とされており（Germann P et al. *Intensive Care Med* 31: 1029-1041, 2005、McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1573-1619, 2009）、既承認効能・効果（新生児の PH を伴う低酸素性呼吸不全の改善）での投与と比較して、心臓手術の周術期での投与における投与期

間は短いと考え、患者が本剤投与を受けている状態、又は抜管及び離脱の遅延による想定外の影響を受けることなく本評価を実施できる状態で本剤の血行動態に対する影響を評価するため、24 時間後（又は最終評価時）の有効性を評価することとした。

機構は、以下のように考える。成人心臓手術及び小児先天性心疾患における二心室修復術の周術期に発現した PH では、PAP が上昇し、その結果として左心系への流入血流量の減少、心拍出量の低下が生じ、血圧が維持できない状況に陥る。以上を考慮すると、本剤の有効性を評価するにあたり、術中及び術後に肺動脈にカテーテルを留置可能な成人では PAP を直接測定したことは妥当である。また、PAP の上昇は、右心系の負荷となり CVP の上昇をきたすことから、肺動脈へのカテーテル留置が困難な小児の場合は、PAP の代替指標として CVP を設定したことは妥当である。なお、小児先天性心疾患における単心室治療においては、グレン手術では上大静脈を肺動脈に吻合、フォンタン手術では上大静脈及び下大静脈を肺動脈に吻合しており、静脈還流が右心室を経由せずに肺動脈に到達するため、胸腔内圧の影響が大きい。そのため、陽圧呼吸時には胸腔内圧が上昇、静脈還流量が減少し CVP が高値となることを考慮し、PEEP の影響を排除するために補正式（Pierson DJ et al. *Clinical respiratory medicine 2nd edition* 189-209, 2004）を用いて補正 CVP を評価したことは妥当である。また、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比は侵襲なく酸素化の改善を客観的に示す指標であり、これを主要評価項目と設定したことは妥当である。

2) 本剤の有効性について

機構は、国内臨床試験の主要評価項目とされた各パラメータのベースライン値及び変化量の意義等が、病態によって異なる可能性もあることから、本剤の有効性について、患者背景も考慮して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児患者では、本剤投与後、補正 CVP は速やかな低下がみられた（ベースラインから投与 4 時間後又は最終評価時までの変化量（平均値±標準偏差及び中央値（範囲）、以下同様）は、それぞれ -5.0 ± 1.00 及び -5.0 （ $-6 \sim -4$ ）mmHg 又は -3.1 ± 2.15 及び -3.0 （ $-8 \sim 0$ ）mmHg）。一方で、平均体血圧については、本剤の投与後に顕著な低下は認められなかった。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比については、ベースラインから最終評価時に上昇した症例が 7/12 例（先天性心疾患手術を受けた患者 3 例、グレン手術を受けた患者 1 例、フォンタン手術を受けた患者 2 例、術前投与患者 1 例）で、低下は 5/12 例（グレン手術を受けた患者 1 例、フォンタン手術を受けた患者 3 例、術前投与患者 1 例）であった。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比のベースラインから最終評価時までの変化量は、 35.49 ± 99.215 及び 11.70 （ $-123.3 \sim 233.5$ ）と、ばらつきが認められたが、医師による全般的有効性評価では 7/12 例で「著明改善」又は「改善」と判断された。小児患者において術式毎に有効性（補正 CVP のベースラインから最終評価時までの変化量）を検討したところ、グレン手術を受けた患者 2 例では -6.5 ± 2.12 及び -6.5 （ $-8 \sim -5$ ）mmHg、フォンタン手術を受けた患者 5 例では -3.2 ± 1.30 及び -4.0 （ $-4 \sim -1$ ）mmHg、その他の先天性心疾患に対する手術を受けた患者 3 例では -2.3 ± 0.58 及び -2.0 （ $-3 \sim -2$ ）mmHg であり、いずれの術式においても補正 CVP に改善がみられた。術前投与の 2 例では -0.5 ± 0.71 及び -0.5 （ $-1 \sim 0$ ）mmHg であり、補正 CVP に変化はなかったが、1 例では PVR が低下し、もう一例では $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比の増加、mPAP の低下、動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）の増加を認めた。

成人患者は全例（6例）が LVAD 装着術を受けた患者であり、本剤投与後、PAP の低下及び CVP の改善が認められた一方で、平均体血圧の低下は認められなかった。mPAP のベースラインから投与 1 時間後までの変化量は、 -10.08 ± 8.708 及び -13.70 ($-20.7 \sim 0.4$) mmHg と速やかな低下がみられ、最終評価時までの変化量は -6.00 ± 6.686 及び -7.00 ($-14.4 \sim 5.4$) mmHg であった。ベースラインの PVR が測定できた 2 例では、いずれも投与 4 時間後に PVR の低下が認められたが、その後投与 24 時間後に上昇した。PaO₂/FiO₂ 比のベースラインから最終評価時までの変化量は、 -7.53 ± 95.856 及び 2.65 ($-138.0 \sim 104.5$) であり、患者毎にばらつきが認められたが、医師による全般的有効性評価では全例が「著明改善」又は「改善」と評価された。

国内臨床試験では、小児及び成人のいずれにおいても、本剤の投与により肺血流量が増加した患者や、酸素化が改善された患者が認められており、これまでに文献等で得られている結果と一致した結果が得られた。本剤投与により PAP 及び CVP の選択的な低下が認められたが、平均体血圧の低下は認められなかった。試験期間を通して、PH に対するレスキュー薬⁵⁾の投与を受けた患者、PH のリバウンド現象や MetHb 値の上昇を認めた患者、予定外の循環補助装置の使用を必要とした患者も認められなかった。以上より、日本人患者における本剤の安全性が示され、本剤投与により臨床的に意味のある改善をもたらすことが示されたと考える。

さらに、申請者は、国内臨床試験以外の公表文献等を基に、本剤の有効性について以下のように説明した。海外の臨床試験や公表文献において、心臓手術に関連した PH が認められた小児又は成人患者に対して NO 製剤を投与した結果、PAP 及び PVR の低下、右室機能（駆出率）改善及び酸素化改善がみられ、中心血行動態を改善させることが示されており、本邦においても、NO 製剤を心臓手術に関連した PH に使用した報告がある（「＜提出された資料の概略＞（2）公表文献等における臨床報告」の項参照）。さらに、国内外のガイドラインにおいては、以下に示すとおり NO 製剤の有効性を支持するような記載があることも考慮すると、心臓手術に関連した PH に対する本剤の有効性は期待できると考える。

①日本のガイドライン

i) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版（日本麻酔科学会 2009）

適応に関して、海外で NO 製剤の使用が報告あるいは提案されている疾患として、「先天性心疾患の術中術後の肺高血圧症」及び「心移植もしくは肺移植の術中術後の肺高血圧症」が記載されている。

② 海外のガイドライン、教科書

i) Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations (Germann P et al. *Intensive Care Med* 31: 1029-1041, 2005)

- 心臓手術中の PH：「臨床経験から、急性右心室機能障害及び PVR の上昇が確認された患者には、心臓手術の術中又は術後に NO 製剤を用いることで血行動態が改善する可能性があることが示唆されている」と記載されている。

⁵⁾ PH のコントロールが困難であり、緊急の必要性が生じた場合のみ、PDE-5 阻害剤、PGI₂ 製剤、PGE₁ 製剤新規投与又はこれらの薬剤の増量を可能とし、その場合をレスキュー薬の投与と規定した。

- LVAD 装着：「既存の治療方法では PH と LVAD 流量低下の改善が難しい患者においても NO 製剤が血行動態の改善に有効であり、このような患者に対しては血管拡張治療として NO 製剤を推奨する」と記載されている。
- 心臓移植：「心臓移植の広範な経験があるいくつかの施設が、PVR の上昇と関連がある全ての心臓移植手順に、標準療法の一環として NO 製剤を使用し推奨している」と記載されている。

ii) ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension (McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1573-1619, 2009)

NO 製剤は、心臓手術により発症した PH に対する短期的治療法として有効であると記載されている。

iii) Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery (McGraw-Hill Medical 2007)

小児心臓手術の管理の項で、心臓手術後の合併症である PH の治療方針の記載に、一般的に使用される肺動脈血管拡張剤の一つとして NO 製剤が挙げられている。

iv) Heart Transplantation (Churchill Livingstone 2002)

右室機能不全に付随して起こる著しい PH では、まず肺血管抵抗を減少させなければならない。NO 製剤は、全身血管抵抗に影響せずに肺血管抵抗を下げる最も特異的で顕著な効果がある薬剤であると記載されている。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、小児の先天性心疾患における主要評価項目のひとつである補正 CVP のベースラインから最終評価時までの変化量の平均値は、グレン手術を受けた患者 2 例では-6.5 mmHg、フォンタン手術を受けた患者 5 例では-3.2 mmHg、その他の先天性心疾患手術を受けた患者 3 例では-2.3 mmHg であり、補正 CVP の改善がみられた。成人における主要評価項目のひとつである mPAP のベースライン時から最終評価時までの変化量の平均値は-6.00 mmHg であり、改善を示していた。また、小児の先天性心疾患手術及び成人の心臓手術のいずれの場合も、本剤投与により体血圧を低下させることなく血行動態が改善されたものと考えられる。

一方、同じく主要評価項目とされた $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比のベースライン時からの最終評価時までの変化量の平均値については、成人では減少しており、小児では増加していた。被験者毎の成績については、小児及び成人のいずれについても増加した症例と減少した症例の両方が認められ、被験者間のばらつきが極めて大きかった。各パラメータが改善傾向に変化しなかった症例について、原因を特定するには至らなかったが、mPAP、補正 CVP 等の他の評価項目について可能な限り評価し、試験に組み入れられた被験者の個別の成績も加味した結果、本剤による血行動態の改善効果が示唆されていると判断することに大きな問題はないと考えられる。

さらに、海外臨床試験及び国内外におけるガイドライン等での記載状況や文献報告等を踏まえると、心臓手術の周術期の PH における本剤の血行動態の改善効果は、小児及び成人ともに期待できると考える。ただし、術前投与に対する本剤の有効性については、次項「3) 術前投与における有効性について」で議論することとする。

本剤の有効性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 術前投与における有効性について

本申請に際し、国内臨床試験において、本剤を術前に投与された患者（2例）は、治験期間中に手術は行われなかったことから、機構は、国内臨床試験において、術前に本剤を投与され、有効性及び安全性を評価できる症例はないと考える。

申請者は、術前投与について、以下のように説明した。国内臨床試験において、本剤を術前に投与された患者（2例）は、治験期間中に手術は行われなかった。また、術前投与に対する本剤の有効性及び安全性についての報告はないが、呼吸器感染症に伴い PH を発生し本剤の緊急的投与を必要とする患者等、術前に本剤の投与が必要となる患者が稀ではあるが存在し、肺血管を拡張するという本剤の作用機序、国内外の臨床試験及び文献等で示された術中及び術後投与での本剤の有効性及び安全性を考慮すると、本剤の術前投与は術中又は術後投与と同様に有効性及び安全性が期待できると考えられる。術前の投与については、術中や術後と比べると稀ではあるものの、医療現場から、安全に手術を実施する上で重要不可欠であるとの要望があることも考慮すると、本剤の術前投与も可能と判断することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験から本剤の術前投与における有効性及び安全性を評価できず、術前投与の有用性を示唆する文献もないことから、術前投与の有効性及び安全性に関するデータは十分とはいえない。しかしながら、医療現場においては、稀ではあるものの術前に呼吸器感染等を契機に PH が悪化して急激に重篤な状況に陥るような患者が存在し、緊急治療として本剤を投与する場合が想定されるが、そのような患者を臨床試験に組み入れることは困難であったことは理解できる。国内臨床試験において心臓手術の術中及び術後に発生した PH に対する本剤の有効性は示唆されており、術前投与についても本剤の作用機序を考慮すれば一定の有効性及び安全性が期待できることから、術前患者についても本剤の投与対象に含めることは可能と判断する。ただし、術前投与に関するエビデンスは十分とはいえないことから、安全性に配慮し、真に本剤の投与が必要と想定される患者に対して慎重に投与すべきであり、製造販売後に術前投与に関する情報を収集する必要がある。以上の機構の判断の妥当性、及び術前投与に関する注意喚起の方法については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

(4) 安全性について

1) 血圧低下

機構は、心臓手術における本剤投与時の低血圧に対する注意喚起の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験では低血圧は認められなかった。また、特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症又は PH を伴う先天性心疾患患者（4 週～18 歳）を対象として、NO 製剤を単独又は酸素と併用吸入投与し、肺血管反応検査に対する有用性を検討することを目的に、申請者が実施した海外臨床試験（INOT22 試験、NO 製剤の投与量：80ppm）では、低血圧は 1.6%（2/124 例）に認められた。また、心肺バイパスを伴う LVAD 装着術を予定している患者（18 歳以上）を対象に、申請者が実施した海外臨床試験（INOT41 試験、NO 製剤の投与量：40ppm）

では、低血圧は、NO 製剤群 1.4% (1/69 例)、プラセボ群 0% (0/68 例) に認められた。現行の本邦の添付文書では欧米の添付文書と同様に低血圧を副作用の一つとして挙げており、海外臨床試験成績での低血圧の発現率も考慮すると、低血圧に対する追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。吸入された NO は全身循環へ移行すると不活化されるが、NO 自体は血管拡張作用を有すること、手術中及び手術直後は血行動態が変動しやすく、その結果重篤な状況に陥る可能性もあることを考慮すると、本剤投与時には血圧低下に対して十分な注意が必要である。一方、周術期管理を行う上で、手術室、集中治療室等では体血圧を含む様々な血行動態指標がモニタリングされており、適切な対処が可能な状況であることが想定されること、国内外の臨床試験成績から、既承認効能・効果における注意喚起にさらなる追加が必要と考えられるような事象は認められていないことから、現行の添付文書において適切に注意喚起されているものと判断する。

2) 出血

機構は、国内臨床試験で重篤な有害事象として出血が認められていること等から、心臓手術における本剤使用時の出血の重症化に対する追加の注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験では、成人患者 1 例に重篤な有害事象として出血が認められ、治験薬との関連は否定されなかった。当該患者は 41 歳男性で、人工心臓植込み術、三尖弁輪形成術の術中に本剤の投与を開始し、投与開始約 10 時間後にポンプポケットからの出血が認められた。本剤の投与は継続され、開胸止血及び輸血等で対応し、9 日後に回復した。また、INOT22 試験では、先天性心疾患患者 91 例中 1 例 (1.1%) で口腔内出血が認められ、INOT41 試験では、NO 製剤群 4.3% (3/69 例)、プラセボ群 4.4% (3/68 例) で出血が認められた。米国添付文書では出血について特段注意喚起されておらず、欧州の添付文書には、本剤の血小板への影響について「特別な警告と使用上の注意」として記載されているが、これは非臨床試験の結果 (Högman M et al. *Acta Physiol Scand* 151: 125-129, 1994) に基づく記載である。本邦の添付文書では、副作用の項において国内臨床試験で認められた副作用として出血を記載している。以上のことを考慮すると、出血に対する追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験においては、成人患者 1 例において重篤な有害事象として出血が認められたが、INOT41 試験では、プラセボと比べて NO 製剤投与時に出血が増加する傾向は認められていない。海外臨床試験における出血性事象の発現状況、海外添付文書における注意喚起の状況も考慮すると、現時点では出血に関する追加の注意喚起が必要とまではいえないが、国内での心臓手術時の出血リスクに関しては、極めて情報が少なく、NO 製剤は血管拡張作用を有すること、動物モデルでは NO による出血時間の延長も報告されている (Högman M et al. *Acta Physiol Scand* 151: 125-129, 1994) ことを考慮すると、出血について製造販売後に適切に情報収集する必要がある。

3) MetHb 血症

機構は、申請効能・効果の対象患者では、既承認効能・効果の対象患者よりも高用量の本剤が使用される可能性があることも考慮し、心臓手術における本剤投与時の MetHb 血症に対する追加の注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験及び海外の公表文献等（＜提出された資料の概略＞（2）1）海外での報告）において、MetHb 血症に関連する有害事象を発現した症例は 1 例のみであり、8%の血中 MetHb 濃度が観察されたとの報告（Goldman A et al. *Ann Thorac Surg* 60: 300-305, 1995）であった。血中における MetHb の形成は既承認効能・効果に特異的なことではなく、本剤の用量増加とともに血中 MetHb 濃度が増加することから、申請効能・効果に対する投与においても既承認効能・効果に対する投与時と同様に、吸気中 NO 濃度、吸気中二酸化窒素（以下、「NO₂」）濃度、PaO₂、血中 MetHb 濃度をモニターしながら投与するよう注意喚起することで、対応可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤使用時の MetHb 血症のリスクに関して、国内臨床試験等で、特にリスクが高いことを示唆する結果は認められていないが、心臓手術においては、既承認時よりも高用量が投与される可能性があることも考慮すると、潜在的にリスクが高まるおそれがあり、国内臨床試験で最大用量まで使用されていないことから、製造販売後は十分な注意が必要と考える。本剤使用中は、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO₂ 濃度、PaO₂、血中 MetHb 濃度について、モニタリングがなされていると考えられることから、MetHb 濃度の上昇があれば投与を中止する等、適切な対応を講じる必要がある。これらの注意は既承認効能・効果と同様であり、同様の注意喚起を心臓手術時の使用においても徹底する必要があると考える。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。本剤投与時の血圧低下、出血及び MetHb 血症については、1）～3）で述べたとおりである。その他の有害事象については、国内臨床試験の有害事象発現状況から新たな注意喚起の追加が必要となるような有害事象は認められておらず、現時点では、現行の添付文書で対応可能と考える。一方で、国内臨床試験で検討された症例は極めて限られており、製造販売後に想定される患者集団を網羅しているとは言えないこと、心臓手術に関連する PH に係る対象患者は、既承認効能・効果とは対象患者の背景も異なり、既承認効能・効果における用法・用量よりも高用量が投与される可能性があることも考慮すると、製造販売後調査において、副作用の発現状況や副作用の発現に関連すると思われる患者背景等について適切に情報収集し、新たな知見が得られた際には医療現場に情報提供する必要があると考える。

（5）効能・効果及び対象患者について

申請時効能・効果は「成人及び小児に対する心臓手術の術前、術中及び術後における、肺動脈圧の低下、右室機能改善及び肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療」とされていた。

機構は、国内臨床試験において、小児では一部の先天性心疾患に対する手術、成人では LVAD 装着術における PH に対する本剤の有効性及び安全性のみが評価されたことも考慮した上で、効能・効果において心臓手術の術式を限定しないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。弁形成術及び置換術を受ける弁疾患、心肺移植並びに国内臨床試験の選択基準に合致しなかった先天性心疾患の修復術等の適応患者には、国内臨床試験に組

み入れられた患者と共通した PH の病態を有する患者が存在し、いずれの手術でも本剤による PVR の低下が有用であると考え。本剤の投与対象の患者集団は多岐にわたることから、それら全ての疾患及び術式を網羅する臨床試験の実施は困難であるため、国内臨床試験では、代表的と考えられる患者集団及び術式を選択して評価を行った。試験の対象となっていなくとも、本剤の使用対象となり得る症例には共通した PH の病態や本剤の薬理学的作用が認められること、また本申請にあたって提出した複数の臨床試験や文献報告において様々な患者集団に対して本剤の有効性及び安全性が示されていることから、国内臨床試験で確認された安全性及び有効性を上述したような試験の対象とされていなかった集団に対して外挿することは可能であると考え。

機構は、「右室機能改善」については、国内臨床試験では評価されていないことも考慮した上で、PAP の低下、右室機能改善、肺の酸素化改善の 3 つをいずれも効能・効果に含めることが妥当と判断した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PH は、右室後負荷を増大させることによって右室に負荷が生じ、右室不全等の重大な合併症を引き起こす可能性がある。本剤投与の目的は、PH を軽減させ、右室機能を回復させることにより、酸素化及び酸素運搬能を改善及び回復させることである。したがって、医療現場では、本剤の効果は、一般的に PAP、酸素飽和度及び心拍出量のモニタリングによって評価する。国内臨床試験では、PAP に改善が認められ、ベースラインの PVR が記録された 2 例では、PVR は 4 時間時点まで低下し、その後 24 時間時点で上昇した。LVAD 装着術を受ける患者を対象とした INOT41 試験では、NO 製剤群でプラセボ群よりも右室不全の発現率が低下する可能性、及び人工呼吸管理持続期間が短くなる可能性が示唆されており、また、本剤の使用によって右室駆出率が改善されたとの報告もある (Schmid ER et al. *Anesth Analg* 89: 1108-1115, 1999, Solina A et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14: 12-17, 2000, Fattouch K et al. *J Cardiovasc Med* 7: 119-123, 2006)。国内臨床試験では、駆出率等の右室機能を直接測定しなかったが、PAP、PVR、CVP、酸素化及びその他の代替マーカーに対する本剤の効果が示されたことから、PAP の低下、右室機能改善及び肺の酸素化改善の 3 つ全てを予定効能・効果に含めることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。心臓手術の周術期に PH を呈する可能性のある疾患及び術式は多岐にわたっており、国内臨床試験で得られた試験成績においては全ての疾患、術式に対する有効性及び安全性が示されたとは言い難い。しかしながら、周術期で緊急を要する患者が対象であることから、全ての疾患、術式の患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解できる。さらに、国内外で周術期の PH 管理に差異がなく、成書においては疾患や術式毎ではなく周術期の PH に対する NO 製剤の投与について一纏めにして記載していることも考慮すると、疾患、術式、改善するパラメータ及び投与時期を特定せずに、心臓手術の周術期に PH を発現する患者全般を、本剤の投与対象とすることが適切である。なお、術前投与については、「(3) 3 術前投与における有効性について」の項で述べたように、対象患者の選択及び投与にあたっては慎重な判断が必要ではあるが、術前患者を本剤の投与対象とすることは可能と判断する。

以上の議論を踏まえ、本剤の効能・効果は以下のようにすることが適切と考える。以上の機構の判断の妥当性、及び効能・効果については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

[効能・効果]

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

(6) 用法・用量

1) 小児の用法・用量について

申請者は、小児の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。欧州の小児の用法・用量は、10～20ppm であること、小児を対象とした海外臨床試験の多くは、通常、NO 製剤の用量は 10～20ppm とされており（Day R et al. *Ann Thorac Surg* 69: 1907-1912, 2000、Goldman A et al. *Ann Thorac Surg* 60: 300-305, 1995、Stocker C et al. *Intensive Care Med* 29: 1996-2003, 2003、Kirbas A et al. *Cardiol J* 19: 387-394, 2012、Loukanov T et al. *Clin Res Cardiol* 100: 595-602, 2011）、継続的にモニタリングする血行動態及び酸素化に基づいて用量が調整され、臨床効果が評価されていることを考慮し、国内臨床試験における小児の用法・用量は、欧州の承認用法・用量と同様の規定とした。その結果、国内臨床試験では、設定した用法・用量を支持する成績が得られたことから、国内臨床試験で設定した用法・用量を申請用法・用量とした。

機構は、国内臨床試験において本剤を 20ppm まで増量した小児での増量後の有効性を説明した上で、小児での最大用量を 20ppm とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験の小児患者 12 例のうち、4 例（フォンタン手術患者 2 例、術前投与患者 2 例）で 20ppm に増量した。このうち、1 例（フォンタン手術患者）で 20ppm へ増量後に測定した補正 CVP に改善が認められたが、その他の症例では、ほとんど改善しなかった。一方、20ppm 増量後に測定した PaO₂/FiO₂ 比については、症例数が少なく、これらの結果から有効性及び安全性について結論づけることは困難である。しかしながら、増量した 4 例では有害事象は認められておらず、20ppm 投与時の忍容性は良好と考えられることから、最大用量を 20ppm とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。小児における開始用量を 10ppm とし、最大用量を 20ppm とすることについて、当該用量は海外臨床試験等で検討された用量の範囲内に含まれ、欧州での承認用法・用量とも同様であり、当該用法・用量で実施された国内臨床試験において、本剤の有用性が示唆されている。20ppm に増量した症例は 4 例のみであり、これらの症例で明らかな増量効果が示されたとはまでは言えない。しかしながら、既承認効能・効果の対象患者においては、現時点で 20ppm まで投与することに特段の安全性上の懸念は生じていないこと、国内外の公表文献において、心臓手術の周術期の小児患者に対して NO 製剤 20ppm まで投与したときの有用性が認められていること（「＜提出された資料の概略＞（2）公表文献等における臨床報告」の項参照）も考慮すると、海外での使用経験等に基づき本剤 10ppm で効果不十分な場合に 20ppm まで増量できる用法・用量とすることは可能と判断する。

2) 成人の用法・用量について

機構は、成人の用法・用量の設定根拠を説明した上で、国内臨床試験では本剤 20ppm のみが投与され、40ppm に増量された症例が存在しなかったことから、最大用量を 40ppm とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州の添付文書における成人の用法・用量は、開始用量を 20ppm とし、低用量で十分な臨床効果が得られない場合には、40ppm まで増量可能とされている。また、最小有効量を投与すべきであり、PAP 及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合には、用量を 5ppm に減量するとされていることを考慮し、国内臨床試験及び本邦の申請用法・用量はこれを基に設定した。海外において、NO 製剤の用量反応性について検討した試験（Lindberg L et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8: 182-187, 1994、Kieler-Jensen N et al. *J Heart Lung Transplant* 13: 366-375, 1994、Solina A. et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14: 12-17, 2000、Solina A. et al. *J Clin Anesth* 13: 281-286, 2001）が実施されており、これらの臨床試験において設定された患者の組入れ基準は多様であるが、最も多く用いられた開始用量は 20ppm である。冠動脈バイパス術を受けた患者に人工呼吸管理下、 F_iO_2 0.3～0.5 で NO 製剤 2、4、6、8、10、15、20 及び 25ppm を 6～10 分間投与した試験（Lindberg L et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8: 182-187, 1994）では、明らかな用量反応関係はみられなかった。また、心臓移植候補者における PVR の上昇による中心血行動態及び右心室機能低下への NO 製剤（20、40、及び 80ppm）の効果を評価した試験（Kieler-Jensen N et al. *J Heart Lung Transplant* 13: 366-375, 1994）では、吸入された NO によって、平均動脈圧、平均 PAP、心拍出量、心拍数、SVR 及び右心室機能の明らかな変化を生じなかったが、肺動脈楔入圧、経肺圧較差、PVR はすべて NO 製剤 20ppm によって明らかに変化し、NO 製剤をさらに高用量投与してもそれ以上の効果は認められなかった。さらに、PH の既往のある成人心臓手術患者を対象として、ミルリノン、NO 製剤 20ppm 及び 40ppm を比較した試験（Solina A. et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14: 12-17, 2000）では、右室駆出率（RVEF）は NO 製剤 40ppm で高かった。一方、その後実施された試験（Solina A. et al. *J Clin Anesth* 13: 281-286, 2001）では、NO 製剤 10ppm、40ppm 及びミルリノンの間に効果の差は認められなかった。これら 2 報において有害事象に関する情報は、報告されていない。

国内臨床試験では、いずれの患者も本剤 20ppm で有効性が認められたため、40ppm に増量する必要がなかったが、欧州では 40ppm の用量が承認されて広く使用されていること、上記のとおり 40ppm の有効性は公表文献でも支持されていること、及び MetHb 濃度の上昇はほとんど報告されなかったことから、成人の最大用量を 40ppm として設定したことは妥当と考える。

機構は、成人の用法・用量について、以下のように考える。開始用量とされている 20ppm について、複数用量を並行群間で比較した上で選定された用量ではなく、20ppm を設定する根拠としては脆弱であるが、欧州でも成人での開始用量は 20ppm とされていること、当該用量で国内臨床試験を実施しており、特段の問題は認められていないこと、また、20ppm を開始用量とすることは妥当と考える。また最大用量について、国内臨床試験では 40ppm の投与経験はないが、18 歳以上の LVAD 装着術予定患者を対象とした INOT41 試験では 40ppm が使用されて安全性上の問題は見出されておらず、欧州の承認用量であることを考慮すると、本邦でも本剤 20ppm で効果不十分な場合に 40ppm へ増量できる用法・用量とすることは可能と考える。しかしながら、

増量効果についてのエビデンスは十分とはいえないことから、40ppm の必要性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 減量方法について

機構は、本剤の減量の方法として、用法・用量において、「肺動脈圧及び酸素化が適切に維持されている場合、5ppm に減量する」と規定することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の突然の投与中止により、PVR の上昇や PAP の急激な上昇等の PH のリバウンド現象が起こる場合がある。本剤の血中濃度半減期は極めて短く、外因性 NO を吸入すると内因性 NO の合成が抑制されるため、外因性の NO 吸入の急速な中止により、内因性の NO 合成が回復する時間がない状態で肺循環中の NO 濃度が急激に低下し、肺血管収縮が起こる可能性がある。したがって、患者の反応を評価しながら時間をかけて漸減することが重要である。国内臨床試験では、本剤の最低有効量を投与し、治療開始後に十分な血行動態反応が維持できる最低レベルまで投与量を漸減するように規定した。INOT41 試験では、離脱期間を最低 20 分と規定し、5ppm までは毎回 50% ずつ減量し、その後は完全に離脱するまで 1ppm ずつ減量し、最終的な離脱後、PH のリバウンド現象は認められなかった。申請用法・用量の「5ppm に減量する」は、国内外の臨床試験及び NO 製剤の吸入療法の臨床経験等に基づくものである。以上より、当該規定を設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象となる患者の状態は様々であり、国内臨床試験で推奨された漸減方法を、一律に適用することは適切とはいえない。その上で、本剤の急速な投与中止によりリバウンド現象が起こり、PH が悪化するおそれがあると考えられることから、患者の状態や血行動態パラメータを評価した上で適切に漸減することが重要であり、添付文書においては、本剤を使用する医師等に漸減の重要性が適切に伝わるような記載とすべきである。添付文書における記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

4) 投与期間について

機構は、国内臨床試験における本剤の投与期間は最大 55.18 時間であったこと、欧州の添付文書では「周術期では、吸入用 NO 製剤は 7 日間まで投与されるが、通常の投与時間は 24～48 時間である」とされていることを考慮し、55.18 時間及び 7 日間を超えるような、より長期間の投与の有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の文献でみられる本剤の投与期間は、3 時間～72 日間と大きな幅がある（「＜提出された資料の概略＞（2）2 国内での報告」の項参照）。国内の文献 16 報中 12 報に、NO 製剤を 55.18 時間以上投与した症例について記載があり、それらのうち、7 報では、7 日間（168 時間）以上投与された症例が存在した。海外の報告については、INOT41 試験で 7 日間（168 時間）以上投与された症例があり、海外の文献 23 報中 6 報に NO 製剤を 55.18 時間以上投与した症例について記載があった。また、それらのうち、1 報で 7 日間（168 時間）以上投与された症例が存在した（「＜提出された資料の概略＞（2）1 海外での報告」の項参照）。これらの症例で、55.18 時間以上又は 7 日間（168 時間）以上の NO 製剤投与により有効性及び安全性に問題が認められたとの報告はなかった。また、国内の NO 製剤投与の経験が豊富な医師

へ聴取したところ、96 時間を超える使用実態も少なからず存在し、欧州よりも吸入期間が長い傾向が示されたため、欧州での記載を参考にし、「通常、吸入期間は 7 日間までとする。」とした。

なお、通常の吸入期間である 7 日間を超えても、臨床上の必要性に応じて本剤の投与が引き続き可能であることを明確に示すため、既承認効能・効果と同様に、症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本剤による治療から離脱可能となるまで吸入を継続する旨の注意喚起を申請効能・効果に適用することとしたい。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験での投与時間は最大 55.18 時間であり、欧州での用法・用量における通常投与時間（24～48 時間）を超える投与も認められたが、国内臨床試験においては、最大 55.18 時間までの投与に安全性上の問題は認められていない。国内外の使用経験からはより長期の投与においても有効性が期待でき、適切なモニタリング下であれば長期投与時の安全確保も可能と判断する。一方で、原疾患に伴う PH に対する根本的及び長期的な有効性が認められたわけではないことから、漫然と投与することが妥当ともいえないと考えられ、海外添付文書の記載も考慮し、「通常、吸入期間は 7 日間とする」とすることは妥当と判断する。なお、本剤の離脱については、個々の患者の状態に応じて、全身及び循環管理に習熟した医師の判断により、慎重に終了又は中止することが適切であると考えるが、7 日間で中断することによりリバウンド現象をきたす可能性もあることから、本剤の有効性が認められる患者については適切に漸減、離脱とすることが望ましく、その旨を添付文書上で注意喚起する必要があると考える。以上の機構の判断の妥当性、及び添付文書における具体的な記載方法については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の調査等について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。国内臨床試験における症例数は限られていたことから、使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査（観察期間：本剤投与開始から本剤による治療完了（又は投与中止）後 48 時間まで、又は本剤の離脱に時間を要する症例の場合、最大 30 日間）を全例調査方式で実施する。

当該調査では、特に、MetHb 血症、うっ血性心不全、出血、PH のリバウンドの発現状況、肺低形成又は重度の肺疾患を有している患者の安全性情報、血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度の推移等の情報を収集する。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた例数は極めて限られていることから、製造販売後調査は、本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式で実施し、実臨床における安全性及び有効性、低血圧、出血、MetHb 血症等の発現状況、臨床試験でのデータが限られている集団（術前投与患者等）での安全性等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、心臓手術の周術期における肺高血圧に対する本剤の有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、心臓手術の周術期における肺高血圧に対して新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量及び関連する添付文書での注意喚起の内容、並びに製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 7 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名] アイノフロー吸入用 800ppm
[一 般 名] 一酸化窒素
[申 請 者 名] アイノ セラピューティックス エルエルシー
 選任外国製造医薬品等製造販売業者 エア・ウォーター株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 25 日 (外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 有効性について

国内臨床試験における各評価項目の結果及び被験者の個別の成績、海外臨床試験成績、国内外におけるガイドライン等での記載状況や文献報告等を考慮すると、「アイノフロー吸入用 800ppm」（以下、「本剤」）の周術期の肺高血圧（以下、「PH」）における血行動態の改善効果は、小児及び成人ともに期待できると考えるとの機構の判断は専門委員に支持された。

術前投与に関して、術前の緊急治療として本剤を投与する場合が想定されること、国内臨床試験では、本剤を術前に投与された患者（2 例）は、治験期間中に手術は行われておらず、術前投与の有効性及び安全性に関する情報は限られてはいるが、国内臨床試験から術中及び術後に発生した PH に対する本剤の有効性は示唆されており、一酸化窒素の作用機序から術前投与についても一定の有効性及び安全性が期待できることを考慮すると、術前患者についても本剤の投与対象に含めることは可能であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、術前投与に関するエビデンスは十分とはいえないため、安全性に配慮し、本剤の投与が必要であると想定される患者に対して慎重に投与すべきであり、製造販売後に術前投与に関する情報を収集する必要があるとの機構の判断は専門委員に支持された。

2. 投与対象及び効能・効果について

本剤の投与対象について、疾患、術式、改善する血行動態パラメータ及び投与時期を特定せずに、心臓手術の周術期に PH を発現した患者全般を、本剤の投与対象とすることが適切であるとの機構の判断は専門委員に支持された。

以上及び術前患者への投与についての議論（「1. 有効性について」の項参照）を踏まえ、機構は、本申請に係る本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のようにすることが妥当と判断した。

[効能・効果]

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]

＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞

- (1) 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

3. 用法・用量について

(1) 小児の用法・用量について

小児における開始用量を 10ppm とし、最大用量を 20ppm とすることが妥当との機構の判断に対し、専門委員より、小児においても 40ppm まで増量することが想定されるため、最大用量は成人と同様に 40ppm とすべきではないかとの意見が出された。一方で、一般的には多くの患者で 10ppm により治療効果が認められており、臨床試験の成績等を踏まえて、最大用量を 20ppm とすることは妥当であるとの意見も出され、議論の結果、最大用量については、国内臨床試験での用法・用量及び海外承認用法・用量等に基づき 20ppm とすることが妥当であるとのことで最終的に専門委員の意見は一致し、機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 成人の用法・用量について

成人の用法・用量については、国内臨床試験では 40ppm の投与経験はないが、海外臨床試験の結果等も考慮すると、海外での承認用法・用量と同様に本剤 20ppm で効果不十分な場合に 40ppm へ増量できる用法・用量とすることが妥当との機構の判断は専門委員に支持された。

(3) 減量方法について

国内臨床試験における漸減方法をすべての患者に一律に適用することは適切とはいえないことに加え、本剤の急速な投与中止によりリバウンド現象が起り、PH が悪化するおそれがあることから、患者の状態や血行動態パラメータを評価した上で慎重に漸減することが重要であり、添付文書においては、本剤を使用する医師等に漸減の重要性が適切に伝わるように注意喚起すべきとの機構の判断は専門委員に支持された。

(4) 投与期間について

本剤の投与期間について、本剤を漫然と投与すべきではないが、国内外の使用経験に関する情報からは、国内臨床試験における最大投与期間（55.18 時間）よりも長期間投与した場合でも本剤の有効性が期待でき、適切なモニタリング下であれば安全確保も可能であるとの機構の判断は専門委員に支持された。一方で、専門委員より、重症患者の中には 7 日間で本剤による治療を中断した場合には症状の悪化を来す症例も想定されることから、必要に応じて長期投与も可能とする必要があるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、用法・用量について、欧州添付文書の記載も考慮し、通常の吸入期間は 7 日間程度までであるが、一律に 7 日間で投与中止するものではなく、患者の状態によってはより長期間の投与も可能であることが明確になるような規定とした上で、本剤からの離脱については、

個々の患者の状態に応じて、全身及び循環管理に習熟した医師が慎重に行うことが適切であると判断した。

以上（１）～（４）の議論より、機構は本申請効能・効果に係る用法・用量は以下のようすることが適切と判断した。

[用法・用量]

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。

4. 添付文書の「禁忌」について

専門委員より、本剤の添付文書（案）において「禁忌」とされている「右－左シャントに依存している心疾患を有する患者」について、心臓手術の周術期において PH を発現した患者には本剤の投与が適切な右－左シャントを有する患者も含まれており、それらの患者では本剤の投与が必要になる場合が想定されるが、現行の禁忌の記載ではそれらの患者が禁忌に該当するように捉えられるため、記載を変更する必要があるとの意見が出された。

専門委員の意見を踏まえて検討した結果、医療現場では右－左シャントを有するチアノーゼ性先天性心疾患患者等に対して本剤の投与が適切と判断される場合が想定されること、本申請にあたり実施された臨床試験において、実際に当該疾患を有する患者に対して本剤が投与され、安全性上の懸念はなく有効性も示唆されていることを考慮すると、禁忌の対象にはそれらの患者は含まれないと機構は判断した。

以上より、既承認効能・効果も含め、禁忌の対象となる患者をより明確にする必要があることから、禁忌の記載は以下のようすることが適切と判断し、申請者に対応するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

[禁忌]

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、致命的になる恐れがある。]

(取り消し線部今回削除、下線部今回追加)

5. 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査は、本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査（全例調査方式）を実施し、実臨床における安全性及び有効性、低血圧、出血、メトヘモグロビン（以下、「MetHb」）血症等の発

現状況、臨床試験でのデータが限られている集団（術前投与患者等）での安全性等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきとの機構の判断は専門委員に支持された。

使用成績調査の目標症例数については、本申請に係る効能・効果での症例数が少ないことから、既承認効能・効果における使用成績調査における有害事象発現割合も踏まえて検討され、小児及び成人それぞれにおいて 1000 例を収集する計画が申請者から提出された。なお、安全性解析対象症例数を 1000 例とした場合、発現率が 0.3%の有害事象を 95%の確率で少なくとも 1 例検出でき、本剤の重要なリスクと考える MetHb 血症（1.5%（既承認効能・効果の使用成績調査での発現割合、以下同様））、心不全（1.0%）、肺高血圧症（0.8%）についても検出が可能であると申請者は説明している。

審査報告（1）の「2. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（7）製造販売後の調査等について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 3 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 4 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 3 及び表 4 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）、並びに製造販売後調査計画（案）（骨子は表 5）が提出された。

表 3：医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ MetHb 血症 ・ うっ血性心不全、肺水腫 ・ 本剤投与の突然の中止による PH のリバウンド ・ 重篤なビリルビン血症 ・ 気胸	・ 出血 ・ 二酸化窒素濃度の上昇 ・ 低血圧	・ 以下の特別な背景を有する患者への安全性（PH を伴う低酸素性呼吸不全の新生児） 1. 在胎期間 34 週未満の早産児 2. 先天性心疾患を有する患者 3. 肺低形成を有する患者 ・ 肺低形成又は重度の肺疾患を有している患者での安全性（心臓手術患者） ・ 術前投与患者への安全性（心臓手術患者）
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 4：医薬品リスク管理計画（案）における追加効能に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（全例調査）	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け情報提供資料の提供

表 5：製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	心臓手術の周術期において PH を発現した患者
観察期間	投与開始から投与終了後（又は投与中止後）48 時間まで、又は本剤の離脱に時間を要する症例の場合、最大 30 日間
予定症例数	小児 1000 例、成人 1000 例
主な調査項目	MetHb 濃度推移、吸気中二酸化窒素濃度推移、血行動態パラメータ

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	15-16	厚生労働省から開発要請がなされた（平成 24 年 4 月 6 日付 医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）。	厚生労働省から開発要請がなされた（平成 24 年 4 月 6 日付 医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）。 <u>また、本薬は「成人、および小児（新生児を含む）」に対する心臓手術の術前、術中および術後における、肺動脈圧低下、右室機能改善および肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療</u> を予定される効能・効果として、2014 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（26 薬）第 355 号）
21	34	特段の問題は認められていないこと、また、20ppm を開始用量とすることは妥当と考える。	特段の問題は認められていないことから、20ppm を開始用量とすることは妥当と考える。
23	15	「通常、吸入期間は 7 日間とする」とする	「通常、吸入期間は 7 日間 <u>まで</u> とする」とする

IV. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は、心臓手術の周術期における肺高血圧に係る効能・効果について希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量に対する本剤の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[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

（下線部今回追加）

[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。

(下線部今回追加)

- [承認条件]
- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - ・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。