

審査報告 (2)

平成 20 年 5 月 2 日

I. 申請品目

- [販売名] アイノフロー吸入用 800ppm
(アイノマックス吸入用 800ppm (申請時) から変更)
- [一般名] 一酸化窒素
- [申請者] アイノ セラピューティックス エルエルシー
選任製造販売業者 エア・ウォーター株式会社 (申請時)
- [申請年月日] 平成 18 年 11 月 8 日 (外国製造販売承認申請)
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 14 年 10 月 2 日指定)

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付けについて

専門委員から、PPHN の治療法として、ECMO は一般的な治療法としてはまだ広く普及しておらず、既存の血管拡張薬による治療は全身血圧低下が生じる等の問題があるため、これまでも適応外ながら工業用 NO が使用されてきた経緯があるとの意見、PPHN の治療法において NO が果たす役割は重要で高い治療効果が期待でき、ECMO の導入のために必要な新生児の血管確保の技術を持つ心臓血管外科医や、新生児における ECMO の維持管理の技能を有する臨床工学技士等を必要とせず、人工呼吸器回路に接続して一定の流量を流すだけですむため、汎用性が期待できるとの意見等が出され、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り、ECMO が導入されている医療機関においても、本剤は ECMO 適用前に使用が検討される可能性があるという申請者の主張は妥当なものであるとする機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

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について、特に問題はなく、国内 INOT12 試験において、胎児循環が遺残している一次性 PPHN 患者が含まれていないものの、一次性及び二次性 PPHN 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 試験の成績も比較検討した結果、本薬の有効性は示されているとした機構の判断は、専門委員より支持された。なお、専門委員からは、本来であれば、PPHN に伴う臨床症状の総合的な改善 (呼吸不全と肺高血圧及びそれに伴う右-左シャントの改善) も評価すべきであったが、呼吸サポートの程度は臨床症状 (特に呼吸不全の状態) と相関することを考えると OI を有効性評価項目とする意義に問題はないとの意見、当該疾患では、酸素化が改善しないかぎり

救命治療に結びつかないため、救命という観点から、まずは OI の改善が重要であり、新生児期において成人と同様な呼吸機能検査や多量の血液試料を必要とするような薬物治療効果評価の指標は使えないため、OI を有効性評価に使用することは臨床的には問題がないとの意見等が出された。

また、専門委員より、PPHN に対する治療中止の判断時に、OI のみでなく心エコーによる肺高血圧の改善も評価する旨、添付文書の「使用上の注意」に記載することが適当であるとの意見が出され、この意見を基に使用上の注意の記載を改めるよう機構は申請者に求めたところ、申請者は以下のように追記すると回答したことから、機構はこれを了承した。

<重要な基本的注意> (追加部分のみ記載)

- ・離脱の際には、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO₂ 濃度、PaO₂、血中メトヘモグロビン (MetHb) 濃度等のモニタリング項目の他、心エコー検査による右-左シャント消失の確認等、血行動態の評価も参考にすること。

3. 併用機器及び安全性について

1) 併用機器について

専門委員から、NO 吸入療法の最大の問題点は、血中 MetHb 濃度の上昇と吸気中 NO₂ 濃度の上昇であり、各臨床試験成績を踏まえると、血中 MetHb 濃度と吸気中 NO₂ 濃度の面から見た本薬の安全性は確保されていると判断するが、専用の投与装置を使用して、安定した NO 供給がなされていることが条件となるとの意見、併用機器を規定することは、安全な NO の臨床的使用上必要であり、特に NO₂ と回路内の水の反応による回路の腐食の可能性なども考えられるため、材質上も NO に対応する必要があるとの意見等が出され、添付文書 (案) にアイノベント又はアイノベントと同等以上の機能を有する装置を用いることを規定すべきとの機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書 (案) の「用法・用量に関連する使用上の注意」に専用投与装置を用いる旨記載するよう求めたところ、申請者は適切に対応したことから、機構は回答を了承した (「5. 用法・用量について」の項参照)。

2) モニタリングについて

本邦の血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO₂ 濃度の上限値を、欧州の添付文書及び企業中核データシート (以下、CCDS) に従い、血中 MetHb 濃度 < 2.5%、吸気中 NO₂ 濃度 < 0.5ppm とするとう機構の判断は、専門委員より支持された。また、血中 MetHb 濃度のモニタリングについては、本剤吸入開始後 1 時間以内に測定し、12 時間までは頻回に、24 時間以降は少なくとも 1 日に 1 回測定するというので、意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、添付文書 (案) の「適用上の注意」の血中 MetHb 濃度のモニタリングに関する記載を修正するよう求めたところ、申請者は適切に対応したことから、機構は回答を了承した。

3) その他の安全性について

MetHb 血症以外の安全性に関しては、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ず、臨床検査値についても測定された項目に限定されることから、市販後に情報を集

積していくこととし、他の血管拡張薬に特徴的である全身血圧低下について重篤なものは本薬では認められていないことも含め、現時点では、特段の大きな問題はないとの機構の判断は、専門委員より支持された（「7. 製造販売後の調査等」の項参照）。

また、専門委員から以下の意見が出された。健康成人を対象とした海外第 I 相試験（NO-006 試験）において、有意な血小板数減少（ $245.7 \pm 49.8 \times 10^9/L \rightarrow 238.6 \pm 45.5 \times 10^9/L$ ）がみられ、国内 INOT12 試験では血小板数低下（新生児血小板減少症、血小板減少症という診断）及び血便が各 2 例（1 例は同一症例）見られている。他の試験では、血小板数はプラセボ群と差がないことから、基礎疾患や病態に関係したものと考えられるが、PPHN においては頭蓋内（脳室内）出血のリスクファクターになりうるかも知れず、本薬との因果関係がないことが明瞭になるまで留意すべきである。

機構は、血小板数減少について以下のように考える。海外第 I 相試験で見られた血小板数減少は、正常範囲内の変化であったこと、CINRGI 試験では血小板減少症の発現率が最も多いものの、プラセボ群と本薬 20ppm 群で同程度（それぞれ 46 及び 41%）であったこと、添付文書（案）の「その他の副作用」の項で血小板減少症が記載されていることから、血小板減少に関する新たな注意喚起は行わず、製造販売後調査において、血小板数の変動には留意していくべきである。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 効能・効果について

「効能・効果」を「PPHN 患者」に積極的に限定するのではなく、「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者」とすることが妥当であるとする機構の判断について、専門委員から、いずれも肺高血圧が病状を規定する大きな因子であることに変わりなく、本薬は OI を改善したことから、「少なくとも肺高血圧に伴う呼吸不全を改善する」と解釈してよいとの意見等が出され、機構の判断は専門委員より支持された。また、「在胎期間 34 週未満の患者」、「先天性心疾患患者」及び「肺低形成患者」を積極的に除外せず、有効性及び安全性が確立されていない旨注意喚起するという機構の判断についても専門委員より支持された。なお、専門委員から、開心術後の肺高血圧クリーゼに対する安全性及び有効性も確立していない旨注意喚起すべきであるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に添付文書（案）の記載の見直しを求めたところ、申請者から「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、「開心術後の肺高血圧クリーゼをきたした患者における安全性及び有効性は確立していない。」を追記し、その他の記載の整備も行う旨回答したことから、機構は回答を了承した。

5. 用法・用量について

投与開始時期及び投与期間について、専門委員から、「7 日未満」という表現は「7 日以内」とするのが適切ではないのかという意見、生後 7 日以内と規定することにより、先天性横隔膜ヘルニア等の肺低形成のある疾患や先天性心疾患に伴う肺高血圧に対する使用が事実上困難となってしまう、効能・効果に対する機構の判断（「4. 効能・効果について」参照）と矛盾点が出てくるのではないかという意見、「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者」では、基礎疾患によっては遷延することが予想されることから、「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」の文言は必要であるという意見等が出された。投与開始時期については、国内外の臨床試験において、出生後 14 日以内とする NINOS 試験を除き、全て 7 日以内（3 日

～7日以内)の患児を対象に実施されており、国内 INOT12 試験の選択基準では、出生後 168 時間未満と規定されていたことから、「7日未満」ではなく「7日以内」とし、最終的に、投与開始時期及び投与期間については、「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。」と記載することで、専門委員より支持された。

開始用量について、20ppm を推奨用量とする機構の判断は、専門委員より支持された。また、離脱・減量方法については、PaO₂、MetHb、NO₂等のモニタリング項目を設定することが適当であるとの意見、離脱を判断する際には、心エコー検査による血行動態に関する情報も参考にすべきとの意見、中止、離脱、反跳現象に関する注意喚起を、添付文書(案)に明確に記載すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の見直しを求めたところ、申請者から以下のように記載する旨回答したことから、機構は回答を了承した。

[用法・用量] (下線部変更箇所)

- ・ 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、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。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (下線部変更箇所)

- (1) 本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム(アイノベント又はアイノベントと同等以上の性能を有する装置)を用いること。[「適用上の注意」の項参照]
- (2) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度 (FiO₂) は 1.0 である。
- (3) 本剤の吸入濃度は 20ppm を超えないこと。吸入濃度が 20ppm を超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素 (NO₂) 濃度増加の危険性が増加する。
- (4) 吸入開始後 4 時間以降に動脈血酸素分圧 (PaO₂) >60mmHg 又は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) >92% になれば本剤の吸入濃度を 5ppm に減量していく。
- (5) FiO₂ を減量し、FiO₂=0.4~0.6 で PaO₂>70mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5ppm で維持する。
- (6) 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO₂ を 0.1 増量してもよい。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (7) 投与中止の際は、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 FiO₂ を 0.1 増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。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。
- (8) 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. 製造販売後の調査等

承認後に本剤が投与された全症例を対象にした製造販売後調査を実施する必要があるとの機構の判断、並びに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、先天性心疾患患者及び肺低形成患者に対する有効性及び安全性、血行動態による有効性評価についても重点的に調査する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は製造販売後調査の実施計画案の骨子の提出を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査は、再審査期間中、本剤が投与された肺高血圧症を伴う低酸素性呼吸不全の新生児患者全症例を対象に実施する。なお、有効性の評価項目として心エコー検査による血行動態を、安全性評価項目として胸部 X 線画像を追加する。また、解析項目に、特別な背景を有する患者に関する事項として、在胎 34 週未満の患者、先天性心疾患を有する患者及び肺低形成を有する患者を設定し、国内外の臨床試験で十分評価されなかった患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する予定である。

機構は、提出された試験計画及び調査計画の骨子について、細部にわたる検討は今後必要であると考えているが、申請者の回答を概ね適当であると判断し、回答を了承した。

7. 原薬、標準物質及び製剤の規格及び試験方法について

審査報告 (1) 作成時点において検討中であった原薬、標準物質及び製剤の規格及び試験方法に「性状」の項を設定することについて、申請者は機構の意見を踏まえ、以下のように回答した。(審査報告 (1) II. 2. <審査の概要> の項参照)

(1) 原薬及び標準物質

原薬及び標準物質の「性状」については、本薬の本質を示す重要な情報となることを踏まえ、原薬及び標準物質の規格及び試験方法に「性状」の項を設定し、「室温において無色透明のガスである」ことを記載する。ただし、NO の漏出による測定者への安全性上の問題が懸念されることから、「性状」については規格及び試験方法欄に記載するものの、原薬及び標準物質の適否の判定基準としてではなく、参考情報として記載することとする。

(2) 製剤

製剤の「性状」についても、本剤の本質を確認する上で重要な情報となると考えられることから、本剤の規格及び試験方法に「性状」の項を設定し、「室温において無色透明のガスである」ことを記載する。なお、製剤については、原薬と比較して NO 濃度が低いことから漏出時の有害性は低下すると考えられるものの、窒息及び NO₂ 生成等の安全性上の懸念は払拭できず、原薬同様、「性状」の確認のための試験操作を行うことは推奨されないと考えるが、本剤の性状について確認されたデータが得られていないことを考慮して、本剤については「性状」の確認を実施することとし、耐圧金属性密封容器から本剤を透明なガラス管に導入し、肉眼で観察する試験操作を設定した。

機構は、以上の申請者の回答は妥当なものであると判断し、回答を了承した。

8. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

6 頁 22 行目 25±5℃下で → 25℃ (15~30℃) 下で
 16 頁 14、21 行目 201-206 → 201-205
 22 頁 11 行目 4.2.3.7.7-1 → 4.2.3.7.6-1
 25 頁 38 行目 6.7±0.1 → 6.7±1.6
 26 頁 10 行目 依存した増加した → 依存して増加した
 31 頁 3 行目 2/12 例 (33.3%) → 2/6 例 (33.3%)
 31 頁 38 行目 本剤専用の人工呼吸器 → 本剤専用の一酸化窒素ガス管理システム
 32 頁 6 行目 39.3±1.9 週 → 39.4±1.9 週
 34 頁 表 本薬 20ppm、肺障害の項 1 (3%) → 2 (6%)
 34 頁 35 行目 死亡例はなく、重篤な有害事象は → 試験開始後 28 日以内の死亡率は、本薬群で 8.0% (9/113 例)、プラセボ群で 2.4% (1/41 例) であった。重篤な有害事象は
 35 頁 16、17 行目 プラセボ群 4.9% (2/41 例) に対し、本薬群 8.8% (10/114 例：5ppm 群 2/41 例、20ppm 群 5/36 例、80ppm 群 3/37 例) → プラセボ群 5.3% (2/38 例) に対し、本薬群 9.4% (10/106 例：5ppm 群 2/38 例、20ppm 群 5/34 例、80ppm 群 3/34 例)
 37 頁 表 本薬 20ppm、6 ヶ月以内の死亡の項 4/97 例 (3.1%) → 4/97 例 (4.1%)
 37 頁 29、30 行目 143 件 → 422 件、134 件 → 472 件
 38 頁 表 (追加) 白血球減少症：17 (17%)、8 (7%)、出血：10 (10%)、6 (5%)
 38 頁 11 行目 カリウム低下 → Ca 低下
 39 頁 26、27 行目 10/85 例 (11.8%) → 10/84 例 (11.9%)
 39 頁 29 行目 4/84 例 (4.7%) → 4/85 例 (4.7%)

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと判断した。本薬は、生物由来医薬品にも特定生物由来医薬品にも該当せず、原体、製剤ともに劇薬に相当すると考える。

なお、本薬は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

【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

【用法・用量】 ・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。

【承認条件】 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。