

再審査報告書

令和2年2月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アイノフロー吸入用 800 ppm
有効成分名	一酸化窒素
申請者名	外国製造医薬品等特例承認取得者：Mallinckrodt Manufacturing LLC 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
承認の 効能・効果	1. 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善 2. 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善
承認の 用法・用量	1. 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善 <ul style="list-style-type: none"> • <u>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。</u> <u>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。</u> • <u>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。</u> • <u>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。</u> 2. 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善 <ul style="list-style-type: none"> • 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。
承認年月日	1. 平成20年7月16日 2. 平成27年8月24日（効能追加）
再審査期間	1. 10年 2. 10年
承認条件	(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (2) 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。
備 考	「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」の承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成29年2月20日付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アイノフロー吸入用 800 ppm（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤が希少疾病用医薬品であり、承認前の国内臨床試験時の症例収集が困難であったことから、日常診療における使用実態下において、医薬品を有効かつ安全に使用するため、有効性及び安全性等の情報の検出又は確認を行う。
調査方法	全例調査方式
対象患者	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者。 なお、本剤は承認時に承認条件として全例調査を義務付けられているため、上記対象以外に本剤を使用された場合も本調査の対象とする。
実施期間	平成 22 年 1 月 ^{**} ～平成 29 年 2 月
目標症例数	1,200 症例 ^{**}
観察期間	本剤の投与開始前（-1 日）から、投与終了又は中止までとし、定点観察は投与開始から最長 336 時間とする。 （本剤を延命治療等のために継続使用する場合、336 時間を超える観察・検査は記載の対象外とする。）
実施施設数	204 施設
収集症例数	1,441 例
安全性解析対象症例数	1,441 例
有効性解析対象症例数	1,068 例 ^{***}
備考	^{**} 平成 21 年 12 月に保険適用となったことを受けて本調査を開始した。当初、再審査期間を通じた全例調査であったが、平成 24 年 5 月に目標症例数を 1,200 症例とした全例調査に変更した。 ^{***} 安全性解析対象症例から 373 例（適応外使用症例 41 例、生後 28 日を超過して投与開始した症例 115 例、前治療に工業用一酸化窒素ガスを使用した症例 13 例及び本剤の投与中止理由が「死亡」であった症例 258 例；除外理由の重複あり）を除外した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

安全性解析対象 1,441 例のうち、63 例に 84 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 4.4%（63/1,441 例）であった。主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 2 のとおりであった。承認時までの臨床試験（新生児を対象とした国内外の 3 試験）における副作用発現割合 36.2%（85/235 例）に比べて高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
肝胆道系障害	2	(0.1)
高ビリルビン血症	2	(0.1)
血液およびリンパ系障害	21	(1.5)
メトヘモグロビン血症	17	(1.2)
白血球増加症	3	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(1.4)
気胸	4	(0.3)
低酸素症	3	(0.2)
肺出血	9	(0.6)
無気肺	2	(0.1)
心臓障害	3	(0.2)
徐脈	2	(0.1)
神経系障害	19	(1.3)
脳室内出血	12	(0.8)
脳出血	6	(0.4)
代謝および栄養障害	4	(0.3)
高血糖	2	(0.1)
臨床検査	7	(0.5)
血小板数減少	4	(0.3)

MedDRA/J version 17.1

安全性解析対象症例のうち、在胎期間 34 週未満の症例における副作用発現割合は 6.2% (36/579 例) であり、在胎期間 34 週以上の症例における副作用発現割合 3.0% (25/839 例) と比べて高かった。また、在胎期間 34 週未満の患者においては、全副作用に占める重篤な副作用の割合が 73.1% (38/52 件) であり、在胎期間 34 週以上の患者における全副作用に占める重篤な副作用の割合 (20.0% (6/30 件)) と比べて高かった。発現した副作用の内容も考慮し、在胎期間 34 週未満の患者では、在胎期間 34 週以上の患者と比較して、重篤な脳室内出血及び肺出血の発現が多くみられたことを情報提供する必要があると考え、添付文書を改訂するとともに医療従事者に安全性情報を情報提供資材として配布した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 68 例 69 件、予測できない重篤な副作用は 9 例 9 件、予測できない非重篤な副作用は 2 例 3 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は表 3 のとおりであり、このうち今回の再審査対象の効能・効果での使用によるものは動脈管開存症 1 例 1 件のみであった。動脈管開存症及びその他の副作用に関して、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 3 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	11	12	9	9	2	3

先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	1	1	0	0
動脈管開存症	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	9	9	8	8	1	1
腎不全	1	1	1	1	0	0
急性腎障害	7	7	7	7	0	0
乏尿	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2	0	0	1	2
気管支出血	1	2	0	0	1	2

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性の主要評価項目に酸素化指数（Oxygenation index (cmH₂O/mmHg)、以下、「OI」）を設定し、有効性の総合評価判定は、本剤投与開始から投与終了（又は中止後）までの期間を通した、OIの変動及び推移、経皮動脈血酸素飽和度（SpO₂）の変動及び推移、心エコー検査による血行動態評価（動脈管又は卵円孔でのシャントの有無及び方向、シャント以外の異常、測定していた場合は圧較差）及び全身血圧（収縮期血圧）の検査・観察項目の結果から、調査担当医師により「有効」又は「無効」で評価された。

有効性解析対象における有効率（総合評価「有効」であった症例の割合）は、95.5%（1,020/1,068例）であった。また、OIの本剤吸入開始前（22.5±19.1 cmH₂O/mmHg：平均値±標準偏差、以下同様）からの変化量は、開始1時間後で-9.6±17.0 cmH₂O/mmHg、開始24時間後で-13.1±18.1 cmH₂O/mmHgであり、承認時までの国内臨床試験でのOIの推移（吸入開始前：35.5±35.6 cmH₂O/mmHg、開始1時間後：-19.7±27.9 cmH₂O/mmHg、開始24時間後：-27.2±33.0 cmH₂O/mmHg）と同じく酸素化の改善が認められた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、出荷停止等の措置は実施していないが、回収は2回（回収着手は平成22年8月及び平成30年7月）実施した。外国製造所の作業者が、それぞれ作業工程の不具合を見落とししたこと、及び有効期限を誤って入力したことによるものであり、いずれも外国製造医薬品等特例承認取得者であるMallinckrodt Manufacturing LLC社で是正・予防措置を講じた。平成22年の回収については、その後、同様の事象は再発しておらず、適切な措置が講じられたと考える。平成30年の回収については、同年12月までに対応を完了しており、以降、同様の事象は再発していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件（平成21年10月）で、吸入用一酸化窒素の米国添付文書に心不全に関する注意喚起が追記されたとの報告であった。情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。なお、再審査期間中に機構に報告した研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対

応の必要はないと判断した。

以上