

例（本薬群：8例、プラセボ群：8例）、PPHN 56例（本薬群：31例、プラセボ群：25例）、肺低形成 26例（本薬群：11例、プラセボ群：15例）であった。肺低形成患者については本薬の効果が少ないと考えられたことから、別途検討された。肺低形成患者を除く 186例（本薬群：97例、プラセボ群：89例）と肺低形成患者 26例（本薬群：11例、プラセボ群：15例）は、それぞれ全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。本薬群及びプラセボ群の体重（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 3.4 ± 0.6 及び 3.3 ± 0.6 kg、在胎期間はそれぞれ 39.2 ± 1.7 及び 38.8 ± 2.1 週であった。

有効性の主要評価項目である ECMO が適用された症例の割合（以下、ECMO 適用率）（肺低形成患者を除く）は、プラセボ群に比べて本薬群で有意に低い値を示した（下表）が、本薬群における原因疾患別の ECMO 適用率に大きな差は認められなかった。また、副次評価項目とされた 28 日以内及び 6 ヶ月以内の死亡例（肺低形成患者を除く）は、いずれも両群間で有意差は認められなかったが、退院時に慢性肺疾患を発生した症例の割合は、プラセボ群と比べて本薬群で有意に低かった（下表）。酸素化の改善度の指標である動脈血・肺泡気酸素分圧比（a/A）、肺泡気・動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、PaO₂、OI はいずれもプラセボ群と比べ本薬群で改善が認められた。

肺低形成患者における ECMO 適用率は、本薬群 81.8%（9/11 例）、プラセボ群 86.7%（13/15 例）、28 日以内の死亡例はそれぞれ 4/11 例（36.4%）及び 6/15 例（40.0%）であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

表：有効性評価項目の発生率（肺低形成患者を除く）

	プラセボ	本薬 20ppm	p 値
ECMO 適用	51/89 例 (57.3%)	30/97 例 (30.9%)	0.001 ¹⁾
28 日以内の死亡	5/88 例 (5.7%)	3/97 例 (3.1%)	0.481 ²⁾
6 ヶ月以内の死亡	5/88 例 (5.7%)	4/97 例 (3.1%)	0.738 ²⁾
退院時の慢性肺疾患の発生率	11/82 例 (13.4%)	3/92 例 (3.3%)	0.023 ²⁾

1) 原因疾患で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2) Fisher 直接確率法

有害事象の発現率は、本薬群で 94.5%（104/110 例、143 件）、プラセボ群で 93.1%（95/102 例、134 件）であり、いずれかの群において 10%以上に認められた事象は下表の通りであった。有害事象の発生率及び種類は、プラセボ群と本薬群で差異は認められなかった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

表：いずれかの群において 10%以上に認められた有害事象（肺低形成患者も含む）

	プラセボ	本薬 20ppm
症例数	102	110
有害事象発生症例数	95(93.1%)	104(94.5%)
血小板減少症	47(46%)	45(41%)
ビリルビン血症	26(25%)	29(26%)
低カリウム血症	19(19%)	18(16%)
胃腸障害	15(15%)	16(15%)
低血圧	11(11%)	15(14%)
貧血	14(14%)	12(11%)

気胸	13(13%)	11(10%)
痙攣	12(12%)	11(10%)
浮腫	11(11%)	10(9%)
無気肺	11(11%)	10(9%)

例数 (%)

なお、肺低形成患者 26 例における有害事象についても、プラセボ群と本薬群間で発生率及び有害事象の種類に差異は認められなかった。

吸入開始後 28 日までの血液学的検査及び血液生化学的検査において、本薬群で 10%以上に認められた事象は、単球増加 30/57 例 (53%)、カリウム低下 39/106 例 (37%)、好酸球増加 17/55 例 (31%)、ALT 上昇 8/29 例 (28%)、Hb 低下 16/78 例 (21%)、ヘマトクリット低下 19/89 例 (21%)、AST 上昇 5/32 例 (16%)、Cl 低下 13/103 例 (13%)、クレアチニン上昇 11/89 例 (12%)、Cl 上昇 11/103 例 (11%)、好中球増加 6/58 例 (10%) であり、プラセボ群と本薬群の間に差は認められなかった。

非肺低形成患者及び肺低形成患者における退院時の神経学的異常、聴覚異常及び入院中の感染症発生率について、プラセボ群と本薬群の間に差は認められなかった。

本試験で MetHb 血症と定義した血中 MetHb 濃度 4%超の症例は、本薬群で 2/108 例 (1.9%) に認められた。また、吸入開始後 36 時間までの NO₂ 濃度の変動は、プラセボ群と本薬群の間に差は認められなかった。

4) NINOS 試験 (添付資料 5.3.5.4-1、5.3.5.4-5 <19■■年■■月～19■■年■■月> 参考資料)

低酸素性呼吸不全の新生児を対象に、本薬吸入の有効性及び安全性を検討するために、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が米国他計 19 施設で実施された。組入れ基準は、①一次性 PPHN、呼吸窮迫症候群、胎便吸引症候群、肺炎又は敗血症、あるいは肺低形成 (疑い) と診断されている、②OI が 25cmH₂O/mmHg 以上で人工換気を必要とする、③登録 24 時間以内の心エコー検査で、動脈管又は卵円孔のシャントの有無・方向性、両心室の収縮性、弁閉鎖不全の有無などが確認されている、④在胎期間が 34 週超、⑤出生後 14 日以内、⑥動脈ラインを留置している患者とされた。なお、染色体異常、重度の出生時窒息状態がみられる患者、先天性心疾患 (動脈管開存、心房レベルのシャントを除く) を有する患者、先天性横隔膜ヘルニアの患者等は除外された。

用法・用量は、本薬 20ppm の吸入開始後 30 分に PaO₂ の上昇が 20mmHg 未満の場合には 80ppm に増量することとされた。なお、PaO₂>50mmHg 又は OI<10cmH₂O/mmHg となれば奏功したものとして、本薬の濃度を 12 時間ごとに減量させ、吸入ガスからの離脱を試みることとされた。一方、治療効果のみられなかった症例に濃度を 80ppm に増量しても反応がない場合 (PaO₂ の上昇が 10mmHg 未満)、及び血中 MetHb 濃度が 10%以上に増加又は NO₂ 濃度が 7ppm 以上に増加した場合は吸入を中止することとされた。最長吸入期間は 336 時間 (14 日間) とされた。対照薬 (プラセボ) には酸素 (O₂) が用いられた。

組み入れられた 235 例 (本薬群: 114 例、プラセボ群: 121 例) のうち本薬群 1 例及びプラセボ群 4 例が、実際にはガスの吸入を受けていなかったが、全例が安全性解析対象とされた。

組入れ症例の基礎疾患（重複有り）は、PPHN が本薬群 19 例及びプラセボ群 22 例（以下同順）、胎便吸引症候群がいずれも 58 例、肺炎又は敗血症が 26 例及び 24 例、呼吸窮迫症候群が 10 例及び 15 例、肺低形成疑いがいずれも 1 例、その他が 0 例及び 1 例であった。

安全性について、中枢神経系への影響として脳室内出血、脳梗塞及び痙攣の有無が検討された。登録後における脳室内出血の発生率（吸入中止 24 時間以降）は、11%（11/105 例）及び 11%（12/108 例）、脳梗塞は 9%（7/77 例）及び 5%（4/82 例）、治療を必要とした痙攣は 13/114 例（11%）及び 20/121 例（17%）であり、両群間に差は認められなかった。また、自発的に報告された有害事象として本薬群で 1 例（吸入一時停止後に高血圧、徐脈、低カリウム血症、低カルシウム血症）、プラセボ群で 1 例（ECMO 適用時の動脈切開部の持続的な出血）が報告された。

血中 MetHb 濃度は、本薬 20ppm 吸入時に 7 例、80ppm 吸入時に 4 例で 5%を超えたが、本薬濃度を減量することにより許容範囲に低下し、吸入は継続された。吸気中 NO₂ 濃度は、本薬群 4/110 例（3.6%）で 3ppm を超えていた。

NINOS 試験の 2 年後追跡調査

本試験に登録された患者のうち生存患者については、18～24 ヶ月齢における精神・神経発達に関する追跡データが収集された。120 日以上生存していた患者 199 例のうち 173 例（本薬群：85 例、プラセボ群：88 例）で追跡データが入手可能であった。評価は身体的成長パラメータ、神経学的検査、眼科学的検査、聴覚検査及び Bayley の精神発達評価を含み、ECMO の適用について補足的な調査も行われた。

本薬群及びプラセボ群の成長に関するパラメータ（平均値±標準偏差）は、体重 12.0±1.9kg（83 例）及び 11.8±2.0kg（85 例）、臥位身長 83.7±4.6cm（82 例）及び 82.9±6.2cm（85 例）、頭囲 48.0±2.4cm（83 例）及び 47.9±2.0cm（84 例）であり、身体的な成長に関し、両群間に差は認められなかった。

神経学的評価について、声質、嚥下能、頸定、坐る能力、歩行、上肢機能（上腕、手）及び動作異常に関しては両群で同様であった。脳性麻痺と診断された症例は、本薬群で 10/85 例（11.8%）、プラセボ群 9/87 例（10.3%）であった。顕著な障害となる中等度及び重度の脳性麻痺は、本薬群 6/84 例（7.1%）、プラセボ群は 7/87 例（8.0%）であった。退院後の治療歴より、てんかん発作は、本薬群 4/84 例（4.7%）、プラセボ群は 13/87 例（14.9%）であり、本薬群の発生頻度はプラセボ群より低かった。

Bayley 発達検査（第 2 版）における精神発達指数は、本薬群（77 例）85.0±21.7（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群（73 例）87.0±18.7 であり、また、精神運動発達指数は、本薬群（78 例）85.9±21.2、プラセボ群（75 例）93.6±17.5 であった。いずれの指数においても両群間で差は認められなかった。また、精神発達指数又は精神運動発達指数が 50 を下回る重度の発達遅滞を示した患者の割合においても、両群間に差は認められなかった。

以上より、申請者は、NO 吸入による患者の成長への影響はほとんどないと考察している。

5) INOSG 試験（添付資料 5.3.5.4-2 <19■■年■■月～19■■年■■月> 参考資料）

PPHN 患者を対象に、本薬吸入の有効性及び安全性を検討するために、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が米国 7 施設で実施された。組入れ基準は、①在

胎期間が 37 週以上で出生時体重が 2,500g 以上の正期産新生児、② $\text{FiO}_2=1.0$ の条件下に 30 分以上間隔で連続した 2 時点の測定において PaO_2 が 55mmHg 以下である低酸素血症の患者、③心エコー検査で右-左シャント、上肢/下肢の酸素圧又は飽和度の差異などで肺高血圧症の患者、④下行大動脈もしくは下肢に管後型動脈カテーテルを留置しているとされた。なお、在胎期間 37 週未満である未熟児、出生時体重が 2,500g 未満の患者、中心動脈カテーテルによる測定で平均血圧が 40mmHg 未満の難治性低血圧の患者、先天性心疾患（動脈管開存、卵円孔開存を除く）を有する患者等は除外された。

用法・用量は、 $\text{FiO}_2=0.9$ の条件下で 80ppm から試験薬吸入を開始し、吸入開始後 20 分の時点で $\text{OI}<40\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$ 、 $\text{PaO}_2>55\text{mmHg}$ かつ平均全身血圧が 40mmHg 以上の場合には有効であったと判定し、 PaO_2 が 15%低下又は $\text{PaO}_2<55\text{mmHg}$ にならないように 1 日 2 回吸入濃度を 10ppm ずつ減量して吸入ガスからの離脱を試みることとされた。プラセボには N_2 ガスが用いられた。

PPHN 患者 58 例（本薬群 30 例、プラセボ群 28 例）が登録され、全例が安全性解析対象とされた。

安全性については、血中 MetHb 濃度、全身血圧への影響及び死亡についてのみ収集された。本薬群の 28 日後の死亡率 7%（2/30 例）は、プラセボ群 11%（3/28 例）に比べて低かった。本薬の全身血圧に対する影響は、吸入開始前及び開始後 20 分に平均血圧を測定したところ、本薬群では吸入前の FiO_2 を 1.0 から 0.9 に下げた時点で血圧の低下がみられた。血圧低下は、新生児の血圧が不安定であるために見られる現象であるが、プラセボ群では症例数が少ないため見られなかったと考えられた。本薬群において、 FiO_2 が 0.9 の時点の値と吸入開始後 20 分の値は同様であったことから、本薬吸入による全身血圧への影響はほとんどないと考えられた。

血中 MetHb 濃度を本薬群 11 例について検討したところ、血中 MetHb 濃度は、1 例で吸入 1 日目に 1%から 18.2%まで増加したが、患者の酸素化が改善したため吸入は継続された。半数以上の症例で、血中 MetHb 濃度は 4.0%以下であった。

6) 新生児 NO 吸入療法研究会が実施した国内臨床研究（添付資料 5.3.5.4-3 <19■年■月～19■年■月> 参考資料）

PPHN 患者を対象に、本薬吸入の有効性及び安全性を検討するために、多施設共同非盲検試験が国内 18 施設で実施された。組入れ基準は、①生後 7 日未満、②心エコー検査で動脈管と卵円孔のいずれかもしくは両方に右-左シャント又は両方向性シャントが確認された患者、③100%酸素による人工呼吸管理を行っても、重度の低酸素血症（3 時間以上 $\text{PaO}_2<80\text{mmHg}$ ）が認められた患者、④従来の治療（血管拡張薬静注、HFOV、過換気療法等）が奏功しない患者とされた。なお、肺低形成（先天性横隔膜ヘルニアを除く）、先天性心疾患（動脈管開存を除く）、重度の多発奇形の患者は除外された。

用法・用量は、PPHN に対する従来の治療を行った後に、本薬 10ppm で吸入を開始し、濃度は適宜増減可能とするが、80ppm を超えないこととされた。なお、救命治療であることから、吸入期間は限定されなかった。

68 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。原因疾患の内訳は、胎便吸引症候群 27 例、dry lung syndrome 15 例、先天性横隔膜ヘルニア 9 例、呼吸窮迫症候群 6 例、肺炎 3

例、一次性 PPHN 2 例、敗血症 2 例、胎児水腫 2 例、先天性嚢胞性腺種様奇形 1 例、肺出血 1 例であった。また、出生時体重は 1,000g 未満：16 例、1,000g 以上 1,500g 未満：5 例、1,500g 以上 2,000g 未満：6 例、2,000g 以上 2,500g 以下：2 例、2,500g 超：39 例であった。

有害事象として、68 例中 4 例に出血が認められ、4 例中 1 例は肺出血 (NO 濃度 10~40ppm、以下同様)、3 例は頭蓋内出血 (視床出血 (10ppm)、脳室出血 (10~30ppm)、脳室上衣下出血 (8ppm)) であった。脳エコーや血液凝固の検査が行われなかったため、本薬吸入に直接的な関連があるか明確にはされなかった。

血中 MetHb 濃度は、2 例で 5%を超えたが、これらの血中 MetHb 濃度は本薬濃度を下げることにより減少した。また、NO₂ 濃度は 4 例で 1ppm を超えたが、本薬の吸入濃度を下げることにより NO₂ 濃度が減少した。

7) 主要臨床試験における OI の比較

本薬吸入開始後 30 分、1 時間及び 24 時間における吸入開始直前からの OI の変動について、国内 INOT12 試験と海外臨床試験を比較した (下表)。本試験における OI の改善は、他の試験と比べ良好なものであったが、INO-01/02 及び NINOS 試験を除き、他の試験との間に大きな差は認められなかった。INO-01/02 試験との間では差が認められたが、INO-01/02 試験では本試験を含め他の試験に比べて軽症の患者が組み入れられたことによると考察された。また、NINOS 試験では、OI の測定が 2 時点のみであったため、比較検討が実施できないとされた。したがって、これまでに海外及び国内において同様の患者を対象として実施された臨床試験と同様、日本人患者を対象とした本試験においても本薬吸入により OI への同様の反応が示された。

表：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	NINOS ^a	研究会臨床試験 ^a
症例数	10	103	41	114	42
吸入開始前 [†]	35.5±35.6	35.8±24.5	24.4±10.4	45.4±33.9	46.8±31.2
吸入開始後 30 分	-21.3±37.0	-10.2±16.6	-4.7±7.6	-15.1±21.4	NA
吸入開始後 1 時間	-19.7±37.9	-10.2±22.3	-4.2±8.8	NA	-20.9±28.9
吸入開始後 24 時間	-27.2±33.0	-18.4±17.4	-9.7±11.2	NA	-28.1±35.2

単位：cmH₂O/mmHg、(平均値±標準偏差)、NA：該当データなし

a：CINRGI 及び NINOS 試験の本薬群、INO-01/02 試験の 5ppm 群及び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。

†：吸入開始前の値は絶対値、吸入開始後の値は変化量

<審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、PPHN 治療のアルゴリズムを示した上で、本剤の臨床的位置付けを国内の既存治療と比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。PPHN は、様々な原疾患の結果生じる症候群であるため、原疾患に応じた個別の治療が行われる。通常、低酸素血症に対して酸素投与が行われ、原疾患の診断が確定した後はその治療が開始される。胎便吸引症候群の場合は、吸引された胎便を除

去する。呼吸窮迫症候群の場合は、広範な肺泡虚脱による肺泡低換気に対しサーファクタント補充療法を行い、肺炎や敗血症の場合は抗菌薬を投与する。酸素投与後も低酸素血症が持続する場合には、肺機能低下の程度に応じ、HFOV 等の人工呼吸療法を行う。FiO₂=1.0 において、酸素化が改善しない場合には、本薬を投与する。本薬による治療を開始しても酸素化が改善しない場合には、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬、プロスタグランジン I₂、トラゾリンやニトログリセリンなどの血管拡張薬を併用する。それでもなお改善しない場合は ECMO が施行されるが、本邦においては必ずしも一般的ではなく、ごく一部の患者にのみ施行される。また、ECMO の適応基準は各施設によって異なっているが、OI $\geq$ 40cmH₂O/mmHg が 2 時間以上、PaO₂ $\leq$ 40mmHg が 2 時間以上、PaCO₂ $\geq$ 100mmHg が 2 時間以上等の重篤な患者が ECMO 適応の対象となる。しかしながら、本邦では海外に比して ECMO の普及率が低く、重症新生児患者の搬送に伴うリスク等を勘案すると、ECMO が導入されていない医療機関においては、工業用ガスを用いた NO 吸入療法が最終救命手段と位置付けられている。

なお、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全に対する国内の既存治療薬としては、上記の血管拡張薬が広く用いられているが、全身に作用し、体血圧が低下するため、低酸素血症を増悪させる可能性がある。本薬は肺から吸入され、換気の良い肺泡にのみ到達し、その部分の肺血管に作用することから、換気血流比を改善することにより、低酸素血症の治療が可能である。また、吸収された本薬は、速やかに Hb と結合し失活することから、体血圧の低下などの副作用を引き起こさない。さらに、本薬は吸入投与であることから、ECMO に比べて侵襲性も低く、操作が容易である。

以上より、本薬は血管拡張薬や ECMO による既存治療に優先して用いられる薬剤と位置付けられる。

機構は、以下のように考える。PPHN の治療法については、国際的な新生児科の成書である Avery's Diseases of the Newborn (8th edition 705-712, 2005) において、本薬吸入が挙げられている。また、本邦には PPHN の明確な治療ガイドラインは存在しないものの、肺高血圧症治療ガイドライン (2006 年改訂版; 2005 年度合同研究班報告) において、本薬は肺動脈性肺高血圧治療薬として示されており、本薬の肺血管拡張作用については一定のエビデンスがあると考えられる。ECMO は新生児には適用しにくいことから、ECMO が導入されている医療機関においても患者の症状によっては ECMO 適用前に本薬の適用が検討される可能性は十分ありえると考えられ、また、ECMO が導入されていない医療機関においては、本薬が PPHN 治療に対する最終救命治療となるという申請者の主張は妥当なものである。

(2) 有効性について

1) 評価項目について

機構は、国内 INOT12 試験において主要評価項目を OI としたことの妥当性及び OI が気胸等の PPHN 以外の呼吸障害や肺出血、貧血、低血糖、脳室内出血等の影響を受ける可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬投与時の真のエンドポイントは酸素化の改善である。本薬吸入による迅速な肺血管の拡張は、血中への酸素供給を改善し、低酸素血症の期間

を短縮させ、ECMO 適用になるほどの重篤な低酸素血症に陥ることを少なくさせる。また、人工呼吸管理の強度（ FiO_2 や平均気道内圧等）を低くすることも可能になる。

PaO_2 は、酸素化の指標の 1 つであるが、人工呼吸管理下では高い FiO_2 や人工換気等の呼吸サポートにより PaO_2 を維持している場合があるため、患者の呼吸不全の状態を反映した値ではない。一方、OI は、 $\text{OI} = \text{平均気道内圧} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2$ で示される呼吸サポートの強度（平均気道内圧と FiO_2 ）を反映した酸素化の指標であり、OI が高いほど強力な呼吸サポートを受けていることを示すことから、換気圧及び酸素による肺障害の危険性を把握する指標としても用いられ、呼吸不全の程度を目安とすることも可能である。本薬の投与は、必ず人工呼吸管理下で呼吸サポートと共に実施されることから、臨床現場における本薬による酸素化の改善は、呼吸サポートの強度を含めて評価される。したがって、本薬投与による治療が真のエンドポイントに到達したかを判断する指標として OI が妥当と考え、主要評価項目とした。

気胸、肺出血、肺浮腫、貧血等の病態は、呼吸サポートを必要とするため、個々の患者に必要な呼吸サポートの程度に応じて OI は影響を受ける。一方、低酸素性虚血性脳症、脳室内出血等は、神経学的異常をきたす恐れが高いが、本薬の投与を受ける患者は、人工呼吸器による機械換気を受けており、OI には影響を及ぼさない。また、低血糖、高又は低ナトリウム血症等は、ガス交換にほとんど影響しないことから、OI に影響を及ぼさない。

機構は、海外試験の主要評価項目である ECMO 適用率と OI の変動との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外臨床試験における ECMO 適用の主な判断基準は、患者が他の治療に反応せず、低酸素血症が生命を脅かす重篤な状況かどうかという臨床的判断である。この判断は、主として OI（基準値は $40\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$ ）が改善あるいは悪化傾向かという点に基づいて行われる。したがって、酸素化の改善を判断する指標である OI 値の変動と ECMO の適用との間には強い相関関係がみられる。

機構は、さらに、本薬の有効性評価に際し、評価項目を呼吸管理に関する項目のみとし、血行動態の評価（心エコーによる心房間交通の向きや右室圧の推定）を行わなかった理由及びその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。心エコーを用いた卵円孔を介する右-左シャントの確認は、新生児の肺高血圧の診断に最適な方法の 1 つであり、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」に規定されている、先天性心疾患の有無の診断も可能であることから、心エコー検査は、本薬を用いた治療に先立って行われることが推奨される。しかしながら、一度 PPHN の診断が確定すると、治療目標は血行動態の改善ではなく、低酸素血症の改善となる。その理由は、①酸素化の改善は、患者の基礎疾患に応じ、肺内及び肺外のシャント双方の減少によって得られること、②肺内シャントの減少は、エコーで判別できない場合があること、③肺外シャントの減少は、心エコーで確認できるが、患者が依然として低酸素血症の場合は、本薬は無効であり、肺外シャントの減少のみで評価できないこと、④右室圧の低下も同様に、低酸素血症の改善を示すものではないことである。

以上より、血行動態の評価は、低酸素血症の改善を確認できるほど感受性は高くないことから、本薬の評価項目に含めないこととした。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序は、本薬の選択的な肺血管拡張作用により肺血管抵抗が低下し、その結果、肺血流の増加によるガス交換の改善、あるいは右-左シャントの消失が生じ、低酸素血症を改善することにより、呼吸不全を反映する酸素化の指標としてOIを評価項目に設定したことは問題ないとする。しかし、OIは肺でのガス交換や血液の酸素運搬能に関わる病態、気胸、肺出血、肺浮腫、貧血等の影響を受けることが考えられ、低酸素性虚血性脳症、脳室内出血等においても、各病態に応じた換気条件での呼吸管理を必要とすることから、OIに全く影響を及ぼさないとも言いきれない。ただし、国内INOT12試験の有効性解析対象10例において、これらの症状は1例（貧血）しかみられなかったことから、肺でのガス交換や血液の酸素運搬能に関わる病態は、本薬の有効性評価に特に影響を及ぼしていないと考えられる。

以上の通り、国内INOT12試験における主要評価項目としてOIの変化率を設定したことは特に問題とはならないとする。

2) 本薬の有効性について

機構は、PPHNをきたす原疾患が多様（胎便吸引症候群、呼吸窮迫症候群等）であることと踏まえ、各疾患において肺高血圧を生じる機序と本薬の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。胎便吸引症候群は、子宮内の羊水中に胎便が排泄され、混濁した羊水を新生児が吸引することにより発症する。吸引された胎便による肺サーファクタントの不活化と肺胞上皮の炎症のため、二次的に肺サーファクタント欠乏状態となり、肺硝子膜形成や肺出血をきたす。また、胎便で物理的に気道が閉塞し、無気肺や過膨張からの肺気腫、気胸や縦隔気腫等を合併するため、低酸素血症に陥り、肺動脈が収縮し、肺高血圧をきたす。さらに、胎便は血管を収縮させることが知られており、直接肺血管に作用し、肺高血圧を引き起こす。

呼吸窮迫症候群は、肺サーファクタント欠乏による広範な肺泡虚脱により、肺泡低換気、換気血流比不均等及び肺内シャントが生じ、低酸素血症に陥る結果、肺高血圧を引き起こす。

以上のように、原因は異なるものの、いずれも結果的に低酸素血症をきたすことにより肺動脈が収縮して肺高血圧を生じる。本薬の作用は収縮した肺動脈の拡張であり、拡張した肺動脈を介し酸素が血中に供給されることで酸素化が改善される。したがって、収縮した肺動脈が拡張すれば酸素化が改善する状況では、本薬の有効性が期待できる。

機構は、以下のように考える。治療効果の判定において、肺でのガス交換や血液の酸素運搬能に関わる病態に対する治療が行われることから、OIは必ずしも本薬のみの有効性を評価したことにならない可能性がある。OI以外にも心エコー等の低侵襲性の検査において、容易に血行動態も確認することが可能であることから、肺高血圧改善の指標として血行動態も併せて評価すべきであったと考えるが、OIがPPHN治療における最終治療手段であるECMO適用の指標として用いられること、国内INOT12試験において本薬吸入により吸入前に比べてOIが改善されたこと、海外CINRGI試験及び海外NINOS試験において、ECMO適用率がプラセボ群に比べて改善されたことから、本薬の有効性は示されたと判断する。

なお、国内 INOT12 試験においては、胎児循環が遺残している一次性 PPHN 患者が含まれておらず、胎便吸引症候群、肺炎又は敗血症、呼吸窮迫症候群患者の二次性 PPHN 患者のみであり、一次性 PPHN 患者の有効性及び安全性は評価できないが、一次性及び二次性 PPHN は、肺血管抵抗が上昇し肺高血圧をきたした結果、低酸素血症を呈するという観点からは同様の病態であると考えられ、一次性 PPHN 症例が含まれている海外 CINRGI 試験及び海外 NINOS 試験の成績も比較し、同様に OI の改善が認められたことから、本薬の有効性は示されているものと推定した。

(3) 安全性について

機構は、各臨床試験で設定された血中 MetHb 濃度上限値が異なることから、添付文書（案）において血中 MetHb 濃度の上限を 2.5%、吸気中 NO₂ 濃度の上限を 0.5ppm と設定した根拠について、国内外の成書、公表論文及び臨床試験成績等を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般に、MetHb 血症は血中 MetHb 濃度が高い状態を指し、チアノーゼ等を呈するが、血中 MetHb 濃度の定義はないため、血中 MetHb 濃度上限値は一律でなく、各臨床試験（4～10%）でそれぞれ設定された。

本薬の投与に関するガイドラインとして、米国では、1993 年に国立心臓・肺・血液研究所（NHLBI：National Heart, Lung, and Blood Institute）主催のワークショップ「Nitric oxide and the lung」が開催され、安全管理の面を配慮した NO 吸入療法に対するガイドライン（Am J Respir Crit Care Med. 149(5): 1375-1380, 1994）が発表され、本邦では、1994 年に NO 吸入治療を行う際に留意すべき点をまとめた NO 吸入療法のガイドラインが出された（小児医療研究委託「乳幼児期重症呼吸・循環不全の病態と治療に関する研究」）。しかしながら、いずれのガイドラインにも、血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度の上限値及び測定頻度は規定されていない。

国内の成書（新生児学入門第 3 版、医学書院、p 264-266、2004）には、工業用ガスを用いた NO 吸入療法が紹介されているが、血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度の上限値及び測定頻度は規定されていない。一方、海外の成書（The Harriet Lane Handbook. Philadelphia, PA: Mosby Inc. 38, 554, 2002）では、通常血中 MetHb 濃度は 1.5～3% で、成人と新生児の値の差はなく、10%未満では血中 MetHb 濃度に関連する症状はないが、10～20%の間でチアノーゼを呈すると記載されている。一方、NO₂ の上限値については、米国労働省労働安全衛生局（OSHA：Occupational Safety and Health Administration）では天井値（瞬間的にも越えてはならない濃度）5ppm、及び米国産業衛生専門家会議（ACGIH：American Conference of Governmental Industrial Hygienists）では TWA（時間加重平均）¹⁾ 3ppm、STEL（短時間暴露限界値）²⁾ 5ppm と示されている。

国内 INOT12 試験では、試験期間を通じて血中 MetHb 濃度が 2.0%を、吸気中 NO₂ 濃度が 0.5ppm を超えた症例はなかった。海外 CINRGI 試験では、事前に上限値として規定していた 4%を超えた症例は本薬群 2/108 例（1.9%）であったが、試験期間を通じて血中濃度の平均値

1) TWA：Time Weighted Average、1日8時間、1週40時間の正規労働時間中の時間加重平均許容濃度

2) Short Term Exposure Limit、1日の平均暴露がTWAを越えないことを条件として、短時間継続的に暴露されても、(1)耐えられないほどの刺激、(2)慢性的または非可逆的な生体組織の損傷、(3)麻酔作用による傷害事故発生の危険増加、自制心の喪失、または著しい作業能率低下の起こらない濃度の限界のこと。

は2.5%を超えなかった。吸気中 NO₂ 濃度については、事前に規定していた上限値である 5ppm を超えた症例はおらず、平均濃度も試験期間を通じて 2ppm を超えなかった。また、海外 INO-01/02 試験においても、20ppm 以下の吸入群の平均血中 MetHb 濃度は吸入期間を通して 1%を大きく超えることはなく、上限値とした 7%を超えた症例はなかった。同様に、吸気中の平均 NO₂ 濃度も 0.5ppm 未満であり、上限値の 3ppm を超えることはなかった。これらの臨床試験の結果から、本薬の申請用量 (20ppm) における血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度は、それぞれ 2.5%及び 0.5ppm を超えることは少ないと考えられた。

米国の添付文書には血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度に関する規定はない。一方、欧州の添付文書においては、それぞれ 2.5%と 0.5ppm に規定されている。これは European Medicines Agency (EMA) の審査において、各臨床試験で用いられた上限値 (MetHb: >4~10%、NO₂: >3~7ppm) と、本薬の臨床使用時 (20ppm) に想定される値 (MetHb: <2.5%、NO₂: <0.5ppm) とが離れているため、より適切な値を設定すべきとの観点から導入された。本邦の添付文書 (案) においても、INOT12 試験でそれぞれ事前に定めていた上限値である >5%と >2ppm を十分に下回ったこと、各臨床試験で本薬の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえ、臨床使用時に想定される値に近い値として、MetHb<2.5%及び NO₂<0.5ppm を基準値とした。

機構は、さらに、本薬投与中の血中 MetHb 濃度、吸入中 NO₂ 濃度等に関するモニタリングに関し、測定頻度、異常値が出現した際の方策を含めて具体的に規定する必要性及び添付文書 (案) における注意喚起の十分性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。NO₂ についてはアラーム付き監視装置で常時モニターすることになっており、本邦の市場導入時には専用投与装置が用いられることから、特に測定頻度を記載する必要はないと考える。海外においても同様の機能を備える装置が使われることから、添付文書中に測定頻度については記載されていない。血中 MetHb 濃度の測定については、欧州添付文書では、治療開始後 1 時間以内に測定すること、胎児性 Hb と MetHb を確実に区別できる機器を用いること、1~2 日ごとに繰り返し測定することを具体的に記載しており、血中 MetHb 濃度は本薬吸入後 1~2 時間で上昇すること、INO-01/02 試験において投与開始後 40 時間でピークに達した患者もいることを踏まえ、添付文書 (案) の「8. 適用上の注意」に、「血中 MetHb 濃度は、本剤吸入開始後 1 時間以内に、以降は少なくとも 1 日毎に測定すること。」を追記する。

機構は、血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度について、上限値を設定する明確な基準がないことは理解できるものの、欧州の添付文書及び企業中核データシート (以下、CCDS) において規定されている、血中 MetHb 濃度<2.5%、吸気中 NO₂ 濃度<0.5ppm を敢えて変更する積極的な理由も存在せず、CCDS には、「適切な濃度の NO 投与においても MetHb 形成が 5%を超えることがある」と記載されており、MetHb 血症の発現やモニタリングの必要性について医療従事者に注意喚起することは必要であると考え。また、血中 MetHb 濃度のモニタリングの頻度に関して、症例によって最高血中 MetHb 濃度に達する時間がばらついていること (10.46±9.46 時間、(i) <審査の概要>(2)「血中 MetHb 濃度について」参照) を踏まえると、申請者の回答は不適切であり、投与 1 日目はより高頻度に測定する必要があると考える。血中

MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度に関する注意喚起及びモニタリングの頻度については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

また、MetHb 血症以外の有害事象に関しては、対象患者が新生児であるために自覚症状は確認することができないが、医師の診断による他覚症状及び測定された臨床検査値から、現時点では、特段の大きな問題はないものと判断する。

(4) 併用機器について

機構は、上記 (3) において、本剤の吸入投与に専用機器を使用する旨回答していることから、安全性の観点から専用機器に必須の機能について説明した上で、現在、それらの機能を有する装置が存在するのか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の専用機器に必須の機能として、以下の 6 点が挙げられる。

- 1) NO の安定供給機能
- 2) アラーム付吸気中 NO 濃度連続モニタリング機能
- 3) アラーム付吸気中 NO₂ 濃度連続モニタリング機能
- 4) PaO₂ モニタリング機能
- 5) 血中 MetHb 濃度モニタリング機能
- 6) アラーム付酸素濃度連続モニタリング機能

1) について、投与機器は本剤と直接接続する必要があるが、本剤はボンベ及び接続ねじ部に関する国際規格である ISO5145 に準拠した NO/N₂ 専用接続口を採用している。この接続口は現在国内で流通している工業用 NO ガス、医療用酸素及び窒素や笑気等の他のガス状医薬品の接続口とは互換性はなく、誤接続による事故を防止することができる。なお、現在、国内では ISO5145 準拠 NO/N₂ 専用接続口は市販されていない。

2) 及び 3) については、環境中 NO 及び NO₂ 濃度測定用装置は、本剤の吸入療法で用いる濃度域のモニタリング機能を有するものの、基本的にアラーム機能を有していない。また、工業用の検知器にはアラーム機能を有したものもあるが、常時 NO 又は NO₂ を計測することを目的として用意されておらず、長時間の NO 又は NO₂ ガスとの接触により、急速にセンサーが劣化する場合があります、NO 吸入療法には適していない。

4) ～6) については、すでに市販されている。

本剤の吸入用法を安全に施行するためには、医療従事者による機器の操作や接続、確認作業の負担を減らし、これらに関する人為的ミスの可能性を極力減らす必要があることから、これらの機能が独立しているのではなく、総合的に管理できる一つの機器であることが望ましいと考える。ただし、4) 及び 5) については、通常、血液を採取して計測するものであり、2) 及び 3) のように連続モニタリングを要しないことから、適時、市販品を用いて測定すればよく、必ずしも本剤の専用機器に含まれる必要はない。

なお、これらの 1) 、2) 、3) 、6) の機能を有する本剤の専用機器として、選任製造販売業者であるエア・ウォーター株式会社が一酸化窒素ガス管理システム「アイノベント」を承認申請している。

機構は、以下のように考える。本薬を最大 20ppm まで投与した時、アイノベントを使用した国内 INOT12 試験（11 例）、海外 INO-01/02 試験（77 例）及び海外 CINRGI 試験（110 例）では、5ppm 吸入時に MetHb 濃度が 5%を超えた症例 1 例を除いて、5%を超えた症例はいなかったが、投与装置を特定しなかった NINOS 試験では、20ppm 投与で 7/57 例（12.3%）において MetHb 濃度が 5%を超えていたことを踏まえると、本薬を安全に使用するためには、使用する装置も特定しておく必要がある。申請者は、これまでの照会事項の回答において、本邦の市場導入時には専用投与装置を用いる旨記載しているものの、添付文書（案）では、専用の投与装置を用いることを規定されていないことから、添付文書（案）に専用投与装置（アイノベント）を使用する、あるいは同等の機能を有する機材を用いることを規定することが必要であると考ええる。

(5) 効能・効果

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。海外 CINRGI 及び海外 INO-01/02 試験の対象は「新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）患者」である。一方、国内 INOT12 試験の対象は希少疾病用医薬品として指定されたときの予定される効能又は効果に基づき「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者」である。

新生児が、出生後、新生児仮死、胎便吸引症候群、呼吸窮迫症候群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、右-左シャントが再開通する。その結果、さらに重篤な低酸素血症に陥り、生命が脅かされる。一般にこの状態を PPHN と呼んでおり、国内 INOT12 試験で対象としている「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者」と同じ病態である。海外で実施された主要臨床試験のうち、PPHN 患者を対象とした試験においても、本薬（一酸化窒素、NO）の効能は「正期産又は正期産に近い新生児（在胎期間>34 週）における臨床的又は心エコー検査にて診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺（ECMO）の必要性を低下させる。」とされ、肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象としている。

機構は、以下のように考える。「PPHN 患者」と「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者」が同じ病態であるとする申請者の回答について、後者には PPHN 患者以外にも肺実質病変のために肺高血圧となった患者が含まれる点で、厳密には同一とはいえないと考える。また、効能・効果を「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」とすることで、患児の肺高血圧の原因を特定せずに、本薬の治療を安易に行うことがあってはならないと考える。

しかし、低酸素性呼吸不全状態は速やかに治療することが望まれており、低酸素性呼吸不全の症状を呈している患児に対して、本薬投与前に PPHN 患者の確定診断を必須条件にすることが適当かどうかは必ずしも明確ではない。したがって、PPHN が疑われた症例について本薬が使用され、本薬で反応しない（無効）な患者については可能な限り速やかに本薬による治療を中止し、他の適切な治療を検討するという用法についても止むを得ないものと考えられる。このため、本薬の効能・効果を「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」とすること自体に異論はないが、低酸素性呼吸不全の原因が、移行期循環が順調に経過しない PPHN であるのか、又はその他の肺実質病変等 PPHN 以外の原因によるものかの鑑別診断は必要であ