

アイノフロー吸入用 800ppm に係る  
医薬品リスク管理計画書

エア・ウォーター・メディカル株式会社

アイノフロー吸入用 800ppm に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                    |            |       |
|--------|--------------------|------------|-------|
| 販売名    | アイノフロー吸入用 800ppm   | 有効成分       | 一酸化窒素 |
| 製造販売業者 | エア・ウォーター・メディカル株式会社 | 薬効分類       | 87219 |
| 提出年月日  |                    | 令和5年11月28日 |       |

| 1.1. 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】  |
| <a href="#">メトヘモグロビン血症</a>              | <a href="#">出血</a>                  | <a href="#">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)</a>       |
| <a href="#">うっ血性心不全、肺水腫</a>             | <a href="#">低血圧</a>                 | <a href="#">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)</a> |
| <a href="#">本剤投与の突然の中止による肺高血圧のリバウンド</a> | <a href="#">NO<sub>2</sub>濃度の上昇</a> |  |
| <a href="#">重篤なビリルビン血症</a>              |                                     |  |
| <a href="#">気胸</a>                      |                                     |  |
| 1.2. 有効性に関する検討事項                        |                                     |  |
| <a href="#">なし</a>                      |                                     |  |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要              |
|-------------------------------|
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a> |
| <a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a> |
| <a href="#">なし</a>            |
|                               |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要         |
| <a href="#">なし</a>            |
|                               |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要  |
|---|
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a>                                       |
| <a href="#">追加のリスク最小化活動</a>                                       |
| <a href="#">医療従事者向け資材 (心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために) の提供</a> |
|   |
|   |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：エア・ウォーター・メディカル株式会社

| 品目の概要  |   |      |                  |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日  | 2008年7月16日  | 薬効分類 | 87219            |
| 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）<br>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<br>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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <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"> <li>・ 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。</li> </ul> |      |                  |

|        |   |
|--------|---|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> |
| 効能又は効果 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善</li> <li>2. 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善</li> </ol>   |
| 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。  |
| 備考     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2015 年 8 月 24 日に「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の効能又は効果で承認事項一部変更承認</li> <li>・ 2020 年 3 月 18 日に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」の効能又は効果に係る再審査結果通知</li> <li>・ 製造販売品目承継日：2023 年 7 月 1 日</li> </ul>  |

|   |
|---|
| 変更の履歴   |
| 前回提出日：2023年7月25日  |
| <p><b>変更内容の概要：</b></p> <p>① 承認条件で、「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」を削除</p> <p>② 1. 医薬品リスク管理計画の概要で、<br/>「1.1 安全性検討事項」から使用成績調査に係る記載を削除、追加の医薬品安全監視活動を削除<br/>「1.2 有効性に関する検討事項」から「心臓手術時の肺高血圧に対する使用実態下での有効性」を削除</p> <p>③ 2. 医薬品安全性監視計画の概要で、追加の医薬品安全性監視活動の「使用成績調査（心臓手術）」の内容を削除</p> <p>④ 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要で、「使用成績調査（心臓手術）」を削除</p> <p>⑤ 4. リスク最小化計画の概要で、追加のリスク最小化活動の【節目となる予定の時期】から「2. 使用成績調査報告書作成時」を削除</p> <p>⑥ 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で、使用成績調査に係わる実施状況を「終了」に変更</p> |
| <p><b>変更理由：</b></p> <p>① 承認条件解除の事務連絡（令和5年10月30日）を受けたため。</p> <p>② 同上</p> <p>③ 同上</p> <p>④ 同上</p> <p>⑤ 同上</p> <p>⑥ 同上</p>   |

## 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>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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）。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> |
|             | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</li> </ol>   |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「用法及び用量に関連する注意」「相互作用」「重大な副作用」及び「適用上の注意」の項で注意喚起する。</li> </ol> </li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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。</li> </ol>  |

## 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>重要な特定されたリスクとした理由：</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>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的と、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>  |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起する。</li> </ul> </li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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>重要な特定されたリスクとした理由：</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>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>1. 速やかに網羅的な情報収集を目的と、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>   |
|                         | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>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「用法及び用量に関連する注意」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」の項で注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <p>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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>重要な特定されたリスクとした理由：</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>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的と、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>  |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する。</li> </ul> </li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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）。</li> </ol>  |
|             | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</li> </ol>   |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する。</li> </ol> </li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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。</li> </ol> |

## 1. 1 安全性検討事項

| 重要な潜在的リスク |   |
|-----------|---|
| 出血        |   |
|           | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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。</li> <li>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）。</li> <li>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。</li> </ol> |
|           | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</li> </ol>  |
|           | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> <li>1. 添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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。</li> </ol>  |

## 1. 1 安全性検討事項

| 重要な潜在的リスク |   |
|-----------|---|
| 低血圧       |   |
|           | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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)。</li> <li>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）。</li> <li>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。</li> </ol>   |
|           | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</li> </ol>  |
|           | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「その他の副作用」の項で注意喚起する。</li> </ol> <li>・追加のリスク最小化活動</li> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ol> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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。</li> </ol> |

## 1. 1 安全性検討事項

| 重要な潜在的リスク             |  |
|-----------------------|--|
| NO <sub>2</sub> 濃度の上昇 |  |
|                       | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>NOは、O<sub>2</sub>を含むガス混合物中で速やかにNO<sub>2</sub>を生成し、NO<sub>2</sub>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。</li> <li>高NO濃度の吸入は、NO<sub>2</sub>濃度を増加させることがある。</li> <li>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NO<sub>2</sub>が観察された。</li> <li>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NO<sub>2</sub>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NO<sub>2</sub>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、NO<sub>2</sub>濃度上昇と肺出血との関連性は明らかではない。</li> <li>本剤治療中におけるNO<sub>2</sub>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NO<sub>2</sub>生成及びNO<sub>2</sub>の炎症反応については広く知られていることから、NO<sub>2</sub>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。</li> </ol> |
|                       | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</li> </ol>   |
|                       | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> <li>1. 添付文書の「用法及び用量に関連する注意」及び「適用上の注意」の項で注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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。</li> </ol>  |

## 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>重要な不足情報とした理由：<br/>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>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<br/>・通常の医薬品安全監視活動<br/>【選択理由】<br/>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>   |
|                             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<br/>・通常のリスク最小化活動<br/>1. 添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項で注意喚起する。<br/>・追加のリスク最小化活動<br/>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。<br/>【選択理由】<br/>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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>重要な不足情報とした理由：</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>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</li> </ol>   |
|                                   | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> <li>1. 添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項で注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動</li> <li>1. 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）を提供し注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の安全性情報及び本剤の投与前に必要な準備から投与終了に至るまでの注意事項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。</li> </ol> |

1. 2 有効性に関する検討事項

なし

## 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：<br>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<br>1. 自発報告<br>2. 文献・学会情報<br>3. 外国措置報告 |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動   |
| なし   |

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

## 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：<br>添付文書による適正使用推進                |  |
| 追加のリスク最小化活動                                     |  |
| 医療従事者向け資材（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）の提供 |  |
|   | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>メトヘモグロビン血症、本剤投与の突然の中止による肺高血圧のリバウンド、NO<sub>2</sub>濃度の上昇、重篤なビリルビン血症、気胸、うっ血性心不全、肺水腫、出血、低血圧、心臓手術前の患者への投与における安全性、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</p> <p><b>【目的】</b><br/>本剤の適正使用観点から、医療従事者向け資材において、対象患者（対象となる手術）使用方法、主な副作用、並びに注意すべき安全性項目のモニタリングに関する内容を情報提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b><br/>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><b>【節目となる予定の時期】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 安全性定期報告時</li> <li>2. 再審査申請時</li> </ol> <p><b>【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】</b><br/>新たな重要な安全性検討事項に関する情報や、設定された安全性検討事項についての新たな情報が得られ、更なる注意喚起を行う必要が認められた場合には、資材の改訂や配布方法等を検討する。</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<br>／目標症例数   | 節目となる<br>予定の時期                       | 実施状況                     | 報告書の<br>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                         | 終了                       | 作成済み<br>（平成28年4月）  |
| 特定使用成績調査（新生児）                                       | 1,200例               | 1. 安全性定期報告時<br>2. 調査終了時<br>3. 再審査申請時 | 終了                       | 作成済み<br>（平成29年1月）  |
| 使用成績調査（心臓手術）  | 小児1,000例<br>成人1,000例 | 1. 安全性定期報告時<br>2. 調査終了時<br>3. 再審査申請時 | 実施中<br><br>終了<br><br>実施中 | 1. 安全性定期報告時<br>2. <u>作成済み</u><br>（令和5年7月提出）<br>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<br>／目標症例数   | 節目となる<br>予定の時期                       | 実施状況                     | 報告書の<br>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<br>2. 調査終了時<br>3. 再審査申請時 | 終了                       | 作成済み<br>（平成29年1月）  |
| 使用成績調査（心臓手術）    | 小児1,000例<br>成人1,000例 | 1. 安全性定期報告時<br>2. 調査終了時<br>3. 再審査申請時 | 実施中<br><br>終了<br><br>実施中 | 1. 安全性定期報告時<br>2. <u>作成済み</u><br>（令和5年7月提出）<br>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<br>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ヵ月後                              | 終了                             |
| 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<br>2. 特定使用成績調査終了時<br>3. 再審査申請時  | 終了                             |
| 医療従事者向け資料（心臓手術の周術期においてアイノフローをより安全に使用いただくために）の提供 | 1. 安全性定期報告時<br>2. 使用成績調査報告書作成時<br>3. 再審査申請時 | 実施中<br><u>終了</u><br><u>実施中</u> |