

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児循環器学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	一酸化窒素
	販売名	アイノフロー®吸入 800ppm
	会社名	エア・ウォーター社
	国内関連学会	日本心臓血管外科学会 日本新生児未熟児学会 (選定理由) 心臓病学会も要望している。新生児未熟児学会が関与した胎児循環遺残では既に適応になっている。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	成人、新生児、乳児、幼児、小児 (小児の年齢は0-17歳) の心臓手術の周術期及び術後の肺動脈圧を低下させ、右心室機能を改善させ、肺の酸素化を改善する目的で使用する
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	0~17歳 (小児) ・本剤は吸入濃度 10ppm で吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、20ppm まで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>先天性心疾患に合併する肺高血圧症は、肺動脈の動脈硬化をきたす。肺高血圧を合併した先天性心疾患の術後に、肺高血圧クリーゼを起こし、心肺停止になる危険性が高い。また、グレン術後、フォンタン術後で肺高血圧になると、循環が破綻し、心配停止となるため、グレン術、フォンタン術の take down を行わざるをなくなり、その時の死亡危険性は高くなる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>先天性心疾患に合併する肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法は、投与方法、その効果は確実性と即効性に優れている。その理由は、気道内に吸入された一酸化窒素は、直接、肺血管壁平滑筋細胞に選択的に浸透し、cGMPを増加させて平滑筋細胞内カルシウムイオン濃度を低下させて、血管平滑筋を弛緩させる。そのため、確実に、かつ、即効的に効果を表す。かつ、一酸化窒素はヘモグロビンと接触すると急激に不活化されるため、全身性に、その影響が出現することなく、肺血管壁平滑筋細胞への特異性に優れるため、より確実で、安全と言える。重症化して、人工呼吸管理となり、経口投与による薬物治療が不可能な状態の患者では、その即効性と管理の容易さから、これに代わる治療法はないのが現状である。また、肺高血圧クリーゼを来した場合の急性効果に優れるとともに、全身血管にほとんど影響しないため、低血圧の心配なく、重症患者に使用できることも、他に肺動脈拡張作用のある薬剤と比べても、特異的な薬剤である。</p>	
<p>備考</p>		

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	INOmax 400/800ppm mol/mol inhalation gas (INO Therapeutics AB,Sweden)
		効能・効果	成人、新生児、乳児、幼児、小児 (小児の年齢は 0-17 歳) の心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療の一環として承認。肺動脈圧を低下させ、右室機能を改善させ、肺の酸素化を改善する目的で使用される。
		用法・用量	新生児、乳児、幼児、小児 (小児の年齢は 0-17 歳) に対する用法容量投与濃度 10ppm で吸入を開始し、この濃度で十分な効果が得られない場合、20ppm まで濃度をあげることが出来る。離脱は 5ppm で改善状態が維持できること
備考		文献 1 に EU 承認を示す文献を提示する WC500032780-1, WC500032784	
独国	販売名 (企業名)	INOmax 400/800ppm mol/mol inhalation gas (INO Therapeutics AB)	
	効能・効果	新生児、乳児、幼児、小児 (小児の年齢は 0-17 歳) の心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療の一環として承認。肺動脈圧を低下させ、右室機能を改善させ、肺の酸素化を改善する目的で使用される。	
	用法・用量	新生児、乳児、幼児、小児 (小児の年齢は 0-17 歳) に対する用法容量投与濃度 10ppm で吸入を開始し、この濃度で十分な効果が得られない場合、20ppm まで濃度をあげることが出来る。離脱は 5ppm で改善状態が維持できること。	

		備考	文献 1 に EU 承認を示す文献を提示する WC500032780-1, WC500032784	
	仏国	販売名 (企業名)	INOMax 400/800ppm mol/mol inhalation gas (INO Therapeutics AB)	
		効能・効果	新生児、乳児、幼児、小児 (小児の年齢は 0-17 歳) の心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療の一環として承認。肺動脈圧を低下させ、右室機能を改善させ、肺の酸素化を改善する目的で使用する。	
		用法・用量	新生児、乳児、幼児、小児 (小児の年齢は 0-17 歳) に対する用法容量投与濃度 10ppm で吸入を開始し、この濃度で十分な効果が得られない場合、20ppm まで濃度をあげることが出来る。離脱は 5ppm で改善状態が維持できること。	
		備考	文献 1 に EU 承認を示す文献を提示する WC500032780-1,WC500032784	
	加国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
			欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)			
	ガイドライン の根拠論文			

		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国	ガイドライ ン名		
	効能・効果 (または効 能・効果に関連		

		のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMed のデータベースで[nitric oxide] and [pulmonary hypertension] and [congenital heart disease]で検索した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. Lancet. 2000;356(9240):1464-1469 ²⁾

年齢中央値3歳である124人(男児:64、女児:60)を対象とした。疾患は、肺高血圧、肺血流増加の重症心室中隔欠損症が76%であった。低容量のNO吸入群が63人、対照群が61人だった。対照群に比し、NO群では肺高血圧クリーゼが明らかに少なく、かつ、気管チューブ挿入期間も短かった。副作用はなかった。肺高血圧の危険度の高い乳児では、心臓手術後のルーチンのNO吸入は高血圧クリーゼの危険性を小さくし、術後入院期間を短縮する。

- 2) Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):882-8883³⁾

対象は、中心静脈圧(Fontan循環では肺動脈圧と同じくなる)が高いか、肺血管抵抗が大きいFontan術後患者。ミルリノン単独群(15人)、NO吸入(<20ppm)単独群(15人)、NO吸入+ミルリノン併用群(16人)で検討した。最も肺血管抵抗が低下したのはNO吸入+ミルリノン併用群であった。また、最もFontan術後の酸素化がよかったのもNO吸入+ミルリノン併用群だった。副作用はなかった。

- 3) 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):46-51⁴⁾

これは、Controlled, randomized, double-blind studyである。術前の平均肺動脈圧が平均大動脈圧の50%以上の先天性心疾患術後患者(全員で40人)を対象とした。心臓手術の中で、肺高血圧の低下の効果は、人工心肺を使用した肺高血圧群で最も大きく、有意に、NOは肺動脈圧を低下させた。

- 4) Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2974-2978⁵⁾

先天性心疾患術後患者で、NO吸入と過換気療法とで、術後肺高血圧に対する効果の検討をrandomized-controlled、cross-overで行った。対象は、平均肺動脈圧>25mmHgで両心室修復を行った12人である。30分間NO吸入し、その後の30分間でwash outし、その後に30分間過換気(PaCO₂が平均43.7~32.3mmHgへ低下)を行う。NO吸入と過換気の送付で肺動脈圧、肺血管抵抗を有意に低下させた。過換気では肺血管抵抗だけでなく体血管抵抗、心拍出量も下げるため、肺血管に洗濯的に作用するNO吸入が過換気より有効は治療法である。

- 5) Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(6):1907-1912⁶⁾

先天性心疾患術後の収縮期の肺動脈圧が大動脈圧の50%以上であった

患者を対象とした。20ppm の NO 吸入を施行した 20 例、従来の方法を施行した対照群 20 例で検討した。NO 吸入は肺循環血行動態を有意に改善したり、ガス交換を改善しあったというデータは得られなかった。

<日本における臨床試験等>

- 1) Effect of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary circulation in patients with congenital heart disease. *Artif Organs*. 1997;21(1):17-20 ⁷⁾

心臓術後も肺高血圧を残存したか、術後肺高血圧クライゼを起こした 2 人の患者で検討した。10ppm の NO 吸入と 1 つの肺血管拡張剤を投与している。15 人の患者で NO 吸入後に肺高血圧は改善し、V/Q 比も改善した。先天性心疾患の術後の肺高血圧の改善、肺高血圧クライゼ予防に効果がある。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19(4):CD005055 ⁸⁾

4 つの randomized trial を合わせると肺高血圧クライゼ、平均肺動脈圧などの値では、対照群に比し、吸入 NO 療法が有意に効果あるとはいえない。ただ、死亡率の低下、ECMO 施行率の低下には貢献するまた、生後 3 ヶ月以内の乳児では平均肺動脈圧の有意に低下させるとは言えそうだが、N が 23 人のみのデータである。結局、対照が雑多な病態であったり、方法論の質が不安であったり、バイアスがあったり、サンプルサイズが小さかったりと、信用性の高い結論を得るに至っていない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 7th ed. HD. Allen et al eds. P443-444 ⁹⁾

肺高血圧は、乳児の ECMO 施行の原因として大きい。NO 吸入療法は肺高血圧の乳児では明らかに、異常な肺血管病態を改善させる。いくつかの大規模なランダム試験では、死亡率の低下、ECMO 施行率の低下には貢献するとある。吸入 NO 療法の典型的な適応は、肺高血圧を合併する呼吸不全状態(oxygenation index>20 ~25)である。20ppm の吸入から開始する。

- 2) Handbook of Pediatric Cardiovascular Drugs. Springer. R Munoz et al. eds. P231-235 ¹⁰⁾

静脈投与による肺血管拡張剤より、副作用なく、肺動脈血圧の低下させることができる。反応性のある肺高希有圧の治療目的で使用される。人工心肺使用などで肺血管床が障害された肺高血圧には良く効くため、支持療法として用いられる。ほとんどは 20ppm 以下で効果を得る事が多い。至適濃度は 10ppm 前後である。

<日本における教科書等>

1) 岡山大小児 ICU マニュアル (<http://www.kpu-m.ac.jp/k/picu/>)¹¹⁾

肺高血圧クライシス、PPHN や、換気血流不均等による低酸素血症に適応。5～20ppm で使用。回路内 NO 濃度、NO₂ モニタリングを行う

2)

011

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2010(29(8):916-948(P918 に記載)¹²⁾

移植術前後の右室機能不全に対する一般的な治療で改善のない場合に、NO 吸入又はプロスタノイドを使用する (evidence level:C)

<日本におけるガイドライン等>

1) 肺高血圧症治療ガイドライン (2006 年改訂版). 日本循環器病学会. P23.¹³⁾

先天性心疾患に伴う肺高血圧症の心不全増悪期の治療 (機能分類 III～IV) には一酸化窒素吸入 5～20ppm+酸素吸入を行う (表 1 9) (Class II a, Level C)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 一酸化窒素吸入療法の実態—全国アンケート調査. Medical Gases. 2003;5(1):61-64¹⁴⁾

新生児 NO 吸入療法研究会、また、小児循環器学会所属医師が複数いる施設を対象にアンケート調査を行った。対象期間はアンケート調査時期以前の 5 年の間として。回答施設は 68 施設(17.8%)であった。NO 吸入療法を施行された疾患のうち、先天性心疾患は 34 例であった。

2) Fontan 手術麻酔における一酸化窒素吸入療法の適応. Cardiovascular Anesthesia. 2006;19(1):53-57¹⁵⁾

Fontan 手術施行中、mPAP.18mmHg 以上を NO 吸入適応とした。Retrospective study。12 例中、5 例で NO 吸入を施行した。NO 吸入群では、非吸入群に比し、術前の Rp 値は有意に高く、PAI は有意に低かつ

た。

- 3) 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. 日小児麻酔会誌. 2005;11:148-151¹⁶⁾

1995年1月から2004年4月までに三重大学医学部附属 病院にて小児先天性心疾患に対して手術を受けた543例のうち、麻酔中に一酸化窒素(NO)吸入療法を行った92例(16.9%)について麻酔記録をもとに検討した。グレン、フォンダン型手術では49例中26例(53.1%)にNO吸入が行われていた。投与開始時期は術前からの投与が5例、人工心肺離脱前が52例、離脱後あるいは人工心肺を使用しない手術での投与が35例であった。吸入濃度は、85症例では5から40ppmの範囲で投与され、NO投与期間は 200 ± 154 分(mean±S.D.)、42例では術後も投与を続けた。SpO₂の投与1時間後と、PaO₂の15分後、1時間後では有意に上昇していた。心拍数、血圧、CVP、左房圧、PETCO₂、PaCO₂には有意差を認めなかった。NOは安全に使用できる選択的な肺血管拡張薬として使用されている。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

一酸化窒素(NO)吸入は、肺血管に選択的に作用する血管拡張作用を有し、体血管拡張作用がないため体血圧低下を起さない点が、他の肺血管拡張剤と異なる。

要望する効能・効果は、提示したEUの認可適応と同様に、新生児、乳児、幼児、小児(小児の年齢は0-17歳)の心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧を改善させ、その結果、右室機能を改善させ、肺での酸素化改善である。

<要望用法・用量について>

人工呼吸器回路の吸気側に専用のNOガス(800ppm濃度に設定)供給システムを装着する。投与濃度は10ppmで吸入を開始し、この濃度で十分な効果が得られない場合、20ppmまで濃度をあげることが出来る。離脱は5ppmで改善状態が維持できることとする。

<臨床的位置づけについて>

血管作動薬に、ミルリノンなどPDE III阻害薬を加えても、肺動脈が高く、心機能の悪化がある場合に使用する。(ガイドラインの文献)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

新生児胎児循環遺残(PPHN)での小児適応が、日本に存在するので、今回は、適応拡大の申請になる。そのため、用法・用量はPPHNに準ずることで十分なため、肺高血圧に対する有効性と安全性が確認することが目標となる。尚、希少疾病なため、症例数は多く集めることは不可能である。対照なしのone arm(第3相)

で EU のデータを外挿するデータパッケージ構築を提案する

5. 備考

<その他>

EU での承認を示す文書を文献 1 として提示する。

6. 参考文献一覧

- 1)-1, INOmax. EPAR summary for the public. European Medicines Agency. Update in 03-2011
- 1)-2, Annex1 Summary of product characteristics. European Medicines Agency. Update in 03-2011
- 2) Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. OI Miller, SF Tang, A Keeth et al. Lancet. 2000;356(9240):1464-1469
- 3) Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. J Cai, Z Su, Z Shi et al. Ann Thorac Surg. 2008;86(3):882-888.
- 4) The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. IAM Russel, MS Zwass, JR Fineman et al. Anesth Analg 1998;87(1):46-51
- 5) Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. K Morris, M Beghetti, A Petros et al. Crit Care Med. 2000;28(8):2974-2978.
- 6) Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. RW day, JA Hawkins, EC Edwin et al. Ann Thorac Surg. 2000;69(6):1907-1912.
- 7) Effect of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary circulation in patients with congenital heart disease. J Matsui, N Yahagi, K Kumon et al. Artif Organs. 1997;21(1):17-20
- 8) Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension infants and children with congenital heart disease. MM. Bizzarro, I Gross. Cochrane Database Syst Rev. 2005;19(4):CD005055
- 9) Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 7th ed. LWW. Publisher.HD. Allen et al eds. P443-444
- 1 0) Handbook of Pediatric Cardiovascular Drugs. Springer. R Munoz et al. eds. P231-235
- 1 1) 岡山大小児 ICU マニュアル (<http://www.kpu-m.ac.jp/k/picu/>).
- 1 2) The International Society of Heart and Lung Transplantation

Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29(8):916-948

- 1 3) 肺高血圧症治療ガイドライン (2006年改訂版). 日本循環器病学会.
- 1 4) 一酸化窒素吸入療法の実態—全国アンケート調査. 川名信、山陰道明、並木昭義. *Medical Gases*. 2003;5(1):61-64.
- 1 5) Fontan手術麻酔における一酸化窒素吸入療法の適応. 門崎衛、星 有己枝、大河春生他. *Cardiovascular Anesthesia*. 2006;19(1):53-57.
- 1 6) 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、天野 誉、藤井 文他. *日小児麻酔会誌*. 2005;11:148-151