

アイノフロー吸入用 800ppm に係る
医薬品リスク管理計画書

提 出 者

INO Therapeutics LLC

エア・ウォーター株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は提出者にあります。
当該情報を、営利目的を除き、本剤の適正使用に利用することができます。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 9 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 邦文 ペリーヴィル III
コーポレート パーク 53
フロンテージュロード
サード フロア
PO ボックス 9001
ハンプトン
ニュージャージー 08827-9001

外国文 Perryville III Corporate Park
53 Frontage Rd, 3rd Floor
PO Box 9001
Hampton, NJ 08827-9001

氏 名 : 邦文 アイノ セラピューティックス エルエ
ルシー
プレジデント
キャサリン シェイファー

外国文 Kathleen Schaefer, President
INO Therapeutics, LLC

Signature

選任外国製造医薬品等製造販売業者

住 所 : 北海道札幌市中央区北三条西 1 丁目 2 番地

氏 名 : エア・ウォーター株式会社

代表取締役社長 今井 康夫 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2008年7月16日	薬効分類	219
再審査期間	1.「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」(10年) 2.「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」(10年)	承認番号	22000AMI00004000
国際誕生日	1999年12月		
販売名	アイノフロー吸入用 800ppm		
有効成分	一酸化窒素		
含量及び剤型	含量：1容器中、2.10 g (800 ppm) の一酸化窒素を含む 剤型：吸入ガス剤		
用法及び用量	<p>1.「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出生後7日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は4日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。 ・本剤は吸入濃度 20 ppm で開始し、開始後4時間は 20 ppm を維持する。 ・酸素化の改善に従い、5 ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。 <p>2.「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児：本剤は吸入濃度 10 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20 ppm まで増量することができる。 ・成人：本剤は吸入濃度 20 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40 ppm まで増量することができる。 ・症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。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、5 ppm まで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。 		
効能又は効果	1.「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」 2.「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」		
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。 [新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善]		

承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>[新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善]</p> <p>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。</p> <p>[心臓手術の周術期における肺高血圧の改善]</p> <p>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。</p>
備考	

変更の履歴
前回提出日： 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
メトヘモグロビン血症	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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ニトロシルヘモグロビンを形成する。形成されたニトロシルヘモグロビンも酸化により、速やかにメトヘモグロビン（MetHb）に変換される。血中メトヘモグロビン濃度の上昇により、血液の酸素運搬能が低下する。 2. メトヘモグロビン血症は、心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（INOT12、IK-3001-CVS-301）では見られなかったが、市販後における新生児を対象とした特定使用成績調査では、最も高頻度（1.2%）に発現が報告された副作用（全症例：非重篤）である。 3. 米国の新生児を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CINRGY及びINO-01/02）では、メトヘモグロビン血症の発現率は6.7%（15/224）であった（全症例：非重篤）。 4. MetHbを増加させる傾向がある物質（例：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）とNOを併用投与すると、MetHb生成のリスクが増加することがある。 5. 上記試験または調査において、報告事象の重篤性は非重篤ではあるが、メトヘモグロビン血症の状態を放置した場合、低酸素状態の悪化を引き起こす可能性があるため、監視が必要となる。
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>通常</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「相互作用」「重大な副作用」及び「適用上の注意」の項で注意喚起している。 ・<u>追加</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
うっ血性心不全、肺水腫	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由</u>：</p> <p>1. 本剤を左心室機能障害を有する患者に投与する場合、肺血管抵抗の低下に続く左心室充満圧の急激な増加により、左心室不全及びそれに続き、前方または後方心不全、肺水腫および／または、循環不全を引き起こす可能性がある。この事象は、先天性心疾患の患者を対象とした肺血管反応性について評価した海外臨床試験INOT 22において、左室機能障害を有していた患者に重篤な有害事象（低血圧、徐脈、低酸素血症、心停止）として報告された。また、本剤の作用機序からも起こり得る事象であることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由</u>：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</u>：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
本剤投与の突然の中止による肺高血圧のリバウンド	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p>1. 本剤の投与を急に中止すると、酸素化の悪化及び肺動脈圧の増加を来すことがある。これら事象は、突然の中止による反跳反応で、徴候、症状としては、低酸素血症、体血圧低下、徐脈、心停止及び心拍出量の低下がある。本剤の最初の米国での承認前に既に文献で報告され、Lavoieらによる報告（Lavoie A. et al., Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1985-1987.）では、4症例が報告されており、全症例の転帰が死亡であったと報告されている。本剤の治療を完了する際の離脱方法は重要であり、適切に離脱しない場合、重大な転帰に至る可能性があるため、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>通常</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤投与の突然の中止による肺高血圧のリバウンドについては添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、徐脈及び心停止については添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・<u>追加</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤なビリルビン血症	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p>1. 米国の新生児を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CINRGY及びINO-01/02）において、ビリルビン血症の発現頻度は3.6%（8/224症例）で、そのうち1症例は重篤な症例であった。</p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
気胸	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 米国の新生児を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CINRGY及びINO-01/02）において、重篤な気胸の発現頻度は0.4%（1/224症例）であった。 2. 市販後における新生児を対象とした特定使用成績調査において、気胸の発現率は0.3%（4/1,441症例）であった（全症例：重篤）。
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な潜在的リスク	
出血	
	<p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（IK-3001-CVS-301）において、術後出血の重篤な副作用が1例見られた。（5.6% 1/16 症例） 2. 内因性NOは血小板中のcGMPに作用して、抗凝固活性を示すと考えられている。 3. 出血時間の延長は、ウサギを対象とした試験で報告されている。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、新生児遷延性肺高血圧症において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（添付文書「その他の注意」の項）。 4. 本剤投与と出血関連の有害事象（脳室内出血、肺出血、術後出血等）との関連性は明らかではないが、<i>in vitro</i>及び<i>in vivo</i>の試験結果から、NOの血液凝固系への作用が報告されていることから、出血関連の事象は潜在的リスクである。
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>追加</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な潜在的リスク	
低血圧	<p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 米国の新生児を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CINRGY及びINO-01/02）において、低血圧の発現頻度は3.1%（7/224症例）であった(全症例：非重篤)。 2. 市販後における新生児を対象とした特定使用成績調査において、低血圧の発現率は0.1%（1/1,441症例）であった（重篤）。 3. 心臓手術の術中及び術直後は、血行動態が変動しやすく、血圧低下を起こすことがある。本剤の作用機序は、選択的な肺血管拡張作用ではあるが、上記海外臨床試験及び国内の特定使用成績調査において、低血圧の副作用が報告されていること、及び心臓手術における血圧低下のリスクを踏まえ、低血圧を潜在的リスクとして設定した。 <p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。 <p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「その他の副作用」の項で注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な潜在的リスク	
NO ₂ 濃度の上昇	
	<p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NOは、O₂を含むガス混合物中で速やかにNO₂を生成し、NO₂は間接的に気道炎症及び気道障害を引き起こすことがある。 2. 高NO濃度の吸入は、NO₂濃度を増加させることがある。 3. 米国の新生児を対象とした第Ⅲ相臨床試験（INO-01/02）では、高濃度NO（80 ppm）投与群で、約2 ppmのNO₂が観察された。 4. 新生児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（INOT12試験）では、吸気中NO₂が0.5 ppmを超えた症例は見られなかった。しかしながら、市販後の新生児を対象とした特定使用成績調査において、吸気中NO₂が0.5 ppmを超えた症例121中1例に重篤な肺出血の副作用が報告されている。本症例について、NO₂濃度上昇と肺出血との関連性は明らかではない。 5. 本剤治療中におけるNO₂濃度の上昇と呼吸器系の有害事象との関連性は明らかではないが、NOの酸化反応によるNO₂生成及びNO₂の炎症反応については広く知られていることから、NO₂濃度のモニタリングは、本剤の投与を行う際の重要な監視事項である。
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） 2. 使用成績調査（心臓手術） 3. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、特定使用成績調査及び使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間において、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>通常のリスク最小化活動</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「適用上の注意」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・<u>追加のリスク最小化活動</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な不足情報	
<p>肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の新生児における以下の特別な背景を有する患者への安全性</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	
	<p><u>重要な不足情報とした理由：</u> 新生児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（INOT12）では、当該患者群への投与は除外されており、当該患者における本剤の安全性は確立していない。しかしながら、承認後は、本剤の効能・効果「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」から、当該患者に対して使用されることが想定された。</p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（新生児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 上述の患者群における安全性プロファイルを明確にするために実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>通常</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の当該患者に対する安全性は確立していない。このことは、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・<u>追加</u>のリスク最小化活動 <p>医療従事者への特定使用成績調査結果の情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>本調査結果を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な不足情報	
心臓手術前の患者への投与における安全性（心臓手術患者）	
	<p><u>重要な不足情報とした理由</u>：</p> <p>心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（IK-3001-CVS-301）では、心臓手術前に本剤を投与し、安全性評価が可能であった症例はなかった。新効能・効果の承認後、当該患者に対して使用されることが想定される。</p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由</u>：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（心臓手術） 2. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間における副作用情報の収集を強化し、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</u>：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>追加</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 1 安全性検討事項

重要な不足情報	
肺低形成又は重度の肺疾患を有している患者への安全性（心臓手術患者）	
	<p><u>重要な不足情報とした理由</u>：</p> <p>心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（IK-3001-CVS-301）では、当該患者群への投与は除外されており、当該患者への使用経験は限られている。本患者群に対する本剤の安全性情報は確立されていない。しかしながら、新効能・効果の承認後、当該患者に対して使用されることが想定される。</p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由</u>：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 <p>以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（心臓手術） 2. 市販直後調査（心臓手術） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦の本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、使用成績調査を実施する。 2. 新効能・効果の承認取得後6ヵ月間における副作用情報の収集を強化し、重篤な副作用の発現状況を早期に把握するため市販直後調査を実施する。
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</u>：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で注意喚起している。 <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>追加</u>のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者への市販直後調査結果の情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において収集した安全情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促進する。</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

<p>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使用実態下での有効性</p>	
	<p><u>有効性に関する検討事項とした理由</u>：</p> <p>本剤の新生児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（INOT12）の症例数（12症例）は限られていたことから、使用実態下における本剤の有効性の情報を収集する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査（新生児）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>特定使用成績調査により、使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。</p> <p>調査：特定使用成績調査 患者登録：中央登録方式による全例調査</p>
<p>心臓手術時の肺高血圧に対する使用実態下での有効性</p>	
	<p><u>有効性に関する検討事項とした理由</u>：</p> <p>本剤の心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（IK-3001-CVS-301）の症例数（18症例）は限られていたことから、使用実態下における有効性の情報を収集する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査（心臓手術）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用成績調査により、使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。</p> <p>調査：使用成績調査 患者登録：中央登録方式による全例調査</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 以下 of 本剤 of 安全性情報に基づく、追加 of 安全対策 of 必要性評価	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 自発報告 2. 文献・学会情報 3. 外国措置報告 	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（心臓手術）	
	実施期間：新効能・効果 of 承認後から 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（新生児）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>メトヘモグロビン血症、うっ血性心不全・肺水腫、本剤投与 of 突然 of 中止による肺高血圧 of リバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、出血、低血圧、NO₂ 濃度 of 上昇、肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全 of 新生児における以下 of 特別な背景を有する患者への安全性（在胎期間 34 週未満 of 早産児、先天性心疾患を有する患者、肺低形成を有する患者）について、以下事項を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡率 2. 副作用発現率 3. 血中 MetHb 濃度 of 推移、2.5% を超えた症例（投与濃度、特異な傾向） 4. 吸気中 NO₂ 濃度 of 推移、0.5 ppm を超えた症例（投与濃度、特異な傾向） 5. 胸部 X 線検査結果 6. 特異な合併症又は背景を有する患者（在胎期間 34 週未満 of 患者、先天性心疾患を有する患者、肺低形成を有する患者） <p>【目的】</p> <p>本剤 of 新生児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（INOT12） of 症例数は限られていたことから、使用実態下における本剤 of 安全性及び有効性 of 情報を収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2010 年 1 月（発売開始）から承認条件が解除されるまで 調査予定症例数：1,200 例</p> <p style="padding-left: 40px;">但し、承認条件が解除されるまでは、調査可能な体制を維持するため、患者登録は継続して行う。</p> <p>調査方式：中央登録方式 of 全例調査 観察期間：本剤投与開始から本剤投与終了又は中止まで 重点調査項目：該当項目はないが、特異な背景を有する患者として、以下を設定する。</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在胎期間 34 週未満の患者 2. 先天性心疾患を有する患者 3. 肺低形成を有する患者 <p>【実施計画の根拠】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 症例数の設定：本剤の新生児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（INOT12）では副作用はみられなかったが、新生児を対象とした海外臨床試験（CINRGI 及び INO-01/02 試験）では、重大な副作用の発現率は 0.4%（1/224 例）であった。本調査では、上述の海外臨床試験より低い頻度で発現する副作用を検出する。0.25%で発生する重大な副作用を、少なくとも 1 症例以上、95%の確率で検出するためには、1,200 症例が必要となる。 2. 特異な背景を有する患者の設定：これらの患者群は、新生児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（INOT12）における除外対象症例であり、本患者群の安全性及び有効性のデータを収集及び分析するために設定した。 <p>【データ集約及び解析の節目となる予定の時期】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 安全性定期報告の作成時 2. 本調査の全例調査報告書の作成時 3. 再審査申請時 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目（milestone）となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特別な背景を有する患者についての安全性プロファイル及び安全性項目が明確になった時に、添付文書の改訂及び医療従事者向け資材の作成要否を検討する。 2. 新たな安全性検討事項の設定の必要性を検討し、その結果に基づき、調査計画及びリスク最小化計画の見直しを行う。
使用成績調査（心臓手術）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>メトヘモグロビン血症、うっ血性心不全・肺水腫、本剤投与の突然の中止による肺高血圧のリバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、出血、低血圧、NO₂濃度の上昇、心臓手術前の患者への投与における安全性（心臓手術患者）、肺低形成又は重度の肺疾患を有している患者への安全性（心臓手術患者）について、以下事項を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡率 2. 副作用発現率 3. 血中 MetHb 濃度の推移、2.5%を超えた症例（投与濃度、特異な傾向） 4. 吸気中 NO₂ 濃度の推移、3 ppm を超えた症例（投与濃度、特異な傾向）

5. 特異な背景を有する患者：肺低形成又は他の重度の肺疾患を有している患者

【目的】

使用実態下において、本剤の有効性及び安全性等の情報の検出又は確認を行う。

本剤の心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（IK-3001-CVS-301）の症例数（18症例）は限られていたことから、使用実態下における本剤の安全性及び有効性の情報を収集する。

【実施計画】

調査期間：5年間

登録期間：承認日～全例調査に関する承認条件が解除されるまで

調査予定症例数：小児 1,000 症例、成人 1,000 症例

但し、予定症例数に達した後も承認条件が解除されるまでは、調査可能な体制を維持するため、患者登録は継続して行う。

調査方式：中央登録方式の全例調査

観察期間：本剤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、最長 30 日間

重点調査項目：当該項目はないが、特異な背景を有する患者として、以下を設定する。

1. 肺低形成又は他の重度の肺疾患を有している患者

【実施計画の根拠】

1. 承認条件に伴う実施

2. 症例数の設定：心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び申請者主導の海外臨床試験（INOT41 及び INOT22）では症例数が少ないことから、既承認の効能・効果「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」に関する特定使用成績調査の安全性及び有効性のデータと比較することを目的に設定した。本特定使用成績調査（安全性解析対象症例数：1,441 症例）では、体重 1,500g 未満の極低出生体重児も含まれるが、申請効能・効果については、極低出生体重児は心臓手術の対象となることは稀であることから、調査間で比較するためには、本特定使用成績調査における出生時体重 1500g 以上の 936 症例における有害事象発現率を基に算出することが妥当である。この 936 症例における医薬品リスク管理計画書に記載されている安全性検討事項の有害事象発現率は、メトヘモグロビン血症（1.5%）、心不全（0.96%）、肺高血圧症（増悪）（0.75%）及び出血関連の有害事象（脳室内出血、頭蓋内出血、脳出血、肺出血、胃出血）（1.6%）であった。

本調査では、小児及び成人の各集団において、上記有害事象の発現率より低い 0.3%の頻度で発生する有害事象を 95%の検出力で少なくとも 1

症例以上収集可能である 1,000 症例を設定した。

3. 特異な背景を有する患者の設定：本患者群は、心臓手術の患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（IK-3001-CVS-301）では、除外対象症例であり、本患者群の安全性及び有効性を評価するために設定した。

【節目となる予定の時期】

1. 安全性定期報告の作成時
2. 本調査の全例調査報告書の作成時
3. 再審査申請時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

1. 特別な背景を有する患者についての安全性プロファイルが明確になった時に、添付文書の改訂及び医療従事者向け資材の作成要否を検討する。
2. 新たな安全性検討事項の設定の必要性を検討し、その結果に基づき、調査計画及びリスク最小化計画の見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（新生児）	
	2 医薬品安全監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照
使用成績調査（心臓手術）	
	2 医薬品安全監視計画の概要の項の使用成績調査を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による適正使用推進
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け情報資材の提供

<p>【安全性検討事項】</p> <p>1. 特別な背景を有する患者に関する安全性情報</p> <table border="1"> <tr> <td>新生児</td> <td>在胎期間 34 週未満の患者、先天性心疾患を有する患者、肺低形成を有する患者</td> </tr> <tr> <td>心臓手術</td> <td>肺低形成又は他の重度の肺疾患を有している患者</td> </tr> </table> <p>2. 効能・効果ごとの安全性検討項目</p> <table border="1"> <tr> <td>新生児</td> <td>メトヘモグロビン血症、出血、肺高血圧のリバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、低血圧、心不全／肺水腫及び吸気中 NO₂ 濃度の上昇と関連性がある副作用</td> </tr> <tr> <td>心臓手術</td> <td>1. メトヘモグロビン血症、出血、肺高血圧のリバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、低血圧、心不全／肺水腫及び吸気中 NO₂ 濃度の上昇と関連性がある副作用 2. 心臓手術前の患者への投与における安全性</td> </tr> </table> <p>【目的】</p> <p>国内臨床試験では十分に得られなかった患者群に対する市販後の安全性情報及び懸念される副作用情報について医療従事者に対して情報提供を行い、適正使用の推進を図る。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>医薬情報担当者（MR）が医療従事者に、配布し、説明を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 安全性定期報告の作成時 2. 本調査の全例調査報告書の作成時 3. 再審査申請時 <p>【実施した結果に基づき実施される可能性がある更なる措置】</p> <p>特定使用成績調査及び使用成績調査結果（中間集計を含む）から、新たな重要な安全性検討事項が認められた場合には、以下の活動を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. リスクマネジメントプランの改訂 2. 新たな安全性検討事項の設定 		新生児	在胎期間 34 週未満の患者、先天性心疾患を有する患者、肺低形成を有する患者	心臓手術	肺低形成又は他の重度の肺疾患を有している患者	新生児	メトヘモグロビン血症、出血、肺高血圧のリバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、低血圧、心不全／肺水腫及び吸気中 NO ₂ 濃度の上昇と関連性がある副作用	心臓手術	1. メトヘモグロビン血症、出血、肺高血圧のリバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、低血圧、心不全／肺水腫及び吸気中 NO ₂ 濃度の上昇と関連性がある副作用 2. 心臓手術前の患者への投与における安全性
新生児	在胎期間 34 週未満の患者、先天性心疾患を有する患者、肺低形成を有する患者								
心臓手術	肺低形成又は他の重度の肺疾患を有している患者								
新生児	メトヘモグロビン血症、出血、肺高血圧のリバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、低血圧、心不全／肺水腫及び吸気中 NO ₂ 濃度の上昇と関連性がある副作用								
心臓手術	1. メトヘモグロビン血症、出血、肺高血圧のリバウンド、重篤なビリルビン血症、気胸、低血圧、心不全／肺水腫及び吸気中 NO ₂ 濃度の上昇と関連性がある副作用 2. 心臓手術前の患者への投与における安全性								
市販直後調査による情報提供（心臓手術）									
<p>対象：心臓手術患者</p> <p>実施期間：新効能・効果承認から 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内</p>									

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、国内製造販売後調査及び外国の臨床試験から収集した有害事象の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（心臓手術）	該当せず	新効能効果の承認後6ヵ月	計画中	市販直後調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（新生児）	1,200例	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時	1. 実施中	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時
使用成績調査（心臓手術）	小児 1,000例 成人 1,000例	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時	計画中	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（新生児）	1,200 例	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時	1. 実施中	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時
使用成績調査（心臓手術）	小児 1,000 例 成人 1,000 例	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時	計画中	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による適正使用情報の促進		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査結果の提供（心臓手術）	新効能・効果承認から 6 ヶ月後	計画中
医療従事者向け安全性情報の資料提供（新生児）	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時	実施中
医療従事者向け安全性情報の資料提供（心臓手術）	1. 安全性定期報告時 2. 調査終了時 3. 再審査申請時	計画中