

# アイノフロー吸入用 800ppm

## に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、アイノ セラピューティックス エルエルシーに帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アイノ セラピューティックス

エルエルシー（米国）

選任外国製造医薬品等製造販売業者

エア・ウォーター株式会社

アイノフロー吸入用 800ppm  
(一酸化窒素)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書  
に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アイノ セラピューティックス  
エルエルシー (米国)

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社

## 目次

|           |                                        |    |
|-----------|----------------------------------------|----|
| 1.5       | 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....                  | 3  |
| 1.5.1     | 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....                  | 3  |
| 1.5.1.1   | はじめに.....                              | 3  |
| 1.5.1.2   | 開発の経緯.....                             | 4  |
| 1.5.1.2.1 | 心臓手術に伴う肺高血圧治療剤としての開発の経緯 .....          | 4  |
| 1.5.1.2.2 | 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 .....          | 6  |
| 1.5.1.2.3 | 希少疾病用医薬品指定 .....                       | 6  |
| 1.5.1.3   | 品質に関する試験の経緯 .....                      | 8  |
| 1.5.1.4   | 非臨床に関する試験の経緯 .....                     | 8  |
| 1.5.1.5   | 臨床に関する試験の経緯 .....                      | 8  |
| 1.5.1.5.1 | 治験相談 .....                             | 8  |
| 1.5.1.5.2 | 第 III 相臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験) ..... | 9  |
| 1.5.2     | 本申請における臨床データパッケージ.....                 | 9  |
| 1.5.3     | 本剤の特徴、有用性.....                         | 12 |
| 1.5.4     | 本邦における申請効能以外の開発状況.....                 | 12 |

## 略号及び略称の一覧

| 略号               | 省略していない表現（英）                 | 省略していない表現（日）             |
|------------------|------------------------------|--------------------------|
| EMA              | European Medicines Agency    | 欧州医薬品庁                   |
| iNO              | inhaled nitric oxide         | 吸入用一酸化窒素                 |
| NO               | nitric oxide                 | 一酸化窒素                    |
| PDE <sub>5</sub> | phosphodiesterase 5          | ホスホジエステラーゼ 5             |
| PGE <sub>1</sub> | prostaglandin E <sub>1</sub> | プロスタグランジン E <sub>1</sub> |
| ppm              | parts per million            | 百万分率                     |

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

#### 1.5.1.1 はじめに

一酸化窒素（以下、NO）は、アセチルコリンによる血管平滑筋弛緩に関与する内皮由来血管弛緩因子であり、低濃度の NO 吸入は選択的に肺血管を拡張させることから、新生児の肺高血圧を伴う低酸素呼吸不全に対する効果的な治療法と考えられ、NO 吸入の臨床応用が開始されるようになった。

アイノフロー吸入用 800 ppm（以下、「本剤」）は NO を有効成分とし、開発が進められ、1999 年 12 月 23 日に米国で初めて新生児の遷延性肺高血圧症を伴う低酸素性呼吸不全の改善を効能として承認された。欧州連合（EMA 中央審査方式）では 2001 年 8 月 1 日に承認された。2015 年 4 月現在、41 の国と地域で承認されている。

国内では、INO Therapeutics LLC（米国）が 2008 年 7 月 16 日に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」の効能で外国特例承認（選任製造販売業者：エア・ウォーター株式会社）を取得している。また、当該効能・効果で 2002 年 10 月 2 日に希少疾病用医薬品の指定を受けている（医薬審発第 1002002 号）。

今回、本剤の「成人及び小児に対する心臓手術の術前、術中及び術後における、肺動脈圧の低下、右室機能改善及び肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療」に対する有効性と安全性を目的とした国内第 III 相試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が認められたため、本効能で医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った（表 1）。

表1 アイノフロー吸入用 800 ppm の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請 (下線部を追加)

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 申請品目  | アイノフロー吸入用 800 ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 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<br>心臓手術の周術期における肺高血圧の改善                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 用法・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> <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> |

### 1.5.1.2 開発の経緯

本項では、本申請に関連した心臓手術に伴う肺高血圧治療剤としての開発の経緯を以下及び図 1 に示す。

#### 1.5.1.2.1 心臓手術に伴う肺高血圧治療剤としての開発の経緯

##### (1) 心臓手術に伴う肺高血圧治療に対する医療用のニーズ

心肺バイパスを用いた心臓手術は、しばしば術直後の肺高血圧を伴う<sup>1), 2), 3)</sup>。肺動脈圧が全身動脈圧にほぼ等しくなるか又は等しくなる重度の肺高血圧は、成人及び小児患者のいずれにおいても心臓手術後の重大な合併症である。症例によっては、重度の肺高血圧及び中心血行動態障害のために体外循環の終了時の心肺バイパスからの離脱が達成できないことがある。また、手術終了時の心肺バイパス離脱に成功後又は患者が集中治療室に入室後に、肺動脈圧が突然上昇することもある。どちらの場合も肺高血圧が右室後負荷を増大させて右心室に負担をかけるため、その後右室不全、心拍出量の低下及び心停止を引き起こすことがある。そのため、心臓手術に伴う肺高血圧の効果的な治療薬が望まれている。

##### (2) 海外における心臓手術に伴う肺高血圧治療の現状

吸入用一酸化窒素 (iNO) は適応外の心臓外科手術に使用されてきた。iNO はニトログリセリンまたはニトロプルシドなどの NO 供与体を静脈内投与した際に頻繁にみられる全身血圧を低下させることなく、肺動脈圧の急激な上昇や肺高血圧を選択的に低下させることが、長年にわたって示されている。このことから、iNO は成人及び小児の心臓手術に伴う

重度の肺高血圧の緊急治療として治療現場で頻繁に用いられている。この適応で iNO を使用する根拠は、急性の肺高血圧をきたしている肺血管抵抗を速やかにかつ選択的に低下させる作用にあり、これにより心肺バイパス、強心薬による補助治療及び人工呼吸管理からの離脱が容易になる<sup>4)</sup>。このことは、肺高血圧患者の周術期管理における iNO の良好な臨床的特性が、EU コンセンサス及び米国のガイドラインにより、認められているという事実<sup>5), 6)</sup>に反映されている。

2005 年に公表された iNO の使用における EU コンセンサスでは、「臨床経験から、右室機能不全及び肺血管抵抗の上昇が確認された患者では、心臓手術中、又は術後に iNO を用いることで血行動態が改善する可能性があることが示唆されている。」と述べられている<sup>6)</sup>。米国心臓学会財団／米国心臓協会の肺高血圧ガイドライン (2009 年版) にも、心臓手術に伴う肺高血圧の有効な短期的治療として、iNO を推奨し、「結論として、iNO は心臓手術後の肺高血圧の短期間の管理に関する短期的な治療法として有効である」と述べられている<sup>5)</sup>。

近年、2011 年 3 月 17 日に追加の効能として、「成人、新生児、乳児、幼児、小児 (新生児～小児の年齢は 0～17 歳) 患者において心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療の一環として、肺動脈圧低下、右室機能改善及び酸素化改善」が、既存の公表文献を使用した審査により欧州連合 (EMA 中央審査方式) で承認された。その後メキシコ、アルゼンチン、チリ、ウルグアイ及びコロンビアの 5 カ国で EMA の承認と同じ効能で承認されている。

### (3) 本邦における心臓手術に伴う肺高血圧治療の現状

肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版; 2011 年度合同研究班報告)<sup>7)</sup>によると、肺高血圧の要因のうち心疾患に起因するものは「第 2 群; 左心性心疾患に伴う肺高血圧症」として以下のように列記されている。

- 1) 左室収縮不全
- 2) 左室拡張不全
- 3) 弁膜疾患
- 4) 先天性／後天性の左心流入路／流出路閉塞

同ガイドラインでは心臓外科手術によるこれらに対する根治術が行われると、肺高血圧は可逆的に改善するとされている。しかしながら、心疾患の重症度や手術による数々の侵襲 (麻酔、人工心肺、手術自体) により、肺血管の攣縮が遷延する場合がある。その発現率については、対象患者数の節で触れたとおりである。周術期の肺高血圧に伴う症状は、慢性期の症状と変わることはないが、挿管、麻酔、人工心肺等の侵襲下に右心不全に伴ううっ血や血圧低下が起こると、極めて短時間のうちに致死的な合併症を誘発することになる。そのために即効性があり、かつ全身血圧への影響がより少ない治療が必要である。

肺高血圧の治療における肺動脈圧の急上昇の危険性を減少させるための従来からの対策としては、適切な酸素化の維持、換気の適正化、及び負荷の軽減を行うことが挙げられる。低酸素血症、高炭酸ガス血症及びアシドーシスを予防し、また肺動脈圧を上昇させる薬剤を用いないことが肺動脈圧の上昇を最小限にするため基本的で重要な対策である。

周術期に肺高血圧が発生した場合は、iNO 以外には肺での局所作用に限定して使用できる薬剤はない。他の薬物治療としては、ニトログリセリン、ニトロプルシドや PGE<sub>1</sub> 等の血管拡張剤の投与も行われるが、こうした薬物治療は全身の血圧を低下させるということが iNO と異なる。その他 PDE<sub>5</sub> 阻害剤であるシルデナフィルやプロスタサイクリン誘導体で

あるベラプロストナトリウム、エポプロステノールが使用される場合がある。いずれも全身血圧を低下させることが iNO と異なる。iNO については、ニトログリセリン又はニトロプルシド等の NO 供与体を静脈投与した際に頻繁にみられる全身血圧の低下を生じずに、肺血管系を選択的に拡張することが示されている。このため、成人及び小児患者における心臓手術に伴う重症の肺高血圧の緊急治療に際しては iNO が必要であり、適応外ではあるが治療現場で用いられている状況である。

NO は重要な内因性のシグナル伝達物質であり、神経伝達から免疫機能にわたる幅広い生理的プロセスに関与している。低濃度の外因性の NO ガスの吸入により、選択的に血管平滑筋が弛緩し、また肺血管抵抗及び肺動脈圧の上昇がみられる患者では肺血管拡張が起こる。

日本では、多くの公表文献があり、ガイドラインにも掲載されているため、術前、術中及び術後の肺高血圧に適応外で iNO が広く使われている状況である。

概説すると現状では、慢性期の肺高血圧に対する治療や、周術期においても比較的安定した状態の患者に対しては、学会ガイドラインに準じた他の薬剤治療がなされる。一方で、周術期に発生した重症の肺高血圧に対して、肺動脈への即効性と選択性があり、全身血管に影響せず周術期の最大の懸念である血圧低下を伴わないという特性から、iNO 以外の選択肢は考えにくい。

#### 1.5.1.2.2 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

本剤の心臓手術に伴う肺高血圧治療の効能について、日本では未承認であるが欧州連合で承認されたという状況を受けて、2011 年 5 月 27 日に厚生労働省が学会等から開発要望品目を募集した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、2011 年 9 月に 3 学会から本効能の開発について要望が出された。同会議で検討の結果、2012 年 4 月 6 日に開発要請が行われた（平成 24 年 4 月 6 日付、医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）。

##### 要望を提出した学会名

- 日本胸部外科学会：新生児・小児及び成人に対する効能追加を要望
- 日本心臓血管外科学会：新生児・小児及び成人に対する効能追加を要望
- 日本小児循環器学会：新生児・小児に対する効能追加を要望

#### 1.5.1.2.3 希少疾病用医薬品指定

本剤の心臓手術に伴う肺高血圧治療の効能について、2014 年 11 月 20 日に希少疾病用医薬品として指定された（薬食審査発 1120 第 1 号）。



図1 開発の経緯図

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| 品質に関する試験                                        |
| 物理的・化学的性質に関する試験（質量スペクトル）                        |
| 物理的・化学的性質に関する試験（元素分析）                           |
| 物理的・化学的性質に関する試験（赤外吸収スペクトル）                      |
| 原薬安定性試験（長期、加速、苛酷）                               |
| 製剤安定性試験（D型容器、CGA626バルブ；長期、加速、苛酷）                |
| 製剤安定性試験（88型容器、CGA626バルブ；長期、加速、苛酷）               |
| 製剤安定性試験（88型容器、ISO5145バルブ；長期、加速、苛酷）              |
| 薬理試験                                            |
| 安全性薬理試験（SC■0065、RDR-0087-DS）                    |
| 吸収、分布、代謝、排泄の試験                                  |
| その他の試験（RDR-0075-DD）                             |
| 毒性試験                                            |
| ラット7日間用量設定試験（SC■0063、RDR-0151-DS、RDR-0149-DS）   |
| ラット28日間反復投与試験（SC■0064、RDR-0152-DS、RDR-0150-DS）  |
| 遺伝毒性試験（1303/001-1052、1303/002-1052、1303/5-1052） |
| その他の試験（1303/007-1052）                           |
| 臨床試験                                            |
| 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全                             |
| 臨床薬理学的試験                                        |
| CTN-NO-■-006                                    |
| ICR 013224                                      |
| ICR 013402                                      |
| CTN-NO-■-008（参考資料）                              |
| CTN-NO-■-003（参考資料）                              |
| 有効性及び安全性試験                                      |
| 海外臨床試験                                          |
| INO 01/02                                       |
| CINRGI                                          |
| NO 03                                           |
| INOSG（参考資料）                                     |
| NINOS（参考資料）                                     |
| 国内臨床試験                                          |
| INOT12                                          |
| 新生児NO吸入療法研究会・国内臨床試験（参考資料）                       |
| 心臓手術に伴う肺高血圧（本申請）                                |
| 国内臨床試験                                          |
| IK-3001-CVS-301                                 |
| 開発会社                                            |
| ■■■■社（■■■）                                      |
| アイノセラビューティックス エルエルシー（米国）                        |

本剤（アイノフロー吸入用 800 ppm）の品質に関する試験は全て「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」を効能とした承認申請前に実施した（図 1）。また、20 年 月 日に製造方法並びに規格及び試験方法の医薬品製造販売承認事項一部変更申請を行い、20 年 月 日に承認された。今回の医薬品製造販売承認事項一部変更申請では、新たな品質に関する試験は実施していない。

本剤（アイノフロー吸入用 800 ppm）の非臨床に関する試験はすべて「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」を効能とした承認申請前に実施した（図 1）。今回の医薬品製造販売承認事項一部変更申請では、新たな非臨床に関する試験は実施していない。

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更申請では、唯一の評価試験は国内で行われた第 III 相臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験) である。海外で行われた他のすべての臨床試験は参考試験である。

臨床試験を行うにあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）に下記の助言を求めた。

(1) 相談 ( ) ( 、平成 年 月 日実施)

心臓手術に伴う肺高血圧治療への適応拡大に関して、  
 について  
 相談した。

機構から、  
との助言があった。

(2) 相談 ( ) ( 、平成 年  
月 日実施)

心臓手術に伴う肺高血圧治療への適応拡大について相談した。

機構から以下の助言があった。

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### 1.5.1.5.2 第 III 相臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験)

心臓手術に伴う肺高血圧の小児患者 (15 歳未満) 及び成人患者 (15~80 歳) 18 例を対象に臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験) を実施した。小児患者は、先天性心疾患手術、グレン手術又はフォンタン手術を受けた。成人患者は左心補助人工心臓装着手術を受けた。本剤の投与開始用量は小児では 10 ppm、成人では 20 ppm とした。医師の判断により、小児は 20 ppm、成人では 40 ppm までの増量を可能とした。臨床的に離脱が可能になるまで投与を継続した。

本試験では成人患者における平均肺動脈圧の平均値は、ベースラインから最終評価時点 (24 時間以内) までに 6.0 mmHg 低下した。また、すべての患者で本剤の投与開始から離脱までの平均肺動脈圧は 25 mmHg 未満であった。小児患者における補正中心静脈圧の平均値は、ベースラインから最終評価時点 (24 時間以内) までに 3.1 mmHg 低下した。動脈血酸素分圧と吸入気酸素濃度比のベースラインから最終評価時点 (24 時間以内) までの変化量は、成人及び小児ともに患者間でばらつきがみられた。平均体血圧のベースラインから最終評価時点までの平均変化量は、成人では 12.0 mmHg、小児では 9.3 mmHg であり、肺循環に対する本剤の選択的効果を示した。成人及び小児のいずれの患者においても、試験期間をとおして、肺高血圧に対するレスキュー薬や予定外の循環補助装置の使用を必要としなかった。

### 1.5.2 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2 に示した。

表 2 臨床データパッケージ

| 出典                           | 評価         | 試験デザイン                    | 患者数 | iNO 投与患者数 | 年齢                                                                       | iNO 投与量／対照                                                    | 心臓手術の種類            |
|------------------------------|------------|---------------------------|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------|
| 評価試験：国内試験                    |            |                           |     |           |                                                                          |                                                               |                    |
| CVS-301                      |            |                           |     |           |                                                                          |                                                               |                    |
| 小児患者                         | 有効性<br>安全性 | 非盲検                       | 12  | 12        | 0～121ヵ月                                                                  | iNO 10～20 ppm                                                 | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| 成人患者                         | 有効性<br>安全性 | 非盲検                       | 6   | 6         | 19～57歳                                                                   | iNO 20～40 ppm                                                 | LVAD装着術<br>(PHの治療) |
| 参考試験：海外試験 (EU申請のために提出した試験)   |            |                           |     |           |                                                                          |                                                               |                    |
| 小児患者、心臓手術                    |            |                           |     |           |                                                                          |                                                               |                    |
| Miller 2000 <sup>j)</sup>    | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>二重盲検    | 124 | 63        | iNO：<br>1～5ヵ月<br>プラセボ：<br>1～4ヵ月                                          | iNO 10 ppm<br>対照：プラセボ<br>(N <sub>2</sub> )                    | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| Russell 1998 <sup>ii)</sup>  | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>二重盲検    | 40  | 18        | 2日～6.5歳                                                                  | iNO 80 ppm (20分)<br>対照：プラセボ<br>(N <sub>2</sub> )              | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| Day 2000 <sup>iii)</sup>     | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 40  | 20        | iNO：<br>1日～20歳<br>対照：<br>1日～3歳                                           | iNO 20 ppm (補助<br>換気終了まで)<br>対照：通常治療                          | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| Morris 2000 <sup>iv)</sup>   | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>クロスオーバー | 12  | 12        | 0.1～17.7歳                                                                | iNO 5及び40 ppm<br>(各15分間)<br>対照：通常治療、<br>過換気                   | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| Cai 2008 <sup>v)</sup>       | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 46  | 31        | iNO：5.5±2.6歳<br>iNO+ミルリノン：<br>5.7±2.8歳<br>ミルリノン：<br>5.8±2.1歳<br>(平均値±SD) | iNO 初回10 ppm<br>以降1～20 ppm<br>(24時間)<br>対照：ミルリノン<br>iv        | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| Goldman 1995 <sup>vi)</sup>  | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>クロスオーバー | 13  | 13        | 3日～12ヵ月                                                                  | iNO 20 ppm (10分)<br>対照：PGL <sub>2</sub> iv                    | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| Stocker 2003 <sup>vii)</sup> | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 15  | 15        | iNO先行投与群：<br>139±32日<br>シルデナフィル先行<br>投与群：<br>123±26日 (平均<br>値±SEM)       | iNO 20 ppm (40分)<br>対照：シルデナフ<br>イルiv                          | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| Wessel 1993 <sup>viii)</sup> | 安全性        | 無作為化、<br>群間比較             | 38  | 9         | pre-CPB群：5ヵ月<br>～5歳<br>post-CPB第1群：8<br>日～8歳<br>post-CPB第2群：1<br>日～11歳   | iNO 80 ppm (15分)<br>対照：アセチルコ<br>リン                            | CHDの修復術<br>(PHの治療) |
| INOT22 2010 <sup>ix)</sup>   | 安全性        | 無作為化、<br>群間比較、<br>二重盲検    | 136 | 124       | 0.1～18.7歳<br>(5.9±5.58歳)<br>(平均値±SD)                                     | iNO 80 ppm (単独<br>投与10分、100%酸<br>素との併用投与10<br>分)<br>対照：100%酸素 | 肺血管反応性評<br>価       |

表 2 臨床データパッケージ (続き)

| 出典                                    | 評価         | 試験デザイン                    | 患者数 | iNO 投与患者数 | 年齢                                                                                                                         | iNO 投与量/対照                                                        | 心臓手術の種類            |
|---------------------------------------|------------|---------------------------|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 成人患者、心臓手術 (LVAD装着術及び心臓移植を含む)          |            |                           |     |           |                                                                                                                            |                                                                   |                    |
| Fattouch 2005 <sup>(vi)</sup>         | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>二重盲検    | 58  | 22        | 63 ± 9歳<br>(平均値 ± SD)                                                                                                      | iNO 20 ppm (0.5時間)<br>PGI <sub>2</sub><br>対照: ニトロプルシド             | 僧帽弁置換術<br>(PHの治療)  |
| Fattouch 2006 <sup>(vii)</sup>        | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>二重盲検    | 58  | 21        | 65 ± 9歳 (平均<br>値 ± SD)                                                                                                     | iNO 20 ppm (0.5時間)<br>PGI <sub>2</sub><br>対照: ニトロプルシド等            | 僧帽弁置換術<br>(PHの治療)  |
| Gianetti 2004 <sup>(xii)</sup>        | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 29  | 14        | 70 ± 13歳 (平均<br>値 ± SEM)                                                                                                   | iNO 20 ppm (8時間)<br>対照: 通常治療                                      | 心臓手術               |
| Schmid 1999 <sup>(xiii)</sup>         | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>クロスオーバー | 14  | 14        | 25~76歳                                                                                                                     | iNO 40 ppm<br>対照: PGE <sub>1</sub> 、ニトログリセリン                      | 心臓手術               |
| Winterhalter 2008 <sup>(xiv)</sup>    | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 46  | 23        | 68 ± 10歳 (平均<br>値 ± SD)                                                                                                    | iNO 20 ppm<br>対照: イロプロスト吸入                                        | 心臓手術               |
| Solina 2000 <sup>(xv)</sup>           | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 45  | 30        | iNO 20 ppm :<br>73 ± 11歳<br>iNO 40 ppm :<br>62 ± 15歳 (平均<br>値 ± SD)                                                        | iNO 20及び40 ppm<br>(24時間)<br>対照: ミルリノン                             | 心臓手術               |
| Solina 2001 <sup>(xvi)</sup>          | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 62  | 47        | iNO 10 ppm :<br>68 ± 6歳<br>iNO 20 ppm :<br>70 ± 12歳<br>iNO 30 ppm :<br>73 ± 10歳<br>iNO 40 ppm :<br>69 ± 10歳 (平均<br>値 ± SD) | iNO 10、20、30、<br>40 ppm<br>対照: ミルリノン                              | 心臓手術               |
| Ardehali 2001 <sup>(xvii)</sup>       | 有効性<br>安全性 | コホート研究                    | 16  | 16        | 47.6 ± 16.4歳<br>(mean ± SD)                                                                                                | iNO 20 ppm                                                        | 心臓移植               |
| Kieler-Jensen 1994 <sup>(xviii)</sup> | 有効性<br>安全性 | 群間比較                      | 12  | 12        | 19~61歳                                                                                                                     | iNO 20、40、<br>80 ppm (各10分<br>間)<br>対照: PGI <sub>2</sub> 、ニトロプルシド | 心臓移植               |
| Rajek 2000 <sup>(xix)</sup>           | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 68  | 34        | 54 ± 11歳 (平均<br>値 ± SD)                                                                                                    | iNO 4~24 ppm<br>(6~48時間)<br>対照: PGE <sub>1</sub>                  | 心臓移植               |
| Radovancevic 2005 <sup>(xx)</sup>     | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>クロスオーバー | 19  | 19        | 53 ± 12歳 (平均<br>値 ± SD)                                                                                                    | iNO 40、60、<br>80 ppm<br>対照: PGE <sub>1</sub>                      | 心臓移植               |
| Argenziano 1998 <sup>(xxi)</sup>      | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>二重盲検    | 11  | 6         | 55 ± 3歳 (平均<br>値 ± SEM)                                                                                                    | iNO 20 ppm<br>対照: プラセボ<br>(N <sub>2</sub> )                       | LVAD装着術<br>(PHの治療) |

表 2 臨床データパッケージ (続き)

| 出典                           | 評価         | 試験デザイン                    | 患者数 | iNO 投与患者数 | 年齢                                                        | iNO 投与量/対照                                                                 | 心臓手術の種類           |
|------------------------------|------------|---------------------------|-----|-----------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| INOT41 20 <sup>xxii</sup>    | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較、<br>二重盲検    | 150 | 69        | 18~77歳<br>57.6±9.75歳<br>(平均値±SD)                          | iNO 40 ppm (48時間)<br>対照: プラセボ                                              | LVAD装着術           |
| Lepore 2005 <sup>xxiii</sup> | 安全性        | 無作為化、<br>群間比較、<br>クロスオーバー | 9   | 9         | 37~73歳<br>57±4歳<br>(平均値±SEM)                              | iNO 80 ppm (ジピ<br>リダモールとの併<br>用投与)<br>対照: iNO 80 ppm<br>(100%酸素との併<br>用投与) | 心臓移植              |
| 参考試験 (EU申請後の公表文献)、小児患者       |            |                           |     |           |                                                           |                                                                            |                   |
| Kirbas 2012 <sup>xxiv</sup>  | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 16  | 8         | iNO 33.6±33.3<br>ヵ月<br>イロプロスト:<br>38.5±25.7ヵ月<br>(平均値±SD) | iNO 20 ppm (72時<br>間)<br>対照: イロプロス<br>ト吸入                                  | CHD修復術<br>(PHの治療) |
| Loukanov 2011 <sup>xxv</sup> | 有効性<br>安全性 | 無作為化、<br>群間比較             | 15  | 7         | iNO: 4.5~7.5ヵ<br>月<br>イロプロスト:<br>2.6~8.6ヵ月                | iNO 10 ppm<br>対照: イロプロスト<br>吸入                                             | CHD修復術<br>(PHの治療) |

CHD: 先天性心疾患、CPB: 心臓バイパス、EU: 欧州連合、iNO: 吸入用一酸化窒素、iv: 静脈内投与、  
LVAD: 左心補助人工心臓、N<sub>2</sub>: 窒素ガス、PGE<sub>1</sub>: プロスタグランジンE<sub>1</sub>、PGI<sub>2</sub>: プロスタグランジンI<sub>2</sub>、  
PH: 肺高血圧、SD: 標準偏差、SE: 標準誤差

### 1.5.3 本剤の特徴、有用性

- 本剤は、心臓手術に伴う肺高血圧を改善する。また、本剤の肺循環に対する作用は速やかであり、体血圧に対する影響は限定的である。
- 本剤の肺動脈圧に対する作用に基づく臨床的に重要な有用性として、心肺バイパスからの離脱の促進、右心不全発現の減少、酸素化の改善、人工呼吸管理時間の短縮、及び肺高血圧クリーゼの発現頻度減少が挙げられる。
- 心臓手術に関連した肺高血圧に対する本剤を含む吸入用一酸化窒素 (iNO) 投与の安全性については、多数の公表論文や GCP に準拠して実施された 3 試験 (海外試験 2 件、国内試験 1 件) で評価された。今回申請する適応に関連するものとして、iNO 投与による体血圧又は全身血行動態への有害な作用はなく、出血リスク増大の明らかな兆候も報告されていない。
- 現在 iNO は、心臓手術に関連した肺高血圧の治療に一般的に用いられており、治療ガイドライン等でもその有用性が記載されている。心臓手術を受けた小児及び成人患者の術前、術中及び術後肺高血圧の治療に本剤を 10~40 ppm で投与することは、リスク・ベネフィットのバランスにおいて良好と考える。

### 1.5.4 本邦における申請効能以外の開発状況

本邦における申請効能以外の開発は実施されていない。

## 参考文献

- 1) Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, et al. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:628-34.
- 2) Hoskote A, Carter C, Rees P, et al. Acute right ventricular failure after pediatric cardiac transplant: predictors and long-term outcome in current era of transplantation medicine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:146-53.
- 3) Yuan N, Amaoutakis GJ, George TJ, et al. The spectrum of complications following left ventricular assist device placement. *J Card Surg* 2012; Sep;27(5):630-8.
- 4) MacKnight, B, Martinez, E, Simon B,. Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 12(2):.91-6.
- 5) McLaughlin, V, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17):.1573-619.
- 6) Germann, P, et al.. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 2005; 31(8):1029-41.
- 7) 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版)

以下、表 2 で引用した参考文献

- i Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajor DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000;356(9240):1464-9.
- ii Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M, et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg* 1998;87(1):46-51.
- iii Day RW, Hawkins JA, McGough EC, Crezeé KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000;69(6):1907-12.
- iv Morris K, Beghetti M, Petros A, Adatia I, Bohn D. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 2000;28(8):2974-8.
- v Cai J, Su Z, Shi Z, Zhou Y, Xu Z, Xu Z, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2008;86(3):882-8.
- vi Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2):300-5.
- vii Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;29(11):1996-2003.

- viii Wessel D, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88(5 pt 1):2128-38.
- ix INOT22, 2000. Comparison of supplemental Oxygen and Nitric Oxide for Inhalation Plus Oxygen in the Evaluation of the Reactivity of the Pulmonary Vasculature During Acute Pulmonary Vasodilator Testing. INO Therapeutics LLC (USA).
- x Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg* 2005;20(2):171-6.
- xi Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, Lavalle C, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(2):119-23.
- xii Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, Vassalle C, De Filippis R, Kacila M, et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):44-50.
- xiii Schmid ER, Bürki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;89(5):1108-15.
- xiv Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(3):406-13.
- xv Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14(1):12-7.
- xvi Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth* 2001;13(4):281-6.
- xvii Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation* 2001;72(4):638-41.
- xviii Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelöv B, Wennmalm A, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994;13(3):366-75.
- xix Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwöger M, Sessler DI, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E(1) during heart transplantation. *Anesth Analg* 2000;90(3):523-30.



- 
- xx Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, Croitoru M, Myers TJ, Radovancevic R, et al. Nitric oxide versus prostaglandin E1 for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(6):690-5.
  - xxi Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):340-5.
  - xxii INOT41, 2011. The Effects of Nitric Oxide for Inhalation During Left Ventricular Assist Device (LVAD) Implantation. Internal Study Report. INO Therapeutics LLC (USA).
  - xxiii Lepore JJ, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(11):1950-6.
  - xxiv Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Güreş O, Isik O. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. *Cardiol J* 2012;19(4):387-94.
  - xxv Loukanov T, Bucsenes D, Springer W, Sebening C, Rauch H, Roesch E, et al. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Res Cardiol* 2011;100(7):595-602.

アイノフロー吸入用 800ppm  
(一酸化窒素)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書  
に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アイノ セラピューティックス  
エルエルシー (米国)

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社

## 目次

|       |                        |    |
|-------|------------------------|----|
| 1.6   | 外国における使用状況等に関する資料..... | 2  |
| 1.6.1 | 外国での承認及び使用状況.....      | 2  |
| 1.6.2 | 欧州における製品特性概要.....      | 10 |
| 1.6.3 | 米国における添付文書.....        | 11 |
| 1.6.4 | 企業中核データシート.....        | 12 |

## 表目次

|           |                                     |   |
|-----------|-------------------------------------|---|
| 表 1.6.1-1 | 新生児遷延性肺高血圧症による低酸素性呼吸不全に対する承認状況..... | 2 |
| 表 1.6.1-2 | 周術期及び術後に発症する肺高血圧に対する承認状況.....       | 3 |

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国での承認及び使用状況

本剤は、1999 年 12 月に米国で初めて新生児の遷延性肺高血圧症（PPHN）による低酸素性呼吸不全を適応症として承認されて以来、欧州連合（EMA 中央審査方式による）、オーストラリア、カナダ、アルゼンチン、メキシコ等多くの国で承認されている（表 1.6.1-1）

その後、2011 年 3 月 17 日に「成人、新生児、乳児、幼児、小児（新生児～小児の年齢は 0～17 歳）患者において心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療の一環として、肺動脈圧低下、右室機能改善及び酸素化改善」としての追加適応が、EMA で中央審査方式により承認された。既存公表文献を使用した申請に基づき承認されたものである。その後メキシコ、アルゼンチン、チリ、ウルグアイ及びコロンビアの 5 カ国で EMA の適応症と同じ効能での使用が承認されている（表 1.6.1-2）。

**表 1.6.1-1 新生児遷延性肺高血圧症による低酸素性呼吸不全に対する承認状況（2015 年 4 月 21 日現在）。**

| 地域                 | 販売名    | 許可年月日       | 剤型・含量                    |
|--------------------|--------|-------------|--------------------------|
| 米国                 | INOmax | 1999年12月23日 | 吸入用ガス<br>100 ppm、800 ppm |
| 欧州連合 <sup>1)</sup> | INOmax | 2001年8月1日   | 吸入用ガス<br>400 ppm、800 ppm |
| スイス                | INOmax | 2004年7月9日   | 吸入用ガス<br>400 ppm         |
| チリ                 | INOmax | 2005年2月14日  | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| アルゼンチン             | INOmax | 2005年4月21日  | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| ウルグアイ              | INOmax | 2005年9月1日   | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| カナダ                | INOmax | 2005年9月23日  | 吸入用ガス<br>100 ppm、800 ppm |
| コロンビア              | INOflo | 2006年3月16日  | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| シンガポール             | INOmax | 2007年9月20日  | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| オーストラリア            | INOmax | 2007年11月16日 | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| 日本                 | INOflo | 2008年7月16日  | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| メキシコ               | INOmax | 2009年3月4日   | 吸入用ガス<br>800 ppm         |
| マレーシア              | INOmax | 2009年8月10日  | 吸入用ガス<br>800 ppm         |

|    |        |            |                  |
|----|--------|------------|------------------|
| タイ | INOmax | 2009年8月18日 | 吸入用ガス<br>800 ppm |
| 韓国 | INOmax | 2009年9月2日  | 吸入用ガス<br>800 ppm |

1)：中央審査方式で承認されたため、EU加盟国27ヵ国すべてで承認されている。

**表 1.6.1-2 周術期及び術後に発症する肺高血圧に対する承認状況（2015 年 4 月 21 日現在）**

| 地域                 | 許可年月日      | 効能・効果                                                                                                           | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 欧州連合 <sup>1)</sup> | 2011年3月17日 | INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17 歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び酸素化を改善する。 | <p><b>0～17歳の患者（新生児、乳児、幼児、小児及び青年期患者）</b><br/> 吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。<br/> 12～17歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限られている。</p> <p><b>成人</b><br/> 吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。<br/> 一酸化窒素吸入療法実施後、30分間経過し、明らか</p> |

| 地域 | 許可年月日      | 効能・効果                                                                                                                 | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |            |                                                                                                                       | <p>な有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。</p> <p>一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸入用一酸化窒素は7日間まで投与されるが、通常の投与時間は24～48時間である。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| チリ | 2012年6月14日 | <p>INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び酸素化を改善する。</p> | <p><b>0～17歳の患者（新生児、乳児、幼児、小児及び青年期患者）</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。12～17歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限られている。</p> <p><b>成人</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得</p> |

| 地域   | 許可年月日      | 効能・効果                                                                                                                 | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |            |                                                                                                                       | <p>られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。</p> <p>一酸化窒素吸入療法実施後、30分間経過し、明らかな有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。</p> <p>一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸入用一酸化窒素は7日間まで投与されるが、通常の投与時間は24～48時間である。</p>                                                                                                                                                                           |
| メキシコ | 2012年3月30日 | <p>INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び酸素化を改善する。</p> | <p><b>0～17歳の患者（新生児、乳児、幼児、小児及び青年期患者）</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>12～17歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限られている。</p> <p><b>成人</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> |

| 地域     | 許可年月日      | 効能・効果                                                                                                                 | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |            |                                                                                                                       | <p>吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。</p> <p>一酸化窒素吸入療法実施後、30分間経過し、明らかな有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。</p> <p>一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸入用一酸化窒素は7日間まで投与されるが、通常の投与時間は24～48時間である。</p>                                                             |
| アルゼンチン | 2012年4月10日 | <p>INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び酸素化を改善する。</p> | <p><b>0～17歳の患者（新生児、乳児、幼児、小児及び青年期患者）</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>12～17歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限られている。</p> <p><b>成人</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべ</p> |



| 地域    | 許可年月日      | 効能・効果                                                                                                          | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |            |                                                                                                                | <p>きであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。</p> <p>一酸化窒素吸入療法実施後、30分間経過し、明らかな有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。</p> <p>一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸入用一酸化窒素は7日間まで投与されるが、通常の投与時間は24～48時間である。</p> |
| ウルグアイ | 2013年7月17日 | INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び酸素化を改善する。 | <p><b>0～17歳の患者（新生児、乳児、幼児、小児及び青年期患者）</b><br/> 吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。<br/> 12～17歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限られている。</p> <p><b>成人</b><br/> 吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中</p>                                                                               |

| 地域    | 許可年月日       | 効能・効果                                                                                                                 | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |             |                                                                                                                       | <p>20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。</p> <p>一酸化窒素吸入療法実施後、30分間経過し、明らかな有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。</p> <p>一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸入用一酸化窒素は7日間まで投与されるが、通常の投与時間は24～48時間である。</p> |
| コロンビア | 2013年10月29日 | <p>INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び酸素化を改善する。</p> | <p><b>0～17歳の患者（新生児、乳児、幼児、小児及び青年期患者）</b></p> <p>吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>12～17歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限</p>                                                                                                                                                                                                        |

| 地域 | 許可年月日 | 効能・効果 | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |       | <p>られている。</p> <p><b>成人</b><br/> 吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppmまで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を5 ppmに減量する。</p> <p>吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。</p> <p>一酸化窒素吸入療法実施後、30分間経過し、明らかな有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。</p> <p>一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸入用一酸化窒素は7日間まで投与されるが、通常の投与時間は24～48時間である。</p> |

1)：中央審査方式で承認されたため、EU加盟国27ヵ国すべてで承認されている。

## 1.6.2 欧州における製品特性概要

欧州 27 カ国における製品特性概要（SmPC、2013 年 11 月 23 日）の原文及び日本語訳を以下に添付した。

別添Ⅰ  
製品概要

## 1. 製品名

INOmax 吸入用ガス 800 ppm mol/mol

## 2. 定量的及び定性的な組成

吸入用一酸化窒素 (NO) 800 ppm mol/mol

155 バール (絶対圧) で充填し、気圧 1 バール 15°C の条件下で 307 リットルのガスを含有する 2 リットル容量のガスボンベ。

155 バール (絶対圧) で充填し、気圧 1 バール 15°C の条件下で 1,535 リットルのガスを含有する 10 リットル容量のガスボンベ。

なお、本品に含まれる添加剤は 6.1 項の一覧表に示した。

## 3. 剤型

吸入用ガス

## 4. 臨床上的特徴

### 4.1 適応

INOmax は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、以下を適応とする。

- 肺高血圧症に関して臨床上・心電図上のエビデンスが認められる妊娠 34 週以降で分娩した低酸素性呼吸不全の新生児において、酸素化の改善及び体外式膜型人工肺の必要性の減少を目的とした投与。
- 成人又は新生児、小児及び青年期 (0～17 歳) の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び肺の酸素化を改善する。

### 4.2 用法・用量

#### 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)

一酸化窒素の処方は、新生児の集中治療に習熟した医師の監視のもとで実施すること。本品の処方は、一酸化窒素ガス管理システムを使用するため適切なトレーニングを受けた新生児の治療専門者に限って実施するものとする。また INOmax の投与は、新生児専門医の処方のみに従うものとする。

INOmax は 24 時間を超える換気補助が必要と見込まれる新生児／乳幼児の換気に用いること。INOmax は換気補助を必ず最適化してから使用すること。換気量／換気圧及び肺加圧操作 (界面活性剤、高頻度換気及び終末呼気陽圧) 等の最適化を行うこと。

### 心臓手術に伴う肺高血圧症

一酸化窒素の処方は、心肺麻酔及び集中治療に習熟した医師の監視のもとで実施すること。本品の処方は、一酸化窒素ガス管理システムの使用に関して適切なトレーニングを受けた心胸外科医に限るものとする。INOmax は、麻酔医又は集中治療医の処方に従った場合に限って投与すること。

## **用量**

### 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)

INOmax の最高推奨投与量は 20 ppm であり、本用量を超えてはならない。主要な臨床試験での投与開始用量は 20 ppm であった。可能な限りすぐに、治療の 4～24 時間以内に投与を開始し、この低用量で動脈血酸素化が適切である場合に限り、用量を 5 ppm へ減量する。FiO<sub>2</sub>（吸入酸素濃度）が 0.60 未満になる等、新生児の酸素化の改善が認められるまでは、吸入一酸化窒素療法の用量を 5 ppm で維持すること。

一酸化窒素の投与は最長 96 時間、又は原因となっている酸素飽和度の低下が解消し新生児が INOmax 療法から離脱可能となるまで維持する。治療期間は異なるが、通常は 4 日未満である。吸入用一酸化窒素に反応を示さない場合は、4.4 項を参照のこと。

### 離脱

INOmax から離脱を試みる際は、人工呼吸器による補助を十分に減少させた後、又は治療開始から 96 時間後に行うこと。吸入用一酸化窒素療法を中断する場合は用量を 1 ppm へ減量し、30 分～1 時間投与すること。INOmax を用量 1 ppm で投与しても酸素化に変化がない場合は、FiO<sub>2</sub> を 10%増量、INOmax を中断の上、新生児での低酸素症の兆候を綿密に監視すること。もし、酸素化が 20%未満に低下した場合は、INOmax 療法を用量 5 ppm で再開し、INOmax 療法の中断については 12～24 時間後に再度考慮すること。治療開始後 4 日目までに INOmax からの離脱が難しい幼児は、他の疾患の診断検査を厳重に実施すること。

### 心臓手術に関連する肺高血圧症

INOmax については、従来の補助療法を必ず最適化した後に使用すること。臨床試験では、INOmax は、周術期環境で強心薬及び血管作動薬等他の標準的な治療計画に加えて、投与が行われている。INOmax の投与は、循環動態及び酸素化の綿密な監視下で行うこと。

0～17 歳の患者（新生児、乳幼児、幼児、小児及び青年期患者）

吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 10 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppm まで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を 5 ppm に減量する。

12～17 歳に対する推奨用量を裏づける臨床データは限られている。

成人

吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 20 ppm（part per million）とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppm まで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を 5 ppm に減量する。

吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20 分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後 10 分以上あけて増量することができる。

一酸化窒素吸入療法実施後 30 分間経過し、明らかな有効性が見られない場合は、本剤の投与中止を検討する。

一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸入用一酸化窒素は 7 日間まで投与されるが、通常の投与時間は 24～48 時間である。

離脱

INOMax からの離脱を試みる際は、人工呼吸器及び強心薬による補助からの離脱に伴い血行動態の安定化が認められた時点で直ちに開始する。吸入用一酸化窒素療法からの離脱は段階的に実施すること。また、用量を 30 分間かけて徐々に 1 ppm へ減量しつつ、全身及び中心血圧を綿密に観察し、装置を停止する。患者が低用量の INOMax で安定している場合、12 時間ごとに離脱を試みること。

吸入用一酸化窒素療法からの離脱が早すぎる場合、反跳性の肺動脈圧上昇により循環障害が発現するおそれがある。

小児集団



INOMax の安全性及び有効性については、在胎 34 週未満の早産児では確立されていない。  
現在入手可能なデータを 5.1 項に記述したが、推奨用法又は用量は確立できない。

### 投与方法

経気管支肺投与。

一酸化窒素は、承認済（CE マーク付き）一酸化窒素ガス管理システムを用いて酸素と空気の混合ガスで希釈した後、人工呼吸器を用いて患者に投与する。治療開始前及び準備中は、ボンベのガス濃度と機器の濃度設定が必ず一致していることを確認すること。

一酸化窒素ガス管理システムが供給する吸入 INOMax 濃度は、人工呼吸器の種類に関わらず、必ず一定であるものとする。新生児の持続的換気の場合、人工呼吸器回路の吸入部に低流量の INOMax を注入することで濃度を一定に保つことができる。新生児の間欠的換気の場合は、一酸化窒素濃度の急上昇がみられる可能性がある。間欠的換気に一酸化窒素ガス管理システムを用いることで、一酸化窒素濃度の急上昇を適切に回避できる。

吸入 INOMax 濃度は必ず患者側の回路の吸入部で継続的に測定すること。二酸化窒素 ( $\text{NO}_2$ ) の濃度及び  $\text{FiO}_2$  は検量・承認済（CE マーク付き）のモニタリング機器を用いて必ず同じ部位で測定すること。患者の安全性のため、INOMax（所定用量 $\pm 2$  ppm）、 $\text{NO}_2$ （1 ppm）、及び  $\text{FiO}_2$ （ $\pm 0.05$ ）に対して必ず適切なアラームを設定すること。INOMax のガスボンベ圧を必ず表示することで治療効果を不用意に損なわずにガスボンベをタイミング良く交換することが可能となる。またタイミングよく交換するためにも予備のガスボンベを必ず用意しておくこと。INOMax 療法は、吸引器等の手動式人工呼吸器や患者輸送、並びに蘇生のために必ず準備しておくこと。

システムの不具合又は電源の喪失の場合に備えて、予備のバッテリー電源及び予備の一酸化窒素ガス管理システムを準備しておくこと。モニタリング機器の電源は、投与装置機能とは別電源とすべきである。

多くの国で、医療従事者の法定一酸化窒素曝露量（平均曝露量）の上限を 8 時間で 25 ppm（30  $\text{mg/m}^3$ ）と定め、また  $\text{NO}_2$  については 2~3 ppm（4-6  $\text{mg/m}^3$ ）と定めている。

### 投与のトレーニング

医療従事者のトレーニングで取り扱うべき要点を以下に記載する。

#### 正しい設置及び接続

- ガスボンベ及び人工呼吸器の患者呼吸回路に接続する

#### 操作事項

- 使用前の点検作業（システムの適切な作動、及びシステムが NO<sub>2</sub> をパージすることを確認するため、各患者での治療開始直前に必要な一連の手順）
- 適切な濃度の一酸化窒素を投与するための機器設定
- 低レンジ及び高レンジのアラームを設定するための NO、NO<sub>2</sub> 及び O<sub>2</sub> のモニター設定
- 手動バックアップ管理システムを使用
- ガスボンベ及びパージシステムを正しく切り替える手順
- アラームの対処
- NO、NO<sub>2</sub> 及び O<sub>2</sub> モニター較正
- 月次システム動作確認

#### メトヘモグロビンの生成のモニタリング

新生児及び乳幼児では、成人と比較してメトヘモグロビン還元酵素活性が低いことが知られている。

INOmax 療法開始後 1 時間以内に、胎児ヘモグロビン及びメトヘモグロビンを確実に区別する測定器を用いてメトヘモグロビン濃度を測定すること。2.5%を超える場合、INOmax の用量を減量し、メチレンブルー等の一酸化窒素を減少させる薬剤の投与を考慮すること。初回測定値が低い場合、メトヘモグロビン濃度が有意に上昇することは稀ではあるが、1～2 日ごとにメトヘモグロビン測定を繰り返し実施する方がよい。

心臓手術中の成人では、INOmax 療法開始後 1 時間以内にメトヘモグロビン濃度を測定すること。メトヘモグロビン分画が適切な酸素運搬に影響を及ぼす可能性のある濃度まで上昇する場合は、INOmax の用量を減量し、メチレンブルー等の一酸化窒素を減少させる薬剤の投与を考慮すること。

#### 二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) 生成のモニタリング

患者への治療開始直前に、必ず適切な手順を用いて NO<sub>2</sub> をパージすること。

NO<sub>2</sub> 濃度は常に 0.5 ppm 未満とし、極力低濃度で維持すること。NO<sub>2</sub> が 0.5 ppm を超える場合、管理システムの故障について調査し、NO<sub>2</sub> 測定器を再度較正し、また可能な場合 INOmax 及び/又は FiO<sub>2</sub> を減量する。万一、INOmax の濃度に想定外の変化が発生した場合、管理システム故障について調査し、測定器を再度較正すること。

### 4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項記載の添加物のいずれかに対して過敏症の場合。

血流が右－左シャント、又は著しい左－右シャントに依存している新生児。

#### 4.4 特別な注意点及び使用上の注意

##### 反応が不十分な場合

INOmax 療法を開始してから 4～6 時間後、臨床的な反応が不十分であると判断される場合、以下を考慮すること。他の施設に照会予定の患者では、INOmax の急激な中断による病状悪化の予防に、患者の輸送中に利用できるよう一酸化窒素を確保すること。各地域の状況に基づく基準に従って悪化の持続又は改善が見られない場合、体外式膜型人工肺（ECMO）等利用可能な治療法を考慮すること。

##### 特別な背景を有する患者

先天性横隔膜ヘルニア患者では、吸入用一酸化窒素が有効でないことが臨床試験で示された。

一酸化窒素の投与により、左-右シャントがみられる心不全を悪化させる可能性がある。これは、吸入用一酸化窒素による肺血管拡張が原因であり、既存の肺血流の過灌流を更に増大する結果、前方又は後方不全を発現するものである。このため、一酸化窒素の投与前に、肺動脈カテーテル又は中心血行動態の心エコー検査の実施を奨励する。吸入用一酸化窒素は、肺動脈圧が高く体循環の維持が重要である複合的な心疾患を持つ患者では慎重投与とする。

吸入用一酸化窒素は、左心室機能不全及び治療前の肺毛細血管楔入圧（PCWP）上昇がみられる患者では心不全（例：肺水腫）を発現するリスク増大の可能性があるので、慎重投与とすること。

##### 治療の中止

INOmax の投与を突然中止すると、肺動脈圧（PAP）の上昇及び／又は動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）の悪化が起こり得るため、突然の中止はしないこと。酸素化悪化及び PAP 上昇は、INOmax に対して明確な反応を示さない新生児でも発現する可能性がある。吸入用一酸化窒素からの離脱は慎重に行うこと。追加の治療のため他施設に移動する患者で、吸入用一酸化窒素の持続投与が必要な患者に対しては、輸送中に吸入用一酸化窒素の継続供給のために手配すること。また、医師が患者のベッドサイドで利用できるよう予備の一酸化窒素ガス管理システムを用意すること。

##### メトヘモグロビンの生成

吸入用一酸化窒素の大部分が全身的に吸収される。体循環に入った一酸化窒素の最終生成物は主にメトヘモグロビン及び硝酸塩である。このため血中メトヘモグロビン濃度をモニ

ターすること。4.2 項を参照のこと。

#### NO<sub>2</sub> の生成

NO<sub>2</sub> は一酸化窒素及び O<sub>2</sub> を含有する混合ガスで速やかに生成し、また一酸化窒素はこの過程で気道の炎症及び損傷を引き起こす可能性がある。二酸化窒素の濃度が 0.5 ppm を上回る場合は、一酸化窒素の投与量を減量すること。

#### 血小板への影響

動物モデルで、一酸化窒素は止血に関して相互作用を示し、結果として出血時間が延長する。ヒト成人のデータでは一致せず、低酸素性呼吸不全が認められる分娩期又は分娩直前の新生児を対象とした無作為対照試験で、出血性合併症の発現増大は認められなかった。

機能的又は定量的な血小板異常、低凝固因子患者又は抗凝固療法を受けている患者では、INOmax の投与中は止血に関する定期的なモニタリング及び出血時間の測定を少なくとも 24 時間実施することを推奨する。

#### **4.5 他の医薬品との薬物間相互作用及びその他の薬物間相互作用**

薬物間相互試験は実施していない。低酸素性呼吸不全の療法で用いた他剤と臨床的に重要な薬物間相互作用について、現在得られているデータからはその可能性を除外できない。ニトロプルシドナトリウムやニトログリセリン等の一酸化窒素供与物質によるメトヘモグロビン血症の発現リスクに対して INOmax が相加的に影響する可能性がある。INOmax はトラゾリン、ドパミン、ドブタミン、ステロイド類、界面活性剤、及び高頻度人工換気システムと安全に併用投与されている。

他の血管拡張剤（例：シルデナフィル）と併用投与については、広範には試験が行われていない。得られているデータから、中心循環、肺動脈圧及び右心室機能に対する相加的な影響が示唆されている。cGMP 又は cAMP 系を介して作用する他の血管拡張剤と吸入用一酸化窒素を併用投与する場合には慎重投与とする。

メトヘモグロビン濃度を上昇させる傾向が知られている物質（例：硝酸アルキルやスルホンアミド等）を一酸化窒素と併用投与した場合、メトヘモグロビン生成のリスクが増大する。吸入用一酸化窒素を用いた治療の実施中にメトヘモグロビン濃度上昇を引き起こすことが知られている物質を用いる場合は、慎重投与とする。プリロカインを経口剤、非経口剤、又は局所投与剤として投与した場合、メトヘモグロビン血症を引き起こす可能性がある。プリロカインを含有する医薬品と INOmax を同時投与する場合は注意すること。

一酸化窒素は、酸素の存在下で気管支上皮及び肺胞毛細管膜に毒性を示す誘導体に急速に

酸化される。二酸化窒素（NO<sub>2</sub>）は主な生成物質であり、気道の炎症及び損傷を引き起こす可能性がある。動物実験データでも、NO<sub>2</sub> 低用量の曝露で気道感染症への易罹患率が增大することが示唆された。一酸化窒素吸入療法中は、一酸化窒素濃度が 20 ppm 未満の場合、NO<sub>2</sub> 濃度は 0.5 ppm 未満とする。NO<sub>2</sub> 濃度が 1 ppm を上回る場合、一酸化窒素の用量を直ちに減量すること。NO<sub>2</sub> のモニタリングに関する情報は 4.2 項を参照のこと。

#### 4.6 受胎、妊娠及び授乳

妊娠女性で一酸化窒素を使用した十分なデータが得られていない。発生し得るリスクについては不明である。

一酸化窒素のヒト母乳中への移行については不明である。

妊娠中又は授乳中は INOmax を使用しないこと。

受胎能試験は実施していない。

#### 4.7 自動車の運転や機械の操作能力への影響

該当しない。

#### 4.8 好ましくない作用

##### 安全性プロファイルの要約

一酸化窒素の投与の急激な中止は、酸素化の低下及び中心血圧の上昇、またそれに続く全身性血圧の低下といった反跳作用を引き起こす可能性がある。反跳作用は INOmax の臨床使用で最も多く認められる副作用である。反跳作用は治療初期並びに後期に認められることがある。

1 試験（NINOS 試験）において、一酸化窒素投与群は、頭蓋内出血、グレード IV の出血、脳室周囲白質軟化症、脳梗塞、抗痙攣療法が必要となる発作、肺出血、又は消化管出血について、発現率及び重症度の点で同等であった。

##### 副作用の一覧表

新生児 212 例の CINGRI 試験及び新生児（生後 1 ヶ月以下）における市販後の使用経験において報告された副作用（ADRs）を下表に示す。副作用の頻度カテゴリーは以下の表現を用いて表した。「極めて高頻度」（1/10 以上）、「高頻度」（1/100 以上～1/10 未満）、「低頻度」（1/1,000 以上～1/100 未満）、「まれ」（1/10,000 以上～1/1,000 未満）、「極めてまれ」（1/10,000 未満）、

「不明」（得られたデータから推定不可能）

| 器官別大分類       | 極めて高頻度              | 高頻度                  | 低頻度                     | まれ | 極めてまれ | 不明                                                                                  |
|--------------|---------------------|----------------------|-------------------------|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液及びリンパ系障害   | 血小板減少症 <sup>a</sup> | -                    | メトヘモグロビン血症 <sup>a</sup> | -  | -     | -                                                                                   |
| 心臓障害         | -                   | -                    | -                       | -  | -     | 徐脈 <sup>b</sup> （治療の中止に至る）                                                          |
| 血管障害         | -                   | 低血圧 <sup>a,b,d</sup> | -                       | -  | -     | -                                                                                   |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | -                   | 無気肺 <sup>a</sup>     | -                       | -  | -     | 低酸素症 <sup>b,d</sup><br>呼吸困難 <sup>c</sup><br>胸部不快感 <sup>c</sup><br>咽喉乾燥 <sup>c</sup> |
| 神経系障害        | -                   | -                    | -                       | -  | -     | 頭痛 <sup>c</sup><br>浮動性めまい <sup>c</sup>                                              |

a:臨床試験において認められた

b:市販後の使用経験において認められた

c:市販後の使用経験及び事故による医療従事者の曝露において認められた

d:市販後安全性調査（PMSS）データ、一酸化窒素製剤の急な投与中止による影響、及び/又は管理システムの故障による影響。吸入用一酸化窒素療法を突然中止後、肺血管収縮及び低酸素症の増強等の速やかな反跳作用が報告されており、心血管虚脱の増悪がみられている。

#### 特定の副作用の記述

吸入用一酸化窒素療法はメトヘモグロビンの増加を引き起こす可能性がある。

#### 4.9 過剰投与

INOmax の過剰投与でメトヘモグロビン及び NO<sub>2</sub> の上昇が認められる。NO<sub>2</sub> の上昇は急性肺損傷を引き起こす可能性がある。血中メトヘモグロビン濃度の増加により循環血の酸素運搬能が減少する。臨床試験で、NO<sub>2</sub> 濃度が 3 ppm 又はメトヘモグロビン濃度が 7%をそれぞれ上回った場合は INOmax の用量の減量、又は投与中止により対処した。

INOmax の減量又は中止しても消失しないメトヘモグロビン血症は、臨床状態に基づきビタミン C の静注、メチレンブルーの静注、又は輸血で治療が可能である。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の呼吸器官用剤、ATC code R07AX01。

一酸化窒素は多数の生体細胞で産生される化合物である。一酸化窒素は細胞内の可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム部分への結合、グアニル酸シクラーゼの活性化、及び cGMP の細胞内濃度の増加により血管平滑筋を弛緩させ、これにより血管拡張が起こる。一酸化窒素を吸入した場合、選択的な肺血管拡張が起こる。INOmax は十分な換気が行われている領域の肺血管を拡張し動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ ) を増大させ、これにより換気灌流 (V/Q) 比の低い肺領域から正常比の領域へ血流を再分配する。

新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) は、原発性発達異常、又は胎便吸引症候群 (MAS)、肺炎、敗血症、肺硝子膜症、先天性横隔膜ヘルニア (CDH) 及び肺低形成等他の疾患による病態として発現する。これらの病態では、肺血管抵抗 (PVR) が高く、動脈管開存及び卵円孔を介した血液の右-左シャントによる低酸素症が起る。新生児 PPHN 患者では、INOmax により酸素化が ( $\text{PaO}_2$  の有意な上昇で示されたように) 改善される。

様々な病因による低酸素性呼吸不全を持つ分娩期及び出生直後の新生児を対象に INOmax の有効性を調査した。

NINOS 試験では、低酸素性呼吸不全の新生児 235 例に 100%  $\text{O}_2$  を投与すると同時に一酸化窒素の併用する群 (n=114) 及び併用しない群 (n=121) に無作為に割り付け、そのほとんどは初回濃度を 20 ppm とし、また極力可能な低用量で離脱し、曝露時間は中央値で 40 時間とした。二重盲検無作為化プラセボ対照試験である本試験は、吸入用一酸化窒素が死亡及び／又は体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用を減らすことの確認を目的とした。20 ppm 未満で完全反応を示した新生児を対象に、一酸化窒素 80 ppm 又は対照ガスに対する反応を評価した。死亡及び／又は ECMO の使用開始時 (プロスペクティブに定義した主要評価項目) をあわせた発現率から、一酸化窒素投与群に有意な有用性が示された (46% vs 64%、 $p=0.006$ )。更にデータからは、一酸化窒素のより高用量では追加的な有用性がないことが示唆された。報告された有害事象の発現率は両群で同様であった。月齢 18~24 ヶ月時点での追跡試験では、精神評価、運動評価、聴覚学的評価、及び神経学的評価について各群とも同様であった。

CINRGI 試験では、低酸素性呼吸不全の分娩期又は分娩直前の新生児 186 例を対象に INOmax 投与群 (n=97) 又は窒素ガス投与群 (プラセボ ; n=89) に無作為に割り付け、初回投与量を 20 ppm、4~24 時間で 5 ppm へ減量し、曝露時間は中央値で 44 時間であった。ECMO の

使用をプロスペクティブに定義した主要評価項目とした。INOmax 投与群では、対照群と比較し ECMO が必要となった新生児は有意に低かった (31% vs 57%、 $p<0.001$ )。INOmax 投与群では、 $\text{PaO}_2$ 、OI、及び肺動脈勾配の測定から酸素化の有意な改善が示された (全パラメータ： $p<0.001$ )。INOmax 投与群 97 例のうち、2 例 (2%) でメトヘモグロビン濃度が 4%を上回ったため試験薬の投与を中止した。有害事象の発現頻度及び発現件数は各群とも同様であった。

心臓手術を受ける患者では、肺血管収縮による肺動脈圧の上昇が頻繁に認められる。吸入用一酸化窒素は肺血管抵抗を選択的に減少し、また上昇した肺動脈圧を減少させることが示されている。これにより右心室駆出分画率が上昇する可能性がある。その結果これらの影響により血液循環及び肺循環の酸素化の改善に繋がる。

INOT27 試験では、低酸素性呼吸不全の早産乳幼児 (在胎齢：29 週未満) 795 例について、用量を 5 ppm とした INOmax 投与群 ( $n=395$ )、又は窒素投与群 (プラセボ： $n=400$ ) のいずれかに無作為に割付け、生後 24 時間以内に投与を開始し、最低 7 日間、最長 21 日間治療を継続した。在胎齢 36 週時点での死亡又は BPD を複合有効性評価項目とした一時的な結果では、在胎期間を共変量 ( $p=0.40$ )、又は出生時体重を共変量 ( $p=0.41$ ) として調整した場合でも各群で有意な差は認められなかった。心室内出血の全体的な発現は、対照群新生児患者の 91 例 (22.9%) と比較して、iNO 投与群では 114 例 (28.9%) であった。36 週時点での全体的な死亡数については、iNO 投与群では 53/395 例 (13.4%) と、対照群の 42/397 例 (10.6%) と比較し若干高かった。低酸素症の早産新生児での iNO の影響を試験した INOT25 試験では、BDP を伴わない生存に改善が示されなかった。しかしながら、IVH 又は死亡の発現率に関する差異は本試験では認められなかった。BALLR1 試験では、同様に早産新生児を対象に iNO の影響を評価したが、iNO 投与を生後 7 日目から開始し投与量を 20 ppm とした。本試験では、在胎齢 36 週時点で BPD を伴わず生存している新生児は 121 例 (45%) で、iNO 投与を行わなかった新生児 95 例 (35.4%) と比較して有意に増加を示した ( $p<0.028$ )。本試験では副作用の増加の兆候は認められなかった。

一酸化窒素は酸素と化学反応し、二酸化窒素を生成する。

一酸化窒素は不対電子を持ち、このため反応しやすい。生体組織では、一酸化炭素は不安定な化合物であるペルオキシ亜硝酸及びスーパーオキシド ( $\text{O}_2^-$ ) を生成する可能性があり、更に還元反応を経て組織の損傷を引き起こす可能性がある。また、一酸化窒素は金属タンパク質への結合能があり、ニトロシル化合物を生成するタンパク質の SH 基と反応する可能性がある。組織中における一酸化窒素の化学反応性について、その臨床的意義は不明である。気道における低濃度 (1 ppm) の一酸化窒素による肺での薬力学的作用が試験で示されている。



遷延性肺高血圧症及びその他の心肺疾患の小児患者の各部分集団における INOmax の試験成績については、欧州医薬品庁より提出義務を免除された。4.2 項小児患者での使用の記載を参照のこと。

## 5.2 薬物動態特性

一酸化窒素の薬物動態に関して成人を対象に試験を行った。一酸化窒素は吸入後、全身的に吸収される。そのほとんどが肺血管床を通過するが、ここではヘモグロビンと結合し 60%～100%が酸素で飽和している。この段階での酸素飽和で、一酸化窒素は主に酸化ヘモグロビンと結合し、メトヘモグロビン及び硝酸塩を生成する。低酸素飽和では、一酸化窒素はデオキシヘモグロビンと結合することがあり、ニトロシルヘモグロビンを一時的に生成し、酸素に曝露した時点で窒素酸化物及びメトヘモグロビンに変換される。肺血管系内で一酸化窒素は酸素及び水と結合し、それぞれ二酸化窒素及び亜硝酸塩を生成することがあり、酸化ヘモグロビンと相互作用し、メトヘモグロビン及び硝酸塩を生成する。したがって、体循環に入る一酸化窒素の最終生成物は、主にメトヘモグロビン及び硝酸塩である。

メトヘモグロビンの処理について、呼吸器不全の新生児での投与時間及び一酸化窒素曝露濃度を関数として調査した。メトヘモグロビン濃度は、一酸化窒素曝露後の最初の 8 時間は上昇した。平均メトヘモグロビン濃度は、プラセボ投与群、INOmax 5 ppm 投与群及び 20 ppm 投与群では 1%未満にとどまったが、INOmax 80 ppm 投与群では 5%程度まで到達した。また、80 ppm 投与群患者の 35%で、メトヘモグロビン濃度が 7%を上回った。これらの患者 13 例でのメトヘモグロビンの最高濃度到達時間の平均は  $10 \pm 9$  時間 (SD、中央値：8 時間) であったが、1 例では投与後 40 時間まで 7%を下回っていた。

硝酸塩が尿中に排泄される主な一酸化窒素代謝物であることが確認され、吸入用一酸化窒素用量の 70%を超えて占めていた。硝酸塩は、糸球体濾過速度に近い速度で腎臓により血漿から除去される。

## 5.3 非臨床試験

非臨床試験で本品の影響については、ヒト最大曝露量を十分に上回ると考えられる曝露量のみで観察されたことから、臨床使用では関連性がほぼないことが示されている。

急性毒性は、メトヘモグロビン濃度上昇による無酸素症と関連している。

一酸化窒素は試験系によっては遺伝毒性を示す。ラットを用いてヒト推奨用量 (20 ppm) を 1 日 20 時間 2 年間毎日曝露した際に発ガン性は認められなかった。より高曝露量については、検討していない。

生殖発生毒性試験は実施していない。

## 6. 製剤学的特性

### 6.1 添加物一覧

窒素

### 6.2 配合禁忌

酸素の存在下で NO は速やかに NO<sub>2</sub> を生成する。4.5 項参照のこと。

### 6.3 使用期限

3 年間

### 6.4 貯法に関する特別な注意事項

圧力容器の取扱いに関する全ての規制を必ず遵守すること。

ガスボンベは、屋内の通気・換気の良い部屋、又は湿気水滴や直射日光から保護された通気・換気のよい屋外の保管庫に保管すること。

ガスボンベを振動や転落・転倒、また酸化剤及び可燃物、水滴・湿気、熱源又は引火から保護すること。

#### 薬剤部門での保管

ガスボンベを通気のよい、清潔で施錠された医療用ガス専用の保管場所に保管すること。  
また、その保管場所で、一酸化窒素ガスボンベの保管のために別途専用の場所を設けること。

#### 医療部門での保管

ガスボンベを直立に保つために、適切な機材を設置している場所に保管して下さい。

#### ガスボンベの搬送

ガスボンベは、振動や転落・転倒等の危険から保護する適切な機材を用いて運搬すること。  
INOmax 投与患者の施設間又は院内の搬送時、ガスボンベを直立に保ち、また転倒や不慮の排出量変更の危険を回避するためしっかりと固定すること。また、不慮の事故の危険を回避するため、圧力調整器を閉める際には特に注意すること。

### 6.5 容器の性状及び内容物

155 気圧（バール）で充填され、ステンレス製正圧（残圧）弁付き特殊接続口を装着した 2 リットル及び 10 リットルのアルミニウム製ガスボンベ（肩部にアクアマリン色、また本体部分に白色の塗色で識別）。

充填サイズ：

2 リットルのアルミニウム製ガスボンベ

10 リットルのアルミニウム製ガスボンベ

## 6.6 廃棄及びその他取扱上の特別な注意事項

### INOmax の使用上及び取扱い上の注意

INOmax ボンベを管理システムに接続する際は、ボンベの濃度は管理システムに対して設定した濃度と同じであることを常に確認すること。

事故予防のため、以下の注意事項について必ず遵守すること。

- 使用前に、機材が良好な状態であることを確認すること。
- 誤って転倒・転落を避けるため、ガスボンベをしっかりと固定すること。
- 弁の開放はゆっくり行うこと。
- 弁がキャップ又はシェルで保護されていないガスボンベは使用しないこと。
- 特別な接続であり、ISO5145 に準拠した医療用指定の 30mm のねじ山、及びガスボンベの最高作動圧力（155 気圧（バール））の最低でも 1.5 倍相当の圧力の供給が可能な圧力調整器を使用すること。
- 二酸化窒素の吸引を防ぐため、圧力調整器は新たに使用する前に窒素と一酸化窒素の混合ガスでパージする。
- 弁に不良がみられる場合は修理をしないこと。
- パッキンを破損するおそれがあるため、圧力調整器を工具等で締めないこと。

コネクター、チューブ及び回路等、一酸化窒素の投与に使用する器具は全て、必ず一酸化窒素ガスに対応した材質であること。腐食の点から、一酸化窒素投与システムを 1) ガスボンベ弁から加湿器（乾燥ガス）及び 2) 加湿器から排出口（NO<sub>2</sub>を含有する湿ガス）の 2 部に分けることが可能である。乾燥した一酸化窒素混合ガスはほとんどの材質で使用可能であることが試験で示されている。しかし、二酸化窒素や湿気が存在する場合、激しい反応性を示す。金属材では、ステンレス鋼のみが推奨される。試験した樹脂のうち一酸化窒素投与システムで使用可能なものには、ポリエチレン（PE）及びポリプロピレン（PP）がある。ブチルゴム、ポリアミド及びポリウレタンは使用しないこと。ポリトリフルオロエチレン、ヘキサフルオロプロペン-ビニリデン共重合体（hexafluoropropene-vinylidene copolymer）及びポリテトラフルオロエチレンは純粋な一酸化窒素及びその他の腐食性ガス

と幅広く使用されている。これらの材質については、十分に不活性と考えられたため試験を必要としなかった。

一酸化窒素投与システムを、ガスボンベ供給装置、壁配管及び接続ユニットに接続することは禁止とする。

一般に、過剰なガスを除去する必要はない。しかし、職場環境の空気の質は考慮されるべきであり、NO 又は NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> の微量濃度は国の職業上の曝露限界を超えてはいけない。INOmax の事故による曝露では、病院のスタッフにおいて関連した副作用が報告されている（4.8 項参照）。

#### ガスボンベの廃棄に関する注意事項

ガスボンベが空になっても廃棄しないこと。空ボンベは供給者が回収するものとする。

#### **7. 製造販売業者**

Linde Healthcare AB  
SE-181 81 Lidingö  
Sweden

#### **8. 製造販売承認番号**

EU/1/01/194/003, EU/1/01/194/004

#### **9. 初回承認日/承認更新日**

初回承認日：2001 年 8 月 1 日

承認更新最終日：2006 年 6 月 1 日

#### **10. 本文書の改訂日**

**MM/YYYY**

本品の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトから入手可能。

<http://www.ema.europa.eu>

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INOmax 800 ppm mol/mol inhalation gas

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Nitric oxide (NO) 800 ppm mol/mol.

A 2 litre gas cylinder filled at 155 bar absolute brings 307 litres of gas under pressure of 1 bar at 15°C.  
A 10 litre gas cylinder filled at 155 bar absolute brings 1535 litres of gas under pressure of 1 bar at 15°C.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation gas.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

INOmax, in conjunction with ventilatory support and other appropriate active substances, is indicated:

- for the treatment of newborn infants  $\geq 34$  weeks gestation with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, in order to improve oxygenation and to reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation.
- as part of the treatment of peri- and post-operative pulmonary hypertension in adults and newborn infants, infants and toddlers, children and adolescents, ages 0-17 years in conjunction to heart surgery, in order to selectively decrease pulmonary arterial pressure and improve right ventricular function and oxygenation.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn (PPHN)

Prescription of nitric oxide should be supervised by a physician experienced in neonatal intensive care. Prescription should be limited to those neonatal units that have received adequate training in the use of a nitric oxide delivery system. INOmax should only be delivered according to a neonatologist's prescription.

INOmax should be used in ventilated newborn infants expected to require support >24 hours. INOmax should be used only after respiratory support has been optimised. This includes optimising tidal volume/pressures and lung recruitment (surfactant, high frequency ventilation, and positive end expiratory pressure).

#### Pulmonary hypertension associated with heart surgery

Prescription of nitric oxide should be supervised by a physician experienced in cardiothoracic anaesthesia & intensive care. Prescription should be limited to those cardio-thoracic units that have received adequate training in the use of a nitric oxide delivery system. INOmax should only be delivered according to an anaesthetist's or intensive care physician's prescription.

#### Posology

### Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn (PPHN)

The maximum recommended dose of INOmax is 20 ppm and this dose should not be exceeded. In the pivotal clinical trials, the starting dose was 20 ppm. Starting as soon as possible and within 4-24 hours of therapy, the dose should be weaned to 5 ppm provided that arterial oxygenation is adequate at this lower dose. Inhaled nitric oxide therapy should be maintained at 5 ppm until there is improvement in the neonate's oxygenation such that the  $\text{FiO}_2$  (fraction of inspired oxygen)  $< 0.60$ .

Treatment can be maintained up to 96 hours or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOmax therapy. The duration of therapy is variable, but typically less than four days. In cases of failure to respond to inhaled nitric oxide, see section 4.4.

#### *Weaning*

Attempts to wean INOmax should be made after the ventilator support is substantially decreased or after 96 hours of therapy. When the decision is made to discontinue inhaled nitric oxide therapy, the dose should be reduced to 1 ppm for 30 minutes to one hour. If there is no change in oxygenation during administration of INOmax at 1 ppm, the  $\text{FiO}_2$  should be increased by 10 %, the INOmax is discontinued, and the neonates monitored closely for signs of hypoxaemia. If oxygenation falls  $>20$  %, INOmax therapy should be resumed at 5 ppm and discontinuation of INOmax therapy should be reconsidered after 12 to 24 hours. Infants who cannot be weaned off INOmax by 4 days should undergo careful diagnostic work-up for other diseases.

### Pulmonary hypertension associated with heart surgery

INOmax should be used only after conservative support has been optimised. In clinical trials INOmax has been given in addition to other standard treatment regimes in the peri-operative setting, including inotropic and vasoactive medicinal products. INOmax should be administered under close monitoring of hemodynamics and oxygenation.

#### *Newborn infants, infants and toddlers, children and adolescents, ages 0-17 years*

The starting dose of inhaled nitric oxide is 10 ppm (part per million) of inhaled gas. The dose may be increased up to 20 ppm if the lower dose has not provided sufficient clinical effects. The lowest effective dose should be administered and the dose should be weaned down to 5 ppm provided that the pulmonary artery pressure and systemic arterial oxygenation remain adequate at this lower dose.

Clinical data supporting the suggested dose in the age range 12-17 years is limited.

#### *Adults*

The starting dose of inhaled nitric oxide is 20 ppm (part per million) of inhaled gas. The dose may be increased up to 40 ppm if the lower dose has not provided sufficient clinical effects. The lowest effective dose should be administered and the dose should be weaned down to 5 ppm provided that the pulmonary artery pressure and systemic arterial oxygenation remain adequate at this lower dose.

The effects of inhaled nitric oxide are rapid, decrease in pulmonary artery pressure and improved oxygenation is seen within 5-20 minutes. In case of insufficient response the dose may be titrated after a minimum of 10 minutes.

Consideration should be given to discontinuation of treatment if no beneficial physiological effects are apparent after a 30-minute trial of therapy.

Treatment may be initiated at any time point in the peri-operative course to lower pulmonary pressure. In clinical studies treatment was often initiated before separation from Cardio Pulmonary Bypass. Inhaled NO has been given for time periods up to 7 days in the peri-operative setting, but common treatment times are 24 -48 hours.

#### *Weaning*

Attempts to wean INOmax should be commenced as soon as the hemodynamics have stabilised in conjunction to weaning from ventilator and inotropic support. The withdrawal of inhaled nitric oxide

therapy should be performed in a stepwise manner. The dose should be incrementally reduced to 1 ppm for 30 minutes with close observation of systemic and central pressure, and then turned off. Weaning should be attempted at least every 12 hours when the patient is stable on a low dose of INOmax.

Too rapid weaning from inhaled nitric oxide therapy carries the risk of a re-bound increase in pulmonary artery pressure with subsequent circulatory instability.

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of INOmax in premature infants less than 34 weeks of gestation has not yet been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation or posology can be made.

#### Method of administration

For endotracheopulmonary use.

Nitric oxide is delivered to the patient via mechanical ventilation after dilution with an oxygen/air mixture using an approved (CE-marked) nitric oxide delivery system. Before initiation of therapy, during set-up, secure that the device setting is in agreement with the cylinder gas concentration.

The delivery system must provide a constant inhaled INOmax concentration irrespective of the ventilator. With a continuous flow neonatal ventilator, this may be achieved by infusing a low flow of INOmax into the inspiratory limb of the ventilator circuit. Intermittent flow neonatal ventilation may be associated with spikes in nitric oxide concentration. The nitric oxide delivery system for intermittent flow ventilation should be adequate to avoid spikes in nitric oxide concentration.

The inspired INOmax concentration must be measured continuously in the inspiratory limb of the circuit near the patient. The nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) concentration and FiO<sub>2</sub> must also be measured at the same site using calibrated and approved (CE-marked) monitoring equipment. For patient safety, appropriate alarms must be set for INOmax ( $\pm 2$  ppm of the prescribed dose), NO<sub>2</sub> (1 ppm), and FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0.05$ ). The INOmax gas cylinder pressure must be displayed to allow timely gas cylinder replacement without inadvertent loss of therapy and backup gas cylinders must be available to provide timely replacement. INOmax therapy must be available for manual ventilation such as suctioning, patient transport, and resuscitation.

In the event of a system failure or a wall-outlet power failure, a backup battery power supply and reserve nitric oxide delivery system should be available. The power supply for the monitoring equipment should be independent of the delivery device function.

The upper limit of exposure (mean exposure) to nitric oxide for personnel defined by worker's legislation is 25 ppm for 8 hours (30 mg/m<sup>3</sup>) in most countries and the corresponding limit for NO<sub>2</sub> is 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Training in administration*

The key elements that need to be covered in training hospital personnel are as follows.

##### Correct set-up and connections

- Connections to the gas cylinder and to the ventilator patient breathing circuit

##### Operation

- Pre-use check list procedure (a series of steps required immediately prior to each patient initiation to ensure that the system is working properly and that the system is purged of NO<sub>2</sub>)
- Setting the device for the correct concentration of nitric oxide to be administered
- Setting the NO, NO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> monitors for high and low alarm limits
- Using the manual backup delivery system
- Procedures for correctly switching gas cylinders and purging system
- Troubleshooting alarms



- NO, NO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> monitor calibration
- Monthly system performance check-up procedures

#### *Monitoring formation of methaemoglobin (MetHb)*

Neonates and infants are known to have diminished MetHb reductase activity compared to adults. Methaemoglobin level should be measured within one hour after initiation of INOmax therapy, using an analyser which can reliably distinguish between foetal haemoglobin and methaemoglobin. If it is > 2.5 %, the INOmax dose should be decreased and the administration of reducing medicinal products such as methylene blue may be considered. Although it is unusual for the methaemoglobin level to increase significantly if the first level is low, it is prudent to repeat methaemoglobin measurements every one to two days.

In adults undergoing heart surgery, methaemoglobin level should be measured within one hour of the initiation of INOmax therapy. If the fraction of methaemoglobin rises to a level that potentially compromises adequate oxygen delivery, the INOmax dose should be decreased and the administration of reducing medicinal products such as methylene blue may be considered.

#### *Monitoring formation of nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>)*

Immediately prior to each patient initiation, proper procedure must be applied to purge the system of NO<sub>2</sub>. The NO<sub>2</sub> concentration should be maintained as low as possible and always < 0.5 ppm. If the NO<sub>2</sub> is > 0.5 ppm, the delivery system should be assessed for malfunction, the NO<sub>2</sub> analyser should be recalibrated, and the INOmax and/or FiO<sub>2</sub> should be reduced if possible. If there is an unexpected change in INOmax concentration, the delivery system should be assessed for malfunction and the analyser should be recalibrated.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Neonates known to be dependent on right-to-left, or significant left-to-right, shunting of blood.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Inadequate response

If it is judged that clinical response is inadequate at 4-6 hours after starting INOmax, the following should be considered.

For patients who are to be referred to another hospital, to prevent worsening of their condition on acute discontinuation of INOmax, the availability of nitric oxide during transport should be assured. Rescue, such as Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) where available, should be considered based on continued deterioration or failure to improve, defined by criteria based on local circumstances.

#### Special patient populations

In clinical trials, no efficacy has been demonstrated with the use of inhaled nitric oxide in patients with congenital diaphragmatic hernia.

Treatment with inhaled nitric oxide might aggravate cardiac insufficiency in a situation with left-to-right shunting. This is due to unwanted pulmonary vasodilation caused by inhaled nitric oxide, resulting in a further increase of already existing pulmonary hyperperfusion thus potentially giving rise to forward or backward failure. It, therefore, is recommended that prior to the administration of nitric oxide, pulmonary artery catheterisation or echocardiographic examination of central haemodynamics be performed. Inhaled nitric oxide should be used with caution in patients with complex heart defect, where high pressure in the pulmonary artery is of importance for maintaining circulation.

Inhaled nitric oxide should also be used with caution in patients with compromised left ventricular function and elevated baseline pulmonary capillary pressure (PCWP) as they may be at an increased risk of developing cardiac failure (e.g. pulmonary oedema).

#### Discontinuation of therapy

The INOmax dose should not be discontinued abruptly as it may result in an increase in pulmonary artery pressure (PAP) and/or worsening of blood oxygenation (PaO<sub>2</sub>). Deterioration in oxygenation and elevation in PAP may also occur in neonates with no apparent response to INOmax. Weaning from inhaled nitric oxide should be performed with caution. For patients transported to other facilities for additional treatment, who need to continue with inhaled nitric oxide, arrangements should be made to ensure the continuous supply of inhaled nitric oxide during transportation. The physician should have access at the bedside to a reserve nitric oxide delivery system.

#### Formation of methaemoglobin

A large portion of nitric oxide for inhalation is absorbed systemically. The end medicinal products of nitric oxide that enter the systemic circulation are predominantly methaemoglobin and nitrate. The concentrations of methaemoglobin in the blood should be monitored, see section 4.2.

#### Formation of NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub> rapidly forms in gas mixtures containing nitric oxide and O<sub>2</sub>, and nitric oxide may in this way cause airway inflammation and damage. The dose of nitric oxide should be reduced if the concentration of nitrogen dioxide exceeds 0.5 ppm.

#### Effects on platelets

Animal models have shown that nitric oxide may interact with haemostasis, resulting in an increased bleeding time. Data in adult humans are conflicting, and there has been no increase in bleeding complications in randomised controlled trials in term and near-term neonates with hypoxic respiratory failure.

Regular monitoring of hemostasis and measurement of bleeding time is recommended during the administration of INOmax for more than 24 hours to patients with functional or quantitative platelet anomalies, a low coagulation factor or receiving anticoagulation treatment.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed.

A clinically significant interaction with other medicinal products used in the treatment of hypoxic respiratory failure cannot be excluded based on the available data. There may be an additive effect with INOmax on the risk of developing methaemoglobinemia with nitric oxide donor substances, including sodium nitroprusside and nitroglycerin. INOmax has been safely administered with tolazoline, dopamine, dobutamine, steroids, surfactant, and high-frequency ventilation.

The combined use with other vasodilators (e.g. sildenafil) is not extensively studied. Available data suggest additive effects on central circulation, pulmonary artery pressure and right ventricular performance. Inhaled nitric oxide combination with other vasodilators acting by the cGMP or cAMP systems should be done with caution.

There is an increased risk of methaemoglobin formation if substances with a known tendency to increase methaemoglobin concentrations are administered concomitantly with nitric oxide (e.g. alkyl nitrates and sulphonamides). Substances known to cause increased methaemoglobin levels should thus be used with caution during therapy with inhaled nitric oxide. Prilocaine, whether administered as oral, parenteral, or topical formulations may cause methaemoglobinaemia. Care must be taken when INOmax is given at the same time as medicinal products containing prilocaine.

In the presence of oxygen, nitric oxide is rapidly oxidised to derivatives which are toxic to the bronchial epithelium and alveolo-capillary membrane. Nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) is the main substance formed, and may cause airway inflammation and damage. There are also animal data suggesting an

increased susceptibility to airway infections upon exposure to low levels of NO<sub>2</sub>. During treatment with nitric oxide, the NO<sub>2</sub> concentration should be < 0.5 ppm in the nitric oxide dose range < 20 ppm. If at any time the NO<sub>2</sub> concentration exceeds 1 ppm, the nitric oxide dose should immediately be reduced. See section 4.2 for information on monitoring for NO<sub>2</sub>.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

There are no adequate data from the use of nitric oxide in pregnant women. The potential risk for humans is unknown.

It is unknown whether nitric oxide is excreted in human milk.

INOMax should not be used during pregnancy or breastfeeding.

No fertility studies have been performed.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Not relevant.

#### **4.8 Undesirable effects**

##### Summary of safety profile

Abrupt discontinuation of the administration of inhaled nitric oxide may cause rebound reaction; decrease in oxygenation and increase in central pressure and subsequent decrease in systemic blood pressure. Rebound reaction is the most commonly adverse reaction in association with the clinical use of INOMax. The rebound may be seen early as well as late during therapy.

In one clinical study (NINOS), treatment groups were similar with respect to the incidence and severity of intracranial haemorrhage, Grade IV haemorrhage, periventricular leukomalacia, cerebral infarction, seizures requiring anticonvulsant therapy, pulmonary haemorrhage, or gastrointestinal haemorrhage.

##### Tabulated list of adverse reactions

The table below presents adverse reactions (ADRs) that have been reported with the use of INOMax from either the CINGRI trial of 212 neonates or post marketing experience in neonates ( $\leq 1$  months of age). The displayed frequency categories use the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

| System organ class                                     | Very common                   | Common                       | Uncommon                         | Rare | Very rare | Not known                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blood and lymphatic system disorders</b>            | Thrombocytopenia <sup>a</sup> | -                            | Methaemoglobinaemia <sup>a</sup> | -    | -         | -                                                                                                          |
| <b>Cardiac disorders</b>                               | -                             | -                            | -                                | -    | -         | Bradycardia <sup>b</sup><br>(following abrupt discontinuation of therapy)                                  |
| <b>Vascular disorders</b>                              | -                             | Hypotension <sup>a,b,d</sup> | -                                | -    | -         | -                                                                                                          |
| <b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b> | -                             | Atelectasis <sup>a</sup>     | -                                | -    | -         | Hypoxia <sup>b,d</sup><br>Dyspnea <sup>c</sup><br>Chest Discomfort <sup>c</sup><br>Dry throat <sup>c</sup> |
| <b>Nervous system disorders</b>                        | -                             | -                            | -                                | -    | -         | Headache <sup>c</sup><br>Dizziness <sup>c</sup>                                                            |

a: Identified from the clinical trial

b: Identified from Post-Marketing experience

c: Identified from Post-Marketing experience, experienced by healthcare personnel following accidental exposure

d: Post Marketing Safety Surveillance (PMSS) data, effects associated with acute withdrawal of the medicinal product, and /or delivery system failures. Rapid rebound reactions such as intensified pulmonary vasoconstriction and hypoxia after sudden withdrawal of inhaled nitric oxide therapy has been described, precipitating cardiovascular collapse.

#### Description of selected adverse reactions

Inhaled nitric oxide therapy may cause an increase in methaemoglobin.

### **4.9 Overdose**

Overdose with INOmax will be manifest by elevations in methaemoglobin and NO<sub>2</sub>. Elevated NO<sub>2</sub> may cause acute lung injury. Elevations in methaemoglobinaemia reduce the oxygen delivery capacity of the circulation. In clinical studies, NO<sub>2</sub> levels > 3 ppm or methaemoglobin levels > 7 % were treated by reducing the dose of, or discontinuing, INOmax.

Methaemoglobinaemia that does not resolve after reduction or discontinuation of therapy can be treated with intravenous vitamin C, intravenous methylene blue, or blood transfusion, based upon the clinical situation.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other respiratory system products, ATC code R07AX01.

Nitric oxide is a compound produced by many cells of the body. It relaxes vascular smooth muscle by binding to the haeme moiety of cytosolic guanylate cyclase, activating guanylate cyclase and

increasing intracellular levels of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate, which then leads to vasodilation. When inhaled, nitric oxide produces selective pulmonary vasodilation. INOmax appears to increase the partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) by dilating pulmonary vessels in better ventilated areas of the lung, redistributing pulmonary blood flow away from lung regions with low ventilation/perfusion (V/Q) ratios toward regions with normal ratios.

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) occurs as a primary developmental defect or as a condition secondary to other diseases such as meconium aspiration syndrome (MAS), pneumonia, sepsis, hyaline membrane disease, congenital diaphragmatic hernia (CDH), and pulmonary hypoplasia. In these states, pulmonary vascular resistance (PVR) is high, which results in hypoxemia secondary to right-to-left shunting of blood through the patent ductus arteriosus and foramen ovale. In neonates with PPHN, INOmax can improve oxygenation (as indicated by significant increases in PaO<sub>2</sub>).

The efficacy of INOmax has been investigated in term and near-term newborns with hypoxic respiratory failure resulting from a variety of etiologies.

In the NINOS trial, 235 neonates with hypoxic respiratory failure were randomised to receive 100 % O<sub>2</sub> with (n=114) or without (n=121) nitric oxide most with an initial concentration of 20 ppm with weaning as possible to lower doses with a median duration of exposure of 40 hours. The objective of this double-blind, randomised, placebo controlled trial was to determine whether inhaled nitric oxide would reduce the occurrence of death and/or initiation of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Neonates with less than a full response at 20 ppm were evaluated for a response to 80 ppm nitric oxide or control gas. The combined incidence of death and/or initiation of ECMO (the prospectively defined primary endpoint) showed a significant advantage for the nitric oxide treated group (46 % vs. 64 %, p=0.006). Data further suggested a lack of additional benefit for the higher dose of nitric oxide. The adverse events collected occurred at similar incidence rates in both groups. Follow-up exams at 18-24 months of age were similar between the two groups with respect to mental, motor, audiologic, and neurologic evaluations.

In the CINRGI trial, 186 term- and near-term neonates with hypoxic respiratory failure were randomised to receive either INOmax (n=97) or nitrogen gas (placebo; n=89) with an initial dose of 20 ppm weaning to 5 ppm in 4 to 24 hours with median duration of exposure of 44 hours. The prospectively defined primary endpoint was the receipt of ECMO. Significantly fewer neonates in the INOmax group required ECMO compared to the control group (31 % vs 57 %, p<0.001). The INOmax group had significantly improved oxygenation as measured by PaO<sub>2</sub>, OI, and alveolar-arterial gradient (p<0.001 for all parameters). Of the 97 patients treated with INOmax, 2(2 %) were withdrawn from study drug due to methaemoglobin levels >4 %. The frequency and number of adverse events were similar in the two study groups.

In patients undergoing heart surgery, an increase in pulmonary artery pressure due to pulmonary vasoconstriction is frequently seen. Inhaled nitric oxide has been shown to selectively reduce pulmonary vascular resistance and reduce the increased pulmonary artery pressure. This may increase the right ventricular ejection fraction. These effects in turn lead to improved blood circulation and oxygenation in the pulmonary circulation.

In the INOT27 trial, 795 preterm infants (GA<29 weeks) with hypoxic respiratory failure were randomised to receive either INOmax (n=395) in a dose of 5 ppm or nitrogen (placebo n=400), beginning within the first 24 hours of life and treated for at least 7 days, up to 21 days. The primary outcome, of the combined efficacy endpoints of death or BPD at 36 weeks GA, was not significantly different between groups, even with adjustment for gestational age as a covariate (p = 0.40), or with birth weight as a covariate (p = 0.41). The overall occurrence of intraventricular haemorrhage was 114 (28.9 %) among the iNO treated as compared to 91 (22.9 %) among the control neonates. The overall number of death at week 36 was slightly higher in the iNO group; 53/395 (13.4 %) as compared to control 42/397 (10.6 %). The INOT25 trial, studying the effects of iNO in hypoxic preterm neonates, did not show improvement in alive without BDP. No difference in the incidence of IVH or death was however observed in this study. The BALLR1 study, also evaluating the effects of iNO in preterm

neonates, but initiating iNO at 7 days and in a dose of 20 ppm, found a significant increase in neonates alive without BPD at gestational week 36, 121 (45 % vs 95 (35.4 %)  $p < 0.028$ . No signs of any increase adverse effects were noted in this study.

Nitric oxide chemically reacts with oxygen to form nitrogen dioxide.

Nitric oxide has an unpaired electron, which makes the molecule reactive. In biological tissue, nitric oxide may form peroxynitrite with superoxide ( $O_2^-$ ), an unstable compound which may cause tissue damage through further redox reactions. In addition, nitric oxide has affinity to metalloproteins and may also react with SH-groups in protein forming nitrosyl compounds. The clinical significance of the chemical reactivity of nitric oxide in tissue is unknown. Studies show that nitric oxide exhibits pulmonary pharmacodynamic effects at intra-airway concentrations as low as 1 ppm.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with INOmax in all subsets of the paediatric population in persistent pulmonary hypertension and other pulmonary heart disease. See section 4.2 for information on paediatric use.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of nitric oxide has been studied in adults. Nitric oxide is absorbed systemically after inhalation. Most of it traverses the pulmonary capillary bed where it combines with haemoglobin that is 60 % to 100 % oxygen-saturated. At this level of oxygen saturation, nitric oxide combines predominantly with oxyhaemoglobin to produce methaemoglobin and nitrate. At low oxygen saturation, nitric oxide can combine with deoxyhaemoglobin to transiently form nitrosylhaemoglobin, which is converted to nitrogen oxides and methaemoglobin upon exposure to oxygen. Within the pulmonary system, nitric oxide can combine with oxygen and water to produce nitrogen dioxide and nitrite, respectively, which interact with oxyhaemoglobin to produce methaemoglobin and nitrate. Thus, the end products of nitric oxide that enter the systemic circulation are predominantly methaemoglobin and nitrate.

Methaemoglobin disposition has been investigated as a function of time and nitric oxide exposure concentration in neonates with respiratory failure. Methaemoglobin concentrations increase during the first 8 hours of nitric oxide exposure. The mean methaemoglobin levels remained below 1 % in the placebo group and in the 5 ppm and 20 ppm INOmax groups, but reached approximately 5 % in the 80 ppm INOmax group. Methaemoglobin levels  $> 7$  % were attained only in patients receiving 80 ppm, where they comprised 35 % of the group. The average time to reach peak methaemoglobin was  $10 \pm 9$  (SD) hours (median, 8 hours) in these 13 patients; but one patient did not exceed 7 % until 40 hours.

Nitrate has been identified as the predominant nitric oxide metabolite excreted in the urine, accounting for  $> 70$  % of the nitric oxide dose inhaled. Nitrate is cleared from the plasma by the kidney at rates approaching the rate of glomerular filtration.

## **5.3 Preclinical safety data**

Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Acute toxicity is related to anoxia resulting from elevated methaemoglobin levels.

Nitric oxide is genotoxic in some test systems. No evidence of a carcinogenic effect was apparent, at inhalation exposures up to the recommended dose (20 ppm), in rats for 20 h/day for up to two years. Higher exposures have not been investigated.

No reproduction toxicity studies have been conducted.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Nitrogen

### **6.2 Incompatibilities**

In the presence of oxygen NO rapidly forms NO<sub>2</sub>, see section 4.5.

### **6.3 Shelf life**

3 years

### **6.4 Special precautions for storage**

All regulations concerning handling of pressure vessels must be followed.

Store gas cylinders indoors in well-ventilated rooms or outdoors in ventilated sheds where they are protected from rain and direct sunlight.

Protect the gas cylinders from shocks, falls, oxidising and flammable materials, moisture, sources of heat or ignition.

#### Storage in the pharmacy department

The gas cylinders should be stored in an airy, clean and locked place, for storage of medicinal gas only. Inside this place, a separate premise should be dedicated to the storage of nitric oxide gas cylinders.

#### Storage in the medical department

The gas cylinder should be put in an equipped site with appropriate material in order to hold the gas cylinder vertically.

#### Transport of gas cylinders

The gas cylinders should be transported with appropriate material in order to protect them from risks of shocks and falls.

During inter- or within-hospital transfers of patients treated with INOmax, the gas cylinders should be fixedly stowed away in order to hold the gas cylinders vertically and to avoid the risk of fall or untimely modifying output. A particular attention should be also turned to the fastening of the pressure regulator so as to avoid the risks of accidental failures.

### **6.5 Nature and contents of container**

A 2 litre and 10 litre aluminium gas cylinder (identification with aquamarine shoulder and white body) filled under a pressure of 155 bar, equipped with a stainless steel positive pressure (residual) valve with a specific outlet connection.

Pack sizes:

2 litre aluminium gas cylinder

10 litre aluminium gas cylinder

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

### Instructions for use/handling INOmax

When connecting an INOmax cylinder to the delivery system, always secure that the cylinder concentration is of the same concentration for which the system is configured.

In order to avoid all incidents, the following instructions should be absolutely respected.

- the good condition of the material should be checked before use
- the gas cylinders should be fixedly stowed away in order to avoid untimely fall
- the valve should not be violently opened
- a gas cylinder whose valve is not protected by a cap or a shell should not be used
- a specific connection, with a 30 mm thread which is designated for medical use, complying with ISO 5145 and a pressure regulator which admits a pressure at least equal to 1.5 the maximum operating pressure (155 bar) of the gas cylinder should be used
- the pressure regulator should be purged by the nitrogen-nitric oxide mixture before each new use in order to preclude nitrogen dioxide inhalation
- a defective valve should not be repaired
- the pressure regulator should not be tightened with pliers, at the risk of crushing the gasket

All equipment, including connectors, tubing, and circuits, used in the delivery of nitric oxide must be made of materials compatible with the gas. From a corrosion point of view the supply system can be divided into two zones: 1) From the gas cylinder valve to the humidifier (dry gas) and 2) From the humidifier to outlet (moist gas which may contain NO<sub>2</sub>). Tests show that dry nitric oxide mixtures can be used with most materials. However, the presence of nitrogen dioxide and moisture creates an aggressive atmosphere. Among metallic construction materials, only stainless steel can be recommended. Tested polymers which can be used in nitric oxide administration systems include polyethylene (PE) and polypropylene (PP). Butyl rubber, polyamide, and polyurethane should not be used. Polytrifluorochloroethylene, hexafluoropropene-vinyliden copolymer and polytetrafluorethylene have been used extensively with pure nitric oxide and other corrosive gases. They were considered so inert that testing was not required.

The installation of a nitric oxide pipeline system with supply station of gas cylinders, fixed network and terminal units is forbidden.

There is in general no need for scavenging of excess gas, the work place ambient air quality should however be considered and trace concentrations of NO or NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> must not exceed set national occupational exposure limits. Accidental exposure to INOmax in hospital staff has been associated with adverse events (see section 4.8).

### Instruction for disposal of gas cylinder

When the gas cylinder is empty, it should not be discarded. Empty gas cylinders will be collected by the supplier.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Linde Healthcare AB  
SE-181 81 Lidingö  
Sweden

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/01/194/003, EU/1/01/194/004



**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 01/08/2001

Date of last renewal: 01/06/2006

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

MM/YYYY

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency  
<http://www.ema.europa.eu>.

### 1.6.3 米国における添付文書

米国の添付文書（2013 年 3 月）の原文及び日本語訳を以下に添付した。なお、米国においては申請適応症は承認されていない。

## アイノマックス - 一酸化窒素ガス

### INO Therapeutics 社

#### 添付文書の要点

以下の要点には、アイノマックスの安全かつ有効な使用に必要な全ての情報は含まれていません。アイノマックスに関する添付文書の全文を参照してください。

#### アイノマックス（一酸化窒素）吸入用

米国における初回承認：1999 年

#### 最近の主な変更点

用法・用量 (2.2)

2013 年 3 月

#### 効能・効果

アイノマックスは血管拡張薬であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児（在胎期間＞34 週）における臨床的又は心エコーによっ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 (1.1)。

アイノマックス投与中は PaO<sub>2</sub>、メトヘモグロビン、吸気中の NO<sub>2</sub> をモニターすること (1.1)。

酸素の運搬を最大にするために補助療法を用いること (1.1)。

#### 用法・用量

用量：アイノマックスの推奨吸入濃度は 20 ppm であり、14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善するまで継続する (2.1)。

用法：

- トレーニングを受けた者が操作する INOmax DS<sub>IR</sub><sup>®</sup>、INOmax<sup>®</sup>DS 又は INOvent<sup>®</sup> と必ず併用すること (2.2)。
- アイノマックスからの離脱は緩徐に行うこと (2.2)。

#### 剤型及び含量

アイノマックス（一酸化窒素）は、濃度 100 ppm 及び 800 ppm のガスとして市販されている (3)。

#### 禁忌

血流が右 - 左シャントに依存している新生児 (4)。

#### 警告及び使用上の注意

反跳現象：アイノマックスを急に中止すると、酸素化の悪化及び肺動脈圧の上昇を来すことがある (5.1)。

メトヘモグロビン血症：一酸化窒素吸入濃度が高くなるにつれてメトヘモグロビン濃度が増加する。一酸化窒素の吸入中止又は減量後に血中メトヘモグロビン濃度は数時間かけて吸入開始前の値まで回復する (5.2)。

吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度の上昇：適切な一酸化窒素吸入装置を用いて持続的に NO<sub>2</sub> 濃度をモニターすること (5.3)。

心不全：左室機能不全のある患者では、アイノマックスによって肺毛細血管楔入圧が上昇し肺水腫を来すことがある (5.4)。

#### 副作用

メトヘモグロビン血症と NO<sub>2</sub> 濃度は用量に依存する。最も発現頻度が高い副作用は低血圧である (6)。

副作用が疑われる場合には、INO Therapeutics 社 (1-877-566-9466 又は <http://www.inomax.com/>) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)) に報告してください。

#### 薬物相互作用

一酸化窒素を供給する薬剤：プリロカイン、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン等の一酸化窒素を供給する薬剤は、経口、非経口又は局所製剤のいずれの場合でも、メトヘモグロビン血症発現の危険性に関しアイノマックスと相加的に作用する可能性がある (7)。

2013 年 3 月改訂

#### 添付文書（全文）：目次\*

##### 1 効能・効果

###### 1.1 低酸素性呼吸不全の治療

##### 2 用法・用量

###### 2.1 用量

###### 2.2 用法

##### 3 剤型及び含量

##### 4 禁忌

##### 5 警告及び使用上の注意

###### 5.1 急激な中止後の反跳性肺高血圧症候群

###### 5.2 メトヘモグロビン血症による低酸素症

###### 5.3 二酸化窒素による気道損傷

###### 5.4 心不全

##### 6 副作用

###### 6.1 臨床試験成績

###### 6.2 市販後成績

- 7 薬物相互作用
  - 8 特別な患者集団への投与
    - 8.1 妊娠
    - 8.2 分娩
    - 8.3 授乳婦
    - 8.4 小児への投与
    - 8.5 高齢者への投与
  - 10 過量投与
  - 11 概説
  - 12 臨床薬理
    - 12.1 作用機序
    - 12.2 薬力学
    - 12.3 薬物動態
  - 13 非臨床毒性
    - 13.1 がん原性、変異原性、受精能障害
  - 14 臨床試験
    - 14.1 低酸素性呼吸不全（HRF）の治療
    - 14.2 成人呼吸窮迫症候群（ARDS）には無効
    - 14.3 気管支肺異形成（BPD）の予防には無効
  - 16 包装／保存及び取扱い
- \*添付文書（全文）から削除された項目は記載していません。

## 添付文書（全文）

### 1 効能・効果

#### 1.1 低酸素性呼吸不全の治療

アイノマックス<sup>®</sup>は血管拡張剤であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児（在胎期間>34 週）における臨床的又は心エコーによっ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。

有効性の確認された換気装置を使用して酸素の運搬を最大にするための補助療法を行うこと〔「用法・用量」の項（2.2）参照〕。肺泡虚脱のある患者では、補助療法としてサーファクタント投与、高頻度振動換気法等が考えられる。

低酸素性呼吸不全に対して血管拡張薬、静注輸液、重炭酸塩療法及び機械的人工換気療法を含む他の療法を受けている患者群において、アイノマックスの安全性及び有効性は確立している。臨床試験においては種々の濃度の NO 療法が用いられた〔「臨床試験」の項（14）参照〕。

アイノマックス投与中は PaO<sub>2</sub>、メトヘモグロビン、吸気中の NO<sub>2</sub> をモニターすること。

### 2 用法・用量

一酸化窒素又は NO<sub>2</sub> に関連する有害事象が起こらないよう安全かつ効果的にアイノマックスを投与するため、吸入装置及び薬剤の製造業者が実施する一酸化窒素ガス管理システムの安全かつ効果的な使用に関するトレーニングを完了し、それを維持している医療従事者のみがアイノマックスの投与を行うこと。

#### 2.1 用量

##### 低酸素性呼吸不全を有する正期産又はそれに近い新生児

アイノマックスの推奨用量は 20 ppm である。治療は 14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善し、新生児のアイノマックス療法からの離脱が十分に可能であると判断されるまで継続する。

アイノマックスを 20 ppm を超える濃度で使用した場合には、メトヘモグロビン血症及び NO<sub>2</sub> 濃度上昇の危険性が顕著に増加するため、この濃度を超える用量は推奨されない。

#### 2.2 用法

アイノマックス吸入開始から 4～8 時間以内にメトヘモグロビンを測定し、その後も治療期間を通して定期的に測定する〔「警告及び使用上の注意」の項（5.2）参照〕。

## 一酸化窒素吸入装置

アイノマックスは、必ず INOmax DS<sub>IR</sub>®、INOmax®DS 又は INOvent®一酸化窒素吸入装置を用いて投与すること。これらの装置は、一酸化窒素を酸素／空気混合ガスで希釈し、人工呼吸器又は呼吸ガス吸入装置と連結して操作者が決定した濃度で供給するものである。一酸化窒素吸入装置は、一酸化窒素吸入器、一酸化窒素ガス分析器、二酸化窒素ガス分析器で構成されている。一酸化窒素吸入装置の較正を行わないと、一酸化窒素の過少投与又は過量投与が起こる可能性がある。

停電に備え、補助電源による電力供給が利用できるようにしておくこと。また、システムの故障に備え、独立した予備の一酸化窒素吸入装置が利用できるようにしておくこと。予備の一酸化窒素吸入装置への交換を行わない場合、一酸化窒素供給の突然の中断や長時間の中断を招くおそれがある [「警告及び使用上の注意」の項 (5.1) 参照]。

## 用法に関するトレーニング

アイノマックス及び一酸化窒素吸入装置を使用する者は、吸入装置及び薬剤の製造業者が提供する医療従事者向けの総合的なトレーニングプログラムを修了しなければならない。

一酸化窒素療法を行う医療従事者は、アイノマックスの投与に関して供給業者が提供する 24 時間年中無休の技術サポート (1-877-566-9466) を利用することができる。

## 離脱及び投与中止

アイノマックスの投与を急激に中止すると、吸入用一酸化窒素に対して明らかな反応を示さない新生児でも肺動脈圧 (PAP) の上昇及び酸素化の悪化がみられることがある。アイノマックスを離脱する際には、低酸素血症の発現をモニタリングするため、数時間の間隔を空けて段階的に漸減を行う。

## 3 剤型及び含量

アイノマックス (一酸化窒素) は濃度 100 ppm 及び 800 ppm のガスとして市販されている。

## 4 禁忌

アイノマックスは、血流が右 - 左シャントに依存している新生児には禁忌である。

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 急激な中止後の反跳性肺高血圧症候群

アイノマックスからの離脱 [「用法・用量」の項 (2.2) 参照]。アイノマックスを急に中

止すると、酸素化の悪化及び肺動脈圧の上昇（反跳性肺高血圧症候群）を来すことがある。反跳性肺高血圧症候群の徴候及び症状としては、低酸素症、全身性低血圧、徐脈、心拍出量低下等がある。反跳性肺高血圧があらわれた場合は、直ちにアイノマックス療法を再開すること。

## 5.2 メトヘモグロビン血症による低酸素血症

一酸化窒素はヘモグロビンと結合してメトヘモグロビンを形成するが、これは酸素を運搬しない。アイノマックス吸入濃度が高くなるにつれてメトヘモグロビン濃度も高くなる。メトヘモグロビン濃度が定常状態に達するまでには 8 時間以上かかる場合もある。メトヘモグロビンをモニターし、アイノマックスの用量を調整して酸素化を最適化すること。

アイノマックスを減量又は中止してもメトヘモグロビン濃度が回復しない場合は、メトヘモグロビン血症に対する治療として補助療法が必要となる可能性がある [「過量投与」の項 (10) 参照]。

## 5.3 二酸化窒素による気道損傷

一酸化窒素 (NO) 及び酸素 (O<sub>2</sub>) を含有する混合ガス中では、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) が生成される。NO<sub>2</sub> は気道炎症を引き起こし、肺組織に損傷を与える。呼吸回路内の NO<sub>2</sub> 濃度が 0.5 ppm を超えた場合は、アイノマックスの吸入濃度を減量すること。

呼吸回路内で測定した NO<sub>2</sub> 濃度に予期しない変化がみられた場合は、一酸化窒素吸入装置維持管理マニュアルの「トラブルシューティング」の項に従って吸入装置を評価し、NO<sub>2</sub> 分析器を再校正する。アイノマックス若しくは吸入酸素濃度 (FiO<sub>2</sub>)、又はその両方の用量を必要に応じて調整する。

## 5.4 心不全

左室機能不全を有する患者にアイノマックスを投与した場合、肺水腫、肺毛細血管楔入圧上昇、左室機能不全の悪化、全身性低血圧、徐脈及び心停止が発現するおそれがある。対症療法を行っている間はアイノマックスの投与を中止すること。

## 6 副作用

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、使用実態下での発現率を必ずしも反映するものでもない。しかし、臨床試験の副作用情報は、薬剤との関連性が否定できない有害事象を特定し、おおよその発現率を算出する根拠となる。

## 6.1 臨床試験成績

複数の比較試験を合わせてアイノマックス吸入群 325 例（アイノマックスの吸入濃度：5～80 ppm）プラセボ吸入群 251 例が組み入れられた。各試験を統合した総死亡率は、プラセボ吸入群が 11%、アイノマックス吸入群が 9%であり、この結果はアイノマックス吸入群の死亡率がプラセボ吸入群の死亡率より 40%以上高いことを否定する上で十分なものであった。

NINOS 試験及び CINRGI 試験の両試験において、入院期間はアイノマックス吸入群とプラセボ吸入群で同様であった。

全ての比較対照試験を合わせて、アイノマックス吸入群 278 例、プラセボ吸入群 212 例について 6 ヶ月間以上のフォローアップデータが得られている。これらの患者では、再入院及び特別な医療サービスの必要性、肺疾患又は神経学的後遺症に対して治療が悪影響を及ぼしたことを示す証拠は認められなかった。

NINOS 試験では、頭蓋内出血、グレード IV の出血、脳室周囲白質軟化症、脳梗塞、抗けいれん剤の投与を要するけいれん発作、肺出血、胃腸出血の発生率及び重症度に、治療群間で差がなかった。

CINRGI 試験では、アイノマックス吸入群でプラセボ吸入群よりも発現率が 2%以上高かった副作用は低血圧のみであった（14%対 11%）。

## 6.2 市販後成績

### 偶発的曝露

医療従事者における吸入用一酸化窒素への偶発的曝露によって胸部不快感、浮動性めまい、咽喉乾燥、呼吸困難及び頭痛が生じたことが、市販後成績から報告されている。

## 7 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。現在までに得られている臨床データからは低酸素性呼吸不全に使用される他の医薬品との臨床的に意味のある相互作用の可能性は否定できない。アイノマックスはこれまで、ドパミン、ドブタミン、ステロイド、サーファクタント及び高頻度振動換気法との併用が行われている。試験データはないが、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン等の一酸化窒素を供給する薬剤はメトヘモグロビン血症発現の危険性に関し、アイノマックスと相加的に作用する可能性がある。プリロカインとの併用時にメトヘモグロビン血症発現の危険性が特に新生児において増加することが症例



報告において明記されている。この危険性についてはプリロカインが経口、非経口又は局所製剤のいずれの場合でも存在する。

## 8 特別な患者集団への投与

### 8.1 妊娠

妊娠：カテゴリーC

アイノマックスの動物での生殖発生毒性試験は行われていない。アイノマックスが妊婦へ使用された場合に胎児に対して有害性を示すかどうか、また、生殖能に影響を及ぼすかどうかについては不明である。アイノマックスは成人に使用する医薬品ではない。

### 8.2 分娩

アイノマックスがヒトの分娩に及ぼす影響は不明である。

### 8.3 授乳婦

一酸化窒素は、授乳婦を含め成人に使用することを意図した医薬品ではない。一酸化窒素がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

### 8.4 小児への投与

低酸素性呼吸不全を呈し肺高血圧の所見が認められる正期産又はそれに近い新生児において、吸入用一酸化窒素の安全性及び有効性は確認されている [「臨床試験」の項 (14.1) 参照]。気管支肺異形成症の予防を目的として未熟児を対象に実施されたこれ以外の試験では、有効性を示す十分な証拠は認められなかった [「臨床試験」の項 (14.3) 参照]。小児以外の年齢層における有効性に関する情報は得られていない。

### 8.5 高齢者への投与

一酸化窒素は成人に使用することを意図した医薬品ではない。

## 10 過量投与

アイノマックスを過量投与した場合、メトヘモグロビン濃度の上昇及び吸気中の NO<sub>2</sub> を伴う肺毒性があらわれる。また、NO<sub>2</sub> 上昇により急性の肺損傷をきたすことがある。血中メトヘモグロビン上昇は循環中の酸素運搬容量を低下させる。臨床試験では、NO<sub>2</sub> 濃度が>3 ppm 又はメトヘモグロビン濃度が>7%になった場合の対処法としてアイノマックスの減量又は中止の措置がとられた。

減量又は中止した後もメトヘモグロビン血症の改善がみられない場合は、臨床状態に応

じて、ビタミン C の静注、メチレンブルーの静注又は輸血で対処することができる。

## 11 概説

アイノマックス（一酸化窒素ガス）は吸入用医薬品である。アイノマックスの活性物質である一酸化窒素は肺血管拡張薬である。アイノマックスは一酸化窒素（800 ppm : 0.08%、100 ppm : 0.01%）と窒素（800 ppm : 99.92%、100 ppm : 99.99%）の混合ガスで、高圧ガス [2000 ポンド／平方インチ (psig : pound per square inch gauge)] としてアルミニウム製ガスボンベに充てんされて供給される。

一酸化窒素 (NO) の構造式は以下に示すとおりである。



## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

一酸化窒素は生体内の多くの細胞で産生される化合物である。細胞質のグアニル酸シクラーゼのヘム部に結合してグアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP (cyclic guanosine 3',5'-monophosphate) の細胞内濃度を増加させることにより血管平滑筋を弛緩させ、血管を拡張する。吸入した場合、一酸化窒素は選択的に肺血管系を拡張するが、ヘモグロビンによって効率的に除去されるため、全身血管系への影響は軽微である。

アイノマックスは肺換気が良好な領域において肺血管を拡張することで動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) を上昇させ、肺血流を換気／血流 (V/Q) 比の低い領域から正常な領域へ再分布させる。

### 12.2 薬力学

#### PPHN 患者の肺血管緊張に対する作用

新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) は原発性発達異常として、又は胎便吸引症候群 (MAS)、肺炎、敗血症、肺硝子膜症、先天性横隔膜ヘルニア (CDH) 及び肺低形成といった他の疾患に続発した状態として発現する。このような状態においては肺血管抵抗 (PVR) が高く、動脈管や卵円孔を介した血液の右 - 左シャントに続発した低酸素血症が生じることになる。PPHN 患者においてアイノマックスは酸素化を改善する（これは PaO<sub>2</sub> の有意な増加として認められる）。

### 12.3 薬物動態

一酸化窒素の薬物動態について成人を対象に試験が実施された。

## 吸収・分布

一酸化窒素は吸入後、全身的に吸収される。そのほとんどは肺毛細血管床を横断し、そこで酸素飽和度 60～100%のヘモグロビンと結合する。酸素飽和度がこの水準にあるとき、一酸化窒素は主にオキシヘモグロビンと結合し、メトヘモグロビン及び硝酸塩を生成する。酸素飽和度が低い場合は、一酸化窒素はデオキシヘモグロビンと結合し、一過性にニトロシルヘモグロビンを形成し、酸素への曝露により更に酸化窒素とメトヘモグロビンへと変換される。肺組織内では、一酸化窒素は酸素及び水と結合し、それぞれ二酸化窒素及び亜硝酸塩を生成し、それらがオキシヘモグロビンと相互に作用し、メトヘモグロビン及び硝酸塩を生成する。このように、全身循環系に入る一酸化窒素の最終産物は主にメトヘモグロビン及び硝酸塩である。

## 代謝

メトヘモグロビンの体内動態は、呼吸不全新生児を対象として一酸化窒素曝露濃度と時間との関係として検討された。0、5、20 及び 80 ppm のアイノマックス吸入後 12 時間におけるメトヘモグロビン (MetHb) 濃度と時間の関係は図 1 に示すとおりである。

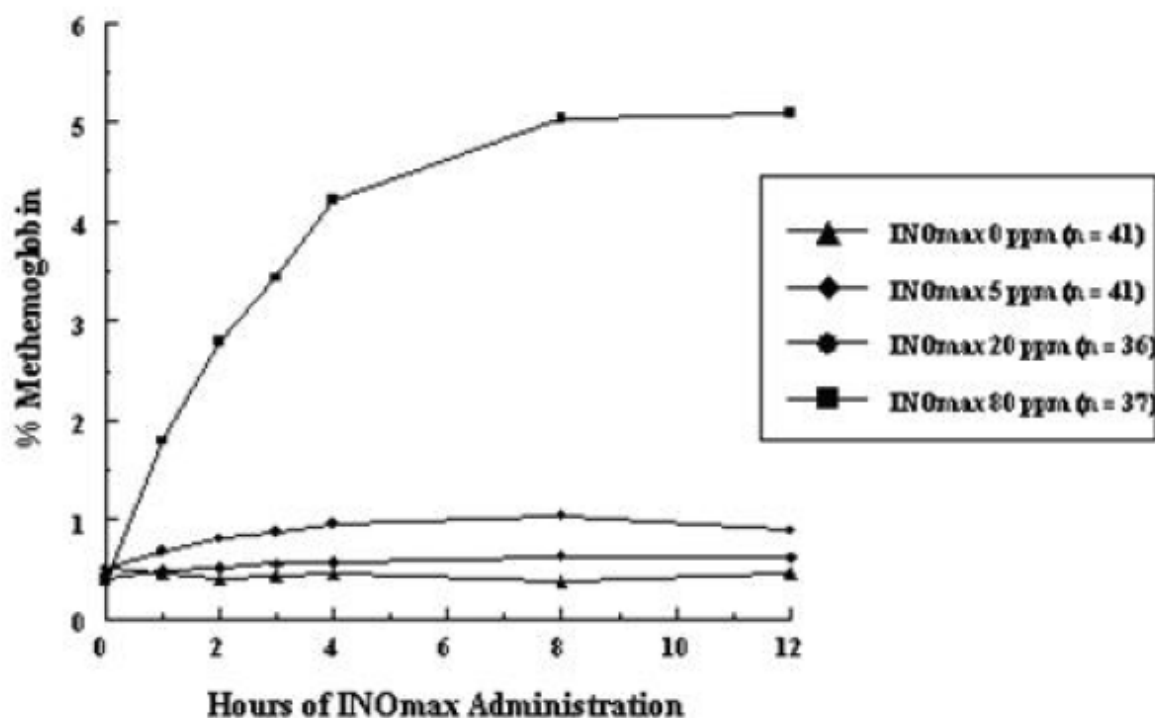


図 1：0、5、20 及び 80 ppm のアイノマックス吸入新生児におけるメトヘモグロビン濃度・時間の関係

メトヘモグロビン濃度は、一酸化窒素吸入後 8 時間は増加した。プラセボ吸入群並びにアイノマックス 5 及び 20 ppm 吸入群における平均血中メトヘモグロビン濃度はいずれも

1%未満であったが、アイノマックス 80 ppm 吸入群では約 5%に達した。メトヘモグロビン濃度が 7%を超えたのは、80 ppm を吸入した患者のみであり、この群の 35%を占めた。これら 13 例の患者における最高血中メトヘモグロビン濃度到達時間の平均値は  $10 \pm 9$  (SD) 時間 (中央値 : 8 時間) であったが、1 例の患者では 40 時間以降に 7%を超えた。

## 排泄

尿中排泄される一酸化窒素の主な代謝物は硝酸塩であることが確認されており、一酸化窒素吸入量の 70%以上を占める。硝酸塩は糸球体濾過率に近い速度で腎を介して血漿から尿中に排泄される。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

ラットに推奨用量 (20 ppm) までの用量で最長 2 年間にわたって 1 日 20 時間吸入させたとき、発癌作用を示す証拠は認められなかった。推奨用量を超える曝露量については検討されていない。

NO にはサルモネラ菌 (Ames 試験)、ヒトリンパ球及びラットの *in vivo* 曝露において遺伝毒性が示されている。NO の受胎能に及ぼす影響を評価した動物又はヒトでの試験はない。

## 14 臨床試験

### 14.1 低酸素性呼吸不全 (HRF) の治療

アイノマックスの有効性は種々の病因による低酸素性呼吸不全の正期産又はそれに近い新生児について検討が行われている。アイノマックスの吸入により酸素化指数 ( $OI = \text{平均気道内圧 (cmH}_2\text{O)} \times \text{吸入酸素濃度分画 (FiO}_2\text{)} \times 100 / \text{動脈内酸素分圧 (PaO}_2\text{) (mmHg)}$ ) は低下し、 $\text{PaO}_2$  は増加する [「臨床薬理」の項 (12.1) 参照]。

## NINOS 試験

Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study (NINOS 試験) は、低酸素性呼吸不全の新生児 235 例を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験である。

本試験の目的は既存療法に反応しない低酸素性呼吸不全の正期産又はそれに近い新生児 (前方視的に規定した新生児集団) において、一酸化窒素吸入により死亡又は体外式膜型人工肺 (ECMO : extracorporeal membrane oxygenation) 適用を減少できるかどうかを検討することであった。低酸素性呼吸不全の原因は、胎便吸引症候群 (MAS : 49%)、肺炎/敗血症 (21%)、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN : 17%) 又は呼吸窮迫症候群 (RDS : 11%) であった。平均  $\text{PaO}_2$  が 46 mmHg 及び平均酸素化指数 ( $OI$ ) が 43  $\text{cmH}_2\text{O/mmHg}$  の 14 日齢以下 (平均 1.7 日齢) の新生児を、100%の  $\text{O}_2$  下で一酸化窒素を 20 ppm 吸入する群 ( $n=114$ )

又は一酸化窒素を吸入しない群（n=121）に無作為割付し、最長 14 日間吸入投与した。試験薬に対する反応は治療開始後 30 分の PaO<sub>2</sub> の投与開始前からの変化の差により判定した [full response（著効）=>20 mmHg、partial response（有効）=10～20 mmHg、no response（無効）=<10 mmHg]。著効を示さなかった新生児は、80 ppm の一酸化窒素又は高流量の対照ガスに対する反応を評価した。NINOS 試験の主な結果は表 2 に示すとおりである。

表 2：NINOS 試験の臨床成績の概要

|                             | 対照群<br>(N=121) | NO 吸入群<br>(N=114) | P 値   |
|-----------------------------|----------------|-------------------|-------|
| 死亡又は ECMO 適用 <sup>*,†</sup> | 77 (64%)       | 52 (46%)          | 0.006 |
| 死亡                          | 20 (17%)       | 16 (14%)          | 0.60  |
| ECMO 適用                     | 66 (55%)       | 44 (39%)          | 0.014 |

\*：体外式膜型人工肺（ECMO; Extracorporeal membrane oxygenation）

†：死亡又は ECMO の適用は当該試験の主要評価項目である。

120 日齢までの死亡率は両群で同様であったが（NO 吸入群：14%、対照群：17%）、ECMO を必要とした新生児患者は対照群に比べて一酸化窒素吸入群が有意に少なかった（一酸化窒素吸入群：39%、対照群：55%、P=0.014）。死亡又は ECMO 適用の割合は、一酸化窒素吸入群で有意に低い値を示した（NO 吸入群：46%、対照群：64%、P=0.006）。また、PaO<sub>2</sub> の増加、OI 及び肺胞気-動脈血酸素分圧比較差の低下は対照群に比べて NO 吸入群でそれぞれ有意に大きかった（いずれの項目についても P<0.001）。試験薬の初回投与濃度に対して有効以上の反応を示した患者は一酸化窒素吸入群（66%）が対照群（26%）に比べ有意に多かった（P<0.001）。20 ppm の一酸化窒素又は対照ガスに対して反応を示さなかった 125 例の新生児患者のうち、80 ppm の一酸化窒素吸入又は高流量の対照ガスに対して有効以上の反応を示した割合は、NO 吸入群 18%及び対照群 20%とほぼ同様であったことから、80 ppm に濃度を上げて更なる効果は期待できないことが示唆された。毒性により試験を中止した患者はみられなかった。一酸化窒素吸入により死亡率に対する影響はみられなかった。NINOS 試験で報告された有害事象の発現率は両吸入群でほぼ同様であった〔「副作用」の項（6.1）参照〕。本試験に登録された新生児患者で 18～24 ヶ月の追跡調査を実施した。追跡調査の結果が得られている新生児患者では、精神的、運動性、聴覚又は神経学的評価の結果は、両吸入群で同様であった。

## CINRGI 試験

本試験は肺高血圧症及び低酸素性呼吸不全を有する正期産又はそれに近い新生児 186 例を対象に、多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験として実施された。本試験の主要目的は、アイノマックスによりこれらの患者において ECMO の必要性を回避できるかどうかを検討することであった。低酸素性呼吸不全の原因は、MAS（35%）、特発性の PPHN（30%）、肺炎／敗血症（24%）、RDS（8%）であった。PaO<sub>2</sub> の平均が 54 mmHg 及び OI の

平均が 44 cmH<sub>2</sub>O/mmHg の患者を補助換気＋アイノマックス 20 ppm 吸入群 (n=97)、補助換気＋窒素ガス投与群 (プラセボ、n=89) に無作為に割り付けた。PaO<sub>2</sub> が>60 mmHg、pH が<7.55 となった患者は、5 ppm のアイノマックス又はプラセボに減量した。CINRGI 試験の主な結果は表 3 に示すとおりである。

表 3 : CINRGI 試験の臨床成績の概要

|                         | プラセボ吸入群     | アイノマックス吸入群  | P 値    |
|-------------------------|-------------|-------------|--------|
| ECMO の適用 <sup>*,†</sup> | 51/89 (57%) | 30/97 (31%) | <0.001 |
| 死亡                      | 5/89 (6%)   | 3/97 (3%)   | 0.48   |

\* : 体外式膜型人工肺 (ECMO; Extracorporeal membrane oxygenation)

† : ECMO の適用は当該試験の主要評価項目である。

ECMO を適用した新生児患者はプラセボ吸入群と比較してアイノマックス吸入群で有意に少なかった (アイノマックス吸入群 : 31% vs プラセボ吸入群 : 57%、P<0.001)。死亡例数は両群で同様であったが (アイノマックス吸入群 : 3%、プラセボ吸入群 : 6%)、死亡又は ECMO 適用の例数を合わせるとその頻度は、アイノマックス吸入群で有意に低い値を示した (アイノマックス吸入群 : 33% vs プラセボ吸入群 : 58%、P<0.001)。

さらに、PaO<sub>2</sub>、OI 及び肺胞気-動脈血酸素分圧較差で測定された酸素化の改善はアイノマックス吸入群で有意に高かった (いずれの項目についても P<0.001)。アイノマックスで治療を受けた患者 97 例中 2 例 (2%) で血中メトヘモグロビン濃度が>4%となったため試験薬投与が中止された。

報告された有害事象の発現頻度及び発現件数は両群でほぼ同様であった [「副作用」(6.1)の項参照]。

臨床試験では、先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の新生児に一酸化窒素を吸入投与した場合に ECMO の必要性が低下するかどうかは明らかになっていない。

## 14.2 成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) には無効

多施設共同平行群間二重盲検無作為化比較試験において、肺炎 (46%)、外科手術 (33%)、多発外傷 (26%)、吸引 (23%)、肺挫傷 (18%) 及びその他の原因により成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症し、適切な酸素吸入又は人工換気によっても PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が 250 mmHg 未満を示した 385 例に、プラセボ (n=193) 又はアイノマックス 5 ppm (n=192) を 4 時間～28 日間、又は酸素化改善により吸入を終了できるまで吸入させた。初期の酸素化改善はみられたものの、主要評価項目 (生存及び人工換気なしの日数) においてアイノマックスの効果は見られなかった。これらの結果は小規模の用量設定試験 (1.25～80 ppm) でも同様であった。アイノマックスは ARDS に使用する医薬品ではない。

### 14.3 気管支肺異形成（BPD）の予防には無効

早期産児計 2,149 例を対象とした大規模な多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験 3 試験において、慢性肺疾患〔気管支肺異形成（BPD）〕の予防を目的として呼吸補助を必要とする在胎期間 34 週以下の新生児に投与したときのアイノマックスの安全性及び有効性が検討された。そのうち 1,068 例はプラセボの投与を受け、1,081 例が 7～24 日間にわたって 5～20 ppm の用量で一酸化窒素の吸入投与を受けた。これらの試験の主要評価項目は、月経後年齢（PMA）36 週時に生存しており、かつ BPD を認めないことであった。PMA 36 週時点の酸素補給の必要性を、BPD の有無の代替エンドポイントとした。全体として、早期産児における気管支肺異形成の予防に関する有効性は確立されなかった。死亡、メトヘモグロビン濃度、早期産児で多く観察される有害事象（例：脳室内出血、動脈管開存症、肺出血、未熟児網膜症）については両群間に意味のある差は認められなかった。在胎期間 34 週以下の早期産児に対し BPD 予防を目的としたアイノマックスの使用は適応されない。

## 16 包装／保存及び取扱い

アイノマックス（一酸化窒素）は、以下のサイズが市販されている。

|                  |                                                                                        |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Size D（ポータブルタイプ） | アルミニウムボンベ内に窒素中濃度 800 ppm の一酸化窒素ガス 353 L（標準温度及び標準圧力下）（供給量：344 L）を含有[NDC 64693-002-01]   |
| Size D（ポータブルタイプ） | アルミニウムボンベ内に窒素中濃度 100 ppm の一酸化窒素ガス 353 L（標準温度及び標準圧力下）（供給量：344 L）を含有[NDC 64693-001-01]   |
| Size 88          | アルミニウムボンベ内に窒素中濃度 800 ppm の一酸化窒素ガス 1963 L（標準温度及び標準圧力下）（供給量：1918 L）を含有[NDC 64693-002-02] |
| Size 88          | アルミニウムボンベ内に窒素中濃度 100 ppm の一酸化窒素ガス 1963 L（標準温度及び標準圧力下）（供給量：1918 L）を含有[NDC 64693-001-02] |

25℃（77°F）、許容温度 15～30℃（59～86°F）で保存すること（USP の“Controlled Room Temperature”を参照のこと）。

圧力容器の取扱いに関するあらゆる規則に従うこと。

衝撃、落下、酸化剤及び可燃物、湿気、熱源又は点火源からボンベを保護すること。

衝撃や落下の危険性からボンベを保護して適切に運搬すること。

### 職業性曝露

曝露限界は職業安全衛生管理局（OSHA）によって一酸化窒素については 25 ppm、NO<sub>2</sub> については 5 ppm と定められている。

INO Therapeutics

Perryville III Corporate Park

53 Frontage Road, Third Floor

P.O. Box 9001

Hampton, NJ 08827-9001

USA

© 2013 INO Therapeutics



**INOMAX - nitric oxide gas**  
**INO Therapeutics**

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use INOmax safely and effectively. See full prescribing information for INOmax.

**INOmax (nitric oxide) for inhalation**

**Initial U.S. Approval: 1999**

**RECENT MAJOR CHANGES**

Dosage and Administration (2.2) 3/2013

**INDICATIONS AND USAGE**

INOmax is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks gestation) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation (1.1).

Monitor for PaO<sub>2</sub>, methemoglobin, and inspired NO<sub>2</sub> during INOmax administration (1.1).

Utilize additional therapies to maximize oxygen delivery (1.1).

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Dosage: The recommended dose of INOmax is 20 ppm, maintained for up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved (2.1).

Administration:

- Use only with an INOmax DS<sub>IR</sub><sup>®</sup>, INOmax<sup>®</sup> DS, or INOvent<sup>®</sup> operated by trained personnel (2.2)
- Wean from INOmax gradually (2.2).

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

INOmax (nitric oxide) is a gas available in 100 ppm and 800 ppm concentrations (3).

**CONTRAINDICATIONS**

Neonates known to be dependent on right-to-left shunting of blood (4).

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

Rebound: Abrupt discontinuation of INOmax may lead to worsening oxygenation and increasing pulmonary artery pressure (5.1).

Methemoglobinemia: Methemoglobin increases with the dose of nitric oxide; following discontinuation or reduction of nitric oxide, methemoglobin levels return to baseline over a period of hours (5.2).

Elevated NO<sub>2</sub> Levels: Monitor NO<sub>2</sub> levels continuously with a suitable Nitric Oxide Delivery System (5.3).

Heart Failure: In patients with pre-existing left ventricular dysfunction, INOmax may increase pulmonary capillary wedge pressure leading to pulmonary edema (5.4).

**ADVERSE REACTIONS**

Methemoglobinemia and NO<sub>2</sub> levels are dose dependent. The most common adverse reaction is hypotension (6).

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact INO Therapeutics at 1-877-566-9466 and <http://www.inomax.com/> or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**DRUG INTERACTIONS**

**Nitric oxide donor agents:** Nitric oxide donor compounds, such as prilocaine, sodium nitroprusside, and nitroglycerin, when administered as oral, parenteral, or topical formulations, may have an additive effect with INOmax on the risk of developing methemoglobinemia (7).

Revised: 3/2013

**FULL PRESCRIBING INFORMATION:  
CONTENTS\***

**1 INDICATIONS AND USAGE**

1.1 Treatment of Hypoxic Respiratory Failure

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

2.1 Dosage

2.2 Administration

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Rebound Pulmonary Hypertension Syndrome following Abrupt Discontinuation

5.2 Hypoxia from Methemoglobinemia

5.3 Airway Injury from Nitrogen Dioxide

5.4 Heart Failure

**6 ADVERSE REACTIONS**

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Post-Marketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

8.1 Pregnancy

8.2 Labor and Delivery

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

**10 OVERDOSAGE**

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

14.1 Treatment of Hypoxic Respiratory Failure (HRF)

14.2 Ineffective in Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

14.3 Ineffective in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 Treatment of Hypoxic Respiratory Failure

INOMax<sup>®</sup> is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation.

Utilize additional therapies to maximize oxygen delivery with validated ventilation systems [see *Dosage and Administration* (2.2)]. In patients with collapsed alveoli, additional therapies might include surfactant and high-frequency oscillatory ventilation.

The safety and effectiveness of INOMax have been established in a population receiving other therapies for hypoxic respiratory failure, including vasodilators, intravenous fluids, bicarbonate therapy, and mechanical ventilation. Different dose regimens for nitric oxide were used in the clinical studies [see *Clinical Studies* (14)].

Monitor for PaO<sub>2</sub>, methemoglobin, and inspired NO<sub>2</sub> during INOMax administration.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

To ensure safe and effective administration of INOMax to avoid adverse events associated with nitric oxide or NO<sub>2</sub>, administration of INOMax should only be performed by a health care professional who has completed and maintained training on the safe and effective use of a Nitric Oxide Delivery System provided by the manufacturer of the delivery system and the drug.

#### 2.1 Dosage

##### **Term and near-term neonates with hypoxic respiratory failure**

The recommended dose of INOMax is 20 ppm. Treatment should be maintained up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOMax therapy.

As the risk of methemoglobinemia and elevated NO<sub>2</sub> levels increases significantly when INOMax is administered at doses >20 ppm; doses above this level are not recommended.

#### 2.2 Administration

Methemoglobin should be measured within 4-8 hours after initiation of treatment with INOMax and periodically throughout treatment [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

##### **Nitric Oxide Delivery Systems**

INOMax must be administered using the INOMax DS<sub>IR</sub><sup>®</sup>, INOMax<sup>®</sup> DS, or INOvent<sup>®</sup> Nitric Oxide Delivery Systems, which deliver operator-determined concentrations of nitric oxide in conjunction with a ventilator or breathing gas administration system after dilution with an oxygen/air mixture. A Nitric Oxide Delivery System includes a nitric oxide administration apparatus, a nitric oxide gas analyzer and a nitrogen dioxide gas analyzer. Failure to calibrate the Nitric Oxide Delivery System could result in under- or over- dosing of nitric oxide.

To address potential power failure, keep available a backup battery power supply. To address potential system failure, keep available an independent reserve nitric oxide delivery system. Failure to transition to a reserve nitric oxide delivery system can result in abrupt or prolonged discontinuation of nitric oxide [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### **Training in Administration**

The user of INOMax and Nitric Oxide Delivery Systems must complete a comprehensive training program for health care professionals provided by the delivery system and drug manufacturers.

Health professional staff that administers nitric oxide therapy have access to supplier-provided 24 hour/365 days per year technical support on the delivery and administration of INOMax at 1-877-566-9466.

### **Weaning and Discontinuation**

Abrupt discontinuation of INOMax may lead to increasing pulmonary artery pressure (PAP) and worsening oxygenation even in neonates with no apparent response to nitric oxide for inhalation. To wean INOMax, downtitrate in several steps, pausing several hours at each step to monitor for hypoxemia.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

INOMax (nitric oxide) for inhalation is a gas available in 100 ppm and 800 ppm concentrations.

## **4 CONTRAINDICATIONS**

INOMax is contraindicated in the treatment of neonates known to be dependent on right-to-left shunting of blood.

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Rebound Pulmonary Hypertension Syndrome following Abrupt Discontinuation**

Wean from INOMax [see *Dosage and Administration (2.2)*]. Abrupt discontinuation of INOMax may lead to worsening oxygenation and increasing pulmonary artery pressure, i.e., Rebound Pulmonary Hypertension Syndrome. Signs and symptoms of Rebound Pulmonary Hypertension Syndrome include hypoxemia, systemic hypotension, bradycardia, and decreased cardiac output. If Rebound Pulmonary Hypertension occurs, reinstate INOMax therapy immediately.

### **5.2 Hypoxemia from Methemoglobinemia**

Nitric oxide combines with hemoglobin to form methemoglobin, which does not transport oxygen, Methemoglobin levels increase with the dose of INOMax; it can take 8 hours or more

before steady-state methemoglobin levels are attained. Monitor methemoglobin and adjust the dose of INOmax to optimize oxygenation.

If methemoglobin levels do not resolve with decrease in dose or discontinuation of INOmax, additional therapy may be warranted to treat methemoglobinemia [see *Overdosage (10)*].

### **5.3 Airway Injury from Nitrogen Dioxide**

Nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) forms in gas mixtures containing NO and O<sub>2</sub>. Nitrogen dioxide may cause airway inflammation and damage to lung tissues. If the concentration of NO<sub>2</sub> in the breathing circuit exceeds 0.5 ppm, decrease the dose of INOmax.

If there is an unexpected change in NO<sub>2</sub> concentration, when measured in the breathing circuit, then the delivery system should be assessed in accordance with the Nitric Oxide Delivery System O&M Manual troubleshooting section, and the NO<sub>2</sub> analyzer should be recalibrated. The dose of INOmax and/or FiO<sub>2</sub> should be adjusted as appropriate.

### **5.4 Heart Failure**

Patients with left ventricular dysfunction treated with INOmax may experience pulmonary edema, increased pulmonary capillary wedge pressure, worsening of left ventricular dysfunction, systemic hypotension, bradycardia and cardiac arrest. Discontinue INOmax while providing symptomatic care.

## **6 ADVERSE REACTIONS**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information from the clinical studies does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to drug use and for approximating rates.

### **6.1 Clinical Trials Experience**

Controlled studies have included 325 patients on INOmax doses of 5 to 80 ppm and 251 patients on placebo. Total mortality in the pooled trials was 11% on placebo and 9% on INOmax, a result adequate to exclude INOmax mortality being more than 40% worse than placebo.

In both the NINOS and CINRGI studies, the duration of hospitalization was similar in INOmax and placebo-treated groups.

From all controlled studies, at least 6 months of follow-up is available for 278 patients who received INOmax and 212 patients who received placebo. Among these patients, there was no evidence of an adverse effect of treatment on the need for rehospitalization, special medical services, pulmonary disease, or neurological sequelae.

In the NINOS study, treatment groups were similar with respect to the incidence and severity of intracranial hemorrhage, Grade IV hemorrhage, periventricular leukomalacia, cerebral infarction, seizures requiring anticonvulsant therapy, pulmonary hemorrhage, or gastrointestinal hemorrhage.

In CINRGI, the only adverse reaction (>2% higher incidence on INOmax than on placebo) was hypotension (14% vs. 11%).

## **6.2 Post-Marketing Experience**

### **Accidental Exposure**

Based upon post-marketing experience, accidental exposure to nitric oxide for inhalation in hospital staff has been associated with chest discomfort, dizziness, dry throat, dyspnea, and headache.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

No formal drug-interaction studies have been performed, and a clinically significant interaction with other medications used in the treatment of hypoxic respiratory failure cannot be excluded based on the available data. INOmax has been administered with dopamine, dobutamine, steroids, surfactant, and high-frequency ventilation. Although there are no study data to evaluate the possibility, nitric oxide donor compounds, including sodium nitroprusside and nitroglycerin, may have an additive effect with INOmax on the risk of developing methemoglobinemia. An association between prilocaine and an increased risk of methemoglobinemia, particularly in infants, has specifically been described in a literature case report. This risk is present whether the drugs are administered as oral, parenteral, or topical formulations.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have not been conducted with INOmax. It is not known if INOmax can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. INOmax is not intended for adults.

### **8.2 Labor and Delivery**

The effect of INOmax on labor and delivery in humans is unknown.

### **8.3 Nursing Mothers**

Nitric oxide is not indicated for use in the adult population, including nursing mothers. It is not known whether nitric oxide is excreted in human milk.

### **8.4 Pediatric Use**

The safety and efficacy of nitric oxide for inhalation has been demonstrated in term and near-term neonates with hypoxic respiratory failure associated with evidence of pulmonary hypertension [see *Clinical Studies (14.1)*]. Additional studies conducted in premature neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia have not demonstrated substantial evidence of

efficacy [see *Clinical Studies (14.3)*]. No information about its effectiveness in other age populations is available.

### 8.5 Geriatric Use

Nitric oxide is not indicated for use in the adult population.

## 10 OVERDOSAGE

Overdosage with INOmax will be manifest by elevations in methemoglobin and pulmonary toxicities associated with inspired NO<sub>2</sub>. Elevated NO<sub>2</sub> may cause acute lung injury. Elevations in methemoglobin reduce the oxygen delivery capacity of the circulation. In clinical studies, NO<sub>2</sub> levels >3 ppm or methemoglobin levels >7% were treated by reducing the dose of, or discontinuing, INOmax.

Methemoglobinemia that does not resolve after reduction or discontinuation of therapy can be treated with intravenous vitamin C, intravenous methylene blue, or blood transfusion, based upon the clinical situation.

## 11 DESCRIPTION

INOmax (nitric oxide gas) is a drug administered by inhalation. Nitric oxide, the active substance in INOmax, is a pulmonary vasodilator. INOmax is a gaseous blend of nitric oxide and nitrogen (0.08% and 99.92%, respectively for 800 ppm; 0.01% and 99.99%, respectively for 100 ppm). INOmax is supplied in aluminum cylinders as a compressed gas under high pressure (2000 pounds per square inch gauge [psig]).

The structural formula of nitric oxide (NO) is shown below:



## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Nitric oxide is a compound produced by many cells of the body. It relaxes vascular smooth muscle by binding to the heme moiety of cytosolic guanylate cyclase, activating guanylate cyclase and increasing intracellular levels of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate, which then leads to vasodilation. When inhaled, nitric oxide selectively dilates the pulmonary vasculature, and because of efficient scavenging by hemoglobin, has minimal effect on the systemic vasculature.

INOmax appears to increase the partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) by dilating pulmonary vessels in better ventilated areas of the lung, redistributing pulmonary blood flow away from lung regions with low ventilation/perfusion (V/Q) ratios toward regions with normal ratios.

## 12.2 Pharmacodynamics

### **Effects on Pulmonary Vascular Tone in PPHN**

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) occurs as a primary developmental defect or as a condition secondary to other diseases such as meconium aspiration syndrome (MAS), pneumonia, sepsis, hyaline membrane disease, congenital diaphragmatic hernia (CDH), and pulmonary hypoplasia. In these states, pulmonary vascular resistance (PVR) is high, which results in hypoxemia secondary to right-to-left shunting of blood through the patent ductus arteriosus and foramen ovale. In neonates with PPHN, INOmax improves oxygenation (as indicated by significant increases in PaO<sub>2</sub>).

## 12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of nitric oxide has been studied in adults.

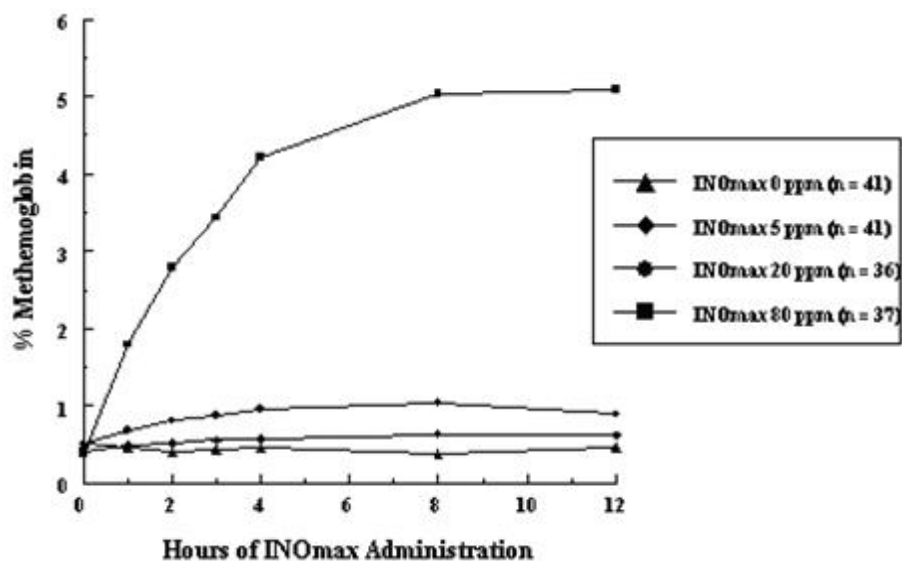
### **Uptake and Distribution**

Nitric oxide is absorbed systemically after inhalation. Most of it traverses the pulmonary capillary bed where it combines with hemoglobin that is 60% to 100% oxygen-saturated. At this level of oxygen saturation, nitric oxide combines predominantly with oxyhemoglobin to produce methemoglobin and nitrate. At low oxygen saturation, nitric oxide can combine with deoxyhemoglobin to transiently form nitrosylhemoglobin, which is converted to nitrogen oxides and methemoglobin upon exposure to oxygen. Within the pulmonary system, nitric oxide can combine with oxygen and water to produce nitrogen dioxide and nitrite, respectively, which interact with oxyhemoglobin to produce methemoglobin and nitrate. Thus, the end products of nitric oxide that enter the systemic circulation are predominantly methemoglobin and nitrate.

### **Metabolism**

Methemoglobin disposition has been investigated as a function of time and nitric oxide exposure concentration in neonates with respiratory failure. The methemoglobin (MetHb) concentration-time profiles during the first 12 hours of exposure to 0, 5, 20, and 80 ppm INOmax are shown in Figure 1.

**Figure 1: Methemoglobin Concentration-Time Profiles Neonates Inhaling 0, 5, 20 or 80 ppm INOmax**



Methemoglobin concentrations increased during the first 8 hours of nitric oxide exposure. The mean methemoglobin level remained below 1% in the placebo group and in the 5 ppm and 20 ppm INOmax groups, but reached approximately 5% in the 80 ppm INOmax group. Methemoglobin levels >7% were attained only in patients receiving 80 ppm, where they comprised 35% of the group. The average time to reach peak methemoglobin was  $10 \pm 9$  (SD) hours (median, 8 hours) in these 13 patients, but one patient did not exceed 7% until 40 hours.

### Elimination

Nitrate has been identified as the predominant nitric oxide metabolite excreted in the urine, accounting for >70% of the nitric oxide dose inhaled. Nitrate is cleared from the plasma by the kidney at rates approaching the rate of glomerular filtration.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No evidence of a carcinogenic effect was apparent, at inhalation exposures up to the recommended dose (20 ppm), in rats for 20 hr/day for up to two years. Higher exposures have not been investigated.

Nitric oxide has demonstrated genotoxicity in *Salmonella* (Ames Test), human lymphocytes, and after *in vivo* exposure in rats. There are no animal or human studies to evaluate nitric oxide for effects on fertility.



## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Treatment of Hypoxic Respiratory Failure (HRF)

The efficacy of INOmax has been investigated in term and near-term newborns with hypoxic respiratory failure resulting from a variety of etiologies. Inhalation of INOmax reduces the oxygenation index (OI= mean airway pressure in cm H<sub>2</sub>O × fraction of inspired oxygen concentration [FiO<sub>2</sub>]× 100 divided by systemic arterial concentration in mm Hg [PaO<sub>2</sub>]) and increases PaO<sub>2</sub> [see *Clinical Pharmacology* (12.1)].

#### **NINOS Study**

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study (NINOS) was a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial in 235 neonates with hypoxic respiratory failure. The objective of the study was to determine whether inhaled nitric oxide would reduce the occurrence of death and/or initiation of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a prospectively defined cohort of term or near-term neonates with hypoxic respiratory failure unresponsive to conventional therapy. Hypoxic respiratory failure was caused by meconium aspiration syndrome (MAS; 49%), pneumonia/sepsis (21%), idiopathic primary pulmonary hypertension of the newborn (PPHN; 17%), or respiratory distress syndrome (RDS; 11%). Infants ≤14 days of age (mean, 1.7 days) with a mean PaO<sub>2</sub> of 46 mm Hg and a mean oxygenation index (OI) of 43 cm H<sub>2</sub>O / mm Hg were initially randomized to receive 100% O<sub>2</sub> with (n=114) or without (n=121) 20 ppm nitric oxide for up to 14 days. Response to study drug was defined as a change from baseline in PaO<sub>2</sub> 30 minutes after starting treatment (full response = >20 mm Hg, partial = 10–20 mm Hg, no response = <10 mm Hg). Neonates with a less than full response were evaluated for a response to 80 ppm nitric oxide or control gas. The primary results from the NINOS study are presented in Table 2.

**Table 2: Summary of Clinical Results from NINOS Study**

|                              | <b>Control<br/>(n=121)</b> | <b>NO<br/>(n=114)</b> | <b>P value</b> |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------|
| Death or ECMO <sup>*,†</sup> | 77 (64%)                   | 52 (46%)              | 0.006          |
| Death                        | 20 (17%)                   | 16 (14%)              | 0.60           |
| ECMO                         | 66 (55%)                   | 44 (39%)              | 0.014          |

\* Extracorporeal membrane oxygenation

† Death or need for ECMO was the study's primary end point

Although the incidence of death by 120 days of age was similar in both groups (NO, 14%; control, 17%), significantly fewer infants in the nitric oxide group required ECMO compared with controls (39% vs. 55%, p = 0.014). The combined incidence of death and/or initiation of ECMO showed a significant advantage for the nitric oxide treated group (46% vs. 64%, p = 0.006). The nitric oxide group also had significantly greater increases in PaO<sub>2</sub> and greater decreases in the OI and the alveolar-arterial oxygen gradient than the control group (p<0.001 for all parameters). Significantly more patients had at least a partial response to the initial administration of study drug in the nitric oxide group (66%) than the control group (26%, p<0.001). Of the 125 infants who did not respond to 20 ppm nitric oxide or control, similar percentages of NO-treated (18%) and control (20%) patients had at least a partial response to 80

ppm nitric oxide for inhalation or control drug, suggesting a lack of additional benefit for the higher dose of nitric oxide. No infant had study drug discontinued for toxicity. Inhaled nitric oxide had no detectable effect on mortality. The adverse events collected in the NINOS trial occurred at similar incidence rates in both treatment groups [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Follow-up exams were performed at 18–24 months for the infants enrolled in this trial. In the infants with available follow-up, the two treatment groups were similar with respect to their mental, motor, audiologic, or neurologic evaluations.

### **CINRGI Study**

This study was a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial of 186 term and near-term neonates with pulmonary hypertension and hypoxic respiratory failure. The primary objective of the study was to determine whether INOmax would reduce the receipt of ECMO in these patients. Hypoxic respiratory failure was caused by MAS (35%), idiopathic PPHN (30%), pneumonia/sepsis (24%), or RDS (8%). Patients with a mean PaO<sub>2</sub> of 54 mm Hg and a mean OI of 44 cm H<sub>2</sub>O / mm Hg were randomly assigned to receive either 20 ppm INOmax (n=97) or nitrogen gas (placebo; n=89) in addition to their ventilatory support. Patients who exhibited a PaO<sub>2</sub> >60 mm Hg and a pH < 7.55 were weaned to 5 ppm INOmax or placebo. The primary results from the CINRGI study are presented in Table 3.

**Table 3: Summary of Clinical Results from CINRGI Study**

|                     | <b>Placebo</b> | <b>INOmax</b> | <b>P value</b> |
|---------------------|----------------|---------------|----------------|
| ECMO <sup>*,†</sup> | 51/89 (57%)    | 30/97 (31%)   | <0.001         |
| Death               | 5/89 (6%)      | 3/97 (3%)     | 0.48           |

\* Extracorporeal membrane oxygenation

† ECMO was the primary end point of this study

Significantly fewer neonates in the INOmax group required ECMO compared to the control group (31% vs. 57%, p<0.001). While the number of deaths were similar in both groups (INOmax, 3%; placebo, 6%), the combined incidence of death and/or receipt of ECMO was decreased in the INOmax group (33% vs. 58%, p<0.001).

In addition, the INOmax group had significantly improved oxygenation as measured by PaO<sub>2</sub>, OI, and alveolar-arterial gradient (p<0.001 for all parameters). Of the 97 patients treated with INOmax, 2 (2%) were withdrawn from study drug due to methemoglobin levels >4%. The frequency and number of adverse events reported were similar in the two study groups [see *Adverse Reactions (6.1)*].

In clinical trials, reduction in the need for ECMO has not been demonstrated with the use of inhaled nitric oxide in neonates with congenital diaphragmatic hernia (CDH).

### **14.2 Ineffective in Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)**

In a randomized, double-blind, parallel, multicenter study, 385 patients with adult respiratory distress syndrome (ARDS) associated with pneumonia (46%), surgery (33%), multiple trauma (26%), aspiration (23%), pulmonary contusion (18%), and other causes, with PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <250

mm Hg despite optimal oxygenation and ventilation, received placebo (n=193) or INOmax (n=192), 5 ppm, for 4 hours to 28 days or until weaned because of improvements in oxygenation. Despite acute improvements in oxygenation, there was no effect of INOmax on the primary endpoint of days alive and off ventilator support. These results were consistent with outcome data from a smaller dose ranging study of nitric oxide (1.25 to 80 ppm). INOmax is not indicated for use in ARDS.

### 14.3 Ineffective in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)

The safety and efficacy of INOmax for the prevention of chronic lung disease [bronchopulmonary dysplasia, (BPD)] in neonates  $\leq$  34 weeks gestational age requiring respiratory support has been studied in three large, multi-center, double-blind, placebo-controlled clinical trials in a total of 2,149 preterm infants. Of these, 1,068 received placebo, and 1,081 received inhaled nitric oxide at doses ranging from 5-20 ppm, for treatment periods of 7-24 days duration. The primary endpoint for these studies was alive and without BPD at 36 weeks postmenstrual age (PMA). The need for supplemental oxygen at 36 weeks PMA served as a surrogate endpoint for the presence of BPD. Overall, efficacy for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants was not established. There were no meaningful differences between treatment groups with regard to deaths, methemoglobin levels, or adverse events commonly observed in premature infants, including intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, pulmonary hemorrhage, and retinopathy of prematurity. The use of INOmax for prevention of BPD in preterm neonates  $\leq$  34 weeks gestational age is not indicated.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INOmax (nitric oxide) is available in the following sizes:

|         |                                                                                                                                                                    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Size D  | Portable aluminum cylinders containing 353 liters at STP of nitric oxide gas in 800 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 344 liters) (NDC 64693-002-01) |
| Size D  | Portable aluminum cylinders containing 353 liters at STP of nitric oxide gas in 100 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 344 liters) (NDC 64693-001-01) |
| Size 88 | Aluminum cylinders containing 1963 liters at STP of nitric oxide gas in 800 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 1918 liters) (NDC 64693-002-02)        |
| Size 88 | Aluminum cylinders containing 1963 liters at STP of nitric oxide gas in 100 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 1918 liters) (NDC 64693-001-02)        |

Store at 25°C (77°F) with excursions permitted between 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

All regulations concerning handling of pressure vessels must be followed.

Protect the cylinders from shocks, falls, oxidizing and flammable materials, moisture, and sources of heat or ignition.

The cylinders should be appropriately transported to protect from risks of shocks and falls.

### Occupational Exposure

The exposure limit set by the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) for nitric oxide is 25 ppm, and for NO<sub>2</sub> the limit is 5 ppm.

INO Therapeutics  
Perryville III Corporate Park  
53 Frontage Road, Third Floor  
P.O. Box 9001  
Hampton, NJ 08827-9001  
USA  
© 2013 INO Therapeutics

## 1.6.4 企業中核データシート

企業中核データシート（CCDS）の原文を以下に添付した。

**COMPANY CORE DATA SHEET FINALIZATION SIGNATURE PAGE**

**INOmax®**

**INOFlo®**

**SPONSOR:**

Ikaria, Inc.  
Perryville III Corporate Park  
53 Frontage Road, Third Floor  
P.O. Box 9001  
Hampton, NJ 08827-9001

**VERSION:**

[REDACTED]

**DATE:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Date

[REDACTED]

Date

[REDACTED]

Date

[REDACTED]

Date

[REDACTED]

Date

[REDACTED]

## CORE DATA SHEET

Nitric oxide for inhalation

INOMax<sup>®</sup>

INOFlo<sup>®</sup>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

### Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

アイノフロー吸入用 800ppm  
(一酸化窒素)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書  
に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

アイノ セラピューティックス  
エルエルシー (米国)

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社



## 目次

|     |               |   |
|-----|---------------|---|
| 1.7 | 同種同効品一覧表..... | 2 |
|-----|---------------|---|

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤の追加予定効能は「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」である。心臓手術における肺高血圧の治療において肺血管を選択的に拡張する薬剤は本剤以外にはない。また本剤は肺高血圧治療に用いられる吸入用ガスであり、投与経路の観点からも同種同効の医薬品はない。

以上より、本剤の同種同効品はない。

アイノフロー吸入用 800ppm  
(一酸化窒素)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書  
に関する情報

1.8 添付文書（案）※

アイノ セラピューティックス  
エルエルシー（米国）

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社

※最新の添付文書を参照すること。

## 目次

|           |                                   |    |
|-----------|-----------------------------------|----|
| 1.8       | 添付文書（案） .....                     | 3  |
| 1.8.1     | 添付文書（案） .....                     | 3  |
| 1.8.2     | 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案とその設定根拠..... | 9  |
| 1.8.2.1   | 効能・効果（案） .....                    | 9  |
| 1.8.2.1.1 | 効能・効果（案）の設定根拠 .....               | 9  |
| 1.8.2.2   | 効能・効果に関連する使用上の注意（案） .....         | 12 |
| 1.8.2.2.1 | 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....     | 13 |
| 1.8.2.3   | 用法・用量（案） .....                    | 13 |
| 1.8.2.3.1 | 用法・用量（案）の設定根拠 .....               | 14 |
| 1.8.2.4   | 用法・用量に関連する使用上の注意（案） .....         | 16 |
| 1.8.2.4.1 | 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....     | 16 |
| 1.8.2.5   | 使用上の注意（案）と設定根拠 .....              | 17 |
| 1.8.3     | 参考文献 .....                        | 23 |

## 表目次

|     |                                                |    |
|-----|------------------------------------------------|----|
| 表 1 | 先天性心疾患に対して心臓手術を受ける小児を対象とした試験 .....             | 10 |
| 表 2 | 心臓手術を受ける成人患者を対象とした試験（心臓移植及び LVAD 挿入術は除く） ..... | 11 |
| 表 3 | 心臓移植及び LVAD 挿入術を受ける成人患者を対象とした試験.....           | 11 |

## 略号及び略称の一覧

| 略号                 | 省略していない表現（英）                                         | 省略していない表現（日）             |
|--------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|
| a/A                | arterial-alveolar oxygen partial pressure ratio      | 動脈血・肺泡気酸素分圧比             |
| A-aDO <sub>2</sub> | alveolar-arterial oxygen partial pressure difference | 肺泡気・動脈血酸素分圧較差            |
| CO                 | cardiac output                                       | 心拍出量                     |
| CPB                | cardio pulmonary bypass                              | 心肺バイパス                   |
| CVP                | central venous pressure                              | 中心静脈圧                    |
| ECMO               | extracorporeal membrane oxygenation                  | 体外式膜型人工肺                 |
| EMA                | European Medicines Agency                            | 欧州医薬品庁                   |
| FiO <sub>2</sub>   | fraction of inspired oxygen                          | 吸入酸素濃度                   |
| HR                 | heart rate                                           | 心拍数                      |
| HRF                | hypoxic respiratory failure                          | 低酸素性呼吸不全                 |
| ICU                | intensive care unit                                  | 集中治療室                    |
| iNO                | inhaled nitric oxide                                 | 吸入用一酸化窒素                 |
| LPS                | lipopolysaccharide                                   | リポ多糖                     |
| LVAD               | left ventricular assist device                       | 左心補助人工心臓                 |
| MAP                | mean arterial pressure                               | 平均動脈圧                    |
| MetHb              | methemoglobin                                        | メトヘモグロビン                 |
| mPAP               | mean pulmonary arterial pressure                     | 平均肺動脈圧                   |
| MV                 | mechanical ventilator                                | 人工呼吸器                    |
| NO                 | nitric oxide                                         | 一酸化窒素                    |
| NO <sub>2</sub>    | nitrogen dioxide                                     | 二酸化窒素                    |
| OI                 | oxygenation index                                    | 酸素化指数                    |
| OSHA               | Occupational Safety and Health Administration        | 米国の労働安全衛生局               |
| PAH                | pulmonary arterial hypertension                      | 肺動脈高血圧                   |
| PaO <sub>2</sub>   | arterial oxygen partial pressure                     | 動脈血酸素分圧                  |
| PAP                | pulmonary artery pressure                            | 肺動脈圧                     |
| PCWP               | pulmonary capillary wedge pressure                   | 肺毛細血管楔入圧                 |
| PGE <sub>1</sub>   | prostaglandin E <sub>1</sub>                         | プロスタグランジン E <sub>1</sub> |
| PHC                | pulmonary hypertensive crises                        | 肺高血圧クライゼ                 |
| ppm                | parts per million                                    | 百万分率                     |
| PVR                | pulmonary vascular resistance                        | 肺血管抵抗                    |
| RCT                | randomized controlled trial                          | 無作為化比較試験                 |
| SmPC               | summary of product characteristics                   | 欧州の製品概要                  |
| SpO <sub>2</sub>   | transcutaneous arterial oxygen saturation            | 経皮的動脈血酸素飽和度              |
| SVR                | systemic vascular resistance                         | 全身血管抵抗                   |

## **1.8 添付文書（案）**

### **1.8.1 添付文書（案）**

アイノフロー吸入用 800ppm の添付文書案を以下に示す。現行の添付文書（2014 年 6 月改訂（第 3 版））からの変更箇所を下線で示す。

\*\*: [2014 年 12 月改訂(第 4 版)案]

(案)

\*: [2014 年 6 月改訂]

規制区分：劇薬、処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により  
使用すること)

肺血管拡張剤（吸入用ガス）  
**アイノフロー® 吸入用 800ppm**  
**INOflo® for inhalation 800ppm**  
**一酸化窒素**

貯法：40℃以下  
使用期限：容器に表示

|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 872190     |

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22000AMI00004000 |
| 薬価収載 | 対象外              |
| 販売開始 | 2010 年 1 月       |
| 国際誕生 | 1999 年 12 月      |
| 効能追加 | —                |

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

生命維持のために右－左シャントに完全に依存している  
心疾患を有する患者 [右－左シャントの血流を減少させ  
ることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。]

**【組成・性状】**

有効成分：一酸化窒素 800 ppm  
添加物：窒素 999,200 ppm

**【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

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

**効能・効果に関連する使用上の注意**

**<両効能共通>**

- (1) 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。
- (2) 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していない。
- (3) 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

**<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>**

- (1) 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること。
- (2) 先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）における安全性及び有効性は確立していない。

**<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>**

- (1) 術前投与時の安全性及び有効性は確立していないため、リスク・ベネフィットを勘案し、本剤適用の要否を慎重に判断すること。

**【用法・用量】**

**新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：**

- ・ 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。

**心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：**

- ・ 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。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

**<両効能共通>**

- (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、アイノフロー DS 又はアイノベント／アイノフロー DS 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) 本剤の吸入濃度は、小児では 20 ppm、成人では 40 ppm を超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素（NO<sub>2</sub>）濃度増加の危険性が増加する。
- (3) 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。

**<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>**

- (1) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度（FiO<sub>2</sub>）は 1.0 である。
- (2) 吸入開始後 4 時間以降に動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）> 60 mmHg 又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）> 92%になれば本剤の吸入濃度を 5 ppm に減量していく。
- (3) FiO<sub>2</sub> を減量し、FiO<sub>2</sub>=0.4～0.6 で PaO<sub>2</sub>>70 mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5 ppm で維持する。
- (4) 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 FiO<sub>2</sub> を 0.1 増量してもよい。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (5) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO<sub>2</sub> 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 5 ppm で再開し、12～24 時間後に本治療の中止を再考すること。

**<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>**

- (1) 本剤の効果は速やかに発現し、投与後 5～20 分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後 10 分間

- 以上あけて、増量することができる。本剤投与後 30 分間経過し、血行動態や酸素化の改善がみられない場合は、本剤の投与中止を検討すること。
- (2) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm で血行動態及び酸素化が安定している場合、12 時間毎に離脱を試みることを。

## 【使用上の注意】

### 1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、肺高血圧の治療に十分な経験を持つ医師が使用すること。投与に際しては緊急時に十分な措置ができる医療機関で行うこと。
- (2) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療において、本剤の使用によっても酸素化の改善が認められない場合は、体外式膜型人工肺（ECMO）等の救命療法を考慮すること。
- (3) 本剤の効果を最大限に発揮するため、十分な呼吸循環管理等を行うこと。
- (4) 離脱の際には、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度、PaO<sub>2</sub>、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、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療の場合、心エコー検査による右一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。
- (5) 心臓手術の周術期における肺高血圧の治療の場合、本剤による治療は、循環動態及び酸素化の緻密なモニタリング下で行うこと。

### 2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名                                                                    | 臨床症状・<br>処置方法                                                                   | 機序・<br>危険因子               |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 低酸素性呼吸不全の治療に用いられ NO を供給する薬剤<br>・ニトロプルシドナトリウム<br>・ニトログリセリン<br>・スルフォンアミド | これらの薬剤との併用により、血中 MetHb 濃度が増加し、血液の酸素運搬能力が低下する可能性がある。併用する場合、血中 MetHb 濃度を十分観察すること。 | 相加作用により血中 MetHb 濃度を増加させる。 |

### 3. 副作用

#### 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

国内：

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験（INOT12 試験<sup>1)</sup>）において、安全性解析対象例 11 例中、副作用は認められなかった。

海外：

新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験（CINRGI<sup>2)</sup> 及び INO-01/02 試験<sup>3)</sup>）において、安全性解析対象例 224 例中 85 例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 19 例（8.5%）、メトヘモグロビン血症 15 例（6.7%）、低カリウム血症 10 例（4.5%）、ビリルビン血症 8 例（3.6%）、痙攣 8 例（3.6%）、無気肺 8 例（3.6%）及び低血圧 7 例（3.1%）であった。

#### 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

国内：

心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者（12 例）及び成人患者（6 例）を対象に実施した臨床試験（IK-3001-CVS-301 試験<sup>4)</sup>）において、3 例に 4 件（出血、気胸、血液量減少症、血中ブドウ糖増加）の副作用が認められた。

### (1) 重大な副作用

**メトヘモグロビン血症：**本剤投与中にメトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

**徐脈：**本剤投与中に徐脈がときにあらわれることがある（2 例/224 例、0.9%<sup>注</sup>）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**心停止：**本剤投与中に心停止がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%<sup>注</sup>）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**重篤なビリルビン血症：**本剤投与中に重篤なビリルビン血症がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%<sup>注</sup>）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**気胸：**本剤投与中に気胸がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%<sup>注</sup>）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。

|           | 1～10%未満 <sup>注</sup>            | 1%未満 <sup>注</sup>                                                                   |
|-----------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般全身障害    |                                 | 発熱<br>全身性浮腫<br>多臓器不全<br>過量投与<br>周産期障害                                               |
| 心臓・血管系障害  | 徐脈<br>高血圧症<br>低血圧               | 不整脈<br>二段脈<br>心血管障害<br>心停止<br>出血<br>頻脈                                              |
| 消化器系障害    |                                 | 胆汁うっ滞性黄疸<br>胃腸障害<br>吐血<br>メレナ<br>胃潰瘍<br>嘔吐                                          |
| 血液・リンパ球障害 | 白血球増加症<br>メトヘモグロビン血症<br>血小板減少症  | 貧血<br>凝固障害<br>白血球減少症<br>血小板血症                                                       |
| 代謝・栄養障害   | ビリルビン血症<br>浮腫<br>高血糖<br>低カリウム血症 | アシドーシス<br>高カルシウム血症<br>高カリウム血症<br>低カルシウム血症<br>低マグネシウム血症<br>低ナトリウム血症<br>NPN（非蛋白性窒素）増加 |
| 神経系障害     | 痙攣                              | 脳出血<br>脳梗塞<br>脳血管障害<br>高血圧<br>頭蓋内出血                                                 |
| 呼吸器系      | 無気肺                             | 喘息                                                                                  |



|                   |       |                                            |
|-------------------|-------|--------------------------------------------|
| 障害                | 低酸素血症 | 過換気<br>肺障害<br>肺水腫<br>肺出血<br>胸水<br>気胸<br>喘鳴 |
| 皮膚・付<br>属器官障<br>害 |       | 発疹                                         |
| 特殊感覚<br>障害        |       | ろう<br>耳の障害<br>聴覚過敏<br>網膜障害                 |
| 泌尿・生<br>殖器障害      | 血尿    | 腎尿管管壊死                                     |

注：頻度については海外臨床試験（CINRGI<sup>2)</sup> 及び INO-01/02 試験<sup>3)</sup> より算出した。

#### 4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない。

#### 6. 小児等への投与

##### 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

国内臨床試験では、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）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について試験が行われた<sup>1)</sup>。海外臨床試験では、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）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について<sup>2)</sup>、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）の新生児について<sup>3)</sup> 試験が行われた。

##### 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

国内臨床試験では、10 歳以下の心臓手術を受ける小児患者について試験が行われた<sup>4)</sup>。

#### 7. 過量投与

過量投与により血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度が増加することがある。[「適用上の注意」の項参照] 血中 MetHb 濃度の増加により血液の酸素運搬能力が低下する。吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。

#### 8. 適用上の注意

- (1) 本剤は、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度、PaO<sub>2</sub>、血中 MetHb 濃度をモニターしながら投与すること。
- (2) 血中 MetHb 濃度は、本剤吸入開始後 1 時間以内に測定し、以降 12 時間以内は頻回に測定すること。また、24 時間以降は少なくとも 1 日毎に測定すること。
- (3) 本剤の吸入濃度は吸気回路の患者近位で測定すること。吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度及び吸気中酸素濃度についても同じ場所でアラームがついたモニタリング装置を用いて測定すること。
- (4) 血中 MetHb 濃度が 2.5%を超える場合は、本剤吸入濃度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミン C、メチレンブルー又は輸血で対処すること。
- (5) 吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度は、可能な限り定常状態において 0.5 ppm 未満を維持すること。濃度が 0.5 ppm を超えた場合は、一酸化窒素ガス管理システムを点検し、原因を精査すること。可能であれば本剤又は FiO<sub>2</sub> を減量すること。
- (6) 本剤治療の不慮の中断を避け、適時に交換できるよ

うに本剤の容器残圧を表示し、予備の薬剤を用意しておくこと。吸引、患者の搬送及び救急蘇生法などの用手換気でも本剤を使用できるようにしておくこと。

- (7) NO<sub>2</sub> の吸入を防ぐため、使用開始時には必ず圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システム等の中の空気を本剤で置換すること。圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システムの使用にあたっては、それぞれの取扱説明書や添付文書を参照すること。
- (8) 停電や一酸化窒素ガス管理システムの故障に備え、補助発電機による電力供給や予備の医療機器が利用できるようにしておくこと。

#### 9. その他の注意

- (1) 生後 4 週から 18 歳までの特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症、先天性心疾患の患者を対象とした海外臨床試験において、左心不全の既往のある患者では、肺水腫等を伴う心不全が発症するおそれがあると報告されている<sup>5)</sup>。
- (2) ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告されている<sup>6,7)</sup>。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<sup>9,10)</sup>、新生児遷延性肺高血圧症における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<sup>2,3)</sup>。
- (3) 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000 ppm で有意な復帰変異数数の増加がみられ<sup>11)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では 1,650 ppm 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した<sup>12)</sup>。また、マウスリンフォーマ TK 試験では、4.23 mM (2,062 ppm) 以上で濃度依存性のある突然変異頻度の増加がみられた<sup>13)</sup>。

#### 【薬物動態】

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し、酸化により硝酸塩及び亜硝酸塩に代謝不活化される<sup>14)</sup>。吸入量の 73±5%が硝酸塩として尿中に排泄される<sup>15)</sup>。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 MetHb に変換される。このように NO の代謝は速やかにおこるため、NO 自体の血中濃度を直接測定するのは困難である。しかし、NO により産生される血中 MetHb 濃度が NO の代替指標となると考えられ、海外および国内の試験では、血中 MetHb 濃度が測定されている。

##### <海外薬物動態試験結果>

新生児遷延性肺高血圧症と診断された新生児患者では本剤の吸入濃度が高いほど血中 MetHb 濃度は増加し、本剤を 80 ppm 吸入した 36 例中 13 例 (36%) で血中 MetHb 濃度が 7%を超えた。血中 MetHb 濃度が 7%を超えた患者から得られた血中 MetHb 濃度のピーク到達時間は平均 10.5±9.5 時間であった<sup>3)</sup>。

##### <国内薬物動態試験結果>

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の国内臨床試験では本剤を 20 ppm から開始したが、血中 MetHb 濃度は全 11 例で 2%を超えることはなかった<sup>1)</sup>。心臓手術の周術期における肺高血圧の治療のため 10～20 ppm の用量で実施した国内臨床試験では、血中 MetHb 濃度は全 18 例で 2%を超えることはなかった<sup>4)</sup>。

#### 【臨床成績】

##### 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

##### <国内臨床試験における成績>

在胎期間 34 週以上で生後 7 日未満の、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者 11 例を対象に、臨床試験（INOT12 試験<sup>1)</sup>）を実施した。本剤 20 ppm を 4 時間吸入させ、吸入開始後 4 時間以降に PaO<sub>2</sub>>60 mmHg 又

は  $\text{SpO}_2 > 92\%$  の条件を満たした場合は本剤吸入濃度を 5 ppm に減量した。また、 $\text{FiO}_2 = 0.4 \sim 0.6$  で  $\text{PaO}_2 > 70 \text{ mmHg}$  になるまで 5 ppm で維持した。臨床的に安定していることが確認されれば NO 吸入濃度を徐々に減量しながら終了し、終了前には  $\text{FiO}_2$  を 0.1 増量してもよいこととした。投与期間は最長 14 日間とした。

その結果、有効性解析対象例となった 10 例において、吸入後 30 分、1 時間及び 24 時間の酸素化指数 (OI) の変動 (平均値  $\pm$  SD) はそれぞれ  $-21.3 \pm 37.0$ 、 $-19.7 \pm 37.9$  及び  $-27.2 \pm 33.0$  であり、海外臨床試験と同様酸素化の改善を示した。本試験では NO 吸入開始後、除外基準に抵触していることが明らかになった 1 例が死亡したが、本剤吸入による副作用は認められなかった。

<海外臨床試験における成績>

在胎期間 34 週以上で生後 4 日以内の新生児遷延性肺高血圧症患者 186 例 (プラセボ吸入群: 89 例、本剤吸入群: 97 例) を対象に、プラセボ対照無作為割付比較試験 (CINRG1 試験<sup>2)</sup>) を実施した。本剤を 20 ppm より開始し、4 時間以降 24 時間までに  $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$  かつ pH 7.35  $\sim$  7.55 であれば吸入濃度を 5 ppm に減量し、 $\text{FiO}_2$  が 0.7 未満となるか、96 時間又は生後 7 日までのいずれか早い時期まで吸入を継続した。ただし、吸入中止後に  $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$  を維持するために  $\text{FiO}_2 > 0.8$  にする必要がある場合には、NO 吸入を再開した。最初の吸入開始後 24 時間以内に再開する場合は 20 ppm で、24 時間以降の場合は 5 ppm で再開した。NO 吸入を再開しても効果がみられない場合や ( $\text{FiO}_2 = 1.0$  で  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ )、血中 MetHb  $> 4\%$  又は吸気中  $\text{NO}_2$  濃度  $> 5 \text{ ppm}$  の場合は NO 吸入を中止した。

その結果、ECMO 適用例は、プラセボ吸入群 (57.3%) に比較して本剤吸入群 (30.9%) で有意に少なかった ( $P=0.001$ )。

ECMO 適用率

|          | プラセボ吸入群            | 本剤吸入群              | P 値                                   |
|----------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|
| ECMO 適用  | 51/89 例<br>(57.3%) | 30/97 例<br>(30.9%) | 0.001<br>(Cochran-Mantel-Haenszel 検定) |
| ECMO 非適用 | 38/89 例<br>(42.7%) | 67/97 例<br>(69.1%) |                                       |

さらに、本剤吸入群ではプラセボ吸入群に比べ、OI、 $\text{PaO}_2$ 、肺胞気・動脈血酸素分圧較差 ( $\text{A-aDO}_2$ )、動脈血・肺胞気酸素分圧比 ( $\text{a/A}$ ) を指標とした酸素化の有意な改善がみられた (いずれも分散分析で  $P \leq 0.001$ )。

#### 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善:

<国内臨床試験における成績>

心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者 (0  $\sim$  10 歳、12 例) 及び成人患者 (19  $\sim$  57 歳、6 例) を対象に臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験<sup>4)</sup>) を実施した。小児患者は、グレン手術、フォンタン手術又はその他の先天性心疾患手術を受ける患者、成人患者は左心補助人工心臓 (LVAD) 装着手術を受ける患者を対象とした。本剤の開始用量は小児では 10 ppm、成人では 20 ppm とした。医師の判断により、小児は 20 ppm、成人では 40 ppm までの増量を可能とした。臨床的に離脱が可能になるまで投与を継続した。なお、本剤の投与期間は 1.18  $\sim$  55.18 時間であった。

成人患者における平均肺動脈圧 (mPAP) のベースラインから最終評価時点 (24 時間以内) までの変化量 (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) は  $-6.0 \pm 6.686 \text{ mmHg}$  であった。

小児患者における補正中心静脈圧 (CVP) のベースラインから最終評価時点 (24 時間以内) までの変化量は  $-3.1$

$\pm 2.15 \text{ mmHg}$  であった。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比のベースラインから最終評価時点 (24 時間以内) までの変化量は、成人患者では  $-7.53 \pm 95.856$ 、小児患者では  $35.49 \pm 99.215$  であった。

#### 【薬効薬理】

##### 肺血管拡張作用

NO は吸入投与によりラット (5  $\sim$  40 ppm)<sup>16)</sup>、ヒツジ (8  $\sim$  512 ppm)<sup>17)</sup>、イヌ (17  $\sim$  47 ppm)<sup>18)</sup> 及びブタ (5  $\sim$  40 ppm)<sup>19)</sup> を用いた *in vivo* 低酸素性肺血管収縮モデル、ヒツジを用いた U-46619 誘発肺血管収縮モデル (5  $\sim$  80 ppm)<sup>20)</sup> 並びにラットモノクロタリン誘発肺高血圧症モデル (20  $\sim$  100 ppm)<sup>21)</sup> において、いずれも最低濃度から迅速かつ濃度依存的な肺血管拡張作用を示した。また、ヒツジ新生児遷延性肺高血圧症モデル (6  $\sim$  100 ppm)<sup>22)</sup> においても NO 吸入は最低濃度より濃度依存的な血管拡張作用を示し、細菌及び LPS 注入によるブタ敗血症/エンドトキシンショックモデルに対しても二相性の肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した<sup>23,24)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 一酸化窒素 (Nitric Oxide)

化学名: Nitric Oxide

分子式: NO

分子量: 30.01

構造式:  $\cdot \ddot{\text{N}} = \ddot{\text{O}} :$

性状: 一酸化窒素は室温において無色のガスであり、水素と共に熱したときのみ燃焼する。

沸点: 一酸化窒素の沸点は気圧 101.3 kPa において  $-151.7^\circ\text{C}$  ( $-241.1^\circ\text{F}$ , 121.5 K) である。

臨界温度: 一酸化窒素の臨界温度は  $-92.9^\circ\text{C}$  ( $-135.2^\circ\text{F}$ , 180.3 K) である。

臨界圧: 一酸化窒素の臨界圧は 6,550 kPa (65.5 bar, 949.4 psia, 64.6 atm) である。

比体積: 一酸化窒素の比体積は温度  $21.1^\circ\text{C}$ 、気圧 101.3 kPa において  $811,600 \text{ cm}^3/\text{kg}$  ( $13 \text{ ft}^3/\text{lb}$ ) である。

溶解性: 一酸化窒素 1 mL は温度  $0^\circ\text{C}$ 、気圧 101.3 kPa で水 13.55 mL に溶ける。

#### 【取り扱い上の注意】

本剤は、高圧ガスの状態で充てんされているので、高圧ガス保安法に則り下記のことにご注意すること。

##### 1. 取扱い時の注意

- 容器は転落・転倒、打撃などの衝撃を与えないよう静かに取扱うこと。
- 本剤の有効成分である NO は空気中の酸素と結合し、人体に有害な  $\text{NO}_2$  に変化するため、本剤の使用及び保管に際しては換気等に十分注意すること。

##### 2. 保管 (貯蔵) 時の注意

- 容器は、「高圧ガス容器置場」であることを明示した所定の場所に、充填容器と空容器に区別し、直立させ、固定して保管すること。
- 容器は、直射日光を避け、通風・換気のよいところに貯蔵し、常に  $40^\circ\text{C}$  以下に保つこと。
- 容器置場には作業に必要な用具以外のものは置かないこと。
- 容器置場には関係者以外の立ち入りを禁止すること。
- 容器は湿気水滴等による腐食を防止する措置を講じること。
- バルブは損傷を防止する措置を講じること。

### 3. 使用（消費）時の注意

- ・ 本剤使用中の医療従事者への NO 及び NO<sub>2</sub> 曝露について試験が行われ、NO 及び NO<sub>2</sub> 曝露は短時間かつ米国の労働安全衛生局（OSHA）等の基準値より十分に低かったと報告されているが<sup>25)</sup>、本剤投与中室内の換気には十分に注意すること。
- ・ 医療従事者が本剤に曝露すると、胸部不快感、めまい、のどの渇き、呼吸困難、頭痛があらわれることがある。
- ・ 本剤を他の医療用ガスの代わりに使用しないこと。
- ・ 容器が転落、転倒しないようロープ等で固定して使用すること。
- ・ 使用に当たっては、ラベル等により本剤であることを確かめること。
- ・ 使用に先立って、ガス漏れ、その他異常のないことを確認すること。
- ・ NO に適した材質の圧力調整器を使用すること。
- ・ バルブの開閉は静かにいき、使用時は全開にすること。
- ・ バルブ、圧力調整器、一酸化窒素ガス管理システム、呼吸器の回路等、本剤と接触する部分に油脂類、または塵埃等の付着がないことを確かめること。
- ・ バッキン類は所定のものを使用すること。
- ・ バッキン等を破損するおそれがあるため、バルブや継ぎ手を工具等で締めないこと。
- ・ 容器の授受に際しては、あらかじめ容器を管理する者を定め、その者が立会い、容器の記号番号による管理を行うこと。
- ・ 使用後はバルブを閉じ、アウトレットキャップをつけること。
- ・ 使用済みの容器は販売業者が回収するため廃棄しないこと。

### 4. ガス漏洩時の注意

- ・ 容器からガス漏れのある場合は直ちにバルブを閉じてガスの使用を中止すること。
- ・ 安全弁からのガス噴出の場合は、通風の良い安全な場所に容器を移動すること。

### 5. 搬送時の注意

- ・ 容器は、直射日光を避け 40℃以下に保ち、固定して安全に運搬すること。

### 【承認条件】

「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」

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。

### 【包装】

「88 型耐圧金属密封容器」

アルミニウムボンベ（ボンベ内容積 15.7 L）

### 【主要文献】

- 1) Yamaguchi N, *et al.* *Pediatr Int.* 2001; 43(1): 20-5.
- 2) Clark RH, *et al.* *New Eng J Med* 2000; 342(7): 469-74.
- 3) Davidson D, *et al.* *Pediatrics* 1998; 101(3): 325-34.
- 4) 社内資料 / 国内臨床試験 (IK-3001-CVS-301 試験)
- 5) Barst RJ, *et al.* *Pediatr Cardiol.* 2010 Jul;31(5):598-606.
- 6) Huang QW, *et al.* *Biol Neonate.* 1999; 76(6): 374-82.
- 7) Hedenstierna G, *et al.* Abstract A657 *Anesthesiology.* 1993; 78: 1.
- 8) Högman M, *et al.* *Acta Physiol Scand* 1994; 151: 125-129
- 9) Radomski MW, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;

87(13): 5193-7.

- 10) 社内資料 / 臨床薬力学試験 (ICR 013402 試験)
- 11) 社内資料 / 復帰突然変異試験 (1303/001-1052)
- 12) 社内資料 / 染色体異常試験 (1303/5-1052)
- 13) 社内資料 / マウスリンフォーマ TK 試験 (遺伝子突然変異試験、1303/002-1052)
- 14) Wennmalm A, *et al.* *Br J Pharmacol.* 1992 Jul; 106(3): 507-8.
- 15) Westfelt UN, *et al.* *Br J Pharmacol.* 1995; 114: 1621-1624.
- 16) Kouyoumdjian C, *et al.* *J Clin Invest.* 1994; 94: 578 - 84.
- 17) Young JD, *et al.* *Br J Anaesth.* 1994; 73: 511 - 6.
- 18) Romand JA, *et al.* *J Appl Physiol* 1994; 76: 1350 - 5.
- 19) Jacob TD, *et al.* *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1794-801.
- 20) Frostell C, *et al.* *Circulation.* 1991; 83: 2038 - 47.
- 21) Katayama Y, *et al.* *Respir Physiol.* 1994; 97: 301 - 7.
- 22) Zayek M, *et al.* *J Pediatr.* 1993; 122: 743 - 50.
- 23) Berger JL, *et al.* *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1080 - 6.
- 24) Ogura H, *et al.* *Surgery.* 1994; 116: 313 - 21.
- 25) Phillips ML, *et al.* *Pediatrics.* 1999; 104(5): 1095-100

### 【文献請求先】

主要文献は、下記にご請求ください。

エア・ウォーター株式会社  
医療カンパニー  
〒105-0001  
東京都港区虎ノ門三丁目 18 番 19 号  
TEL 03-3578-7812  
FAX 03-3578-7819

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社  
東京都港区虎ノ門三丁目 18 番 19 号

外国製造医薬品等特例承認取得者  
アイノ セラピューティックス エルエルシー（米国）

製造（輸入）業者  
住友精化株式会社  
兵庫県加古郡播磨町宮西 346 番地の 1

## 1.8.2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案とその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

#### 【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

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

#### 1.8.2.1.1 効能・効果（案）の設定根拠

アイノフロー吸入用 800ppm（以下、「本剤」という）は、2008 年 7 月 16 日に本邦において、「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・効果で承認されている。

2011 年 3 月 17 日に欧州連合において心臓手術に関連する肺高血圧の治療の効能・効果が承認された（販売名、INOmax）。承認の根拠となった資料には、公表文献に記載された広範な臨床経験並びに当社が資金提供し実施した 2 件の臨床試験（INOT41 試験及び INOT22 試験）における成績を含めた。本効能・効果に関して欧州医薬品庁（EMA）に提出したものと同一データパッケージが、その後メキシコ（2012 年 3 月）、アルゼンチン（2012 年 4 月）、チリ（2012 年 6 月）、ウルグアイ（2013 年 7 月）及びコロンビア（2013 年 10 月）で提出され、承認された。これらの全地域で以下の効能・効果が承認された。

本剤は、人工換気装置及び他の適切な薬剤と併用し、成人又は新生児、小児及び青年期（0～17歳）の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において、肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能及び肺の酸素化を改善する。

心臓手術に際して吸入用一酸化窒素（iNO）が広く適応外使用されていたことを受けて、本効能・効果が設定された。iNO は、静脈内投与により一酸化窒素（NO）を供給するニトログリセリンやニトロプルシド等の薬剤の使用で高頻度にみられる全身血圧低下を引き起こすことなく、急激に上昇する肺動脈圧（PAP）を選択的に低下させ、肺動脈高血圧（PAH）を軽減させることが長年にわたり認められている。そのため、診療においては、成人及び小児の心臓手術に伴う重度 PAH の急性期管理を目的として、iNO が日常的に使用されている。この目的に iNO が使用され続けてきた理由は、急性の肺動脈圧上昇を速やかかつ選択的に抑制することによって、心肺バイパス（CPB）術、強心薬及び人工呼吸器（MV）による補助からの離脱を促進できることにある<sup>1)</sup>。欧州の専門家の推奨事項及び最近発表された米国のコンセンサスガイドラインで、肺動脈高血圧症患者の周術期管理における iNO の優れた臨床的特徴が認められていることから、この根拠が裏付けられている<sup>2)</sup>。

事実、2005 年に発表された iNO 使用に関する欧州のコンセンサス文書には以下のような記載がある。「右室機能不全及び肺血管抵抗上昇が確認された患者の心臓手術の周術期及び術後に iNO を使用することにより血行動態を改善できることが臨床経験から示唆されている<sup>3)</sup>」。米国心臓病学会財団／米国心臓協会による 2009 年のガイドラインでも、心臓手術に伴う肺高血圧の短期治療として iNO が有効であることが提唱され、次のように述べられている。「すべてを考慮した結果、一酸化窒素吸入療法は、心臓手術後の肺高血圧の管理における短期治療戦略として有効である<sup>2)</sup>」。

EMA に提出された申請書類には、周術期における iNO 使用の有効性を裏付ける無作為化比較試験（RCT）として文献検索により抽出された 13 試験の成績が報告された。これらの試験には、心臓手術〔心臓移植、左室補助人工心臓（LVAD）装着等〕を受ける成人患者 588 例が組み入れられた<sup>4-16)</sup>。さらに成人のデータについては、LVAD 挿入術を受ける患者を対象として当社が資金提供し実施した臨床試験（INOT41 試験）からもこれを裏付ける結果が得られている。小児については、手術を受ける患者（多くは先天性心疾患を有した）を組み入れた RCT が 7 件実施され、290 例の小児患者が対象となった<sup>17-23)</sup>。これらの RCT の他にも、非対照非盲検試験を主とする小規模な試験が多数実施され、それぞれの結果が報告されている。また、今回申請の効能・効果を支持する資料には該当しないものの、小児の診断における iNO の有用性について検討した INOT22 試験<sup>24)</sup>では、心臓手術患者に対して本剤が安全に使用できることを裏付ける結果が得られた。肺動脈高血圧症患者の周術期管理における iNO の有効性を支持する公表文献及び臨床試験を下表に示す。

表 1 先天性心疾患に対して心臓手術を受ける小児を対象とした試験

| 著者                      | 試験デザイン   | 症例数 | 主な結果                                                                                                                                            |
|-------------------------|----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>主要な試験（プラセボ対照）</b>    |          |     |                                                                                                                                                 |
| Miller <sup>17)</sup>   | R, C, DB | 124 | 心臓手術後のルーチンの iNO は、副作用を引き起こすことなく、肺高血圧クリーゼ（PHC）のリスクを低下させた。                                                                                        |
| Russell <sup>18)</sup>  | R, C, DB | 40  | iNO は術後に肺動脈圧（PAP）上昇が確認された患者の平均肺動脈圧（mPAP）を選択的に低下させた。                                                                                             |
| <b>主要な試験（既存治療対照）</b>    |          |     |                                                                                                                                                 |
| Day <sup>19)</sup>      | R, C     | 40  | PHC の発現率に対照群との有意差は認められなかった（iNO 群 3 例、対照群 4 例）。PHC をきたした対照群の 3 例は、既存の治療法が無効と判断された後、iNO 群に移行し、iNO を受けられることとした。対照群から iNO 群に移行した患者では PHC は認められなかった。 |
| Morris <sup>20)</sup>   | R, C, XO | 12  | iNO と過換気療法を比較した。NO は肺循環に選択的であり、全身血管抵抗（SVR）を上昇させなかった。                                                                                            |
| <b>補助試験（実薬対照）</b>       |          |     |                                                                                                                                                 |
| Cai <sup>21)</sup>      | R, C     | 46  | iNO とミルリノンの併用は、各薬剤の単独投与と比較して、肺血管抵抗（PVR）及び肺動脈圧の低下効果が優れていた。人工呼吸器使用期間は併用群の方が有意に短かった（ $p < 0.043$ ）。                                                |
| Goldman <sup>22)</sup>  | R, C, XO | 13  | iNO 使用時の mPAP はプロスタサイクリン投与時に比べて低下した。                                                                                                            |
| Kirbas <sup>25)</sup>   | R, C     | 16  | iNO と iloprost 噴霧剤は、いずれも心臓手術後の選択的な PAP 低下に有効であった。PAP 低下効果に群間差は認められなかった。                                                                         |
| Loukanov <sup>26)</sup> | R, C     | 15  | PHC の発現頻度、mPAP 及び人工呼吸器使用期間に関して、iNO 群と iloprost 群間に差はなかった（ $p > 0.05$ ）。                                                                         |
| Stocker <sup>23)</sup>  | R, XO, C | 15  | iNO 20 ppm と静注用シルデナフィルは、両剤ともに肺血管抵抗係数を低下させた。シルデナフィルは全身血圧も低下させた。                                                                                  |

R＝無作為化、C＝対照、DB＝二重盲検、XO＝クロスオーバー

表 2 心臓手術を受ける成人患者を対象とした試験（心臓移植及び LVAD 挿入術は除く）

| 著者                         | 試験デザイン   | 症例数 | 主な結果                                                                                                                      |
|----------------------------|----------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fattouch <sup>4)</sup>     | R, C, DB | 58  | iNO の PAH 治療効果は吸入用プロスタサイクリンと同等であった。両吸入群ともにニトロプルシドに対する優越性を示した。                                                             |
| Fattouch <sup>5)</sup>     | R, C, DB | 58  | iNO の PAH 治療効果は吸入用プロスタサイクリンと同等であった。両吸入群ともにニトロプルシドに対する優越性を示した。離脱までの期間、挿管時間及び集中治療室（ICU）滞在期間に関しても両吸入群の方が優れていた（ $p < 0.05$ ）。 |
| Gianetti <sup>6)</sup>     | R, C     | 29  | 低濃度 iNO は、心筋損傷マーカーの放出量を減少させ、心肺バイパス（CPB）術後の左室機能低下を抑制した。                                                                    |
| Schmid <sup>7)</sup>       | R, XO    | 14  | iNO 及び静注用プロスタサイクリンは、PVR を低下させ、心係数を上昇させた。                                                                                  |
| Winterhalter <sup>8)</sup> | R, C     | 46  | iNO と iloprost はいずれも CPB からの離脱直後の PAP 及び PVR を低下させた。Iloprost 群の方が PVR 及び mPAP 低下率及び心拍出量（CO）増加率が大きかった。                     |
| Solina <sup>10)</sup>      | R, C     | 45  | iNO 群ではミルリノン群に比べて、心拍数（HR）減少、右室駆出率増加及び血管拡張剤の必要量の減少が認められた。                                                                  |
| Solina <sup>9)</sup>       | R, C     | 62  | 10 ppm を超える各用量で iNO を投与したところ、PVR の改善に差は認められなかった。                                                                          |

表 3 心臓移植及び LVAD 挿入術を受ける成人患者を対象とした試験

| 著者                           | 試験デザイン   | 症例数 | 主な結果                                                                                                  |
|------------------------------|----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>心臓移植患者</b>                |          |     |                                                                                                       |
| Ardehali <sup>11)</sup>      | Pr, C    | 16  | 移植後に iNO を使用した群では、右室 1 回仕事量及び PVR が有意に低下した。                                                           |
| Kieler-Jensen <sup>12)</sup> | Pr, C    | 12  | iNO 群では 20 ppm の用量で、肺毛細血管楔入圧（PCWP）及び PVR が有意に低下した。                                                    |
| Rajek <sup>13)</sup>         | R, C     | 68  | iNO 4 ppm は、PAP を選択的に低下させた。CPB からの離脱成功の割合は、iNO 群がプロスタグランジン E <sub>1</sub> （PGE <sub>1</sub> ）群より高かった。 |
| Radovancevic <sup>14)</sup>  | R, XO    | 19  | iNO と PGE <sub>1</sub> は、PAH に対して同程度の血管拡張作用を示した。                                                      |
| <b>左室補助人工心臓（LVAD）装着患者</b>    |          |     |                                                                                                       |
| Argenziano <sup>15)</sup>    | R, C, DB | 11  | LVAD: iNO 20 ppm は mPAP を有意に低下させ、LVAD 駆動時の血流量を増加させた。                                                  |
| Potapov <sup>16)</sup>       | R, C     | 150 | LVAD: iNO 群では、有意差はなかったが、右室機能不全の発現率が低下した。iNO 群の方が、人工呼吸器使用期間が短かった（ $p = 0.0077$ ）。                      |

R＝無作為化、C＝対照、DB＝二重盲検、XO＝クロスオーバー、Pr＝プロスペクティブ

本邦で心臓手術時に iNO（販売名、アイノフロー吸入用 800ppm）が適応外使用されていることに基づき、2012 年 7 月 25 日に医薬品医療機器総合機構との正式な協議を実施した。この協議において、欧州の文献に基づいた申請資料に含まれるデータをブリッジングするには、申請追加効能に関する医薬品製造販売承認申請をする前に、特に用法・用量の設定に重点を置いた追加の臨床試験が必要であるという結論に至った。また、追加の臨床試験は、対照群を設けずに実施可能である点と、多様な心臓手術を受ける小児及び成人を対象に含める点で合意が得られた。この臨床試験で設定する評価項目及び症例数については、その後の面談で合意を得た。このような経緯を踏まえ、IK-3001-CVS-301 試験を実施した<sup>27)</sup>。

本邦での追加効能・効果（案）を支持する本申請資料は、2011 年に承認された欧州の申請資料を参考とし、さらに IK-3001-CVS-301 試験で得られた追加データに基づいている。IK-3001-CVS-301 試験の目的は、心臓手術の術前、術中及び術後の肺高血圧について、日本人被験者の 2 つの部分集団〔LVAD 装着術を受けた重度のうっ血性心不全の成人及び肺高血圧を合併する可能性のある先天性心疾患の治療のため手術を要する小児、あるいはグレン手術又はフォンタン手術（フェネストレーションの有無を問わず）を受けた小児患者〕を設定して、iNO の安全性と有効性を評価することであった。先天性心疾患による重度の肺高血圧を有し、術前に iNO を必要とする小児も組み入れられた。本試験は国内の 7 施設で実施し、18 例（小児 12 例及び成人 6 例）が参加した。

本試験では成人患者における mPAP の平均値は、ベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までに 6.0 mmHg 低下した。また、すべての患者で本剤の投与開始から離脱までの mPAP は 25 mmHg 未満であった。小児患者における補正中心静脈圧（CVP）の平均値は、ベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までに 3.1 mmHg 低下した。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比のベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までの変化量は、成人及び小児ともに患者間でばらつきがみられた。平均体血圧のベースラインから最終評価時点までの平均変化量は、成人では 12.0 mmHg、小児では 9.3 mmHg であり、肺循環に対する本剤の選択的効果を示した。成人及び小児のいずれの患者においても、試験期間をとおして、肺高血圧に対するレスキュー薬や予定外の循環補助装置の使用を必要としなかった。

最後に、IK-3001-CVS-301 試験に加えて、欧州の申請資料と医薬品製造販売承認申請資料を比較して不足している情報を補うため、追加の文献検索を実施した。約 170 件の参考文献を添付し、モジュール 5.2 に提示した。

以上の結果から、「成人及び小児に対する心臓手術の術前、術中及び術後における、肺動脈圧の低下、右室機能改善及び肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療」における有効性と安全性が確認されたこと、及び成書等においては疾患や術式、投与時期毎ではなく周術期の肺高血圧に対する一酸化窒素製剤の投与について一纏めにして記載していること、を考慮して、本剤の追加効能・効果（案）を「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」と設定した。

### 1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

##### <両効能共通>

- (1) 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。
- (2) 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していない。
- (3) 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

##### <新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

- (1) 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性

|                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>呼吸不全患者にのみ使用すること。</p> <p>(2) 先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）における安全性及び有効性は確立していない。</p> <p><u>＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞</u></p> <p>(1) 術前投与時の安全性及び有効性は確立していないため、リスク・ベネフィットを勘案し、本剤適用の要否を慎重に判断すること。</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 1.8.2.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

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）に新たな効能・効果（案）（心臓手術の周術期における肺高血圧の改善）を追加するためには、本項の各項目がどの患者集団に当てはまるかを明確に示す必要がある。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意（案）においては＜両効能共通＞、＜新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善＞及び＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞の項目を設けた。

現行添付文書（第3版）「効能・効果に関連する使用上の注意」のうち、「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。」、「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していない。」及び「重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。」は、既承認及び新たな効能・効果（案）の両方に共通することから＜両効能共通＞項においてそれぞれ（1）、（2）、（3）とした。

また、新たな効能・効果（案）の追加に伴い、現行添付文書（第3版）「効能・効果に関連する使用上の注意」のうち、「開心術後の肺高血圧クライ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」を削除した。術後に肺高血圧を発症した患者から、この申請追加効能における有効性及び安全性を支持するデータが得られている。

＜新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善＞項の（1）「本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること」については、肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全（HRF）の新生児についてのみ、臨床所見又は心エコー所見による診断が必要であることからこの項目においた。心臓手術については、临床上、このような手段による診断は行われていない。心臓手術を受ける患者の診断は、一般的に  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比に基づいて行われている。

＜新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善＞項の（2）「先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）における安全性及び有効性は確立していない」については、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ該当することを明確にするためにこの項目においた。追加の効能・効果（案）の「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の対象となる患者には先天性心疾患を有する患者も含まれる<sup>17-19,21-23,25,26)</sup>。

＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞項には、術前投与での検討例がないことから術前投与に対する安全性及び有効性は確立していないことから、「術前投与時の安全性及び有効性は確立していないため、リスク・ベネフィットを勘案し、本剤適用の要否を慎重に判断すること。」を（1）として加えた。

### 1.8.2.3 用法・用量（案）

#### 【用法・用量】

#### 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善:

- 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。

#### **心臓手術の周術期における肺高血圧の改善:**

- 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。

### **1.8.2.3.1 用法・用量（案）の設定根拠**

本邦における用法・用量（案）は、欧州で承認された効能・効果（案）に対する用法・用量に基づいて設定した。

欧州の製品概要（SmPC）の「用法・用量」の項には以下のような記述がある。

INOMax については、従来の補助療法を必ず最適化した後に使用すること。臨床試験では、INOMax は、周術期環境で強心薬及び血管作動薬等他の標準的な治療計画に加えて、投与が行われている。INOMax の投与は、循環動態及び酸素化の綿密な管理下で行うこと。

0～17 歳の患者（新生児、乳幼児、幼児、小児及び青年期患者）

吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 10 ppm とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、20 ppm まで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を 5 ppm に減量する。

12～17 歳に対する推奨用量を裏付ける臨床データは限られている。

成人

吸入用一酸化窒素の投与開始用量は、吸入ガス中 20 ppm とする。低用量で十分な臨床効果が得られない場合、40 ppm まで増量可能とする。最小有効量を投与すべきであり、肺動脈圧及び全身動脈血の酸素化が適切に維持されている場合、用量を 5 ppm に減量する。

吸入用一酸化窒素は速やかに効果を発現し、5～20 分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善が認められる。用いた用量では十分な効果が得られない場合、投与後 10 分以上あけて増量することができる。

一酸化窒素吸入療法実施後 30 分間経過し、明らかな有効性がみられない場合は、本剤の投与中止を検討する。

一酸化窒素吸入療法は、周術期のどの時点においても、肺動脈圧の低下を目的に、開始することができる。臨床試験では通常、一酸化窒素の投与は、心肺バイパスからの離脱前に開始される。周術期では、吸

入用一酸化窒素は 7 日間まで投与されるが、通常の投与時間は 24～48 時間である。

本邦の添付文書（案）の用法・用量は、欧州の SmPC を基に設定した。用法・用量（案）の設定根拠は以下のとおりである。

#### 成人

iNO の用量反応性を検討した試験が海外で数試験（Kieler-Jensen<sup>12)</sup>、Lindberg<sup>28)</sup>、Solina<sup>9),10)</sup>）実施されている。これらの試験で設定された患者の組入れ基準は多様である。これらの臨床試験で最も多く用いられた開始用量は 20 ppm である。

成人における Lindberg による試験<sup>28)</sup>では、冠動脈バイパス術を受けた患者に人工呼吸管理下で FiO<sub>2</sub> 0.3～0.5 で試験用量 2、4、6、8、10、15、20 及び 25 ppm の NO を 6～10 分間吸入させた。吸入開始時の患者の PAP は、PAH として一般的に定義されている値より概ね低かったため、明らかな用量効果関係はみられなかった。Kieler-Jensen<sup>12)</sup>は、心臓移植候補者における PVR の上昇による中心血行動態及び右心室機能への iNO（20、40、及び 80 ppm）の効果を評価した。吸入された NO によって、平均動脈圧、平均 PAP、心拍出量、心拍数、SVR、又は右心室機能の明らかな変化を生じなかった。しかし、肺動脈楔入圧、経肺圧較差、PVR はすべて、iNO 20 ppm によって明らかに変化した。iNO をさらに高用量投与してもそれ以上の効果は認められなかった。Solina らによる試験（2000<sup>10)</sup>及び 2001<sup>9)</sup>）では、用量範囲 10～40 ppm で検討された。2000 年に報告された試験<sup>10)</sup>では 40 ppm で右室駆出率の改善が示され、心拍出量増加に関して特に有効な用量は 40 ppm であることが確認された。しかし、2001 年に報告された試験<sup>9)</sup>では決定的な結果は得られなかった。数種類の用量を実際に比較した試験で、適切な用量に関する評価を可能とするものは比較的少ないが、20～40 ppm の用量を用いた臨床成績は十分得られている。一般に、iNO の投与量は、最小有効量を把握した後、常に各患者の個々の臨床的反応をみながら漸増する必要がある。投与に際しては臨床効果と副作用のリスクの両方を考慮しなければならない。確実に安全に使用するためには、メトヘモグロビン（MetHb）濃度も考慮しなければならない。iNO を 40 ppm までの用量で投与した試験では、MetHb 濃度の上昇はほとんど報告されていない。

本邦で実施した主要な試験である IK-3001-CVS-301 試験<sup>27)</sup>では、前述の用法・用量を支持する結果が得られた。IK-3001-CVS-301 試験では最大用量の 40 ppm の投与を受けた成人患者はいなかった。この理由は、40 ppm の用量は 20 ppm 用量で反応しない患者に用いる計画であったが、いずれの患者も 20 ppm 用量で反応したので増量する必要がなかったためである。しかし、(1) 欧州では 40 ppm の用量が承認されて広く使用されており、(2) 上記のとおり文献でも支持されていること、及び (3) MetHb 濃度の上昇はほとんど報告されなかったことから、成人の最大用量を 40 ppm として設定した。

#### 小児

小児試験（Day ら<sup>19)</sup>、Goldmann ら<sup>22)</sup>、Stocker ら<sup>23)</sup>、Kirbas ら<sup>25)</sup>、Loukanov ら<sup>26)</sup>）では、通常、iNO は 10～20 ppm の低用量で検討されている。臨床的評価項目を設定した試験では、臨床効果として主にリアルタイムで継続的にモニタリングする中心血行動態及び酸素化への影響に基づいて用量が調整されている。Miller らによる小児試験<sup>17)</sup>では、固定用量として 10 ppm を二重盲検法で投与した。

本邦で実施した主要な試験である IK-3001-CVS-301 試験<sup>27)</sup>では、小児においても提案の用法・用量を支持する結果が得られた。加えて、欧州でも同じ用法・用量が使用されていることから、提案の用法・用量を設定した。

### 1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

##### <両効能共通>

- (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、アイノフローDS 又はアイノベント／アイノフローDS 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) 本剤の吸入濃度は、小児では 20 ppm、成人では 40 ppm を超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素（NO<sub>2</sub>）濃度増加の危険性が増加する。
- (3) 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。

##### <新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>

- (1) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度（F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>）は 1.0 である。
- (2) 吸入開始後 4 時間以降に動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）>60 mmHg 又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）>92%になれば本剤の吸入濃度を 5 ppm に減量していく。
- (3) F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> を減量し、F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>=0.4～0.6 で PaO<sub>2</sub>>70 mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5 ppm で維持する。
- (4) 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 FiO<sub>2</sub> を 0.1 増量してもよい。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO<sub>2</sub> 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 5 ppm で再開し、12～24 時間後に本治療の中止を再考すること。

##### <心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>

- (1) 本剤の効果は速やかに発現し、投与後 5～20 分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後 10 分間以上あけて、増量することができる。本剤投与後 30 分間経過し、血行動態や酸素化の改善がみられない場合は、本剤の投与中止を検討すること。
- (2) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm で血行動態及び酸素化が安定している場合、12 時間毎に離脱を試みること。

#### 1.8.2.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意（案）の各注意事項が、既承認の効能・効果あるいは新たな効能・効果（案）のどの患者集団に当てはまるかを明確に示すために、<両効能共通>、<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>及び<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>の項目を設けた。

<両効能共通>項には両効能に共通の注意事項をおき、（1）及び（2）については記載内容の整備を行った。

<新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善>項には、既承認の効能・効果の患者にのみ関連する注意事項をおいた。

<心臓手術の周術期における肺高血圧の改善>には、新たな効能・効果（案）の患者に関する注意事項をおいた。

### 1.8.2.5 使用上の注意（案）と設定根拠

| 使用上の注意（案）の記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                  |                         | 設定根拠                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b><br><u>生命維持のために右－左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者〔右－左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。〕</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                  |                         | 生命維持のために体循環が右－左シャントに完全に依存している患者と、右－左シャントを有していても生命維持に必要な血行動態が維持されている患者では、血行動態管理法及び治療法が異なる。後者の患者が本剤投与の禁忌にならないことを明確に示すために追加した。                                                      |
| <b>【使用上の注意】</b><br><b>1. 重要な基本的注意</b><br>(1) 本剤は、 <u>肺高血圧の治療に十分な経験を持つ医師が使用すること。投与に際しては緊急時に十分な措置ができる医療機関で行うこと。</u><br>(2) <u>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療において、本剤の使用によっても酸素化の改善が認められない場合は、体外式膜型人工肺（ECMO）等の救命療法を考慮すること。</u><br>(3) 本剤の効果を最大限に発揮するため、十分な呼吸循環管理等を行うこと。<br>(4) 離脱の際には、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO <sub>2</sub> 濃度、PaO <sub>2</sub> 、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、 <u>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療の場合、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。</u><br>(5) <u>心臓手術の周術期における肺高血圧の治療の場合、本剤による治療は、循環動態及び酸素化の緻密なモニタリング下で行うこと。</u> |                                                                  |                         | (1) 現行の効能・効果及び追加の効能・効果（案）に関連する注意事項を明確化するための変更<br>(2) 新生児の HRF 患者にのみ関連する注意事項を明確化するための変更<br>(3) 変更なし<br>(4) 新生児の HRF 患者にのみ関連する注意事項を明確化するための変更<br>(5) 本剤の効果をこれらのパラメータのモニタリングで評価するため |
| <b>2. 相互作用</b><br>併用注意（併用に注意すること）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                  |                         | 変更なし                                                                                                                                                                             |
| 薬剤名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 臨床症状・処置方法                                                        | 機序・危険因子                 |                                                                                                                                                                                  |
| 低酸素性呼吸不全の治療に用いられNOを供給する薬剤<br>・ニトロプルシドナトリウム<br>・ニトログリセリン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | これらの薬剤との併用により、血中MetHb濃度が増加し、血液の酸素運搬能が低下する可能性がある。併用する場合、血中MetHb濃度 | 相加作用により血中MetHb濃度を増加させる。 |                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ・スルフォ<br>ンアミド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | を十分観察す<br>ること。 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3. 副作用</b><br><b>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改<br/>善：</b><br>国内：<br>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全<br>患者を対象に実施した臨床試験（INOT12<br>試験）において、安全性解析対象例 11 例<br>中、副作用は認められなかった。<br>海外：<br>新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした<br>臨床試験（CINRGI 及び INO-01/02 試験）に<br>において、安全性解析対象例 224 例中 85 例に<br>副作用が認められた。主な副作用は、血小<br>板減少症 19 例（8.5%）、メトヘモグロビ<br>ン血症 15 例（6.7%）、低カリウム血症 10<br>例（4.5%）、ビリルビン血症 8 例<br>（3.6%）、痙攣 8 例（3.6%）、無気肺 8 例<br>（3.6%）及び低血圧 7 例（3.1%）であつ<br>た。 |                |  | 変更なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：</b><br>国内：<br><u>心臓手術の周術期における肺高血圧を有す<br/>           る小児患者（12 例）及び成人患者（6 例）<br/>           を対象に実施した臨床試験（IK-3001-CVS-<br/>           301 試験）において、3 例に 4 件（出血、気<br/>           胸、血液量減少症、血中ブドウ糖増加）の<br/>           副作用が認められた。</u>                                                                                                                                                                       |                |  | IK-3001-CVS-301 試験では、治験責任<br>医師が治験薬との因果関係を「関連あ<br>るかもしれない」と判断した有害事象<br>が、3 例に 4 件（出血、気胸、血液量<br>減少症、血中ブドウ糖増加）認められ<br>た。治験責任医師はこの 4 件の有害事<br>象について、主にこの患者母集団に適<br>用されない既存適応の情報に基づいた<br>判断をし、治験薬と「関連あるかもし<br>れない」と分類した。同試験では、治<br>験薬の因果関係を「関連なし」「関連<br>あるかもしれない」「多分関連あり」<br>の分類で評価した。本添付文書（案）<br>では、「多分関連あり」及び「関連あ<br>るかもしれない」と判断された有害事<br>象 4 件を「副作用」として記載した。 |
| <b>(1) 重大な副作用</b><br><b>メトヘモグロビン血症：</b> 本剤投与中にメト<br>ヘモグロビン血症があらわれることがあ<br>るので、このような場合には、減量又は投与<br>を中止するなど適切な処置を行うこと。<br>[「適用上の注意」の項参照]<br><b>徐脈：</b> 本剤投与中に徐脈がときにあらわれ<br>ることがある（2 例/224 例、0.9% <sup>注</sup> ）ので、<br>このような場合は、減量又は投与を中止す<br>るなど適切な処置を行うこと。                                                                                                                                                                   |                |  | 変更なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                 |                                                        |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|------|
| <p><b>心停止</b>：本剤投与中に心停止がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%<sup>注</sup>）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>重篤なビリルビン血症</b>：本剤投与中に重篤なビリルビン血症がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%<sup>注</sup>）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>気胸</b>：本剤投与中に気胸がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%<sup>注</sup>）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> |                                 |                                                        |      |
| <p>(2) <b>その他の副作用</b><br/>本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                 |                                                        | 変更なし |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1～10%未満 <sup>注</sup>            | 1%未満 <sup>注</sup>                                      |      |
| 一般全身障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 | 発熱<br>全身性浮腫<br>多臓器不全<br>過量投与<br>周産期障害                  |      |
| 心臓・血管系障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 徐脈<br>高血圧症<br>低血圧               | 不整脈<br>二段脈<br>心血管障害<br>心停止<br>出血<br>頻脈                 |      |
| 消化器系障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 | 胆汁うっ滞性<br>黄疸<br>胃腸障害<br>吐血<br>メレナ<br>胃潰瘍<br>嘔吐         |      |
| 血液・リンパ球障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 白血球増加症<br>メトヘモグロビン血症<br>血小板減少症  | 貧血<br>凝固障害<br>白血球減少症<br>血小板血症                          |      |
| 代謝・栄養障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ビリルビン血症<br>浮腫<br>高血糖<br>低カリウム血症 | アシドーシス<br>高カルシウム血症<br>高カリウム血症<br>低カルシウム血症<br>低マグネシウム血症 |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |                                                  |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              | 低ナトリウム血症<br>NPN（非蛋白性窒素）増加                        |      |
| 神経系障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 痙攣           | 脳出血<br>脳梗塞<br>脳血管障害<br>高血圧<br>頭蓋内出血              |      |
| 呼吸器系障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 無気肺<br>低酸素血症 | 喘息<br>過換気<br>肺障害<br>肺水腫<br>肺出血<br>胸水<br>気胸<br>喘鳴 |      |
| 皮膚・付属器官障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              | 発疹                                               |      |
| 特殊感覚障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | ろう<br>耳の障害<br>聴覚過敏<br>網膜障害                       |      |
| 泌尿・生殖器官障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 血尿           | 腎尿細管壊死                                           |      |
| 注：頻度については海外臨床試験（CINRG1 及び INO-01/02 試験）より算出した。                                                                                                                                                                                                                                                                |              |                                                  |      |
| 4. 高齢者への投与<br>高齢者に対する安全性は確立していない。                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                                                  | 変更なし |
| 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない。                                                                                                                                                                                                                                                               |              |                                                  | 変更なし |
| 6. 小児等への投与<br><u>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：</u><br>国内臨床試験では、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）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について試験が行われた。海外臨床試験では、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）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について、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）の新生児について試験が行われた。<br><u>心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：</u> |              |                                                  |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <p><u>国内臨床試験では、10 歳以下の心臓手術を受ける小児患者について試験が行われた。</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>IK-3001-CVS-301 試験では 10 歳以下の年齢範囲の小児患者 12 例を対象に検討された。</p> |
| <p><b>7. 過量投与</b><br/>過量投与により血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度が増加することがある。[「適用上の注意」の項参照]<br/>血中 MetHb 濃度の増加により血液の酸素運搬能が低下する。吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>変更なし</p>                                                 |
| <p><b>8. 適用上の注意</b><br/>(1) 本剤は、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度、PaO<sub>2</sub>、血中 MetHb 濃度をモニターしながら投与すること。<br/>(2) 血中 MetHb 濃度は、本剤吸入開始後 1 時間以内に測定し、以降 12 時間以内は頻回に測定すること。また、24 時間以降は少なくとも 1 日毎に測定すること。<br/>(3) 本剤の吸入濃度は吸気回路の患者近位で測定すること。吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度及び吸気中酸素濃度についても同じ場所でアラームがついたモニタリング装置を用いて測定すること。<br/>(4) 血中 MetHb 濃度が 2.5%を超える場合は、本剤吸入濃度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミン C、メチレンブルー又は輸血で対処すること。<br/>(5) 吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度は、可能な限り定常状態において 0.5 ppm 未満を維持すること。濃度が 0.5 ppm を超えた場合は、一酸化窒素ガス管理システムを点検し、原因を精査すること。可能であれば本剤又は FiO<sub>2</sub> を減量すること。<br/>(6) 本剤治療の不慮の中断を避け、適時に交換できるように本剤の容器残圧を表示し、予備の薬剤を用意しておくこと。吸引、患者の搬送及び救急蘇生法などの用手換気でも本剤を使用できるようにしておくこと。<br/>(7) NO<sub>2</sub> の吸入を防ぐため、使用開始時には必ず圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システム等の中の空気を本剤で置換すること。圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システムの使用にあたっては、それぞれの取扱説明書や添付文書を参照すること。<br/>(8) 停電や一酸化窒素ガス管理システムの故障に備え、補助発電機による電力供給や予備の医療機器が利用できるようにしておくこと。</p> | <p>変更なし</p>                                                 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 生後 4 週から 18 歳までの特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症、先天性心疾患の患者を対象とした海外臨床試験において、左心不全の既往のある患者では、肺水腫等を伴う心不全が発症するおそれがあると報告されている。</p> <p>(2) ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告されている。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ける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。</p> <p>(3) 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000 ppm で有意な復帰変異体数の増加がみられ、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では 1,650 ppm 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した。また、マウスリンフォーマ TK 試験では、4.23 mM（2,062 ppm）以上で濃度依存性のある突然変異頻度の増加がみられた。</p> | <p>変更なし</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|

### 1.8.3 参考文献

- 1) MacKnight B, Martinez E, Simon B. Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Jun;12(2):91-6.
- 2) McLaughlin V, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
- 3) Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005 Aug;31(8):1029-41.
- 4) Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 2005 Mar-Apr;20(2):171-6.
- 5) Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, Lavalle C, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Feb;7(2):119-23.
- 6) Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, Vassalle C, De Filippis R, Kacila M, Farneti PA, et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jan;127(1):44-50.
- 7) Schmid E, Bürki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999 Nov;89(5):1108-15.
- 8) Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Jun;22(3):406-13.
- 9) Solina A, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth*. 2001 Jun;13(4):281-6.
- 10) Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000 Feb;14(1):12-7.
- 11) Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation*. 2001 Aug 27;72(4):638-41.
- 12) Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelöv B, Wennmalm A, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant*. 1994 May-Jun;13(3):366-75.
- 13) Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwöger M, Sessler DI, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E(1) during heart transplantation. *Anesth Analg*. 2000 Mar;90(3):523-30.

- 14) Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, Croitoru M, Myers TJ, Radovancevic R, et al. Nitric oxide versus prostaglandin E1 for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Jun;24(6):690-5.
- 15) Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1998 Feb;65(2):340-5.
- 16) Potapov E, Meyer D, Swaminathan M, Ramsay M, El Banayosy A, Diehl C, et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Aug;30(8):870-8.
- 17) Miller O, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet*. 2000 Oct 28;356(9240):1464-9.
- 18) Russell I, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M, et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg*. 1998 Jul;87(1):46-51.
- 19) Day R, Hawkins JA, McGough EC, Crezé KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jun;69(6):1907-12; discussion 1913.
- 20) Morris K, Beghetti M, Petros A, Adatia I, Bohn D. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(8):2974-8.
- 21) Cai J, Su Z, Shi Z, Zhou Y, Xu Z, Xu Z, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg*. 2008 Sep;86(3):882-8; discussion 882-8.
- 22) Goldman A, Delius R, Deanfield J, Macrae D. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1995 Aug;60(2):300-5; discussion 306.
- 23) Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2003 Nov;29(11):1996-2003.
- 24) Barst RJ, Agnoletti G, Fraisse A, Baldassarre J, Wessel DL, NO Diagnostic Study Group. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2010 Jul;31(5):598-606.
- 25) Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Gürer O, Isik O. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. *Cardiol J*. 2012;19(4):387-94.
- 26) Loukanov T, Bucsenes D, Springer W, Sebening C, Rauch H, Roesch E, et al. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Res Cardiol*. 2011 Jul;100(7):595-602.
- 27) IK-3001-CVS-301 Clinical Study Report.

- 28) Lindberg L, Larsson A, Steen S, Olsson SG, Nordström L. Nitric oxide gives maximal response after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1994 Apr;8(2):182-7.

アイノフロー吸入用 800ppm  
(一酸化窒素)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書  
に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

アイノ セラピューティックス  
エルエルシー (米国)

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社

## 目次

|       |                 |   |
|-------|-----------------|---|
| 1.9   | 一般的名称に係る文書..... | 2 |
| 1.9.1 | JAN.....        | 2 |

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

本薬の一般的名称（JAN）は医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 17 年 6 月 23 日付薬食審査発第 0623001 号により通知された。

（日本名）一酸化窒素

（英名）Nitric Oxide

薬食審査発第 0623001 号

平成 17 年 6 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方御配慮願います。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN

（ただし、今後、INNとの整合が図られる可能性のある物質）

別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN又はISO規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JANに収載すべきとされたもの



薬食審査発第 0623001 号

平成 17 年 6 月 23 日

特許庁審査業務部商標課長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方御配慮願います。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN

（ただし、今後、INNとの整合が図られる可能性のある物質）

別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN又はISO規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JANに収載すべきとされたもの

(別表 1)

登録番号 : 16-1-A1

JAN (日本名) : 一酸化窒素

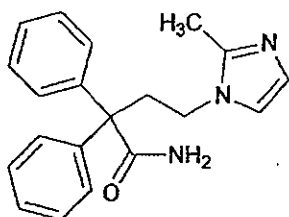
JAN (英名) : Nitric Oxide

構造式なし

登録番号 : 16-2-A1

JAN (日本名) : イミダフェナシン

JAN (英名) : Imidafenacin

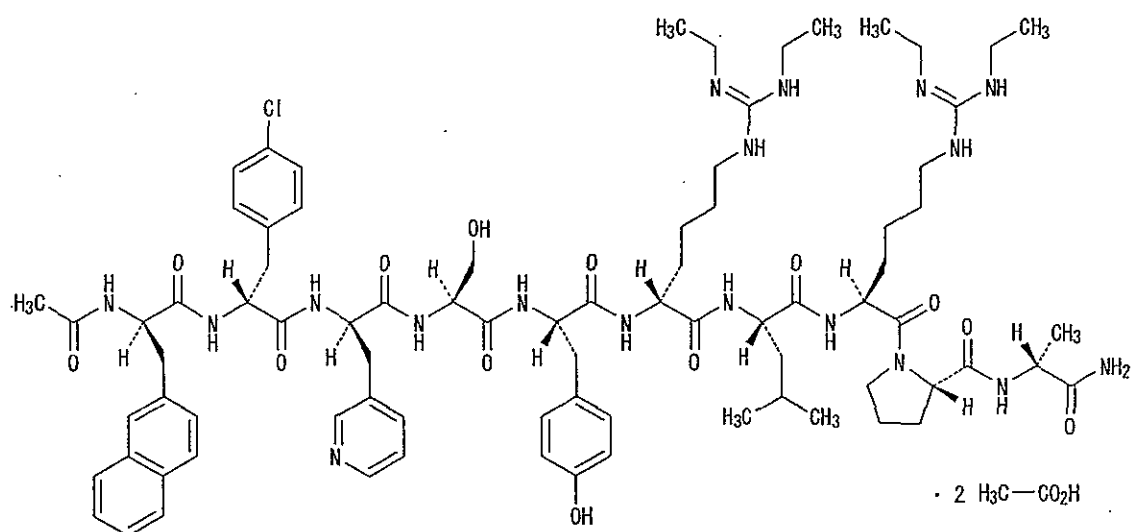


(別表 2)

登録番号 : 16-2-B2

JAN (日本名) : ガニレリクス酢酸塩

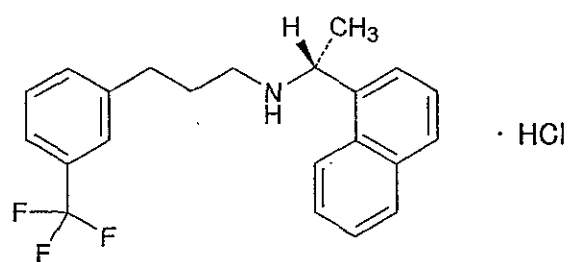
J A N (英名) : Ganirelix Acetate



登録番号 : 16-2-B3

JAN (日本名) : シナカルセト塩酸塩

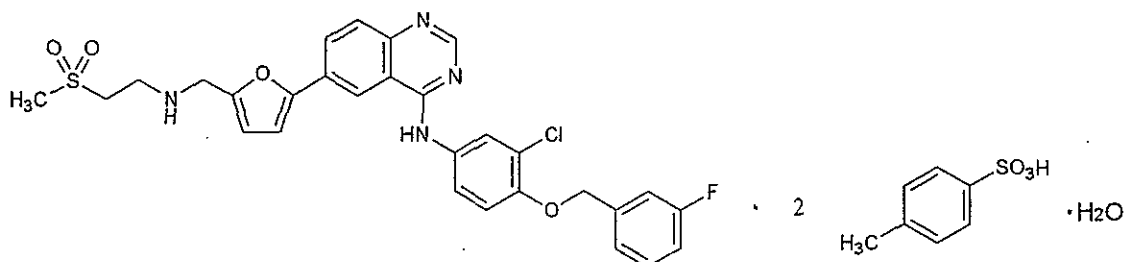
J A N (英名) : Cinacalcet Hydrochloride



登録番号 : 16-2-B4

JAN (日本名) : ラパチニブトシル酸塩水和物

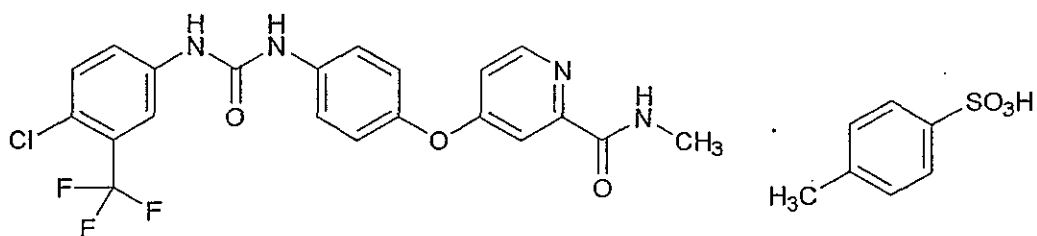
JAN (英名) : Lapatinib Tosilate Hydrate



登録番号 : 16-2-B5

JAN (日本名) : ソラフェニブトシル酸塩

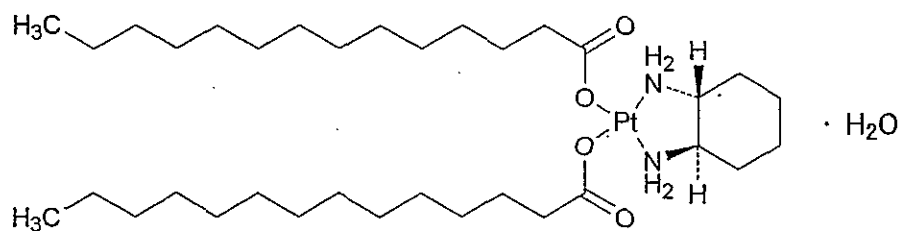
JAN (英名) : Sorafenib Tosilate



登録番号 : 16-2-B6

JAN (日本名) : ミリプラチン水和物

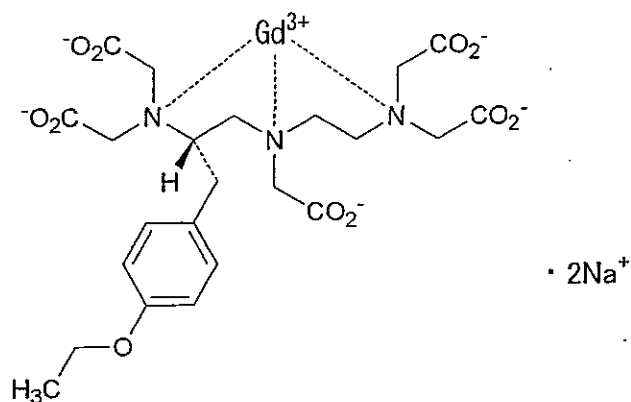
JAN (英名) : Miriplatin Hydrate



登録番号 : 16-2-B7

JAN (日本名) : ガドキセト酸ナトリウム

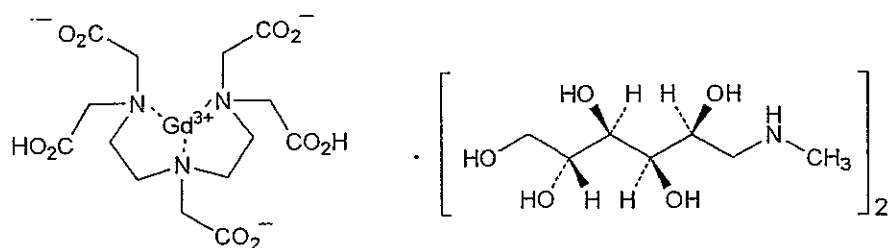
JAN (英名) : Gadoxetate Sodium



登録番号 : 16-2-B8

JAN (日本名) : ガドペンテト酸ジメグルミン

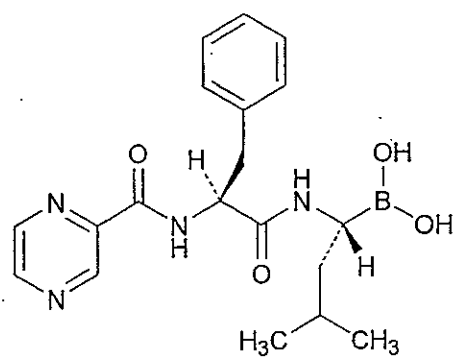
JAN (英名) : Gadopentetate Dimeglumine



登録番号 : 16-3-B1

JAN (日本名) : ボルテゾミブ

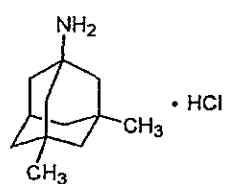
JAN (英名) : Bortezomib



登録番号 : 16-3-B3

JAN (日本名) : メマンチン塩酸塩

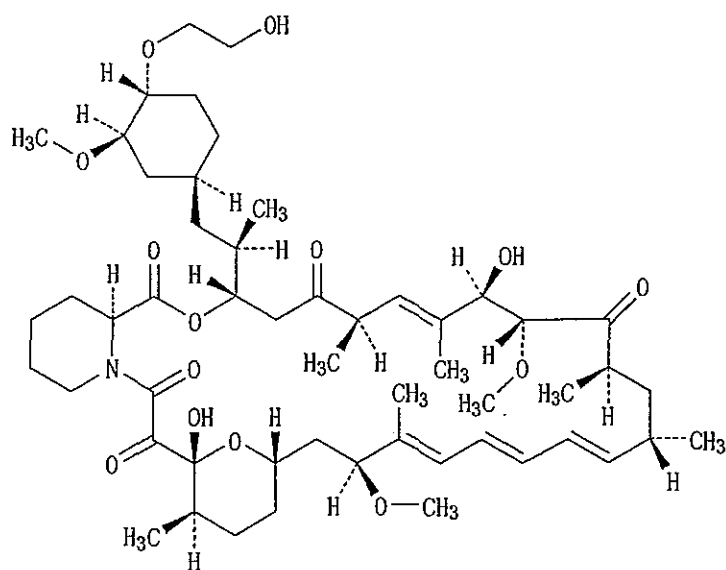
JAN (英名) : Memantine Hydrochloride



登録番号 : 16-3-B4

JAN (日本名) : エベロリムス

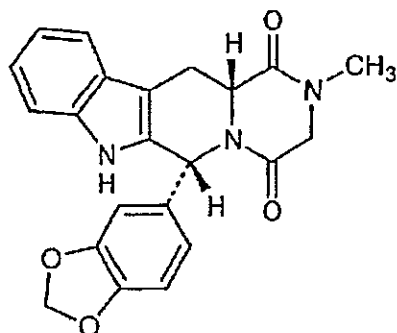
JAN (英名) : Everolimus



登録番号 : 16-3-B5

JAN (日本名) : タダラフィル

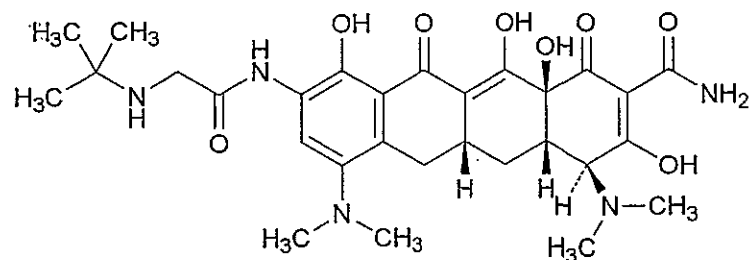
JAN (英名) : Tadalafil



登録番号 : 16-3-B6

JAN (日本名) : チゲサイクリン

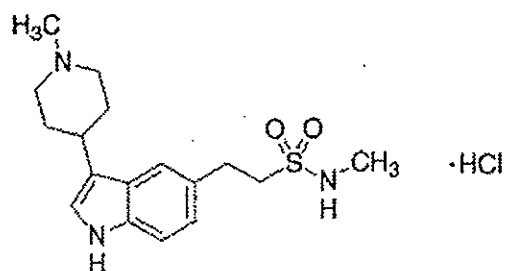
JAN (英名) : Tigecycline



登録番号 : 16-3-B7

JAN (日本名) : ナラトリプタン塩酸塩

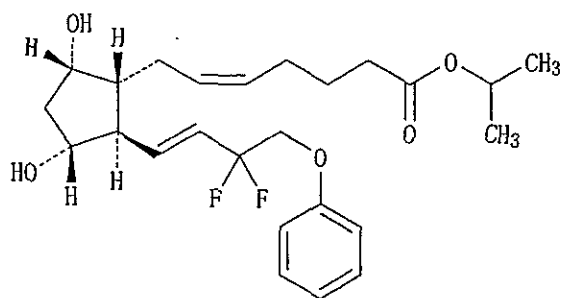
JAN (英名) : Naratriptan Hydrochloride



登録番号 : 16-3-B8

JAN (日本名) : タフルプロスト

JAN (英名) : Tafluprost





アイノフロー吸入用 800ppm  
(一酸化窒素)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書  
に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アイノ セラピューティックス  
エルエルシー (米国)

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社

## 目次

|      |                        |   |
|------|------------------------|---|
| 1.10 | 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ..... | 2 |
|------|------------------------|---|

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|-------|-------------|--|-------------|-------|--|--|--|--|-------|---------|--|--|--|--|-----|---------|--|--|--|--|-----|------|------|-----|------|------|--|-----------|--|-------|-------|--|-----|-----|----|--------|----|-------------|-----|------|----|--------|----|-------------|
| 化学名・別名       | 一酸化窒素                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 構 造 式        | ・ N=O ・                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 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        | <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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 劇薬等の指定       | 劇薬、処方せん医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 市販名及び有効成分・分量 | 市販名：アイノフロー吸入用800ppm<br>原体：一酸化窒素<br>製剤：アイノフロー吸入用800ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 毒 性          | <p>急性</p> <table><tr><td>概略の致死量（ppm）</td><td colspan="5">6時間吸入</td></tr><tr><td>ラット♂♀</td><td colspan="5">300 ppm</td></tr><tr><td>イヌ♂</td><td colspan="5">640 ppm</td></tr></table> <p>亜急性</p> <table><tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr><tr><td></td><td>(1日6時間吸入)</td><td></td><td>(ppm)</td><td>(ppm)</td><td></td></tr><tr><td>ラット</td><td>7日間</td><td>吸入</td><td>80～500</td><td>80</td><td>メトヘモグロビンの形成</td></tr><tr><td>ラット</td><td>28日間</td><td>吸入</td><td>40～250</td><td>80</td><td>メトヘモグロビンの形成</td></tr></table> |      |        |       |             |  | 概略の致死量（ppm） | 6時間吸入 |  |  |  |  | ラット♂♀ | 300 ppm |  |  |  |  | イヌ♂ | 640 ppm |  |  |  |  | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 | 無毒性量 | 主な所見 |  | (1日6時間吸入) |  | (ppm) | (ppm) |  | ラット | 7日間 | 吸入 | 80～500 | 80 | メトヘモグロビンの形成 | ラット | 28日間 | 吸入 | 40～250 | 80 | メトヘモグロビンの形成 |
| 概略の致死量（ppm）  | 6時間吸入                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| ラット♂♀        | 300 ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| イヌ♂          | 640 ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 動物種          | 投与期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 投与経路 | 投与量    | 無毒性量  | 主な所見        |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
|              | (1日6時間吸入)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      | (ppm)  | (ppm) |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| ラット          | 7日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 吸入   | 80～500 | 80    | メトヘモグロビンの形成 |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| ラット          | 28日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 吸入   | 40～250 | 80    | メトヘモグロビンの形成 |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 副 作 用        | <p>国内：</p> <p>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験（INOT12 試験）において、安全性解析対象例11 例中、副作用は認められなかった。</p> <p>海外：</p> <p>新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験（CINRGI及びINO-01/02 試験）において、安全性解析対象例224 例中85 例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症19 例（8.5%）、メトヘモグロビン血症15 例（6.7%）、低カリウム血症10 例（4.5%）、ビリルビン血症8 例（3.6%）、痙攣8 例（3.6%）、無気肺8 例（3.6%）及び低血圧7 例（3.1%）であった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 会 社          | アイノ セラピューティックス エルエルシー（米国）<br>選任製造販売業者 エア・ウォーター株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |        |       |             |  |             |       |  |  |  |  |       |         |  |  |  |  |     |         |  |  |  |  |     |      |      |     |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |

## [追加]

| 化学名・別名       | 一酸化窒素                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |        |       |             |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|-------|-------------|------|------|--|-----------|--|-------|-------|--|-----|-----|----|--------|----|-------------|-----|------|----|--------|----|-------------|
| 構 造 式        | $\cdot \text{N}=\text{O} \cdot$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |        |       |             |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 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<br>心臓手術の周術期における肺高血圧の改善                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |        |       |             |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 用法・用量        | <u>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：</u> <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> <u>心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：</u> <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><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> |      |        |       |             |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 劇薬等の指定       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |        |       |             |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 市販名及び有効成分・分量 | 市販名：アイノフロー吸入用800 ppm<br>原体：一酸化窒素<br>製剤：アイノフロー吸入用800 ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |        |       |             |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| 毒 性          | 急性<br>概略の致死量（ppm） <span style="float:right">6時間吸入</span><br>ラット♂♀ <span style="float:right">300 ppm</span><br>イヌ♂ <span style="float:right">640 ppm</span><br>亜急性<br><table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr><tr><td></td><td>(1日6時間吸入)</td><td></td><td>(ppm)</td><td>(ppm)</td><td></td></tr><tr><td>ラット</td><td>7日間</td><td>吸入</td><td>80～500</td><td>80</td><td>メトヘモグロビンの形成</td></tr><tr><td>ラット</td><td>28日間</td><td>吸入</td><td>40～250</td><td>80</td><td>メトヘモグロビンの形成</td></tr></table>                                                                                     | 動物種  | 投与期間   | 投与経路  | 投与量         | 無毒性量 | 主な所見 |  | (1日6時間吸入) |  | (ppm) | (ppm) |  | ラット | 7日間 | 吸入 | 80～500 | 80 | メトヘモグロビンの形成 | ラット | 28日間 | 吸入 | 40～250 | 80 | メトヘモグロビンの形成 |
| 動物種          | 投与期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 投与経路 | 投与量    | 無毒性量  | 主な所見        |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
|              | (1日6時間吸入)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      | (ppm)  | (ppm) |             |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| ラット          | 7日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 吸入   | 80～500 | 80    | メトヘモグロビンの形成 |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |
| ラット          | 28日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 吸入   | 40～250 | 80    | メトヘモグロビンの形成 |      |      |  |           |  |       |       |  |     |     |    |        |    |             |     |      |    |        |    |             |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副 作 用 | <p><b><u>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善</u></b></p> <p>国内：<br/>新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験（INOT12 試験）において、安全性解析対象例11 例中、副作用は認められなかった。</p> <p>海外：<br/>新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験（CINRGI及びINO-01/02 試験）において、安全性解析対象例224 例中85 例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症19 例（8.5%）、メトヘモグロビン血症15 例（6.7%）、低カリウム血症10 例（4.5%）、ビリルビン血症8 例（3.6%）、痙攣8 例（3.6%）、無気肺8 例（3.6%）及び低血圧7 例（3.1%）であった。</p> <p><b><u>心臓手術の周術期における肺高血圧の改善</u></b></p> <p><u>国内：</u><br/><u>心臓手術の周術期における肺高血圧を有する 小児患者（12例）及び成人患者（6例）を対象に実施した臨床試験（IK-3001-CVS-301試験）において、3例に4件（出血、気胸、血液量減少症、血中ブドウ糖増加）の副作用が認められた。</u></p> |
| 会 社   | <p>アイノ セラピューティックス エルエルシー（米国）<br/>選任外国製造医薬品等製造販売業者 エア・ウォーター株式会社<br/>製剤：輸入</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

（追加箇所に下線を付記）

アイノフロー吸入用 800ppm  
(一酸化窒素)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書  
に関する情報

1.12 添付資料一覧

アイノ セラピューティックス  
エルエルシー (米国)

選任外国製造医薬品等製造販売業者  
エア・ウォーター株式会社

## 目次

|      |              |   |
|------|--------------|---|
| 1.12 | 添付資料一覧 ..... | 2 |
|------|--------------|---|

## 1.12 添付資料一覧



## 1.12 添付資料一覧

| 添付資料番号                                | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報告書の種類<br>(国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考<br>の別 |
|---------------------------------------|------|----|--------|--------|-------------------|-----|-------------|
| 第3部 品質に関する文書                          |      |    |        |        |                   |     |             |
|                                       | 該当なし | -  | -      | -      | -                 | -   | -           |
| 第4部 非臨床試験報告書                          |      |    |        |        |                   |     |             |
|                                       | 該当なし | -  | -      | -      | -                 | -   | -           |
| 第5部 臨床試験報告書                           |      |    |        |        |                   |     |             |
| 5.2 全臨床試験一覧表                          |      |    |        |        |                   |     |             |
| 5.3 臨床試験報告書                           |      |    |        |        |                   |     |             |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書                      |      |    |        |        |                   |     |             |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書          |      |    |        |        |                   |     |             |
|                                       | 該当なし | -  | -      | -      | -                 | -   | -           |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書      |      |    |        |        |                   |     |             |
|                                       | 該当なし | -  | -      | -      | -                 | -   | -           |
| 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 |      |    |        |        |                   |     |             |
|                                       | 該当なし | -  | -      | -      | -                 | -   | -           |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書            |      |    |        |        |                   |     |             |

|                                  |      |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書     |      |   |   |   |   |   |   |
| 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書              |      |   |   |   |   |   |   |
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書         |      |   |   |   |   |   |   |
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書        |      |   |   |   |   |   |   |
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書            |      |   |   |   |   |   |   |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK 及び初期忍容性試験報告書 |      |   |   |   |   |   |   |
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書     |      |   |   |   |   |   |   |
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書        |      |   |   |   |   |   |   |
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書        |      |   |   |   |   |   |   |
|                                  | 該当なし | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書          |      |   |   |   |   |   |   |

|                                   |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|------------------------------------|----|------|----|
|                                   | 該当なし                                                                                                                                                                                              | -                    | -          | -                                  | -  | -    | -  |
| 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書            |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
|                                   | 該当なし                                                                                                                                                                                              | -                    | -          | -                                  | -  | -    | -  |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書    |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
| 5.3.4.2-1                         | INOT22: Comparison of supplemental Oxygen and Nitric Oxide for Inhalation Plus Oxygen in the Evaluation of the Reactivity of the Pulmonary Vasculature During Acute Pulmonary Vasodilator Testing | INO Therapeutics LLC | 20 -<br>20 | US, France, Spain, Netherlands, UK | 外国 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書               |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書      |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
| 5.3.5.1-1                         | INOT41: The Effects of Nitric Oxide for Inhalation During Left Ventricular Assist Device (LVAD) Implantation                                                                                      | INO Therapeutics LLC | 20 -<br>20 | US, Germany                        | 外国 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書                  |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
| 5.3.5.2-1                         | 心臓手術に関連した肺高血圧の日本人被験者に対するIK-3001 (吸入用一酸化窒素) の安全性および有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験 (IK-3001第III相試験)                                                                                                          | INO Therapeutics LLC | 20 -<br>20 | Japan                              | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書        |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
|                                   | 該当なし                                                                                                                                                                                              | -                    | -          | -                                  | -  | -    | -  |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書                 |                                                                                                                                                                                                   |                      |            |                                    |    |      |    |
|                                   | 該当なし                                                                                                                                                                                              | -                    | -          | -                                  | -  | -    | -  |

|                       |                                                                     |                      |   |   |    |      |    |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------|---|---|----|------|----|
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 |                                                                     |                      |   |   |    |      |    |
| 5.3.6-1               | PSUR (Reporting Period: 01 August 2001 - 31 January 2002)           | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-2               | Bridging Report (Reporting Period: 01 February 2002 - 23 June 2002) | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-3               | PSUR (Reporting Period: 24 June 2002 - 23 December 2002)            | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-4               | PSUR (Reporting Period: 24 December 2002 - 23 June 2003)            | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-5               | PSUR (Reporting Period: 24 June 2003 - 23 December 2003)            | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-6               | PSUR (Reporting Period: 24 December 2003 - 23 December 2004)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-7               | PSUR (Reporting Period: 24 December 2004 - 23 December 2005)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-8               | PSUR (Reporting Period: 24 December 2005 - 23 December 2008)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-9               | PSUR (Reporting Period: 24 December 2008 - 23 December 2009)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-10              | PSUR (Reporting Period: 24 December 2009 - 23 December 2010)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-11              | PSUR (Reporting Period: 24 December 2010 - 23 December 2011)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-12              | PSUR (Reporting Period: 24 December 2011 - 23 December 2012)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-13              | PSUR (Reporting Period: 24 December 2012 - 23 December 2013)        | INO Therapeutics LLC | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-14              | 医師への聴き取り調査集計結果                                                      | -                    | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.6-15              | 特定使用成績調査結果                                                          | -                    | - | - | -  | 社内資料 | -  |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録  |                                                                     |                      |   |   |    |      |    |
| 5.3.7.1               | Patient Data Listings                                               | -                    | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |

|          |                                                                                                              |                         |   |   |    |                                                                              |    |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---|---|----|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3.7.2  | AE Listings                                                                                                  | -                       | - | - | 国内 | 社内資料                                                                         | 評価 |
| 5.3.7.3  | SAE Listings                                                                                                 | -                       | - | - | 国内 | 社内資料                                                                         | 評価 |
| 5.4 参考文献 |                                                                                                              |                         |   |   |    |                                                                              |    |
| 5.4-1    | 成人先天性心疾患診療ガイドライン（2011年改訂版）                                                                                   | -                       | - | - | 国内 | 日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本産科婦人科学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会合同研究班報告                          | -  |
| 5.4-2    | 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第3版；IV吸入麻酔薬-一酸化窒素                                                                          | -                       | - | - | 国内 | 日本麻酔科学会                                                                      | -  |
| 5.4-3    | 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン（2011-2012年度合同研究班報告）                                                               | -                       | - | - | 国内 | 日本循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会、日本人工臓器学会、日本心臓移植研究会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本臨床補助人工心臓研究会 | -  |
| 5.4-4    | 肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）                                                                                      | -                       | - | - | 国内 | 循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）                                          | -  |
| 5.4-5    | 一酸化窒素吸入療法の保険適用拡大に関する要望                                                                                       | -                       | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会                                                                    | -  |
| 5.4-6    | Early postoperative care of patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. | Adatia I. & Beghetti M. | - | - | 外国 | Cardiol Young. 2009; 19(4): 315-9.                                           | -  |
| 5.4-7    | Inhaled nitric oxide use in bidirectional Glenn anastomosis for elevated Glenn pressures                     | Agarwal H. et al.       | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 2006; 81: 1429-35.                                          | -  |

|        |                                                                                                                                        |                                               |   |   |    |                                                  |   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---|---|----|--------------------------------------------------|---|
| 5.4-8  | European reference equations for CO and NO lung transfer.                                                                              | Aguilaniu B. et al.                           | - | - | 外国 | Eur Respir J. 2008; 31(5): 1091-7.               | - |
| 5.4-9  | Inhaled nitric oxide does not influence bleeding time or platelet function in healthy volunteers.                                      | Albert J. et al.                              | - | - | 外国 | Eur J Clin Invest. 1999; 29(11): 953-9.          | - |
| 5.4-10 | Recent progress in heart failure treatment and heart transplantation.                                                                  | Augoustides J. & Riha H.                      | - | - | 外国 | J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009; 23(5): 738-48. | - |
| 5.4-11 | Management of pulmonary arteriovenous malformations after surgery for complex congenital heart disease.                                | Bacha E. et al.                               | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 2000; 119(1): 175-6.   | - |
| 5.4-12 | Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP Test I): the INOP Test Study Group.                                                  | Balzer D. et al.                              | - | - | 外国 | Circulation. 2002; 106(12 Suppl 1): I76-81.      | - |
| 5.4-13 | Inhaled nitric oxide and related therapies.                                                                                            | Barr F. & Macrae D.                           | - | - | 外国 | Pediatr Crit Care Med. 2010; 11(Suppl): S30-6.   | - |
| 5.4-14 | OONO: rebounding from nitric oxide.                                                                                                    | Beckman J.                                    | - | - | 外国 | Circ Res. 2001; 89(4): 295-7.                    | - |
| 5.4-15 | Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients.  | Beghetti M., Habre W., Friedli B. & Berner M. | - | - | 外国 | Br Heart J. 1995; 73(1): 65-8.                   | - |
| 5.4-16 | Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. | Bizzarro M. & Gross I.                        | - | - | 外国 | Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4): CD005055. | - |

|        |                                                                                                                                                                                                                   |                                                |   |   |    |                                                  |   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---|---|----|--------------------------------------------------|---|
| 5.4-17 | Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure.                                                                                                                                   | Bocchi E. et al.                               | - | - | 外国 | Am J Cardiol. 1994; 74(1): 70-2.                 | - |
| 5.4-18 | Endothelium in control.                                                                                                                                                                                           | Borland C.                                     | - | - | 外国 | Br Heart J. 1991; 66(5): 405.                    | - |
| 5.4-19 | Effects of cardiopulmonary bypass and inhaled nitric oxide on platelets in children with congenital heart defects.                                                                                                | Breuer J. et al.                               | - | - | 外国 | Eur J Pediatr. 1998; 157(3): 194-201.            | - |
| 5.4-20 | Residual pulmonary vasoreactivity to inhaled nitric oxide in patients with severe obstructive pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome.                                                                    | Budts W. et al.                                | - | - | 外国 | Heart. 2001; 86(5): 553-8.                       | - |
| 5.4-21 | Negative feedback regulation of endothelial cell function by nitric oxide.                                                                                                                                        | Buga G., Griscavage J., Rogers N. & Ignarro L. | - | - | 外国 | Circ Res. 1993; 73(5): 808-12.                   | - |
| 5.4-22 | Review of inhaled nitric oxide in the paediatric cardiac surgery setting.                                                                                                                                         | Checchia P., Bronicki R. & Goldstein B.        | - | - | 外国 | Pediatr Cardiol. 2012; 33(4): 493-505.           | - |
| 5.4-23 | Neonates with congenital cardiac defects and pulmonary hypertension.                                                                                                                                              | Chang A. & Macrae D.                           | - | - | 外国 | Cardiol Young. 2009; 19 Suppl 1: 4-7.            | - |
| 5.4-24 | The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide.                                                                                                  | Christenson J. et al.                          | - | - | 外国 | Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(5): 1443-9. | - |
| 5.4-25 | Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplant: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. | Costard-Jackle A. & Fowler M.                  | - | - | 外国 | J Am Coll Cardiol. 1992; 19(1): 48-54.           | - |

|        |                                                                                                                                                                                                     |                          |   |   |    |                                                |   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---|---|----|------------------------------------------------|---|
| 5.4-26 | Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension.                                                                                                         | Curran R. et al.         | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 1995; 60(6): 1765-71.         | - |
| 5.4-27 | Initial experience with sildenafil, bosentan, and nitric oxide for pediatric cardiomyopathy patients with elevated pulmonary vascular resistance before and after orthotopic heart transplantation. | Daftari B. et al.        | - | - | 外国 | J Transplant. 2010; 2010: 656984.              | - |
| 5.4-28 | Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study.           | Davidson D. et al.       | - | - | 外国 | Pediatrics. 1998; 101(3 Pt 1): 325-34.         | - |
| 5.4-29 | Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn.                                                                                             | Davidson D. et al.       | - | - | 外国 | Pediatrics. 1999; 104(2 Pt 1): 231-6.          | - |
| 5.4-30 | Abnormalities of coagulation related to the use of inhaled nitric oxide before extracorporeal membrane oxygenation.                                                                                 | de Mol A. et al.         | - | - | 外国 | Pediatr Crit Care Med. 2007; 8(3): 261-3.      | - |
| 5.4-31 | Changes in pericardial surface pressure during pulmonary hypertensive crises after cardiac surgery.                                                                                                 | del Nido P. et al.       | - | - | 外国 | Circulation. 1987; 76(3 Pt 2): III93-6.        | - |
| 5.4-32 | Anesthetic management of children with pulmonary arterial hypertension.                                                                                                                             | Friesen R. & Williams G. | - | - | 外国 | Paediatr Anaesth. 2008; 18(3): 208-16.         | - |
| 5.4-33 | Inhaled nitric oxide in patients with critical pulmonary perfusion after Fontan-type procedures and bidirectional Glenn anastomosis.                                                                | Gamillscheg A. et al.    | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 1997; 113(3): 435-42 | - |
| 5.4-34 | Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations.                                                                                                                            | Germann P. et al.        | - | - | 外国 | Intensive Care Med. 2005; 31(8): 1029-41.      | - |



|        |                                                                                                                                                  |                         |   |   |    |                                                 |   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---|---|----|-------------------------------------------------|---|
| 5.4-35 | Effects of higher oxides of nitrogen on the anaesthetized dog.                                                                                   | Greenbaum R. et al.     | - | - | 外国 | Br J Anaesth. 1967; 39(5): 393-404.             | - |
| 5.4-36 | Inhaled nitric oxide therapy in adults.                                                                                                          | Griffiths M. & Evans T. | - | - | 外国 | N Engl J Med. 2005; 353(25): 2683-95.           | - |
| 5.4-37 | Influence of inhaled nitric oxide on systemic flow and ventricular filling pressure in patients receiving mechanical circulatory assistance.     | Hare J. et al.          | - | - | 外国 | Circulation. 1997; 95(9): 2250-3.               | - |
| 5.4-38 | Treatment of pediatric pulmonary hypertension.                                                                                                   | Hawkins A. & Tulloh R.  | - | - | 外国 | Vasc Health Risk Manag. 2009; 5(2): 509-24.     | - |
| 5.4-39 | Inhaled nitric oxide in cardiac failure: vascular versus ventricular effects.                                                                    | Hayward C. et al.       | - | - | 外国 | J Cardiovasc Pharmacol. 1996; 27(1): 80-5.      | - |
| 5.4-40 | Effect of Inhaled Nitric Oxide on Normal Human Left Ventricular Function.                                                                        | Hayward C. et al.       | - | - | 外国 | J Am Coll Cardiol. 1997; 30(1): 49-56.          | - |
| 5.4-41 | Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children.                                                  | Hopkins R. et al.       | - | - | 外国 | Eur J Cardiothorac Surg. 1991; 5(12): 628-34.   | - |
| 5.4-42 | Acute right ventricular failure after pediatric cardiac transplant: Predictors and long-term outcome in current era of transplantation medicine. | Hoskote A. et al.       | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139(1): 146-53. | - |
| 5.4-43 | Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome.                                                                         | Kaisers U. et al.       | - | - | 外国 | Crit Care Med. 2003; 31(4 Suppl): S337-42.      | - |

|        |                                                                                                                                                          |                                                |   |   |    |                                                    |   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---|---|----|----------------------------------------------------|---|
| 5.4-44 | A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. | Khan T. et al.                                 | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 138(6): 1417-24.   | - |
| 5.4-45 | Delivery of inhaled nitric oxide using the Ohmeda INOvent Delivery System.                                                                               | Kirmse M. et al.                               | - | - | 外国 | Chest. 1998; 113(6): 1650-7.                       | - |
| 5.4-46 | Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of non-cardiac surgery.                                                                  | Lai H. et al.                                  | - | - | 外国 | Br J Anaesth. 2007; 99(2): 184-90.                 | - |
| 5.4-47 | How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery?                                                                             | Lindberg L., Olsson A., Jogi P. & Jonmarker C. | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 123(6): 1155-63.   | - |
| 5.4-48 | Extrapulmonary effects of nitric oxide inhalation therapy: time to consider new dosing regimes?                                                          | Lundberg J. & Weitzberg E.                     | - | - | 外国 | Crit Care. 2008; 12(1): 406.                       | - |
| 5.4-49 | Causes of death after congenital heart surgery.                                                                                                          | Ma M. et al.                                   | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 2007; 83(4): 1438-45.             | - |
| 5.4-50 | Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension.                                                                                           | MacKnight B., Martinez E. & Simon B.           | - | - | 外国 | Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2008; 12(2): 91-6. | - |
| 5.4-51 | Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus.                                                                    | Macrae D. et al.                               | - | - | 外国 | Intensive Care Med. 2004; 30(3): 372-80.           | - |
| 5.4-52 | Effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary circulation in patients with congenital heart disease.                                        | Matsui J. et al.                               | - | - | 国内 | Artif Organs. 1997; 21(1): 17-20.                  | - |

|        |                                                                                                                                                                                                               |                                                  |   |   |    |                                                    |   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---|---|----|----------------------------------------------------|---|
| 5.4-53 | ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association.      | McLaughlin V. et al.                             | - | - | 外国 | J Am Coll Cardiol. 2009; 53(17): 1573-619.         | - |
| 5.4-54 | Effect of nitric oxide gas on platelets during open heart operations.                                                                                                                                         | Mellgren K. et al.                               | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 1998; 65(5): 1335-41.             | - |
| 5.4-55 | Lung surfactant components in bronchoalveolar lavage after inhalation of NO2 as markers of altered surfactant metabolism.                                                                                     | Muller B., Schafer H., Barth P. & von Wichert P. | - | - | 外国 | Lung. 1994; 172(2): 61-72.                         | - |
| 5.4-56 | Nitrogen dioxide production during mechanical ventilation with nitric oxide in adults. Effects of ventilator internal volume, air versus nitrogen dilution, minute ventilation, and inspired oxygen fraction. | Nishimura M. et al.                              | - | - | 外国 | Anesthesiology. 1995; 82(5): 1246-54.              | - |
| 5.4-57 | Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response.                                                         | Onorati F. et al.                                | - | - | 外国 | Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Apr; 37(4): 897-904. | - |
| 5.4-58 | Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension.                                                                                                              | Pepke-Zaba J. et al.                             | - | - | 外国 | Lancet. 1991; 338(8776): 1173-4.                   | - |
| 5.4-59 | Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial.                                                       | Potapov E. et al.                                | - | - | 外国 | J Heart Lung Transplant. 2011; 30(8): 870-8.       | - |
| 5.4-60 | Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure.                                                                                                                                                 | Semigran M. et al.                               | - | - | 外国 | J Am Coll Cardiol. 1994; 24(4): 982-8.             | - |
| 5.4-61 | Perioperative manipulation of the circulation in children with congenital heart disease.                                                                                                                      | Shekerdemian L.                                  | - | - | 外国 | Heart. 2009; 95(15): 1286-96.                      | - |

|        |                                                                                                                                       |                                               |   |   |    |                                                                                  |   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---|---|----|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| 5.4-62 | Successful treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide after right ventricular thrombectomy. | Takaba K et al.                               | - | - | 国内 | The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2004; 52(5): 257-60 | - |
| 5.4-63 | Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension.                                            | Taylor C. et al.                              | - | - | 外国 | Br J Anaesth. 2007; 98(5): 657-61.                                               | - |
| 5.4-64 | Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology.                                                             | Troncy E., Francoeur M. & Blaise G.           | - | - | 外国 | Can J Anaesth. 1997; 44(9): 973-88.                                              | - |
| 5.4-65 | Abnormalities in von Willebrand factor and antithrombin III after cardiopulmonary bypass operations for congenital heart disease.     | Turner-Gomes S. et al.                        | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 1992; 103(1): 87-97.                                   | - |
| 5.4-66 | Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure.                                                           | Van Meurs K. et al.                           | - | - | 外国 | N Engl J Med 2005; 353(1): 13-22.                                                | - |
| 5.4-67 | The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature.                                     | Vohra H., Whistance R., Modi A. & Ohri S.     | - | - | 外国 | Mediators Inflamm. 2009; 707042.                                                 | - |
| 5.4-68 | Nitric oxide inhalation in the treatment of right ventricular dysfunction following left ventricular assist device implantation.      | Wagner F. et al.                              | - | - | 外国 | Circulation. 1997; 96(Suppl II): 291-6.                                          | - |
| 5.4-69 | The toxicology of inhaled nitric oxide.                                                                                               | Weinberger B., Laskin D., Heck D. & Laskin J. | - | - | 外国 | Toxicol Sci. 2001; 59(1): 5-16.                                                  | - |
| 5.4-70 | Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study.                                               | Wennmalm A. et al.                            | - | - | 外国 | Circ Res. 1993; 73(6): 1121-7.                                                   | - |

|        |                                                                                                                               |                                |   |   |    |                                                       |   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---|---|----|-------------------------------------------------------|---|
| 5.4-71 | Inhaled nitric oxide for the postoperative management of Fontan-type operations                                               | Yahagi N. et al.               | - | - | 国内 | Ann Thorac Surg. 1994; 57(5): 1371-2                  | - |
| 5.4-72 | Inhaled nitric oxide for the management of acute right ventricular failure in patients with a left ventricular assist system. | Yahagi N. et al.               | - | - | 国内 | Artificial organs. 1995; 19(6): 557-8.                | - |
| 5.4-73 | Cardiac surgery and inhaled nitric oxide: Indication and Follow-up (2-4 Years)                                                | Yahagi N. et al.               | - | - | 国内 | Artificial Organs. 1998; 22(10): 886-891.             | - |
| 5.4-74 | Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operations                                                                     | Yoshimura N. et al.            | - | - | 国内 | Surg Today. 2005; 35: 31-35.                          | - |
| 5.4-75 | Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers.               | Young J., Sear J. & Valvini E. | - | - | 外国 | Br J Anaesth. 1996; 76(5): 652-6.                     | - |
| 5.4-76 | The spectrum of complications following left ventricular assist device placement.                                             | Yuan N. et al.                 | - | - | 外国 | J Card Surg. 2012, Sep; 27(5): 630-8.                 | - |
| 5.4-77 | Results of surgical treatment of 1,387 infants under 6 months of age with congenital heart disease.                           | Zhang H. et al.                | - | - | 外国 | Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2009; 47(4): 250-4.            | - |
| 5.4-78 | 成人術後肺高血圧症にNO吸入が有効であった1症例                                                                                                      | 赤須晃治ら                          | - | - | 国内 | Japanese Circulation Journal. 2000; 664 Suppl. II 841 | - |
| 5.4-79 | PGE1, Amrinoneの静注で制御できなかった開心術後肺高血圧クリーゼに対するNO吸入療法の効果と適応について                                                                    | 厚美直孝ら                          | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会雑誌. 1996; 12(2): 232                         | - |

|        |                                              |       |   |   |    |                                   |   |
|--------|----------------------------------------------|-------|---|---|----|-----------------------------------|---|
| 5.4-80 | 小児開心術後肺高血圧クリーゼの治療 一酸化窒素吸入療法の適応と効果に関する考察      | 厚美直孝ら | - | - | 国内 | 日本胸部外科学会雑誌. 1996; 44(12): 2123-9  | - |
| 5.4-81 | 術後肺高血圧クリーゼに対しNO吸入療法が有効であった心内膜欠損症の1治験例        | 厚美直孝ら | - | - | 国内 | 胸部外科. 1996; 49(9): 729-32         | - |
| 5.4-82 | 一酸化窒素吸入が著効した重症肺高血圧症をと<br>もなう先天性心疾患の2症例       | 池田恵ら  | - | - | 国内 | ICUとCCU. 1994; 18(12): 1193-7     | - |
| 5.4-83 | 術後一酸化窒素投与を要した高度肺高血圧症を<br>伴う成人心房中隔欠損症         | 今中和人ら | - | - | 国内 | 胸部外科. 1998; 51(5): 403-5          | - |
| 5.4-84 | 先天性心疾患に対する外科治療周術期における<br>一酸化窒素吸入療法に関する研究     | 上村秀樹  | - | - | 国内 | 厚生省循環器病研究委託費による研究報告集 1998         | - |
| 5.4-85 | NO(一酸化窒素)吸入療法からの離脱に難渋した<br>総肺静脈還流異常症の術後肺高血圧症 | 枝長充隆ら | - | - | 国内 | 北海道外科雑誌. 2001; 46(1): 95          | - |
| 5.4-86 | 僧帽弁術後の肺高血圧症に一酸化窒素吸入療法<br>が有効であった一例           | 大橋智ら  | - | - | 国内 | 日本集中治療医学会雑誌. 2011; 18 Suppl. 352  | - |
| 5.4-87 | 先天性心疾患根治術後肺高血圧に対する一酸化<br>窒素(NO)吸入の有効性に関する検討  | 小野隆志ら | - | - | 国内 | 日本小児外科学会雑誌. 1997; 33(3): 521      | - |
| 5.4-88 | 小児開心術後肺高血圧に対する一酸化窒素吸入<br>療法の有効性に関する検討        | 小野隆志ら | - | - | 国内 | 日本心臓血管外科学会雑誌. 1998; 27 Suppl. 198 | - |

|        |                                                       |       |   |   |    |                                                                                  |   |
|--------|-------------------------------------------------------|-------|---|---|----|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| 5.4-89 | 成人心臓血管術後肺高血圧症,呼吸不全に対する一酸化窒素吸入療法の効果                    | 炊江秀幸ら | - | - | 国内 | 日本集中治療医学会雑誌. 2001; 8 Suppl. 240                                                  | - |
| 5.4-90 | 先天性心疾患における手術中の一酸化窒素吸入療法の検討                            | 川端広憲ら | - | - | 国内 | 日本小児麻酔学会誌. 2005; 11: 148-51                                                      | - |
| 5.4-91 | 小児開心術後肺高血圧クリーゼに対するNO吸入療法                              | 清田純ら  | - | - | 国内 | 日本心臓血管外科学会雑誌. 2000; 29 Suppl. 163                                                | - |
| 5.4-92 | 一酸化窒素吸入療法による開心術後肺高血圧症の治療経験                            | 佐藤一範ら | - | - | 国内 | 新潟医学会雑誌. 1996; 110(11): 536                                                      | - |
| 5.4-93 | 成人開心術における周術期重症肺高血圧管理 - プロスタサイクリン、一酸化窒素の使用経験から -       | 佐藤善之ら | - | - | 国内 | 脈管学. 2010; 50 Suppl. S258                                                        | - |
| 5.4-94 | 成人弁疾患症例に対する術後NO吸入療法の検討                                | 庄嶋賢弘ら | - | - | 国内 | The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2003; 51 Suppl. 428 | - |
| 5.4-95 | 肺高血圧を伴う先天性心疾患の術後管理におけるNitric Oxide吸入療法の試み             | 新保秀人ら | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会雑誌. 1994; 10(1): 112                                                    | - |
| 5.4-96 | 手術後肺高血圧クリーゼに対し一酸化窒素吸入療法が著効を示した心房中隔欠損,心室中隔欠損,肺高血圧の1治験例 | 杉本智ら  | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会雑誌. 2000; 16(5): 823                                                    | - |
| 5.4-97 | 肺高血圧を伴う心疾患の術後管理 一酸化窒素吸入療法の臨床経験を含めて                    | 鈴木政夫ら | - | - | 国内 | 日本小児外科学会雑誌. 1997; 33(3)583                                                       | - |

|         |                                                                     |       |   |   |    |                                                       |   |
|---------|---------------------------------------------------------------------|-------|---|---|----|-------------------------------------------------------|---|
| 5.4-98  | 開心術後のPH Crisisに対する一酸化窒素(NO)吸入療法の有効性の検討                              | 高橋昌ら  | - | - | 国内 | 日本小児外科学会雑誌. 1997; 33(3): 583                          | - |
| 5.4-99  | 成人心臓血管外科手術術後の肺高血圧症及び低酸素血症性呼吸不全に対する低濃度一酸化窒素吸入療法の効果                   | 田中馨ら  | - | - | 国内 | 大阪医科大学雑誌. 2003; 62(1): 12-23                          | - |
| 5.4-100 | 長期間の一酸化窒素吸入療法を行った開心術後の重症肺高血圧症の1例                                    | 田中裕之ら | - | - | 国内 | 日本臨床麻酔学会誌. 1995; 15(8): S123                          | - |
| 5.4-101 | 肺高血圧を合併した成人ASD・PAPVC根治術後NO吸入療法,PGE1が著効した1例                          | 戸成邦彦ら | - | - | 国内 | Japanese Circulation Journal. 1999; 62 Suppl. III 905 | - |
| 5.4-102 | 術前・術後管理 一酸化窒素吸入から経口 sildenafil citrateへの移行により人工換気装置から離脱した乳児開心術後肺高血圧 | 中津太郎ら | - | - | 国内 | 胸部外科. 2005; 58(13) 1136-39                            | - |
| 5.4-103 | 開心術後の肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法                                             | 長嶋光樹ら | - | - | 国内 | 日本小児科学会雑誌. 2003; 107(4): 712-713                      | - |
| 5.4-104 | 成人ASD/PAPVC根治術後肺高血圧に一酸化窒素吸入療法,プロスタグランディンE1の併用が有効であった1症例             | 波房諭補ら | - | - | 国内 | 杏林医学会雑誌. 1999; 30(1): 129                             | - |
| 5.4-105 | 開心術後肺高血圧に対するNO吸入効果                                                  | 原修二ら  | - | - | 国内 | 日本心臓血管外科学会雑誌. 1995; 25 Supple. 90                     | - |
| 5.4-106 | 術前・術後管理 高度肺高血圧を合併した僧帽弁閉鎖不全症の1手術例 術後NOの使用経験                          | 濱本浩嗣ら | - | - | 国内 | 胸部外科. 2000; 53(5): 384-6                              | - |



|         |                                         |        |   |   |    |                                                                                  |   |
|---------|-----------------------------------------|--------|---|---|----|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| 5.4-107 | 乳児心臓手術後の肺高血圧クリーゼに一酸化窒素(NO)吸入療法が有効であった1例 | 広岡一信ら  | - | - | 国内 | 茨城県農村医学会雑誌. 1999; 12: 11-13                                                      | - |
| 5.4-108 | 小児開心術後肺高血圧に対する一酸化窒素(NO)吸入療法             | 福田宏嗣ら  | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会雑誌. 1994; 10(1): 112                                                    | - |
| 5.4-109 | 一酸化窒素吸入による先天性心疾患術後の酸素化能の改善              | 福田靖ら   | - | - | 国内 | 日本集中治療医学会雑誌. 2001: 1                                                             | - |
| 5.4-110 | 左室補助人工心臓装着患者に対する一酸化窒素の使用経験              | 福島総一郎ら | - | - | 国内 | 蘇生. 2009; 28(3)186                                                               | - |
| 5.4-111 | 小児開心術後のNO吸入療法                           | 藤井毅郎ら  | - | - | 国内 | 東邦医学会雑誌. 1999 ; 46(5, 6): 367-76                                                 | - |
| 5.4-112 | 体外循環、術後急性期管理の向上を目指して- ANP、低容量NOの導入      | 新保秀人ら  | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会雑誌. 2000; 16(3)349                                                      | - |
| 5.4-113 | 人工心肺離脱時のPH crisisにNO吸入療法が奏効した心室中隔欠損症の1例 | 本田克彦ら  | - | - | 国内 | The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery . 2002; 50 Suppl. 68 | - |
| 5.4-114 | 部分肺静脈還流異常の術後肺高血圧に対してPGI2・NO併用療法を行った乳児例  | 村上卓ら   | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会雑誌. 2001; 17(3): 486                                                    | - |
| 5.4-115 | 開心術後の肺高血圧症に対するNO吸入療法                    | 山本和男ら  | - | - | 国内 | 新潟医学会雑誌. 1996 ; 110(12) 577-83                                                   | - |

|         |                                                                                                                                                                |                    |   |   |    |                                                  |    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---|---|----|--------------------------------------------------|----|
| 5.4-116 | 心室中隔欠損+肺高血圧症の術後PH crisisに対するNO吸入療法の経験                                                                                                                          | 山本和男ら              | - | - | 国内 | 新潟医学会雑誌.<br>1996; 110(7): 299                    | -  |
| 5.4-117 | 先天性心疾患周術期における一酸化窒素(NO)吸入療法                                                                                                                                     | 芳村直樹ら              | - | - | 国内 | 日本小児循環器学会雑誌. 2000; 16(3): 349                    | -  |
| 5.4-118 | 心臓血管術後肺高血圧症,呼吸不全に対するNO吸入の効果                                                                                                                                    | 渡辺泰彦ら              | - | - | 国内 | 日本臨床麻酔学会誌. 1994; 14(8): S139                     | -  |
| 5.4-119 | 成人心臓血管手術患者に対するNO吸入療法の検討                                                                                                                                        | 渡辺泰彦ら              | - | - | 国内 | 日本臨床麻酔学会誌. 1997; 17(3): 181-7                    | -  |
| 5.4-120 | Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease.                         | Bizzarro M. et.al. | - | - | 外国 | Cochrane Database Syst Rev. 2014; 7: CD005055.   | -  |
| 5.4-121 | Successful arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum and congenital diaphragmatic hernia: A case report | Hayano S. et al.   | - | - | 国内 | J Cardiol Cases. 2014; 10: 39-41                 | -  |
| 5.4-122 | Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary by-pass-induced injury                                                                       | Beghetti M. et al. | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 1998; 66(2): 532-4.             | 参考 |
| 5.4-123 | Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects                                                     | Journois D. et al. | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 1994; 107(4): 1129-35. | 参考 |
| 5.4-124 | Very-low-dose inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease                                            | Miller O. et al.   | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 1994; 108(3): 487-94.  | 参考 |

|         |                                                                                                                                                                                     |                      |   |   |    |                                                |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---|---|----|------------------------------------------------|----|
| 5.4-125 | Inhaled nitric oxide in congenital heart disease                                                                                                                                    | Roberts J. et al.    | - | - | 外国 | Circulation. 1993; 87(2): 447-53.              | 参考 |
| 5.4-126 | Nitric oxide, oxygen, and prostacyclin in children with pulmonary hypertension.                                                                                                     | Turanlahti M. et al. | - | - | 外国 | Heart. 1998; 79(2): 169-74.                    | 参考 |
| 5.4-127 | Preoperative and postoperative response to inhaled nitric oxide                                                                                                                     | Turanlahti M. et al. | - | - | 外国 | Scand Cardiovasc J. 2000; 34(1): 46-52.        | 参考 |
| 5.4-128 | Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass                                     | Wessel D. et al.     | - | - | 外国 | Circulation. 1993; 88(5 Pt 1): 2128-38.        | 参考 |
| 5.4-129 | Effect of inhaled nitric oxide on raised pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease                                                                    | Winberg P. et al.    | - | - | 外国 | Br Heart J. 1994; 71(3): 282-6.                | 参考 |
| 5.4-130 | Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension                                                                          | Girard C. et al.     | - | - | 外国 | Anesthesiology. 1992; 77(5): 880-3.            | 参考 |
| 5.4-131 | Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients. | Lepore J. et al.     | - | - | 外国 | J Heart Lung Transplant. 2005; 24(11): 1950-6. | 参考 |
| 5.4-132 | Nitric oxide gives maximal response after coronary artery bypass surgery                                                                                                            | Lindberg L. et al.   | - | - | 外国 | J Cardiothorac Vasc Anesth. 1994; 8(2): 182-7. | 参考 |
| 5.4-133 | Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study.                                                      | Miller O. et al.     | - | - | 外国 | Lancet. 2000; 356(9240): 1464-9.               | 参考 |

|         |                                                                                                                                                             |                    |   |   |    |                                              |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---|---|----|----------------------------------------------|----|
| 5.4-134 | The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. | Russell I. et al.  | - | - | 外国 | Anesth Analg. 1998; 87(1): 46-51.            | 参考 |
| 5.4-135 | Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease.                                                           | Day R. et al.      | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 2000; 69(6): 1907-12        | 参考 |
| 5.4-136 | Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease.                                | Morris K. et al.   | - | - | 外国 | Crit Care Med. 2000; 28(8): 2974-8.          | 参考 |
| 5.4-137 | Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study.                          | Cai J. et al.      | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 2008; 86(3): 882-8          | 参考 |
| 5.4-138 | Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations.                                                               | Goldman A. et al.  | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 1995; 60(2): 300-5          | 参考 |
| 5.4-139 | Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery                             | Kirbas A. et al.   | - | - | 外国 | Cardiol J 2012; 19(4): 387-94.               | 参考 |
| 5.4-140 | Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery       | Loukanov T. et al. | - | - | 外国 | Clin Res Cardiol. 2011; 100(7): 595-602.     | 参考 |
| 5.4-141 | Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery.                                                       | Stocker C. et al.  | - | - | 外国 | Intensive Care Med. 2003; 29(11): 1996-2003. | 参考 |
| 5.4-142 | Inhaled prostacyclin, nitric oxide and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement                                               | Fattouch K. et al. | - | - | 外国 | J Card Surg. 2005; 20(2): 171-6.             | 参考 |

|         |                                                                                                                                                                                       |                         |   |   |    |                                                    |    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---|---|----|----------------------------------------------------|----|
| 5.4-143 | Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study                                 | Fattouch K. et al.      | - | - | 外国 | J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006; 7(2): 119-23. | 参考 |
| 5.4-144 | Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation                                     | Gianetti J. et al.      | - | - | 外国 | J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127(1): 44-50.     | 参考 |
| 5.4-145 | Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery                                                                           | Schmid E. et al.        | - | - | 外国 | Anesth Analg. 1999; 89(5): 1108-15.                | 参考 |
| 5.4-146 | Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: A prospective randomized trial | Winterhalter M. et al.  | - | - | 外国 | J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008; 22(3): 406-13.   | 参考 |
| 5.4-147 | A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patient                                                       | Solina A. et al.        | - | - | 外国 | J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000; 14(1): 12-7.     | 参考 |
| 5.4-148 | Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients                                                                                                                       | Solina A. et al.        | - | - | 外国 | J Clin Anesth. 2001; 13(4): 281-6.                 | 参考 |
| 5.4-149 | Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation                                                                                                           | Ardehali A et al.       | - | - | 外国 | Transplantation. 2001; 72(4): 638-41.              | 参考 |
| 5.4-150 | Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance                                                                     | Kieler-Jensen N. et al. | - | - | 外国 | J Heart Lung Transplant. 1994; 13(3): 366-75.      | 参考 |
| 5.4-151 | Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E(1) during heart transplantation                                                                  | Rajek A. et al.         | - | - | 外国 | Anesth Analg. 2000; 90(3): 523-30.                 | 参考 |

|         |                                                                                                             |                        |   |   |    |                                              |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---|---|----|----------------------------------------------|----|
| 5.4-152 | Nitric oxide versus prostaglandin E1 for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates | Radovancevic B. et al. | - | - | 外国 | J Heart Lung Transplant. 2005; 24(6): 690-5. | 参考 |
| 5.4-153 | Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension.      | Argenziano M. et al.   | - | - | 外国 | Ann Thorac Surg. 1998; 65(2): 340-5.         | 参考 |