

ると考える。以上のことから、「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」とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」として、PPHN 以外の低酸素性呼吸不全患者について本薬の有効性及び安全性は確認されていない旨、注意喚起することが適当であると考えているが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

1) 在胎 34 週未満の早産児について

機構は、海外において在胎期間 34 週以上の患者が本薬の対象とされた理由、海外臨床現場における 34 週未満の患者に対する本薬の使用状況、国内臨床研究における 34 週未満の患者に対する本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の作用機序から推定される 34 週未満の患者に対する本薬の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を有する患者を想定している。GCP に準拠した海外 CINRGI 試験及び国内 INOT12 試験において、在胎期間 34 週以上の新生児における安全性及び有効性は確認されたが、34 週未満の患者は体重 2,000g 未満であることが多く、ECMO を適用できないことから、海外の試験では対象から除外された。このことから、欧米における承認は 34 週以上に限られている。しかしながら、肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全と診断されれば、34 週未満の患者であっても本薬が使用されているのが現状である。国内の新生児 NO 吸入療法研究会が実施した臨床研究（以下、「研究会臨床研究」）では、34 週未満を含む一次性及び二次性 PPHN 患者を対象に、本薬吸入の有効性及び安全性が検討された結果、海外の臨床試験結果とほぼ同様の結果が得られ、本薬吸入療法が日本人新生児においても有益な治療法となることが期待できるものであった。当該試験に登録された 34 週未満の患者 23 例全例が NO 吸入に対して良好な反応（吸入開始後 24 時間以内に $OI \leq 20 \text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$ に低下）を示し、そのうち 19 例における反応は吸入開始後 1 時間以内に認められた。本薬は肺の血管平滑筋に作用するため、患者の平滑筋が発達していれば 34 週未満でも肺血管の拡張が期待できる。安全性に関連する要因として MetHb 血症及び NO_2 吸入が考えられ、その発生機序は 34 週以上の患者と同様であると考えられる。

機構は、国内新生児 NO 吸入療法研究会が実施した「研究会臨床研究」における 34 週以上の患者と 34 週未満の患者について有効性及び安全性の成績を比較して示し、考察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。「研究会臨床研究」における在胎期間 34 週以上と 34 週未満の患者背景を下表に示す。

表：研究会臨床研究における患者背景

	在胎期間 34 週以上	在胎期間 34 週未満
症例数	45	23
出生時体重 (g) ^a	2,964.6 (549.8)	938.2 (384.8)
男性 ^b	27 ^c (61.4%)	12 (52.2%)
在胎期間 (週) ^a	39.3 (2.3)	26.7 (2.9)
アプガースコア (1分) ^a	5.7 ^c (2.7)	4.0 (2.0)
アプガースコア (5分) ^a	7.0 ^d (2.4)	5.8 ^e (1.8)
治験実施施設における出生例 ^b	9 (20.0%)	22 (95.7%)
基礎疾患 ^b		

胎便吸引症候群	27 (60.0%)	0 (0%)
肺炎又は敗血症	3 (6.7%)	2 (8.7%)
呼吸窮迫症候群	2 (4.4%)	4 (17.4%)
Dry Lung Syndrome	2 (4.4%)	13 (56.5%)
その他	11 (24.4%)	4 (17.4%)

a : 平均 (標準偏差) 、 b : 例数 (%) 、 c : n=44 、 d : n=40、 e : n=21

本薬の投与濃度及び投与期間について、在胎期間 34 週以上の患者は、 11.5 ± 7.7 ppm (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) で投与開始、最高 19.9 ± 12.2 ppm 投与され、投与期間は 72.9 ± 77.1 時間であった。在胎期間 34 週未満の患者は、 11.1 ± 4.4 ppm で投与開始、最高 13.7 ± 6.4 ppm 投与され、投与期間は 48.9 ± 47.6 時間であった。

有効性について、主要評価項目とされた吸入開始前からの OI の変動に在胎期間 34 週以上と 34 週未満で差は認められなかった。

表 吸入開始前からの OI (cmH₂O/mmHg) の変動

	在胎期間 34 週以上	在胎期間 34 週未満
症例数	42	21
吸入開始前†	46.8 ± 31.2	30.7 ± 13.0
吸入開始後 1 時間	-20.9 ± 28.9	-20.0 ± 16.5
吸入開始後 24 時間	-28.1 ± 35.2	-21.0 ± 10.5

単位 : cmH₂O/mmHg、(平均値 \pm 標準偏差)

† : 吸入開始前の値は絶対値。

安全性について、「研究会臨床研究」に登録された 68 例中 4 例に出血が認められた。4 例中 1 例 (在胎 38 週 4 日、出生時体重 3,000g、以下同順) は肺出血、3 例 (41 週 2 日 3,170g、28 週 0 日 984g、26 週 1 日 837g) は頭蓋内出血であった。脳エコーや血液凝固の検査が行われなかったため、本薬吸入が直接的に関連するかは不明であった。また、肺出血は本薬吸入による肺血管抵抗の低下及び血流量の著しい増加に起因すると考えられるが、本試験から肺出血が本薬吸入に関連するかどうか明確に結論を下すことはできないと考えられた。

なお、「研究会臨床研究」の安全性情報は有害事象ではなく合併症として収集され、また、論文記載の有害事象データ以外は入手できなかったため、出血以外の合併症は不明である。

さらに、平均血中 MetHb 濃度は在胎期間 34 週以上の患者で $1.6 \pm 1.4\%$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、34 週未満の患者で $1.3 \pm 0.5\%$ であった ($p=0.3004$: t 検定)。血中 MetHb 濃度が 5% を超えた症例は、在胎期間 34 週以上の 2 例に認められたが、これらの血中 MetHb 濃度は吸入濃度を下げることにより減少した。一方、NO₂ 濃度は、在胎期間 34 週以上の患者で 0.4 ± 0.5 ppm、34 週未満の患者で 0.1 ± 0.2 ppm であり、34 週未満の患者の方が低い値を示した ($p=0.0028$: t 検定)。NO₂ 濃度が 1ppm を超えた症例は、在胎期間 34 週以上の 4 例に認められたが、吸入濃度を下げることによって NO₂ 濃度は減少した。これは NO₂ が NO から生成するために、最大 NO 濃度が低い 34 週未満の患者において NO₂ 濃度が低くなった可能性があるものの、「研究会臨床研究」では、用法・用量を適宜増減することされていたこと、並びに投与装置が定められていなかったことから、これらの結果の理由を特定することはできない。

以上より、「研究会臨床研究」は用法・用量に規定がなく、GCP 準拠でないことから在胎期間 34 週未満の早産児における本薬の有効性及び安全性が確立しているとは言い難い。しか

しながら、在胎期間 34 週未満の患者において、34 週以上と比較して本薬の有効性が劣る、あるいは安全性に問題があるというデータは認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内 INOT12 試験及び海外臨床試験においては、在胎 34 週未満の患者は適用対象とされており、有効性及び安全性は確認されていない。しかし、当該患者が対象として組み入れられた「研究会臨床研究」において、本薬の有効性が示唆された症例も見られること、並びに早産児、低出生体重児は身体の高さや組織の未熟性から ECMO 導入のリスクが高く、現時点で本薬による治療以外に適切な治療法が見つかっていないことから、在胎 34 週未満の患者を本薬の適応から積極的に除外することは、必ずしも適当ではない。

以上のことから、効能・効果においては、積極的に「在胎 34 週未満の患者」を除外する規定は設けず、添付文書（案）において、「効能・効果に関連する使用上の注意」に在胎期間 34 週未満の早産児における安全性及び有効性は確立していない旨記載し、注意を喚起することが適当であると考えているが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 先天性心疾患、肺低形成患者について

機構は、先天性心疾患に伴う肺高血圧、先天性横隔膜ヘルニア等肺低形成を伴う肺高血圧に対する本薬の適用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験において、先天性心疾患、肺低形成の患者は以下の理由で組入れから除外された。

<先天性心疾患に伴う肺高血圧>

低酸素性呼吸不全は肺疾患と心疾患のいずれも原因となりうるが、循環機能が十分でなければ、肺で酸素化された血液を全身に送ることができず、先天性心疾患に対して本薬の有効性は期待できないため。

<肺低形成>

胎児肺が正常に発育していくためには、十分な胸腔内容積、肺胞液、呼吸様運動が必要である。しかし、横隔膜に先天性の欠損部分あるいは脆弱部分があると、そこから腸管が胸腔内に入り込み、先天性横隔膜ヘルニアとなる。重症例では胎児肺の発育が高度に阻害され、肺低形成となる。その結果、肺胞換気と肺血流が同時に低下し、重度の呼吸不全を起こす。本薬は換気の良い肺胞にのみ到達することができるので、肺低形成を引き起こしている患者に対して、本薬の有効性が期待できないことが多い。そのため、海外 CINRGI 試験では肺低形成患者と非肺低形成患者を区別して評価した。また、海外 INO-01/02 試験、海外 NINOS 試験及び海外 INOSG 試験では、横隔膜ヘルニアを含めた肺低形成と診断された患者は除外された。ただし、国内 INOT12 試験及び「研究会臨床研究」では肺低形成は除外されたが、先天性横隔膜ヘルニアは除外されなかった。

以上のことから、先天性心疾患及び肺低形成の患者については、添付文書（案）において、「効能・効果に関連する使用上の注意」に、これらの患者における安全性及び有効性が確立されていない旨記載し、注意喚起している。また、これらに伴う肺高血圧患者に対する本薬の追加開発は予定していない。

機構は、以下のように考える。国内外の第Ⅲ相臨床試験において、先天性心疾患及び肺低形成の患者は組入れから除外されていたことから、これらの患者に対する本薬の有効性及び安全性は確認されていない。しかしながら、本薬は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）に肺動脈性肺高血圧治療薬として示されており、肺血管拡張作用については一定のエビデンスがあると判断する。また、先天性心疾患に伴う肺高血圧に対して本薬吸入が有効であるとの報告（*Circulation* 87: 447-453, 1993）や、臨床的に問題視されている開心術後に出現する肺高血圧クリーゼに対し、本薬吸入が効果的であるとの報告（*J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 487-494, 1994）もあることから、先天性心疾患に伴う肺高血圧についても本薬の有効性が期待でき、また、臨床現場ではこれらの疾患に対して本薬が適用外使用されていることを踏まえると、有効性及び安全性について確認されていない旨注意喚起し、慎重に使用されるべきである。

一方、肺低形成の代表疾患である先天性横隔膜ヘルニアに関しては、近年、本薬吸入が有効であるとされる報告（*J Pediatr Surg* 37: 1188-1190, 2002 他）が散見されるものの、多施設共同比較試験において本薬吸入の有効性が認められなかったとの報告（*Pediatrics* 99: 838-845, 1997）、ECMO使用前の本薬吸入が全例で無効であったとの報告（*Pediatrics* 94: 715-718, 1994）がある。更に、海外 CINRGI 試験においても肺低形成患者における本薬の明確な有効性は認められなかったことも踏まえると、今後の新生児及び小児外科医療の進歩に伴い本薬の有用性が認められる可能性はあるものの、現時点において肺低形成を有する患者における安全性及び有効性は確立されていないと考える。しかしながら、本邦で実施された「研究会臨床研究」では、先天性横隔膜ヘルニア患者 9 例について本薬の有効性が検討され、5 例で有効性が示されており、エビデンスとしては不十分ではあるものの、ECMO が導入されていない医療機関においては本薬が最終救命治療となる可能性を考慮すると、当該患者に対する本薬の使用を禁止せず、肺低形成に伴う肺高血圧に対する有効性及び安全性について確認されていない旨注意喚起した上で、先天性横隔膜ヘルニアを含む肺低形成患者における本薬の使用を可能にすることが適当であると考えられる。

先天性心疾患及び肺低形成を伴う肺高血圧に対する本薬の適用については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(6) 用法・用量

1) 投与期間について

機構は、本薬が 14 日間を超えて投与された場合の有効性及び安全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。国内 INOT12 試験は、出生後 21 日齢未満（出生後 7 日未満に吸入開始し、最長 14 日まで）の新生児を対象に実施された。海外臨床試験は、出生後 7 日まで（生後 96 時間以内に開始し、最長 96 時間又は生後 7 日までのどちらか早い時期まで）の新生児、及び出生後 17 日齢未満（出生後 72 時間以内に開始し最長 14 日間）の新生児を対象に実施された。その他の年齢における安全性及び有効性は確認されていない。

PPHN 患者は、本薬吸入に加えて様々な人工呼吸器の設定（最大吸気圧、終末呼気陽圧、吸気・呼気時間比（I:E 比）、及び呼吸回数）を含む複雑な治療管理を受ける。患者を治療する医師が、どれが患者にとって最も重要なリスクとなるかを決定し、それに応じて治療を

患者自身のニーズに合わせて変えなければならない。これにより、一部の症例では人工呼吸器の強度を下げるために医師が本薬吸入をより長い期間にわたって継続することがある。最大 14 日間の治療というのは、単に PPHN 患者において 14 日より長い期間にわたる主な臨床試験からのデータがないことのみに基づいている。

機構は、さらに、患者背景及び本薬の使用実態を示した上で、開始時期を出生後 7 日未満、最長投与期間を 14 日間とすること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。現在の国内臨床現場の実態に関し、一次性及び二次性の PPHN 患者を対象とした「研究会臨床研究」では、本薬投与時間の平均は 64.8 時間であり、全 68 例中 1 例が 14 日間を越えて投与を受けた（413 時間：17 日間）。これは、海外臨床試験での投与時間と同様の結果であった。また、当該試験では生後 7 日以降に治療が開始された新生児はいなかった。

本薬の適用となる PPHN は、胎児循環から出生後の肺循環に適切に移行しない状態であり、胎児循環と同様に肺血管が収縮し、肺血管抵抗が高く、卵円孔及び動脈管での右-左シャントが多くなっている。新生児の肺血管は生後 7 日までの間、肺疾患などにより再収縮を起こしやすいが、生後 7 日以降は肺血管の収縮による肺高血圧を呈することは減り、肺高血圧を引き起こしたとしても、他の原因によることが多い。しかしながら、肺高血圧症は本態要因が一様でなく、患者背景が複雑であるがゆえに、医師の判断により適宜投与時期・期間を調整可能とした方が、より患者の容態に合わせた治療を実施できる可能性が高い。また、14 日を超えての投与についても、有効性があるため中止できない場合が考えられ、安全性についても特に問題はないと考えられること、加えて、本邦では本薬による治療が最終救命手段と位置付けられているので、投与期間を制限しない方が、より多くの患者を救える可能性がある。

以上より、用法・用量の記載から「出生後 7 日未満に吸入を開始し、吸入期間は最長 14 日とする。」を削除した。

機構は、以下のように考える。肺高血圧症の要因が一様でないという申請者の回答は理解できる。しかし、生後 7 日以降の新生児に使用されたデータはなく、申請者の回答にもあるように生後 7 日までの間、肺疾患などにより肺血管の再収縮は起こしやすいものの、それ以降、肺高血圧は起こしにくいとされており、実際の臨床の実態において生後 7 日を越える患者に対して、本薬の適用が必要となる可能性は否定しないものの、本薬の適用実績のない対象患者を対象に含めることを積極的に認めるのは適当ではない。

また、国内 INOT12 試験においては、4 日間を越えて投与されたのは 2 例であり、そのうち 14 日間を越えて投与されたのは 1 例もいなかったこと、海外の添付文書や CCDS の記載においても、通常 4 日未満の離脱、14 日間の投与期間とされていることから、単に、より多くの患者を救える可能性があるという理由で、投与期間の上限を設けないという申請者の回答は適当ではない。用法・用量には、対象患者は出生後 7 日未満とすること、吸入期間は通常 4 日までとすること、症状に応じて吸入の継続を可能とすることを含むべきであると考えられるが、用法・用量の具体的な記載については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 開始用量について

機構は、開始用量を 20ppm とすることの妥当性について、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。10ppm から吸入開始し、増量も可能とした研究会臨床研究 (68 例) では、43 例が 10ppm から開始し、増量した症例は 18 例 (42%)、このうち 14 例 (78%) が有効であったが、本薬を 20ppm から開始した場合と 10ppm から開始し増量も可能とした場合の有効性及び安全性について比較した臨床試験は実施していない。20ppm から開始した海外 CINRGI 試験 (186 例) 及び国内 INOT12 試験 (11 例) では、有効性及び安全性が証明されている。なお、参考として、20ppm で本薬吸入を開始した群に比較し、2ppm で開始し、反応がみられず 20ppm に増量した群では低酸素血症を改善しにくいという報告 (Pediatrics 104: 1089-1094, 1999) があり、本薬吸入を 20ppm 以下で開始すると、本薬の治療効果が減弱する可能性を示唆している。

海外 INO-01/02 試験では、平均血中 MetHb 濃度は、NO 群 (5、20 及び 80ppm) の全ての患者で増加したが、5 及び 20ppm では 1%を大きく超えることはなかった。80ppm では、平均血中 MetHb 濃度が約 5%に増加し、7%を超える症例が 36 例中 13 例 (36%) に認められたが、いずれも本薬吸入濃度を減量するか又は吸入を中止することにより 7%以下まで減少した。NO₂ 濃度については、吸入開始後 48 時間までの平均 NO₂ 濃度は、プラセボ群、5 及び 20ppm 群のいずれも 0.5ppm 未満であったが、80ppm 群では吸入後 30 分に平均 NO₂ 濃度は 2.33ppm を示した。国内 INOT12 試験では、20ppm より吸入を開始し、患者の症状にあわせて 5ppm に減量した結果、血中 MetHb 濃度は 11 例全例で 2%を超えることはなく、最高吸気中 NO₂ 濃度も 0.4ppm であり、海外臨床試験と同様の安全性が示された。よって、5 及び 20ppm の吸入では安全性は同様であると考えられ、20ppm を開始用量とする場合と 10ppm で開始し 20ppm への増量を可とする場合では、安全性に差はないと考えられる。

以上より、有効性及び安全性が確立されている 20ppm で吸入を開始した場合、本薬吸入による効果がみられなければ、直ちに本薬無効例と判断できるため、以後の処置が速やかに実施できるのに対し、10ppm から吸入を開始し、本薬吸入による効果がみられなかった場合、投与量不足なのか、本薬が無効な症例なのかの判別ができないと考えられることから、開始用量は 20ppm が妥当である。

機構は、さらに、開始用量 20ppm で効果が見られない患者における本薬の増量効果について考察した上で、20ppm より高濃度を投与する必要性について、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。本薬の 20ppm から 80ppm 間の用量反応性データはないが、海外 NINOS 試験では 20ppm で反応が得られなかった患者に対し、吸入濃度を 80ppm に増量可としたところ、増量した 55 例中 41 例 (75%) で増量効果がみられず、20ppm で効果がみられない患者における本薬の増量効果は低いと考えられる。また、海外 INO-01/02 試験において、5 及び 20ppm 群では、平均血中 MetHb 濃度が 1%を大きく超えなかったが、80ppm 群では、13/36 例 (36%) に MetHb 血症 (>7%) が発症したことから、高濃度の投与では MetHb 血症の危険性が著しく増加する可能性がある。以上より、MetHb 血症の危険性が高い 20ppm より高濃度の投与は有用性が低く、必要性も低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。20ppm よりも低用量から開始して増量した場合には、有効性が低下する可能性があるとの申請者の説明、80ppm では血中 MetHb 濃度の増加が大きく、また、吸入開始後 48 時間までの平均 NO₂ 濃度は、プラセボ群、5 及び 20ppm 群に比べて 80ppm 群で高いなど、20ppm より高用量では、有害事象の発現リスクが高くなることが懸念されること（(i) 「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」参照）、及び 20ppm から 80ppm 間の用量反応性及び安全性に関する情報が得られておらず、20ppm での無効例に対し増量することの上乗せ効果も確認されていないこと（NINOS 試験）から、現時点において、20ppm 以外の用量を積極的に支持するデータは得られていないと考えられ、20ppm を開始用量とすることは妥当である。

3) 離脱・減量方法について

機構は、本薬の離脱方法に関し、急激な減量・中止により肺高血圧の悪化、心肺虚脱をきたす恐れがあることを踏まえ、離脱の判断基準、減量・中止の具体的な方法、及びモニタリング項目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。

① 離脱可と判断する基準

本薬は、収縮した肺動脈を拡張することにより肺動脈圧を低下させ、動脈血の酸素化を改善する薬剤であり、肺高血圧の原因疾患を直接的に治療するものではない。そのため、肺高血圧症の本態要因が解消されていない状態で本薬の濃度を減量した場合、肺高血圧の悪化や心肺虚脱をきたす可能性がある。離脱可否の判断基準は、肺高血圧症の本態要因に依存しており、さらに、肺高血圧症の本態要因は様ではないことから、本薬の離脱可否の判断基準を一律に規定することは適切でない。なお、CCDS の離脱の項には、「中止又は離脱は慎重に行うこと。臨床試験においても、慎重に離脱することにより安全に終了できている。よって、肺高血圧症の本態要因の解消が確認されれば、減量・離脱可能である。」と記載されている。

国内 INOT12 試験では、5ppm に減量後、患者の容態が臨床的に安定していることを確認し、本薬を徐々に減量しながら終了し、安全性が確認された。

以上より、本薬を 5ppm に減量後、患者容態の安定が確認されれば離脱可と判断することは適切であると考ええる。

② 減量・中止時の具体的な方法、モニタリング項目

CCDS の「離脱」の項においては、「吸入用一酸化窒素の中止を決定した際は、30 分から 1 時間かけて吸入濃度を 1ppm まで減量すること。本薬 1ppm 投与中、酸素化に変化が見られない場合は吸入酸素濃度を 10% 増加し、本薬を中止し、患者の徴候及び低酸素状態を十分観察すること。酸素化が 20% を超えて悪化する場合は本薬投与を 5ppm で再開し、12~24 時間後に本薬投与の中止を再考することとし、4 日後までに本薬を中止できない患者については注意深く他の疾患に関する診断を行うこと。」と記載されている。しかしながら、①で述べた通り、肺高血圧症は本態要因が様でなく、患者背景が複雑であるため、正常な離脱が行えない場合も含め、減量・中止時の具体的な方法及びモニタリング項目を一義的に定めることは困難である。よって、個々の患者の容態に合わせ、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える。

③ 血行動態の評価・モニタリングについて

本薬の治療目標は血行動態の改善ではなく、低酸素血症の改善である。右-左シャントの減少や右室圧の低下など血行動態の改善が確認されたとしても、患者が依然として低酸素血症の場合は治療としては失敗であり、血行動態のみで評価することはできない。よって、離脱の基準として血行動態の評価・モニタリングを規定した場合、それらのみで判断される恐れがあるので、添付文書（案）には記載しなかった。

以上①～③より、EUの添付文書及びCCDSを参考に、添付文書(案)の用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように修正する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

【改訂前】

- (5) 臨床的に安定していることが確認されれば、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO_2 を 0.1 増量してもよい。[本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある。]
- (6) 吸気回路内の一酸化窒素 (NO) 濃度を一定に保つことができる一酸化窒素ガス管理システムを用いて投与すること。

【改訂後】（下線部分は修正、追加部を示す）

- (5) 臨床的に安定していることが確認されれば、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO_2 を 0.1 増量してもよい。[本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることがある。]
- (6) 投与中止を決定した際は、本剤の吸入濃度を 1ppm まで徐々に減量すること。1ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO_2 を 10%増量し、本剤を中止し、患者の状態を十分観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を 5ppm で再開し、12～24 時間後にアイノフロー治療の中止を再考すること。
- (7) 吸気回路内の一酸化窒素 (NO) 濃度を一定に保つことができる一酸化窒素ガス管理システムを用いて投与すること。

機構は、以下のように考える。本薬投与中は PPHN の治療のみならず、同時に原疾患の治療及び全身管理を行っていることが想定されることから、肺高血圧症は本態要因が様でなく、患者背景が複雑であるがゆえに、正常な離脱が行えない場合も含め、減量・中止時の具体的な方法及びモニタリング項目を一義的に定めることは困難であるという申請者の主張は理解できる。しかしながら、本薬を適用するに当たり、標準的な使用法を示すことは必要である。国内臨床試験成績から得られている情報は限られているものの、国内外で明らかな差が認められないこと、及び海外で既に承認され使用されている実績に鑑み、現時点では海外での標準的な注意事項である「減量・中止の際に留意すべきモニタリング項目」に準じて、 PaO_2 、MetHb、 NO_2 のモニター等のモニタリング項目を設定することが適当であると考えている。なお、本薬の離脱については、個々の患者の容態に応じて、新生児の呼吸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ているが、国内 INOT12

試験においても、1例を除き、すべて3日以内に離脱しており、EUの添付文書及びCCDSにおいても、治療期間は概して4日程度とされていることに鑑み、本邦においても同様に添付文書（案）に離脱に関する項目を規定することが適当であると考えているが、その際に必要なモニタリング項目については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(7) 製造販売後調査等について

申請者からは、日常診療での本薬使用実態下における安全性及び有効性等の情報収集を目的とした特定使用成績調査計画書が提出されており、その骨子は以下の通りである。

調査予定症例数：300例（1.0%の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼度で検出することができる）

調査施設：調査施設の選定

- ① 新生児集中治療室があり、緊急時に適切な処置を行うことができる医療機関
- ② NO吸入療法に十分な知識・経験を持つ医師が在籍する医療機関
- ③ 国内臨床試験INOT12試験を実施した10施設から開始し、必要に応じて施設数を増やす。

調査対象：新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善に対し、用法・用量は吸入濃度20ppmで開始し、酸素化の改善に従い5ppmに減量し、安全に離脱する状態まで継続して投与する患者

調査方法：中央登録方式（本薬を使用する患者の第1例目からプロスペクティブに連続登録し、全例を調査する）

調査項目：患者背景、本薬の使用状況、併用薬剤・併用療法、安全性（死亡率、重篤な有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、血中MetHb濃度、吸気中NO₂濃度）、有効性（OI、動脈血・肺泡気酸素分圧比（a/A）、PaO₂/FiO₂、転帰、人工呼吸器換気モード、FiO₂、平均気道内圧、吸気中NO濃度）

機構は、以下のように考える。国内における本薬の投与実績は極めて限られていることから、当該調査は本薬を投与された全症例を対象として実施するべきである。また、本申請における臨床試験の対象とされなかった在胎34週未満の患者、先天性心疾患に伴う肺高血圧、肺低形成の患者に対する有効性及び安全性、及び血行動態についても重点的に調査する必要があると考えている。詳細な調査項目等については専門協議の結果を踏まえて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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき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

薬事法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 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料に記載すべき一部の計測値が直接症例報告書に記載されていることから原資料が確認できないこと、原資料と症例報告書の矛盾（平均気道内圧等）、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等報告の一部にかかる治験審査委員会の審議が手順書に従って行われていなかったこと、治験依頼者においては上記の原資料が確認できないこと及び原資料と症例報告書の矛盾について、手順書に従った適切なモニタリングが実施されていなかったことが認められたが、有効性、安全性の評価に大きな影響を及ぼすものではなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、日本人での使用成績は少数例であり、情報は極めて限られているものの、提出された資料から、新生児 PPHN 患者の低酸素性呼吸不全に対する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、日本人を対象とした INOT12 試験において、本薬 20ppm 吸入投与により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る OI の改善が認められ、海外の CINRGI 試験においても ECMO 適用率がプラセボ群に比べて本薬 20ppm 群で有意に低値を示しており、本薬 20ppm の有効性は示されたと判断する。

安全性については、MetHb 血症が特に懸念されるが、専用の吸入装置を用いて適切なモニタリング及び注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないと考えられる。また、その他の有害事象についても、INOT12 試験において 11 例中 9 例（81.8%）で 89 件の有害事象が認められたが、そのすべてが重篤な原疾患によるものと判断され、本薬との因果関係は否定されていること、海外臨床試験においても対照群と比較して特に問題となる有害事象は認められないことから、適切な注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないと考えられた。

なお、本薬に関する知見が極めて限られており、使用方法・モニタリング方法等不明な点も多いことから、製造販売後は全例を対象に製造販売後調査を実施することが適当であると考え、本薬を適正に使用するための留意事項及び製造販売後の調査の内容等に関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。